



БГМУ



**в авангарде медицинской
науки и практики**

Выпуск 11

**Минск
2021**

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет»

БГМУ

в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник
научных трудов

Выпуск 11

Основан в 2011 году

*Под редакцией
доктора медицинских наук, профессора С. П. Рубниковича,
кандидата медицинских наук, доцента В. А. Филонюка*

Минск
2021

БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. — Минск : ИВЦ Минфина, 2021. — Вып. 11. — 573 с. : табл., ил.

Представлены научные достижения БГМУ, других государственных медицинских, фармацевтических организаций Республики Беларусь в медицинской, биологической, фармацевтической отраслях науки: внутренние и инфекционные болезни, эпидемиология и гигиена, кардиология, акушерство и гинекология, психиатрия, неврология и нейрохирургия, общая патология, хирургия, онкология, педиатрия, стоматология, травматология и ортопедия, военная медицина, фармация и фармацевтика, медицинское и фармацевтическое образование.

Публикуемые результаты научных исследований будут интересны и полезны для преподавателей, аспирантов, студентов, широкого круга специалистов, работающих в областях теоретической и практической медицины, фармации.

Сборник включен в перечень научных изданий, утвержденных приказом Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь, для опубликования результатов диссертационных исследований (медицинские науки).

Редколлегия:

главный редактор – доктор медицинских наук, профессор *С. П. Рубникович*;
заместитель главного редактора – кандидат медицинских наук, доцент *В. А. Филонюк*;
секретарь редколлегии – кандидат технических наук *Г. А. Жалейко*

Члены редколлегии:

доктор фармацевтических наук, профессор *Г. Н. Бузук*; член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Ф. И. Висмонт*; кандидат фармацевтических наук, доцент *Н. С. Голяк*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. И. Гудкова*; доктор биологических наук, профессор *Н. С. Гурина*; доктор фармацевтических наук, профессор *А. И. Жебентяев*; доктор медицинских наук, профессор *Г. В. Илюкевич*; доктор медицинских наук, профессор *С. Л. Кабак*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. А. Канашкова*; доктор медицинских наук, профессор *И. А. Карпов*; доктор медицинских наук, профессор *О. П. Кезля*; доктор медицинских наук, профессор *Г. Г. Кондратенко*; доктор медицинских наук, профессор *В. Л. Красильникова*; доктор медицинских наук, профессор *Т. М. Литвинова*; доктор медицинских наук, профессор *Н. П. Митьковская*; доктор медицинских наук, профессор *С. И. Михалевич*; доктор медицинских наук, профессор *Т. В. Мохорт*; доктор медицинских наук, профессор *С. А. Наумович*; доктор медицинских наук, профессор *Д. М. Ниткин*; доктор медицинских наук, профессор *Л. Г. Петрова*; доктор медицинских наук, профессор *В. В. Пономарев*; доктор медицинских наук, доцент *М. М. Скугаревская*; доктор медицинских наук, профессор *А. В. Строцкий*; кандидат биологических наук, доцент *В. В. Хрусталева*; доктор медицинских наук, профессор *В. Я. Хрыщанович*

Рецензенты:

член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Ф. И. Висмонт*; член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Е. И. Барановская*; доктор медицинских наук, доцент *А. В. Борисов*; доктор медицинских наук, профессор *С. Л. Кабак*; доктор медицинских наук, профессор *И. А. Карпов*; доктор медицинских наук, профессор *О. П. Кезля*; доктор медицинских наук, профессор *А. С. Ластовка*; доктор медицинских наук, профессор *Т. В. Мохорт*; доктор медицинских наук, профессор *В. А. Переверзев*; доктор медицинских наук, профессор *М. П. Потанин*; доктор медицинских наук, доцент *А. С. Портянко*; доктор медицинских наук, профессор *А. В. Прохоров*; доктор медицинских наук, профессор *О. Н. Романова*; доктор медицинских наук, профессор *С. П. Рубникович*; доктор медицинских наук, профессор *В. В. Руденок*; доктор медицинских наук, профессор *Э. В. Руденко*; доктор медицинских наук, доцент *Э. К. Сидорович*; доктор медицинских наук, профессор *Н. Ф. Сорока*; доктор медицинских наук, профессор *Е. Л. Трисветова*; доктор медицинских наук, профессор *В. П. Царев*; доктор медицинских наук, профессор *В. Я. Хрыщанович*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. Г. Адамович*; кандидат медицинских наук, доцент *В. П. Антипенко*; кандидат медицинских наук, доцент *В. В. Барьяш*; кандидат фармацевтических наук, доцент *С. Н. Борисевич*; кандидат медицинских наук, доцент *А. А. Боровский*; кандидат медицинских наук, доцент *Л. Н. Васильева*; кандидат медицинских наук, доцент *А. В. Волчек*; кандидат медицинских наук, доцент *И. А. Гаврилова*; кандидат медицинских наук, доцент *Л. Н. Гавриленко*; кандидат медицинских наук, доцент *Н. К. Григорьева*; кандидат фармацевтических наук, доцент *Н. С. Голяк*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. И. Гудкова*; кандидат технических наук, старший научный сотрудник *Г. А. Жалейко*; кандидат медицинских наук, доцент *И. М. Змачинская*; кандидат медицинских наук, доцент *И. А. Казыро*; кандидат химических наук, доцент *Н. Н. Ковганко*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. Л. Колб*; кандидат химических наук, доцент *О. Ф. Краецкая*; кандидат химических наук, доцент *Ф. Ф. Лахвич*; ассистент *А. Г. Михно*; кандидат медицинских наук, доцент *А. П. Музыченко*; кандидат медицинских наук *К. И. Павлов*; кандидат медицинских наук, доцент *О. М. Павлов*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. П. Павлович*; кандидат медицинских наук, доцент *А. А. Петрук*; кандидат медицинских наук, доцент *В. А. Прилуцкая*; кандидат медицинских наук, доцент *М. В. Ракевич*; кандидат медицинских наук, доцент *В. М. Савицкая*; кандидат медицинских наук, доцент *И. П. Семенов*; кандидат медицинских наук, доцент *Г. А. Скороход*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. В. Статкевич*; кандидат медицинских наук, доцент *С. И. Сычик*; кандидат медицинских наук, доцент *О. А. Тарасенко*; кандидат медицинских наук, доцент *А. К. Тушина*; кандидат медицинских наук, доцент *В. А. Филонюк*; кандидат химических наук, доцент *Г. П. Фондо*; кандидат биологических наук, доцент *В. В. Хрусталева*; кандидат медицинских наук, доцент *С. Н. Царева*; кандидат медицинских наук, доцент *А. В. Шамкалович*; кандидат медицинских наук, доцент *М. Н. Шелетько*

Ответственные за выпуск – *В. А. Филонюк, Е. И. Гудкова*

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF BELARUS
BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Advances in medicine
and medical sciences: collection
of Belarusian
state medical university

Peer-reviewed annual collection
of scientific papers

Issue 11

Published since 2011

Edited by
MD, DSc., prof. S. P. Rubnikovich,
Ph.D., Associate prof. V. Filanyuk

Minsk
2021

Editorial board:

Chief editor – *S. P. Rubnikovich*, MD, DSc., prof.
Deputy chief editor – *V. Filanyuk*, Ph.D., Associate prof.
Secretary of the editorial board – *G. A. Zhaleika*, Ph.D.

Members of the editorial board:

G. N. Buzuk, MD, DSc., prof.; *F. I. Wismont*, Corresponding Member NAS of Belarus, MD, DSc., prof.;
N. S. Golyak, Ph.D., Associate prof.; *E. I. Gudkova*, Ph.D., Associate prof.; *N. S. Gurina*, DSc., prof.;
A. I. Zhebentyev, MD, DSc., prof.; *G. V. Ilyukevich*, MD, DSc., prof.; *S. L. Kabak*, MD, DSc., prof.;
T. A. Kanashkova, Ph.D., Associate prof.; *I. A. Karpov*, MD, DSc., prof.; *O. P. Kezlya*, MD, DSc., prof.;
G. G. Kondratenko, MD, DSc., prof.; *V. L. Krasilnikova*, MD, DSc., prof.; *T. M. Litvinova*, MD, DSc., prof.;
N. P. Mitkovskaya, MD, DSc., prof.; *S. I. Mikhalevich*, MD, DSc., prof.; *T. V. Mohort*, MD, DSc., prof.;
S. A. Naumovich, MD, DSc., prof.; *D. M. Nitkin*, MD, DSc., prof.; *L. G. Petrova*, MD, DSc., prof.;
V. V. Ponomarev, MD, DSc., prof.; *M. M. Skugarevskaya*, MD, DSc., Associate prof.;
A. V. Strotsky, MD, DSc., prof.; *V. V. Khrustalev*, Ph.D., Associate prof.; *V. Ya. Khryshchanovich*, MD, DSc., prof.

Responsible for the issue – *V. Filanyuk*, *E. I. Gudkova*

Advances in medicine and medical sciences is a peer-reviewed, international, scientific collection that publishes full-length articles in the field of medical sciences: internal and infectious diseases, epidemiology and hygiene, cardiology, obstetrics and gynecology, psychiatry, neurology and neurosurgery, general pathology, surgery, oncology, pediatrics, dentistry, traumatology and orthopedics, pharmacology, pharmacy and pharmaceutical sciences, military medicine, didactics of medical and life science disciplines.

Collection presents the results of fundamental and applied researches contributing significantly to a variety of medical sciences and applied medicine and will be interesting to academics and students.

Peer-reviewed journal welcomes original research articles on current advances in life sciences, preclinical and clinical medicine, and related disciplines.

Collection is included in the list of scientific journals approved by order of the Higher Attestation Service of the Republic of Belarus for the publication of the results of scientific researches in the field of medical sciences.



1921-2021

**Белорусский
государственный
медицинский
университет**

Уважаемые коллеги!

XXI век ознаменован глубоким пониманием ответственности за сохранение и укрепление здоровья нации, поиском новых эффективных технологий в области здравоохранения. Безраздельная работа медицинской науки и практического здравоохранения определяет успех в решении медико-социальных и эколого-гигиенических проблем, стоящих перед обществом.

Мы с глубоким уважением относимся к нашему прошлому, ценим настоящее и прилагаем максимум усилий для создания нашего будущего.

В основе современной медицины и фармации лежат знания, полученные в рамках исследований по биологическим, химическим, физическим и многим другим наукам. С каждым годом они все более и более обретают новые возможности восстановления и сохранения здоровья человека, продления активного долголетия.



С. П. Рубникович

Ректор учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»
доктор медицинских наук,
профессор



История развития учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» теснейшим образом связана со становлением научно-технической политики в области медицинской науки и инновационной сферы Беларуси. Университет, основываясь на 100-летнем опыте своей работы, успешно готовит врачей и провизоров, научных работников высшей квалификации в области здравоохранения, является ведущим медицинским вузом страны.

Мы искренне рады, что университет, издавая настоящий сборник, предоставляет ученым и практикам площадку для обмена опытом и результатами научной и научно-технической деятельности, уверены: их обсуждение помогает консолидировать усилия, находить решения насущных проблем медицины и фармации.

Состав авторов научных статей в нынешнем, юбилейном для университета, году чрезвычайно широк. Руководители, преподаватели, научные сотрудники и врачи-специалисты медицинских учреждений образования, республиканских научно-практических центров, организаций здравоохранения, представители академической научной сферы отразили в своих статьях вопросы развития онкологии, кардиологии, педиатрии, хирургии, анестезиологии и реаниматологии, стоматологии, офтальмологии, фармакологии, организации системы здравоохранения, профилактической медицины.

Мы желаем Вам, уважаемые авторы и читатели, плодотворно решать поставленные задачи поступательного развития отечественного здравоохранения через обсуждение публикаций в нашем сборнике!



С. П. Рубникович



Клиническая медицина



**Профилактическая
медицина**



**Фундаментальная
наука — медицине**



Фармация



**Клиническая
медицина**

**Clinical
medicine**

УДК 616-073.96-092-08:681.3

Анализ прогностической ценности клинических и анамнестических показателей при раке легкого

*Шепетько М. Н., Каранетян Г. М., Шевчук Т. А.,
Жилинский Н. С., Захарова В. А.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Наиболее важной характеристикой качества диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов считается их длительная выживаемость. В рамках данной работы проводилось ретроспективное исследование зависимости выживаемости пациентов с диагнозом рак легкого от ряда показателей, фиксируемых в истории болезни. Под раком легкого подразумевалось собирательное понятие, объединяющее злокачественные эпителиальные новообразования легких с разной гистологической структурой. В исследование были включены данные 635 пациентов разного возраста и пола. В качестве критерия выживаемости принималось значение параметра «исход заболевания», равное 1 — пациент жив. Альтернативное значение 0 — пациент умер. Для оценки влияния на исход заболевания использовались следующие показатели: гистологический диагноз; локализация; размер и степень дифференцировки опухоли; стадия заболевания; факт хирургического вмешательства и тип операции; возраст пациента; его пол; сопутствующие заболевания органов дыхания; курение.

Ключевые слова: рак легкого, выживаемость, клинические и анамнестические показатели, статистические критерии.

Введение. Актуальность работ, посвященных исследованиям онкопатологии легкого, обусловлена целым рядом причин, среди которых основными являются широкая распространенность заболевания, стремительный рост числа пациентов и высокий процент смертности. Международное агентство по вопросам раковых заболеваний приводит данные, согласно которым каждый год на планете регистрируется один миллион случаев заболевания раком легких. При этом статистика по летальности конкретно этого заболевания удручающая: шесть из десяти пациентов с данной патологией умирают. В нашей стране, несмотря на проводимое лечение, рак легкого находится на лидирующих позициях по смертности среди онкологических заболеваний [1]. Общий показатель пятилетней выживаемости среди радикально оперированных на протяжении последних десятилетий прогрессирует медленно, составляя 20–25 % [2]. Основными факторами, используемыми в клинической практике преимущественно для выбора тактики лечения, определения продолжительности свободного от прогрессирования периода заболевания и общего прогноза, служат TNM/pTNM-классификация [3], морфологический тип злокачественного новообразования легкого, степень дифференцировки опухоли G1–G4. Однако на предполагаемые результаты лечения влияют не только стадия и морфологическая характеристика опухоли, для составления обоснованного прогноза течения и исхода данного заболевания необходимо учитывать целый комплекс прогностических и предикативных факторов, среди которых следует выделить основные клинические, функциональные, морфологические, генетические. Каждый из факторов объединяет большой набор специфических показателей, способствующих заболеванию либо являющихся его следствием.

Цель работы — сформировав перечень клинических и анамнестических показателей, значения которых можно было бы отнести к прогностическим признакам, определяющим вероятность неблагоприятного исхода заболевания, заложить фундамент для последующего построения основанной на применении нейронных сетей математической модели, способной в результате анализа более обширного спектра показателей и их возможных сочетаний сформировать индивидуальный прогноз течения и исхода рака легкого у конкретных пациентов. Расширение спектра подразумевает включение в него



генетических и морфологических показателей, анализу роли которых будет посвящена отдельная статья.

Материалы и методы. На первый взгляд, предсказание будет тем точнее, чем более полным является включенный в анализ перечень показателей. Однако на самом деле построение прогностической модели на неограниченно широком наборе показателей делает модель перегруженной, что может отрицательно сказаться на точности прогноза. Ведь ряд показателей либо не оказывают существенного влияния на развитие заболевания, либо влияют опосредованно, т. е. их влияние является производным от действия иных, более фундаментальных показателей. Поэтому для проведения исследования акцент ставился на отборе именно информативных, прогностически ценных показателей. При этом учитывались данные аналогичных зарубежных исследований, посвященных хирургическому лечению рака легких. В соответствии с этими данными и с учетом собственного опыта хирургического лечения показатели N (вовлечение лимфатических узлов) и M (наличие метастазов) были отнесены к заведомо информативным, поскольку они однозначно оказывают отрицательное влияние на прогноз заболевания. Предложено было детальнее рассмотреть показатель T (наличие и размер опухоли) и агрегированный показатель — стадию заболевания. Хотя и в меньшей степени, но при прочих равных условиях прогноз также может зависеть от гистогенеза рака легкого и степени дифференцировки опухолевой ткани и поэтому проверке подлежат дополнительные показатели, характеризующие опухоль: гистологический диагноз и локализация опухоли. Немаловажными прогностическими показателями, очевидно, являются как сам факт хирургического вмешательства, так и тип операции. Следовательно, они должны быть включены в математическую обработку и для подтверждения этого предположения, и для проверки правильности выбранного метода анализа. Логично предположить, что на исход заболевания должны оказывать влияние состояние пациента и вредные привычки. Для проверки данного предположения в анализ включены следующие показатели: возраст пациента; его пол; сопутствующие заболевания органов дыхания; курение.

При формировании базы данных использовалась как ретроспективная, так и актуальная информация по 635 пациентам, проходившим лечение в Минском городском клиническом онкологическом диспансере. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц Microsoft Excel. Поскольку практически все показатели являются качественными, и, следовательно, не подчиняются закону нормального распределения, для определения достоверности различия выборочных совокупностей применялся критерий χ^2 (критерий согласия Пирсона) с уровнем значимости $\alpha = 0,05$. Данный критерий позволяет через исследование частоты альтернативных явлений, в нашем случае исходов заболевания (выжил, умер), оценить наличие либо отсутствие их зависимости от значений, отобранных для анализа клинических и функциональных показателей. В некоторых случаях для проверки наличия связи дополнительно рассчитывался коэффициент сопряженности Пирсона.

Результаты и их обсуждение. К сожалению, вследствие разных причин в ретроспективных данных полная информация присутствует не по каждому пациенту. Поэтому общее количество пациентов по разным показателям может не совпадать.

1. *Наличие сопутствующего заболевания органов дыхания.* Результаты проверки распределения положительных и отрицательных исходов заболевания среди пациентов, имевших сопутствующие заболевания органов дыхания и без них, представлены в таблице 1. Сопутствующие заболевания в данном случае объединены в одну группу вне зависимости от того, был ли это туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония и т. д.

Таблица 1 — Летальность среди пациентов с патологиями органов дыхания и без них

Наличие заболевания органов дыхания	Выжили	Умерли
Нет	129	58
Да	107	88

Как видно из таблицы 1, процент неблагоприятных исходов среди пациентов с сопутствующими патологиями органов дыхания (82 %) ожидаемо превышает этот же показатель среди пациентов без данных патологий (45 %). Проведенная с помощью критерия χ^2 проверка нулевой гипотезы о случайности полученных различий, предоставлена следующими результатами: экспериментальное χ^2

($\chi^2_{\text{экспер}}$) равно 8,05; табличное χ^2 ($\chi^2_{\text{табл}}$) равно 3,84, т. е. с 95-процентной вероятностью можно утверждать, что полученные различия не случайны — наличие заболеваний органов дыхания увеличивает частоту летальных исходов.

Анализ распределения обнаруженных у пациентов сопутствующих патологий органов дыхания показал, что 96 % приходится на хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и ХОБЛ в сочетании с другой патологией (туберкулез, пневмосклероз, эмфизема легких). Таким образом, предыдущее утверждение можно конкретизировать следующим образом: наличие ХОБЛ увеличивает частоту летальных исходов. Отсюда вывод: ХОБЛ является значимым фактором неблагоприятного исхода рака легкого. По остальным патологиям органов дыхания подобного однозначного заключения сделать нельзя в силу недостаточности данных для проведения статистического анализа.

2. *Гистологический диагноз.* Абсолютное и процентное распределение исходов заболевания среди пациентов с разными гистологическими диагнозами представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение исходов заболевания среди пациентов с разными гистологическими диагнозами

Гистологический диагноз (ГД)	Выжили		Умерли		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Плоскоклеточный	95	56,9	72	43,1	167	46,8
Аденокарцинома	118	70,2	50	29,8	168	47,0
Железисто-плоскоклеточный	1	33,3	2	66,7	3	0,9
Недифференцированный	1	33,3	2	66,7	3	0,9
Крупноклеточный	4	100	0	0	4	1,1
Мелкоклеточный	2	16,7	10	83,3	12	3,3

Примечание. *n* — количество пациентов.

Вследствие того, что количество пациентов в группах, сформированных по гистологическому диагнозу, сильно различается, необходима проверка, не является ли случайной наблюдаемая зависимость частоты летальных исходов от гистологического диагноза опухоли.

Так, $\chi^2_{\text{экспер}} = 12,71$, $\chi^2_{\text{табл}} = 11,07$. Выявленные различия не являются случайными. Таким образом, с вероятностью ошибки $p < 0,05$ можно утверждать, что гистологический диагноз оказывает влияние на вероятность летального исхода. Следовательно, данный показатель относим к значимым. Наибольшую опасность представляют группы мелкоклеточной и плоскоклеточной опухолей. Высокий процент смертности также в группах недифференцированного и железисто-плоскоклеточного рака, но в силу малочисленности групп такой вывод нельзя считать достаточно обоснованным.

3. *Стадия заболевания.* Поскольку зависимость исхода заболевания от стадии рака достаточно предсказуема, целью проводимой проверки было, скорее всего, подтверждение адекватности выбранного статистического метода исследования. Результат ожидался в соответствии с логикой: чем выше стадия заболевания, тем больше смертность. Если ожидаемая зависимость не будет выявлена, можно говорить о сомнительности полученных выше результатов. Распределение положительных и отрицательных исходов заболевания среди пациентов с разными стадиями рака легких представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Летальность пациентов с разными стадиями заболевания

Стадия	Выжили		Умерли		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	118	68,2	55	31,8	173	46,5
2	42	64,6	23	35,4	65	17,5
3	57	51,4	54	48,6	111	29,8
4	10	43,5	13	56,5	23	6,2



Согласно приведенным в таблице 3 данным, процент летальных исходов возрастает с ростом стадии заболевания. Подтвердим полученную зависимость с помощью критерия χ^2 : $\chi^2_{\text{экспер}} = 11,45$, $\chi^2_{\text{табл}} = 7,82$. Выявленные различия не являются случайными. С уровнем значимости $\alpha = 0,05$ справедливо утверждение о том, что существует прямая зависимость вероятности летального исхода от роста стадии заболевания.

4. *Курение.* Проверяется влияние курения на повышение риска летального исхода у пациентов с раком легких. На рисунке 1 и в таблице 4 демонстрируется распределение количества положительных и отрицательных исходов заболевания среди курящих и некурящих пациентов.

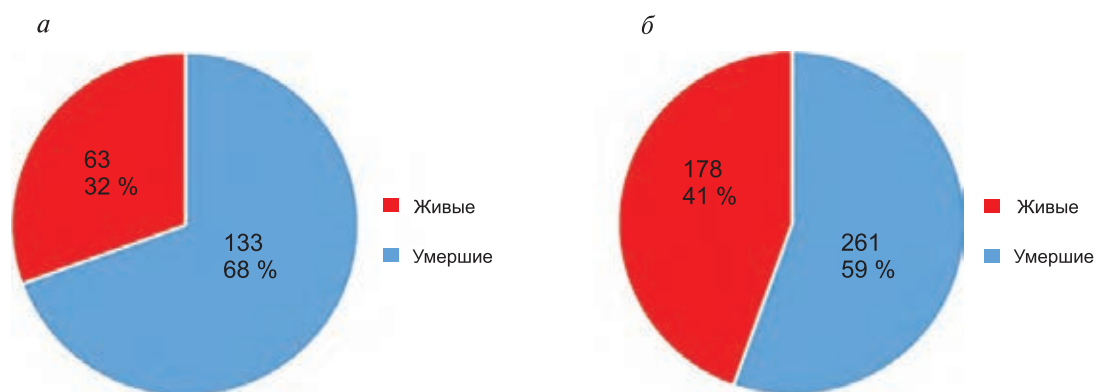


Рисунок 1 — Распределение выживших и умерших онкопациентов по группам некурящих (а) и курящих (б)

Из диаграммы видно, что процент летальных исходов в группе курящих пациентов выше. Абсолютные цифры распределения дублируются в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение выживших и умерших онкопациентов по фактору курения

Группа пациентов	Выжили	Умерли	Всего
Некурящие	133	63	196
Курящие	261	178	439

Проверка с помощью критерия χ^2 подтвердила не случайность обнаруженных различий: $\chi^2_{\text{экспер}} = 4,06$; $\chi^2_{\text{табл}} = 3,84$. С вероятностью ошибки $p < 0,05$ можно утверждать, что курение увеличивает риск летального исхода среди курящих онкопациентов.

С учетом того, что в нашей стране не курит две трети населения, но при этом общее количество курящих онкопациентов значительно превышает количество некурящих, можно сделать следующий вывод: вероятность заболеть у курящих выше, а вероятность выжить ниже. Очевидно, что курение, аналогично заболеваниям органов дыхания, способствует общей деструкции легочной ткани и можно утверждать, что курение наносит двойной вред: во-первых, повышает шансы онкологического заболевания, во-вторых, понижает шансы на выздоровление.

5. *Фактор хирургического вмешательства.* Еще одна достаточно формальная проверка вполне очевидного предположения: хирургическое вмешательство повышает шанс положительного исхода. Распределение количества положительных и отрицательных исходов заболевания среди прооперированных пациентов и пациентов без хирургического лечения представлено в таблице 5 и на рисунке 2.

Таблица 5 — Распределение выживших и умерших онкопациентов по факту операции

Группа пациентов	Выжили	Умерли	Всего
С операцией	227	115	342
Без операции	9	31	40

Диаграммы, приведенные на рисунке 2, показывают, что процент летальных исходов среди пациентов, которым не была сделана операция, выше, чем среди пациентов, перенесших операции.

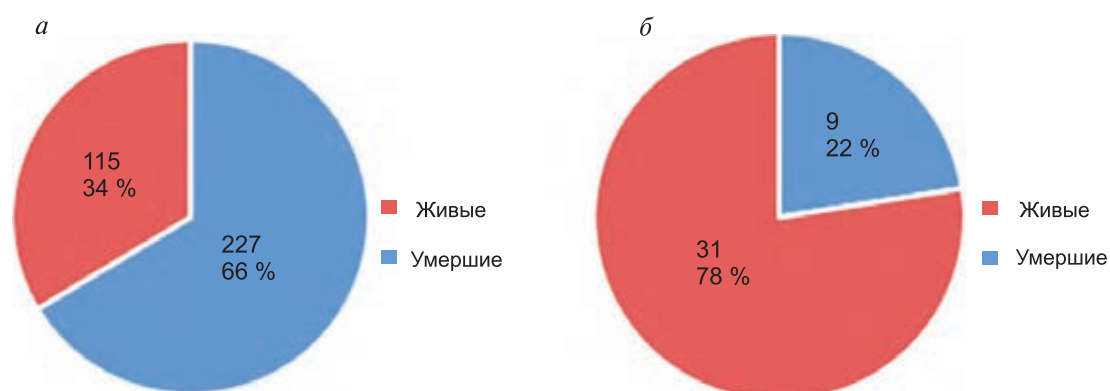


Рисунок 2 — Распределение исходов заболевания среди пациентов в группах с хирургическим вмешательством (а) и без него (б)

Справедливость предположения о положительном влиянии хирургического вмешательства подтверждает результат χ^2 -теста: $\chi^2_{\text{экспер}} = 29,19$; $\chi^2_{\text{табл}} = 3,84$. Таким образом, с уровнем значимости $\alpha = 0,05$ можно утверждать, что при онкологическом заболевании хирургическое вмешательство уменьшает вероятность летального исхода.

6. Вид операции. В предыдущем подразделе отмечено влияние хирургического вмешательства на понижение летальности онкопациентов. А играет ли какую-то роль в этом вопросе вид операции? Проверим, зависит ли выживаемость пациентов от типа хирургического вмешательства. Полученное распределение пациентов по типам проведенного хирургического лечения приведено в таблице 6.

Таблица 6 — Распределение выживших и умерших пациентов по виду операции

Гистологический диагноз (ГД)	Выжили		Умерли		Всего	
	n	%	n	%	n	%
Пневмонэктомия	55	64,0	31	36,0	86	25,2
Лобэктомия	160	69,0	72	31,0	232	67,8
Резекция	12	50,0	12	50,0	24	7,0

Как видно из таблицы 6, наибольшее количество летальных исходов в процентном выражении приходится на резекцию. Однако небольшая выборка пациентов по данной группе не позволяет сделать уверенный вывод о достоверности заключения. Проверка достоверности наблюдения, проведенная с помощью критерия χ^2 , показала следующий результат: $\chi^2_{\text{экспер}} = 3,81$; $\chi^2_{\text{табл}} = 5,99$. Нулевую гипотезу о случайности выявленных различий опровергнуть не удалось. С вероятностью ошибки $p < 0,05$ приходится констатировать, что вид операции не оказывает существенного влияния на статистику положительных и отрицательных исходов.

7. Гендерный признак. Следующая проверка была проведена для выяснения, является ли гендерный признак фактором, значимым для повышения или понижения вероятности неблагоприятного исхода заболевания. За нулевую гипотезу принимаем предположение о том, что пол онкопациента не влияет на частоту летальных исходов. Распределение количества положительных и отрицательных исходов заболевания среди пациентов разного пола отражено в таблице 7.

Таблица 7 — Распределение выживших и умерших онкопациентов по гендерному признаку

Группа пациентов	Выжили	Умерли	Всего
Женщины	89	34	123
Мужчины	305	207	512

Процент летальных исходов среди мужчин превышает этот же показатель среди женщин. Поскольку количество пациентов в группах разное, проверим достоверность обнаруженного различия: χ^2 -экспериментальное равно 6,89; χ^2 -табличное равно 3,84. Нулевая гипотеза о случайности выявленных различий не может быть принята. С вероятностью 95 % можно утверждать, что процент летальных исходов среди мужчин выше, чем среди женщин.

Однако выявленный факт необязательно является прямым следствием гендерного признака. Логично предположить, что причина повышенной летальности среди мужчин может заключаться еще в каком-то дополнительном факторе. Например, выше было показано, что существенное влияние на исход заболевания оказывает курение. А поскольку курящих мужчин как правило больше, чем курящих женщин, возможно, больший процент летальности среди мужчин обусловлен как раз этим фактором. Для проверки этого предположения в таблицах 8 и 9 собраны данные о летальности среди курящих и некурящих пациентов, сгруппированных по гендерному признаку. По совокупности представленных данных можно заключить, что из 512 пациентов-мужчин 418 курят, что составляет почти 82 %, среди 123 пациентов-женщин курит 21 человек, или 17 %.

Таблица 8 — Распределение исходов заболевания среди курящих мужчин и женщин

Группа пациентов	Выжили	Умерли
Мужчины	241	177
Женщины	20	1

Из таблицы 8 следует, что процент летальности среди курящих мужчин (42 %) значительно выше, чем среди женщин (5 %). Проверка достоверности выявленного различия дала следующий результат: $\chi^2_{\text{экспер}} = 11,72$; $\chi^2_{\text{табл}} = 3,84$. Нулевая гипотеза о случайности выявленного различия не может быть принята. С вероятностью 95 % можно утверждать, что процент летальных исходов среди курящих мужчин выше, чем среди женщин. Однако, прежде чем делать окончательный вывод, следует дополнительно проверить, в чем причина такой разницы: в отягчающем действии курения на организм мужчины или в том, что организм мужчины менее резистентен к раку легкого. Для этого проводился анализ летальности среди некурящих пациентов, сгруппированных по гендерному признаку.

Таблица 9 — Распределение исходов заболевания среди некурящих мужчин и женщин

Группа пациентов	Выжили	Умерли
Мужчины	64	30
Женщины	69	33

Даже без детальной проверки видно, что доля летальных исходов среди некурящих пациентов мужчин и женщин практически одинакова. Рассчитанное значение χ^2 -критерия, равное 0,004, оказалось меньше табличного значения, равного 3,84, следовательно с вероятностью ошибки $p < 0,05$ принимается нулевая гипотеза о том, что различие носит случайный характер. Таким образом, можно утверждать, что частота неблагоприятных исходов заболевания не зависит напрямую от гендерного признака, выявленные же ранее различия обусловлены двумя причинами: большим процентом курящих среди онкопациентов мужского пола, а также тем, что мужчины курят интенсивнее женщин.

8. *Степень дифференцировки опухоли.* Для определения значимости данного показателя применялась трехуровневая градация: высокая, умеренная, низкая. В соответствии с ней полученные данные распределены в зависимости от исходов заболевания и приведены в таблице 10.

Таблица 10 — Распределение исходов заболевания при разной дифференцировке опухоли

Градация	Степень дифференцировки	Выжили		Умерли		Всего	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	Высокая	65	71	27	29	92	25
2	Умеренная	128	69	58	31	186	51
3	Низкая	48	55	39	45	87	24



Данные таблицы 10 свидетельствуют о том, что процент неблагоприятных исходов среди пациентов с низкодифференцированными опухолями превышает аналогичный показатель в двух других группах. Проверка χ^2 -критерием с вероятностью ошибки $p < 0,05$ подтвердила значимость данного показателя: у пациентов с низкодифференцированными опухолями рак легкого протекает более агрессивно. Следовательно, дифференцировка опухоли должна учитываться при построении модели для предсказания течения и исхода заболевания.

9. *Локализация опухоли.* Рассматривалось два варианта локализации опухоли — центральная и периферическая. Данные таблицы 11 свидетельствуют о том, что процент неблагоприятных исходов при центрально локализованной опухоли выше, чем для периферической опухоли.

Таблица 11 — Распределение исходов заболевания при разной локализации опухоли

Локализация	Выжили		Умерли		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Периферическая	203	68	96	32	299	70
Центральная	71	54	60	46	131	30

Проверка на достоверность выявленных различий подтвердила, что с вероятностью 95 % они не являются случайными: $\chi^2_{\text{экспер}} = 7,39$; $\chi^2_{\text{табл}} = 3,84$. Таким образом, локализация опухоли является значимым показателем. Но возникает вопрос, не является ли обнаруженная зависимость не прямой, опосредованной, связанной с влиянием другого параметра. Такое возможно, например, если наиболее агрессивным видам опухоли более присуща именно центральная локализация. Чтобы проверить правильность этого предположения, была проведена дополнительная проверка на наличие связи между локализацией опухоли и гистологическим диагнозом. В таблице 12 представлены частоты встречаемости центральной и периферической локализации опухолей с различными гистологическими диагнозами.

Таблица 12 — Распределение частот встречаемости локализаций опухоли по их типам

Тип опухоли	Периферическая		Центральная		Всего пациентов	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1. Плоскоклеточный	111	67,3	54	32,7	165	47,7
2. Аденокарцинома	149	93,7	10	6,3	159	46,0
3. Железисто-плоскоклеточный	3	100	0	0	3	0,9
4. Недифференцированный	2	66,7	1	33,3	3	0,9
5. Крупноклеточный	3	75	1	25	4	1,1
6. Мелкоклеточный	11	91,7	1	8,3	12	3,4

Так, $\chi^2_{\text{экспер}} = 38,4$; $\chi^2_{\text{табл}} = 11,1$. С уровнем значимости $\alpha = 0,05$ можно утверждать, что различия носят неслучайный характер. Дополнительно рассчитанный коэффициент сопряженности Пирсона оказался равным 0,32. А значит, существует корреляция (в пределах 32 %) между локализацией опухоли и ее типом. С учетом того, что в анализируемых данных мало представительство диагнозов 3, 4 и 5, можно констатировать, что у пациентов, объединенных в группы по гистологическому диагнозу, опухоли центральной локализации чаще принадлежат плоскоклеточному, недифференцированному и мелкоклеточному раку. А поскольку именно эти варианты гистологического диагноза при анализе летальности оказались наиболее опасными, вероятнее всего, высокий процент неблагоприятных исходов при опухолях центральной локализации обусловлен именно корреляцией с гистологическим диагнозом, т. е. влияние локализации опухоли на исход заболевания носит опосредованный характер и, возможно, этим показателем имеет смысл пренебречь.

10. *Размер опухоли.* Проверялась зависимость показателя Т (наличие и размер опухоли) от гистологического диагноза, а также от возраста и пола пациента.



10.1. *Размер опухоли и гистологический диагноз.* В таблице 13 приведены абсолютное и процентное распределение размеров (мм) опухоли по группам пациентов с разными гистологическими диагнозами.

Таблица 13 — Распределение частот встречаемости размеров опухоли по гистологическому диагнозу

Гистологический диагноз	Размер опухоли, мм								Всего пациентов	
	до 10		11–30		31–50		31–50			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Плоскоклеточный	4	3,4	43	36,8	40	34,2	30	25,6	117	42,1
Аденокарцинома	9	6,3	80	56,4	31	21,8	22	15,5	142	51,1
Железисто-плоскоклеточный	0	0	3	100	0	0	0	0	3	1,1
Недифференцированный	0	0	1	50	1	50	0	0	2	0,7
Крупноклеточный	0	0	1	3,3	1	3,3	1	3,3	3	1,1
Мелкоклеточный	0	0	6	54,6	3	27,3	2	18,1	11	3,9

Из таблицы 13 видно, что для всех видов, кроме плоскоклеточного рака, характерно существенное преобладание относительно небольших размеров (до 30 мм). В целом, количественное превышение аденокарциномы по этим размерам постепенно переходит среди крупных размеров к плоскоклеточной опухоли. Проверка χ^2 -критерием статистической значимости (с вероятностью ошибки не более 5 %) наблюдаемой тенденции дала следующие результаты: $\chi^2_{\text{экспер}} = 13,13$; $\chi^2_{\text{табл}} = 7,82$. Выявленные различия не являются случайными. Таким образом, можно предполагать, что плоскоклеточный рак является самым крупным видом опухоли и, вероятнее всего, самым быстрорастущим из представленных видов.

10.2. *Размер опухоли и возраст пациента.* Проверялось, существует ли наиболее опасный возрастной диапазон, при котором размеры опухоли увеличиваются наиболее стремительно. Пациенты были разбиты на группы по возрасту в следующей градации — до 50, до 60, до 70 лет и больше 70. По размерам опухоли была предложена следующая дифференцировка (в миллиметрах): 0–10, 11–30, 31–50 и больше 50.

Распределение частоты встречаемости исследуемых факторов приведено на рисунке 3.

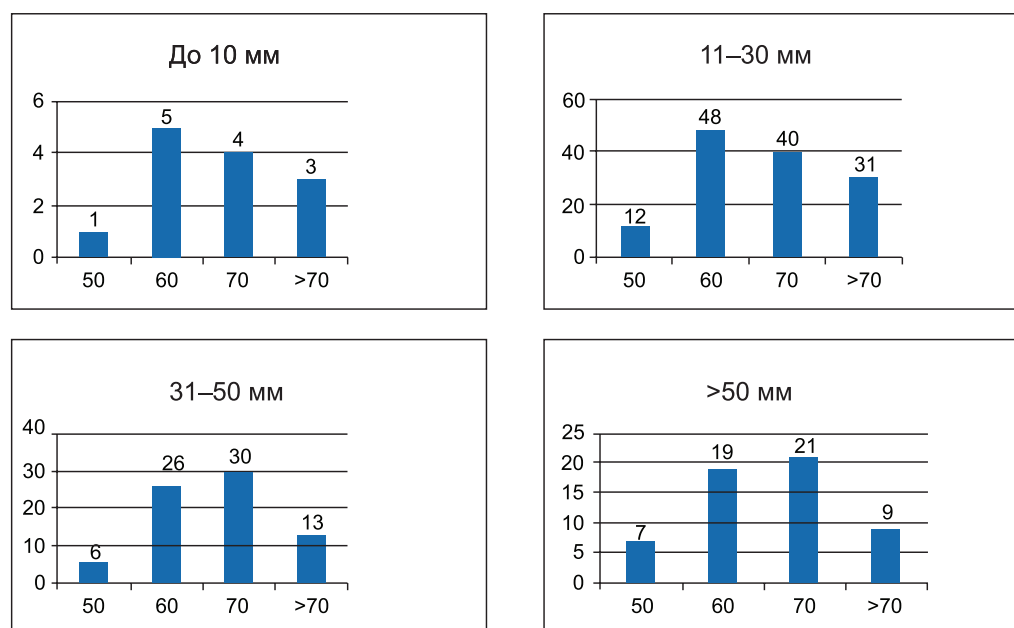


Рисунок 3 — Распределение частоты встречаемости разных размеров опухоли по возрастным диапазонам пациентов



Из рисунка 3 видно, что основная масса пациентов имеет возраст старше 50 лет (90,5 % от общего числа). При этом для каждой возрастной группы сохраняется практически одна и та же динамика по частоте встречаемости размеров опухоли — сначала резкий рост от размера <10 мм до размера 11–30 мм, а затем плавное снижение.

Проверка с помощью критерия χ^2 с вероятностью ошибки $p < 0,05$ показала отсутствие статистически значимых различий в распределении размеров опухолей по возрастным группам: $\chi^2_{\text{экспер}} = 3,95$; $\chi^2_{\text{табл}} = 16,92$. Отсюда вывод: во всех возрастных диапазонах частота встречаемости опухолей с заданными некоей условной градацией размерами примерно одинакова. Чаще всего встречается опухоль размером от 11 до 30 мм. Полагая, что время от появления первых симптомов до поступления пациента в клинику во всех возрастных категориях примерно одинаково, можно предположить, что скорость роста опухоли не зависит от возраста пациента. Рассчитанный в качестве дополнительной проверки коэффициент сопряженности Пирсона оказался равным 0,1, тем самым сделанное предположение подтвердилось.

10.3. *Размер опухоли и пол пациента.* Распределение частоты размеров опухолей в группах, сформированных по гендерному признаку, приведены на рисунке 4.

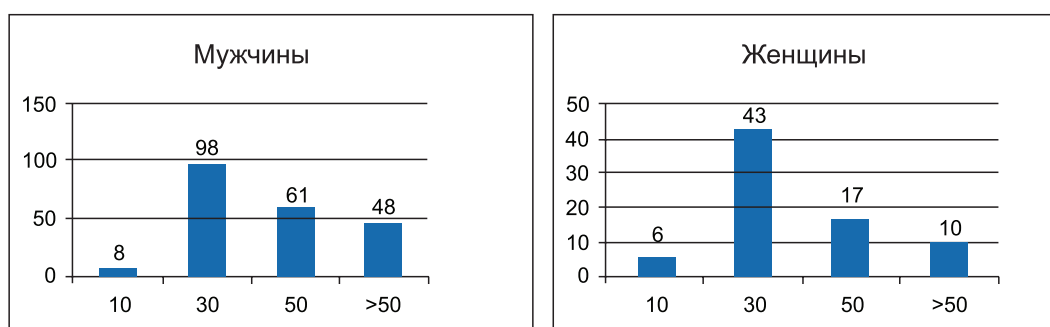


Рисунок 4 — Распределение частоты встречаемости опухолей определенных размеров в группах пациентов, образованных по гендерному принципу

Гистограммы рисунка 4 показывают, что в обеих гендерных группах преобладают пациенты с опухолью размером 11–30 мм. Вероятнее всего, динамика изменения размеров опухоли не зависит от гендерного признака. Рассчитанное $\chi^2_{\text{экспер}}$, равное 6,56, оказалось меньше $\chi^2_{\text{табл}}$, равного 7,82. Следовательно, подтвержденных с уровнем значимости $\alpha = 0,05$ различий между распределением размеров опухоли у мужчин и женщин не выявлено.

Заключение. С помощью статистических критериев исследовали зависимость исхода рака легкого от клинических и анамнестических показателей. При уровне значимости $\alpha = 0,05$ (т. е. с вероятностью ошибки $p < 0,05$) получены следующие результаты:

- наличие сопутствующих заболеваний органов дыхания увеличивает частоту летальных исходов, причем по большей части неблагоприятный прогноз определяется наличием ХОБЛ;
- различные гистологические варианты ассоциированы с различной вероятностью неблагоприятного исхода пациентов. Показатель смертности оказался выше у пациентов с плоскоклеточным и мелкоклеточным раком. Также обнаружено, что процент неблагоприятных исходов увеличивается при опухолях центральной локализации. Однако влияние фактора локализации опухоли на исход заболевания носит опосредованный характер. Поскольку опухоли центральной локализации чаще принадлежат именно плоскоклеточному и мелкоклеточному раку;
 - подтверждена зависимость неблагоприятного исхода от стадии заболевания;
 - вероятность летального исхода уменьшается при хирургическом лечении, однако не выявлено зависимости какого-то одного наиболее предпочтительного из трех рассмотренных типов хирургических операций (пневмонэктомия, лобэктомия, атипичная резекция легкого);
 - обнаружено, что процент летальных исходов среди мужчин выше, чем среди женщин, и эта разница не является случайной. Однако зависимость неблагоприятного исхода заболевания от гендерного признака не является прямой, а носит опосредованный характер. Она обусловлена, во-первых, большим процентом курящих среди мужчин, во-вторых, большей интенсивностью потре-

бления ими табака. Курение наносит двойной вред: 1) повышает шансы онкологического заболевания; 2) понижает шансы на благоприятный исход;

- вероятность неблагоприятного исхода рака находится в обратной зависимости от степени дифференцировки опухоли;
- размер и скорость роста опухоли не зависят ни от возраста пациента, ни от его половой принадлежности;
- аденокарциномы были представлены меньшими опухолевыми очагами (до 30 мм), в отличие от плоскоклеточного рака. Выявленные различия не являются случайными и можно утверждать, что плоскоклеточный рак является самым крупным видом опухоли и, вероятнее всего, самым быстрорастущим из представленных в исследовании вариантов.

Литература

1. Зиматкина, Т. И. Современные тенденции заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от данной патологии взрослого и детского населения Республики Беларусь / Т. И. Зиматкина, Е. Р. Богданович, А. Ю. Дежиц // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. — Гродно, 2020. — С. 158–163.
2. Рак легкого. Клинические рекомендации / М-во здравоохран. Рос. Федерации. — 2018.
3. Собин, Л. Х. TNM: Классификация злокачественных опухолей / Л. Х. Собин, М. К. Господарович, К. Виттекинд; под ред. Л. Х. Собина; пер. с англ. и науч. ред. А. И. Щеголев, Е. А. Дубова, К. А. Павлов. — М.: Логосфера, 2011. — 304 с.

Analysis of the predictive value of clinical and anamnestic indicators in lung cancer

Shapetska M., Karapetsian R., Shevchuk T., Zhyllinski M., Zaharova V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Survival is considered one of the most important characteristics of the quality of diagnosis, treatment and rehabilitation of cancer patients. In this work, we investigated the dependence of the survival rate of patients with lung cancer on clinical and anamnestic parameters. By lung cancer, we mean a collective term that unites malignant tumors in the lungs with different histological structures. The study included data from 635 patients of different age and gender. As a criterion of survival, the value of the parameter «disease outcome» was taken, equal to 1 — the patient is alive. Alternative value 0 — the patient has died. We investigated the influence of the following indicators on the outcome of the disease: histological diagnosis, localization, size and differentiation of the tumor, stage of the disease, the fact of surgery and the type of surgery, the patient's age, gender, concomitant respiratory diseases, smoking.

Keywords: lung cancer, survival, clinical and anamnestic indicators, statistical criteria.

Поступила 28.06.2021

УДК 616.31-08-039.57-089

Анализ стоматологического статуса и сопутствующих заболеваний пациентов на неотложном амбулаторном стоматологическом приеме

Максимович Е. В.¹, Горохова А. В.¹, Горохова М. И.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Залесская врачебная амбулатория учреждения здравоохранения «Сморгонская центральная районная больница», аг. Залесье, Сморгонский район, Республика Беларусь

Реферат. Пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями относятся к группе риска развития общих осложнений при проведении амбулаторных стоматологических вмешательств. Проанализированы 100 обращений пациентов, стоматологический статус и наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной стоматологической помощью. Средний возраст исследуемых составил 45,0 (37,0–63,0) лет. Сопутствующая соматическая патология выявлена у 41,0 % пациентов. Среднее значение КПУ составило 13,0 (11,0–15,0), упрощенного индекса гигиены — 2,0 (1,6–2,4).

У пациентов группы выборки определены: средний уровень интенсивности кариеса зубов, плохой уровень гигиены полости рта, в 95,0 % множественные очаги хронической одонтогенной инфекции. Это лица трудоспособного возраста, что подтверждает социальную значимость исследования. Полученные результаты относятся к факторам, усугубляющим течение соматических заболеваний у пациентов группы выборки, что является основанием для проведения дальнейшего целенаправленного исследования по определению групп риска в соответствии с нозологическими формами соматической патологии и числу очагов одонтогенной инфекции и разработке дифференцированного подхода к профилактике общих осложнений на амбулаторном стоматологическом приеме каждой выделенной группы.

Ключевые слова: стоматологический статус, сопутствующие соматические заболевания, неотложная стоматологическая помощь, амбулаторный прием.

Введение. Неотъемлемая часть работы каждого врача, в том числе и врача-стоматолога, — оказание неотложной помощи. Следует отметить, что каждое посещение врача-стоматолога для абсолютного большинства пациентов является значительным стрессовым фактором и может спровоцировать общие осложнения, особенно для лиц, имеющих в анамнезе сопутствующие соматические заболевания, компенсированные либо в разной степени суб- и декомпенсации. Согласно литературным данным, посещение стоматолога принято рассматривать в качестве одной из моделей стресса (М. С. Mitome с соавт., 1997), к тому же изменения гомеостаза, которые характерны для стрессовой реакции, могут возникать как в процессе стоматологического вмешательства, так и до него, особенно при длительном ожидании приема (В. И. Стош, С. А. Рабинович, Е. В. Зорян, 2002). Осложнения общего состояния пациента могут развиваться в процессе или после проведения стоматологического лечения.

Следует также отметить, что некоторые пациенты при оказании им неотложной стоматологической помощи в учреждении здравоохранения скрывают информацию о наличии у них сопутствующих соматических заболеваний и не всегда у врача-стоматолога имеется возможность выявить этот факт во время приема такого пациента. Врачу следует помнить, что сама необходимость оказания неотложной стоматологической помощи может спровоцировать возникновение нового заболевания на фоне стресса, а также обострить или осложнить имеющиеся соматические заболевания, и привести к развитию острого опасного для жизни пациента состояния (П. И. Ивасенко с соавт., 2000). При планировании лечебной тактики у таких пациентов следует выбирать те средства и методы, которые обеспечили бы максимальную безопасность стоматологического лечения.



Как правило, при обращении пациента за неотложной стоматологической помощью врач-стоматолог в первую очередь обращает внимание на вопросы стоматологического здоровья. Однако следует отметить, что одним из важнейших факторов профилактики осложнений стоматологического лечения является тщательный сбор анамнеза. В стоматологических учреждениях здравоохранения в условиях амбулаторного приема у врачей-стоматологов не всегда есть возможность достоверно выявить имеющиеся у пациента сопутствующие соматические заболевания, из-за которых пациента следует отнести к группе риска развития общих осложнений, в том числе и на местные анестетики, которые используются при проведении местного инъекционного обезболивания. К тому же часть стоматологических пациентов относится к лицам старшей возрастной категории, которые имеют особенности метаболизма при приеме лекарственных средств, что может определять не только тактику обследования и лечения, но и изначальную возможность оказания неотложной стоматологической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.

Следует также отметить, что и стоматологические заболевания являются фактором риска развития ряда соматических заболеваний, формируя так называемый порочный круг: наличие соматических заболеваний усиливает формирование и ухудшает течение стоматологических патологий. В частности, наличие очагов хронической одонтогенной инфекции определяют сенсбилизацию организма пациентов и снижение их иммунологической защиты в результате воздействия экзо- и эндотоксинов микроорганизмов. Ряд авторов доказали наличие общих неспецифических патофизиологических механизмов развития многих соматических заболеваний, взаимосвязь их с патологическими состояниями полости рта. Причем в ряде клинических ситуаций связь системных соматических заболеваний с патологическими процессами в полости рта проявляется взаимным отягощением [1].

По сообщению А. Ф. Бизяева с соавт. (2002), от 30 % до 76 % пациентов, обращающихся к стоматологу, имеют сопутствующие соматические заболевания. По сообщению В. А. Алексеева с соавт. (2016), было представлено, что у пациентов, обратившихся за оказанием неотложной медицинской помощи, сопутствующая соматическая патология была выявлена у 50 % лиц, о наличии двух и более заболеваний сообщили 40 % опрошенных; наиболее частой сопутствующей соматической патологией определены заболевания сердечно-сосудистой системы (выявлены у 31 %), заболевания опорно-двигательного аппарата — у 9,7 %; желудочно-кишечного тракта — у 9,6 %; аллергический анамнез отягощен у 9,6 % пациентов [2].

Пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями относятся к группе риска развития общих осложнений при проведении амбулаторных стоматологических вмешательств, особенно при оказании им неотложной помощи, а также следует отметить, что до настоящего времени в доступной научной литературе отсутствуют публикации о разработанных дифференцированных методах профилактики общих осложнений на амбулаторном стоматологическом приеме в зависимости от числа очагов хронической одонтогенной инфекции и нозологии сопутствующих соматических заболеваний.

Все изложенное выше определяет актуальность проводимого исследования.

Цель работы — анализ стоматологического статуса и наличия сопутствующей соматической патологии у пациентов, обратившихся за неотложной амбулаторной стоматологической помощью.

Материалы и методы. Были проанализированы 100 обращений пациентов за неотложной стоматологической помощью в Залесскую амбулаторию УЗ «Сморгонская центральная районная больница»: возраст, пол пациентов, состояние их стоматологического здоровья, сопутствующая соматическая патология.

Критерии включения в группу исследования: возраст старше 18 лет, причина обращения к врачу-стоматологу — оказание неотложной стоматологической помощи. Критерий исключения: возраст младше 18 лет, причина обращения — оказание плановой стоматологической помощи.

Статистический анализ числовых значений проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Так как было выявлено распределение признака, отличное от нормального, то применяли непараметрические методы статистического анализа.

Результаты и их обсуждение. Возраст исследуемых лиц варьировал от 21 до 81 года. Средний возраст составил 45,0 (37,0–63,0) лет, соответственно это лица активного трудового возраста.

Женщин было 54,0 % (54), мужчин — 46,0 % (46). Статистическая достоверность различий по половому признаку не выявлена.

Наличие сопутствующей соматической патологии выявлено у 41,0 % (41) пациентов исследуемой группы, 5,0 % (5) опрошенных отметили наличие заболеваний двух и более систем органов. При анализе сопутствующей соматической патологии у исследуемых лиц выявлено: от числа всех исследуемых

лиц у 16,0 % имеются заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия, аритмия), у 13,0 % — заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), 9,0 % — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвы ЖКТ), 1,0 % — онкологические заболевания, 1,0 % — заболевания мочеполовой системы, у 1,0 % — туберкулез легких, 1,0 % — бронхиальная астма, у 3,0 % — заболевания нервной системы.

При анализе структуры сопутствующей соматической патологии у исследуемых лиц выявлено: 39,0 % составили заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия, аритмия), 31,7 % — заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), 22,0 % — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвы ЖКТ), 2,4 % — онкологические заболевания, 2,4 % — заболевания мочеполовой системы, 2,4 % — туберкулез легких, 2,4 % — бронхиальная астма, 7,3 % — заболевания нервной системы.

Следует отметить, что пациентам, имеющим в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (стенокардию, перенесенный инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, аритмии), требуется особое внимание врача при проведении стоматологического лечения. Также необходимо помнить, что адреномиметики (которые входят в состав местных анестетиков, к ним относят вазоконстрикторы) увеличивают потребность миокарда в кислороде, сердечный выброс, могут вызывать тахикардию, повышать артериальное давление, поэтому у данной категории пациентов необходимо уменьшить дозу данных лекарственных средств, выбирать местные анестетики с низкой концентрацией вазоконстриктора. При наличии у пациента в анамнезе аритмии следует выяснить, какие именно препараты пациент принимает, так как такие антиаритмические препараты, как дифенин, аймалин, усиливают кардиодепрессивное действие местных анестетиков, а новокаиномид вызывает возбуждение центральной нервной системы, что в сочетании с введением 2%-го раствора лидокаина гидрохлорида может привести к развитию галлюцинаций. Однако местный анестетик лидокаин обладает также антиаритмическим действием и используется для купирования желудочковых аритмий, поэтому он может быть препаратом выбора для проведения местного инъекционного обезболивания у данной категории пациентов. При наличии у пациента искусственного водителя ритма также необходимо соблюдать особую осторожность, так как их работу может нарушить электрическое оборудование стоматологического кабинета. При наличии у пациента в анамнезе сопутствующей артериальной гипертензии местную анестезию рекомендовано проводить лекарственными средствами, не содержащими вазоконстрикторы. При наличии у пациента бронхиальной астмы не рекомендовано применение местных анестетиков, содержащих вазоконстриктор, так как сульфиты в его составе, являющиеся антиоксидантами, могут вызвать острый приступ этого заболевания, а также ларингоспазм и угнетение дыхания.

Так, 46,0 % (46) пациентов обратились за неотложной стоматологической помощью в связи с обострением хронического пульпита зуба, 48,0 % (48) — в связи с обострением хронического апикального периодонтита, 6,0 % (6) — в связи с развитием острого одонтогенного периостита челюстей.

У 95 % (95) пациентов выявлены множественные очаги хронической одонтогенной инфекции (МОХОИ) — от 2 до 31. Данные лица относятся к группе риска развития общих токсических реакций при введении им местных анестетиков (МА), особенно при наличии у них сопутствующих соматических заболеваний. По различным причинам пациенты с МОХОИ не посещают своевременно врача-стоматолога и санацию начинают только непосредственно перед протезированием. Они часто хотят и требуют, чтобы все необходимые мероприятия им были проведены максимально быстро, поэтому приходят на санацию иногда ежедневно. И ежедневно им проводится местное инъекционное обезболивание, как правило, МА группы амидов, наиболее распространенными в амбулаторной стоматологической практике. В экспериментальном исследовании морфологически было доказано, что частые повторные введения МА из группы амидов, которые метаболизируются в печени, вызывают хронические токсические реакции — гепатотоксичность [3, 4]. При обследовании стоматологических пациентов гепатотоксический эффект частых повторных введений МА из группы амидов можно зарегистрировать при изучении биохимических параметров сыворотки крови. О повреждении печени свидетельствует повышение уровня таких ферментов, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), уровня общего, прямого билирубина.

Следует также отметить, что МОХОИ, наличие у стоматологического пациента двух и более хронических стоматологических заболеваний (кариес, хронический пульпит, хронический периодонтит), причиной развития которых является микробный фактор, многочисленны и многообразны как в клинических, так и морфологических проявлениях, а также могут являться симптомами системной



патологии, характеризуются длительным и зачастую необратимым течением, являются главной причиной удаления зубов, приобретая не только медицинскую, но и социальную значимость, снижая качество жизни пациента и требуя финансовых затрат для протезирования (восстановления функции утраченного зуба). При наличии у пациента МОХОИ в организме имеет место эндотоксикоз, который может приводить либо осложнять течение сопутствующих соматических заболеваний, поэтому своевременная диагностика и определение степени его тяжести во многом могут предопределять исход имеющихся заболеваний.

Среднее значение индекса КПУ составило 13,0 (11,0–15,0), что соответствует среднему уровню интенсивности кариеса (П. А. Леус, 1987). Среднее значение упрощенного индекса гигиены составило 2,0 (1,6–2,4), что соответствует плохому уровню гигиены.

В научной литературе имеются публикации о взаимосвязи заболеваний пародонта с плохим уровнем гигиены полости рта, отсутствием санации полости рта и смертностью от онкологических заболеваний [5]. Также к факторам риска возникновения и утяжеления течения болезни Альцгеймера относят заболевания пародонта, где на ухудшение течения воспалительных процессов в структурах головного мозга влияет повышение содержания провоспалительных медиаторов (интерлейкины-1, 6, фактор некроза опухолей) в плазме крови В [6].

Не вызывает сомнений и доказана взаимосвязь стоматологических заболеваний с заболеваниями органов пищеварения, когда в результате нарушения функции жевания, вследствие наличия МОХОИ и развития вторичной адентии челюстей, в желудок попадает не обработанная слюной и не измельченная пища, что является фактором, влияющим на развитие заболеваний органов желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. К тому же наличие у пациента хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический инфекционный и неинфекционный гепатит, панкреатит и др.) приводят к возникновению в организме пациента дефицита витаминов, минеральных веществ, белков, углеводов, нарушениям иммунной регуляции, что приводит к развитию функциональных и органических нарушений, воспалительных и дистрофических изменений в макроорганизме в целом и в полости рта в частности.

Исследованиями последних лет установлено, что полость рта может играть роль резервуара *H. pylori*-инфекции в организме человека, а персистенция хеликобактера в зубодесневых карманах, слюне и зубном налете ассоциировано с наличием *H. pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при ряде гастроудоденальных заболеваний (Y. Liu с соавт., 2009, К. С. Yee John, 2016, И. О. Походенько-Чудакова, С. В. Жаворонок, Т. Л. Шевела, 2017, М. Г. Сойхер, 1998; Н. С. Робакидзе, 2000; С. Д. Арутюнов, И. В. Маев, Э. В. Сурмаев, 2005; Р. А. Айвазова, 2008) [7]. Согласно современным представлениям, *H. pylori* вызывает хронический активный гастрит у всех зараженных лиц. Это может привести к язвенной болезни, атрофическому гастриту, аденокарциноме желудка или МАЛТ-лимфоме желудка. Имеются сообщения о нахождении *H. pylori* в зубном налете пациентов, лечившихся по поводу заболеваний желудка: после курса антибактериальной терапии микроорганизмы исчезли из желудка, но выявлялись в зубном налете, а также об обнаружении *H. pylori* в зубном налете при отсутствии микроорганизмов в желудке, что позволяет рассматривать зубной налет не только как важный резервуар инфекции *H. pylori*, но и как место ее колонизации в человеческом организме. Таким образом, большинство исследователей склоняются к мысли о возможности существования в полости рта перманентного источника самозаражения и реинфекции после успешной эрадикации *H. pylori* из желудка.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы также доказана взаимосвязь со стоматологическими заболеваниями, тяжестью их течения и неблагоприятными исходами соматической патологии.

Заключение. В результате проведенного анализа стоматологического статуса пациентов группы выборки определены: средний уровень интенсивности кариеса зубов, плохой уровень гигиены полости рта. Среди исследуемых лиц 95,0 % имели множественные очаги хронической одонтогенной инфекции, у 41,0 % пациентов, обратившихся за неотложной стоматологической помощью, в анамнезе были общие соматические заболевания. Следует отметить, что это лица трудоспособного возраста, средний показатель которого составляет 45,0 (37,0–63,0) лет, что подтверждает социальную значимость исследования.

В соответствии с данными специальной литературы, полученные результаты относятся к факторам, усугубляющим течение сопутствующих соматических заболеваний у пациентов группы выборки. Изложенное выше является основанием для проведения дальнейшего целенаправленного исследо-

вания по определению групп риска в соответствии с нозологическими формами соматической патологии и числом очагов хронической одонтогенной инфекции и по разработке дифференцированного подхода к профилактике общих осложнений на амбулаторном стоматологическом приеме каждой выделенной группы.

Литература

1. Гажва, С. И. Взаимосвязь заболеваний внутренних органов и состояния полости рта / С. И. Гажва, Н. А. Иголкина // *Терапевтический архив*. — 2013. — № 10. — С. 116–118.
2. Опыт применения анкетирования для выявления сопутствующей соматической патологии в практике врача-стоматолога пункта неотложной стоматологической помощи / В. А. Алексеев [и др.] // *Siberian J. of Life Sciences and Agriculture*. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 43–51.
3. Анализ морфологических изменений печени и биохимических показателей сыворотки крови при частых повторных введениях местных анестетиков в эксперименте / И. О. Походенько-Чудакова [и др.] // *Вятский медицинский вестник*. — 2015. — № 3. — С. 28–30.
4. Походенько-Чудакова, И. О. Результаты изучения хронической токсичности при неоднократном введении местных анестетиков в область головы и шеи в условиях эксперимента / И. О. Походенько-Чудакова, Е. В. Максимович, С. Ф. Кураленя // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2011. — № 3(29). — С. 68–71.
5. Sadighi Shamami, M. Periodontal disease and tooth loss as risks for cancer: a systematic review of the literature. / M. Sadighi Shamami, M. Sadighi Shamami, S. Amini // *Iran. J. Cancer. Prev.* — 2011. — Vol. 4, № 4. — P. 189–198.
6. Gaur, S. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: Is there an association? / S. Gaur, R. Agnihotri // *Geriatr. Gerontol. Int.* — 2015. — Vol. 15, № 4. — P. 391–404.
7. Шевела, Т. Л. Эффективность иммунохроматографического определения антитела к *Helicobacter pylori* в ротовой жидкости пациентов с периимплантитом / Т. Л. Шевела, И. О. Походенько-Чудакова // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Сер. медицинских наук*. — 2017. — № 1. — С. 118–122.

Analysis of dental status and comorbidities of patients on emergency outpatient dental reception

Maksimovich E. V.¹, Gorokhova A. V.¹, Gorokhova M. I.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Zalesskaya outpatient clinic of the Smorgon Central District Hospital Health Care Institution, ag. Zalesye, Smorgon District, Republic of Belarus

Patients with comorbidities are at risk of common complications during outpatient dental care. The study aim is to analyze dental status and presence of comorbidities in patients during emergency outpatient dental care. Objects and research methods. We analyzed 100 patients record cards. Results and discussion. The average age of the patients was 45.0 (37.0–63.0) years. Comorbidities were detected in 41.0 %. The average value of CPE was 13.0 (11.0–15.0), simplified hygiene index — 2.0 (1.6–2.4). Conclusion. The average level of dental caries intensity, oral hygiene poor level, multiple foci of chronic odontogenic infection in 95.0 % were determined in patients of the sample group. They are persons of working age, that confirms the social significance of the study. The results obtained relate to factors that aggravate the course of somatic diseases, this can be the basis for further research to determine them in accordance with the nosological forms of somatic pathology and the number of foci of odontogenic infection and for development of a differentiated approach to prevention of common complications at an outpatient dental care.

Keywords: dental status, comorbidities, emergency dental care, outpatient appointment.

Поступила 11.06.2021



УДК 616.12-008.331.1:616.831-073.756.8-074

Анализ элементного статуса крови у пациентов с асимптомной артериальной гипертензией при поражении головного мозга

Найда Е. Н.^{1,4}, Григоренко Е. А.^{1,2}, Слобожанина Е. И.³, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

³Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Артериальная гипертензия (АГ) в XXI в. сохраняет лидирующее место в группе главных причин сердечно-сосудистой смертности и является одной из ведущих медико-социальных проблем во всем мире, так как в значительной мере определяет высокую смертность лиц трудоспособного возраста и инвалидность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. В целом распространенность АГ в Европе находится в диапазоне 30–45 % общей популяции с резким возрастанием по мере старения. Артериальную гипертензию называют «тихий убийца». Большинство пациентов даже не подозревают о проблеме, поскольку АГ часто не подает тревожных сигналов и протекает бессимптомно. Несмотря на то что во всем мире ведется активное изучение АГ, причины эссенциальной артериальной гипертензии до сих пор не установлены и в настоящее время считается, что это заболевание многофакторное. Достаточно широкое признание получила теория патогенеза АГ, в основе которой лежат представления о генетически обусловленной патологии цитоплазматической мембраны клеток и дисфункции мембран митохондрий. Главная роль в нарушениях реологических показателей крови принадлежит в первую очередь изменению структурных и функциональных свойств наиболее многочисленной популяции клеток периферической крови — эритроцитам. Определено, что при АГ отмечается перегруженность эритроцитарной мембраны холестерином, сочетающаяся с активацией внутри и вне эритроцитов процессов перекисного окисления липидов, изменением антиоксидантной активности клеток, нарушающие их деформируемость и агрегационную активность, что тем самым изменяет реологические свойства всей крови. С другой стороны, неотъемлемой частью нейротрофической системы мозга являются макро- и микроэлементы, а также антиоксидантный статус клетки. Возможно, изменение элементного баланса может служить предвестником нарастающей неоптимальности работы центральной нервной системы и играть роль маркера нейротрофических дисфункций задолго до их клинических проявлений.

Ключевые слова: асимптомная гипертензия, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, макро- и микроэлементы.

Введение. Артериальная гипертензия является важнейшей социально-экономической и медицинской проблемой, оставаясь главным фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) заболеваний, доля смертности от которых в структуре общей смертности превы-



шает 50 %. На величину общего риска развития тех или иных фатальных и нефатальных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ влияет не только уровень артериального давления (АД), но и ряд других факторов, к числу которых прежде всего относят бессимптомное поражение органов-мишеней (БПОМ), обусловленное АГ. Органами-мишенями называют те органы и системы органов, которые избирательно поражаются при АГ, поскольку именно на них в первую очередь и в большей степени нацелено негативное влияние повышенного АД. Такими органами-мишенями при АГ являются головной мозг (ГМ), а также сердце, почки, сосуды [1].

У пациентов среднего возраста с АГ без имеющихся сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных заболеваний в анамнезе поражение ГМ выявляется в 44 % случаев. Наиболее полное и точное представление о наличии и выраженности ГМ можно получить с помощью нейровизуализации — компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Согласно многочисленным клинико-нейровизуализационным сопоставлениям ведущее значение в развитии клинических проявлений, ассоциированных с диффузным поражением мозга, имеет гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) на T2-ВИ и FLAER режимах МРТ. ГИБВ — это диффузное двустороннее изменение белого вещества полушарий головного мозга, чаще располагающихся перивентрикулярно или субкортикально.

По заключению многолетнего многоцентрового исследования LADIS, именно нарастание ГИБВ рекомендовано использовать в качестве суррогатного маркера болезни малых сосудов (БМС, используемый термин в зарубежной литературе, в нашей стране — «дисциркуляторная энцефалопатия») в интервенционных исследованиях. Патогенез ГИБВ до сих пор не ясен и считается зависимым от многих факторов и требует дальнейшего изучения [2].

В многочисленных широкомасштабных исследованиях установлено, что АГ является важнейшим фактором риска инсульта. По данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2 % пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения. Одним из аспектов взаимоотношений АГ и инсульта заключается в единстве патогенетических механизмов этих заболеваний, среди которых важнейшими являются дисбаланс нейрогуморальных медиаторов, усиление процессов перекисного окисления липидов наряду с истощением антиоксидантного потенциала, нарушение реологических свойств крови, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция и др. [3]. Биохимическим маркером неврологических нарушений является эндотелиальный фактор роста сосудов, с одной стороны, а с другой — неотъемлемой частью нейротрофической системы мозга являются макро- и микроэлементы.

Уровень элементов и их соотношение зависит от степени кровоснабжения, особенностей функциональной активности, наличия патологий. Известно, что потребность в микроэлементах существенно меняется при стрессах, во время усиленного роста. При дефиците или избыточном поступлении микроэлементов может наблюдаться нарушение активности прямо или косвенно зависящих от них ферментов, что может приводить к снижению умственной и физической активности и развитию микроэлементозов [4].

В последнее время все большее внимание отводится роли дефицита или избытка ряда макро- и микроэлементов в развитии АГ, особенно на начальных этапах развития этого заболевания. Но, к сожалению, слишком мало данных, касающихся изучения элементного состава у пациентов с данной патологией. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила ряд элементов, которые занимают значимое место в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. К ним относят магний, железо, кальций, медь, цинк, медь, калий, натрий и другие макро- и микроэлементы.

Магний — эссенциальный макроэлемент, необходимый для полноценного функционирования нервной ткани, регулятор множества физиологических функций и биохимических процессов в организме, но наиболее важной из них является обеспечение передачи и скорости прохождения нервного импульса от головного мозга к периферическим нервным окончаниям и мышцам, а также антиоксидантные свойства. Проведенные крупные рандомизированные статистические исследования подтвердили значение предшествующей инсульту гипомagneзмии. У пациентов, потребляющих магний менее 255 мг/сут, достоверно чаще диагностировали АГ, кардиоваскулярные болезни, ишемический инсульт и более высокие показатели смертности [5].

Железо является эссенциальным микроэлементом, обеспечивает синтез гемоглобина и транспорт кислорода с помощью гемоглобина эритроцитов из легких в органы и ткани, а также накопление кислорода в миоглобине. Отмечено, что железо влияет на функционирование высшей нервной дея-



тельности и эмоционально-личностной сферы человека, участвует в поддержании иммунного гомеостаза организма, свободное железо посредством каталитического действия приводит к образованию гидроксильных радикалов, вызывающих пероксидативное повреждение клеточных мембран и гибель клеток.

Медь относят к биотикам, недостаточность которых приводит к значительным нарушениям в обмене веществ. Микроэлемент участвует в окислительно-восстановительных процессах в организме благодаря своей способности менять валентность и тем самым быть донатором и акцептором электронов [6], необходим для всасывания и утилизации железа, для антиоксидантной защиты, транспорта электронов, образования меланина, метаболизма катехоламинов. Было выявлено снижение содержания микроэлемента у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии.

Важным эссенциальным микроэлементом, участвующим в большом количестве метаболических путей, является цинк, дефицит которого сопровождается развитием патологических состояний. Данный микроэлемент обладает свойствами адаптогена, антиоксиданта, нейропротектора и иммуномодулятора. Другими положительными эффектами цинка являются антистрессорное действие, способность к стабилизации гематоэнцефалического барьера и препятствие индукции апоптоза при развитии нейрональной гибели.

Известно, что макро- и микроэлементный состав крови опосредует регуляцию нейронной проводимости, сосудистого тонуса и эндотелиальной функции, системы гемостаза и кислородтранспортной функции эритроцитов, кроме того, ионы металлов оказывают дозозависимый эффект и на про- и антиоксидантные процессы, протекающие в тканях головного мозга [7].

Нами проведен сравнительный анализ содержания элементов в плазме и эритроцитах у пациентов с АГ без поражения головного мозга, с бессимптомным поражением ГМ, визуализированным при проведении МРТ.

В отличие от цельной крови эритроциты представляют собой относительно изолированную и стабильную биологическую систему, характеризующуюся постоянством элементного состава, что объясняет выбор нами эритроцитов в качестве объектов исследования.

Выявлено достоверное изменение концентраций электролитов в эритроцитах обследованных групп по сравнению с контрольными значениями (АГ без поражения головного мозга) (см. таблицу 1).

Цель работы — изучение элементного статуса крови пациентов с асимптомной артериальной гипертензией и поражением ГМ, по данным МРТ.

Материалы и методы. В исследование включено 36 пациентов с диагнозом артериальная гипертензия, впервые выявленная, асимптомная в возрасте от 30 до 59 лет. Подбор пациентов осуществляется в кардиологических отделениях УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», УЗ «5-я городская клиническая больница», терапевтических отделениях городских поликлиник. Основой диагноза АГ являлось обнаружение повышенного АД при нескольких измерениях с бессимптомным проявлением данного заболевания. Согласно рекомендации по ведению пациентов с АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г., критерием АГ по данным клинического измерения АД остался уровень 140 мм рт. ст. и выше для систолического (САД) и 90 мм рт. ст. и выше для диастолического АД (ДАД). По данным суточного мониторирования АД диагностические отрезные точки составили для среднесуточного АД, соответственно, 130 и 80 мм рт. ст., дневного — 135 и 85 мм рт. ст., ночного — 120 и 70 мм рт. ст.

Использовались клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Проводилось изучение нейровизуализационных изменений белого вещества головного мозга по данным МРТ в режимах T2-ВИ и FLAER.

Выполнялось биофизическое, биохимическое исследование крови с определением содержания элементов эритроцитах и плазме. Определение элементного статуса крови пациентов с артериальной гипертензией проводили с помощью метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Определялось содержание магния, железа, меди и цинка. Данное исследование выполнялось на базе ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси».

Группы исследования формировались на основании определения изменений головного мозга. Основную группу составили пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ ($n = 21$). Пациенты без изменений головного мозга по данным МРТ вошли в группу сравнения ($n = 15$).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Statistica 10.0, Excel. Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Проведен сравнительный анализ содержания элементов в эритроцитах в группе пациентов с асимптомной АГ с поражением ГМ и группе пациентов с асимптомной АГ без поражения ГМ, визуализированным при проведении МРТ. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Содержание макро- и микроэлементов в обследованных эритроцитах, ммоль/л

Элемент	Пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ ($n = 15$)	Пациенты с асимптомной АГ с поражением ГМ ($n = 21$)
Mg	51,0 (47,8–54,2)	42,1 (39,63–44,63)*
Fe	1058,3 (1003,1–1113,5)	851,4 (816,4–886,6)*
Cu	8,4 (7,88–8,92)	7,9 (7,26–8,54)*
Zn	7,8 (7,3–8,2)	4,2 (3,75–4,65)*

* Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0,05$.

Выявлено достоверное изменение концентраций электролитов в эритроцитах обследованных групп. Так, у пациентов с асимптомной АГ с поражением ГМ зарегистрировано снижение концентрации магния, железа, меди и цинка по сравнению с группой сравнения.

При проведении сравнительного анализа содержания элементов в плазме крови группы с пациентами с асимптомной АГ без поражения ГМ и пациентами с асимптомной АГ и поражением ГМ, визуализированным при проведении МРТ, установлено следующее:

Содержание меди в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было ниже по сравнению с группой сравнения (рисунок 1).

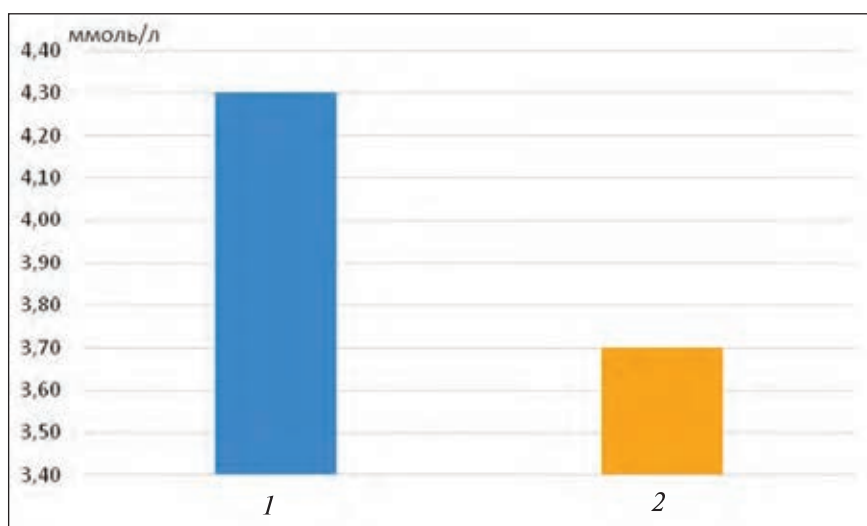


Рисунок 1 — Содержание меди в плазме крови обследованных групп:

1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ (Различия по сравнению с контролем достоверны, $p < 0,005$.)

Повышение концентрации меди при АГ является компенсаторно-приспособительной реакцией на повышение АД, учитывая участие этого микроэлемента в активации синтеза оксида азота, одного из основных регуляторов сосудистого тонуса. При тяжелой степени АГ с длительным течением заболевания происходит истощение запасов этого микроэлемента в крови.

2. Содержание магния в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было выше по сравнению с группой сравнения (рисунок 2).

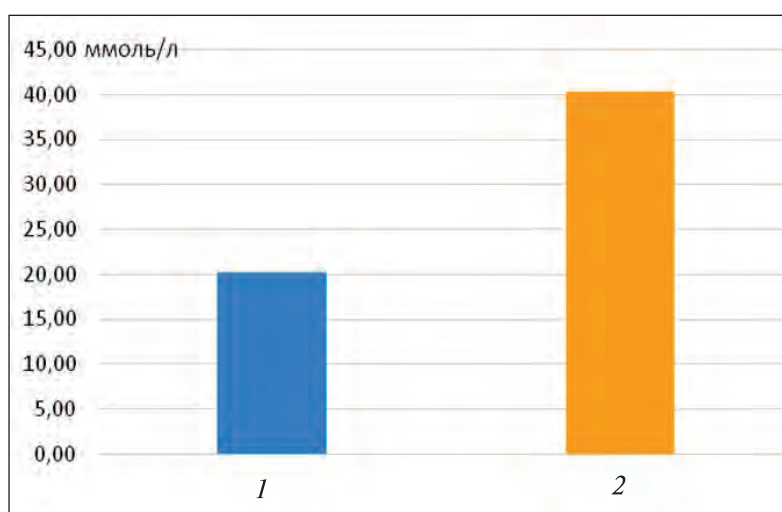


Рисунок 2 — Содержание магния в плазме крови обследованных групп:

1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ (Различия по сравнению с контролем достоверны — $p < 0,001$.)

3. Содержание железа в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было выше по сравнению с группой сравнения (рисунок 3).

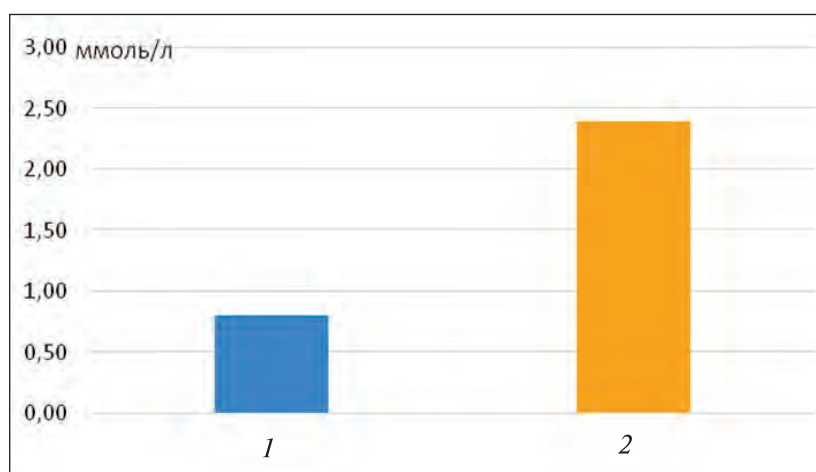


Рисунок 3 — Содержание железа в плазме крови обследованных групп:

1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ (Различия по сравнению с контролем достоверны — $p < 0,01$.)

При АГ может наблюдаться как снижение, так и повышение концентрации железа в плазме крови. Повышение данного элемента ведет к ингибированию антиоксидантной системы. Достоверное снижение активности общей антиоксидантной активности плазмы крови указывает на нарушение оптимального баланса между антиоксидантами и прооксидантами, развитие окислительного стресса и прогрессированию гипоксии головного мозга на фоне АГ.

4. Содержание цинка в плазме крови пациентов с асимптомной АГ и поражением ГМ было ниже по сравнению с группой сравнения (рисунок 4).

Дисбаланс гомеостаза цинка ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых, в том числе АГ, и цереброваскулярных заболеваний. Цинк принимает участие в антиоксидантной защите и стабилизации клеточных мембран, играет важную роль в обеспечении целостности эндотелия. Ионы цинка входят в состав супероксиддисмутазы (СОД). Сниженная активность антиокислительной системы, обуславливающая развитие хронического оксидативного стресса, играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии.

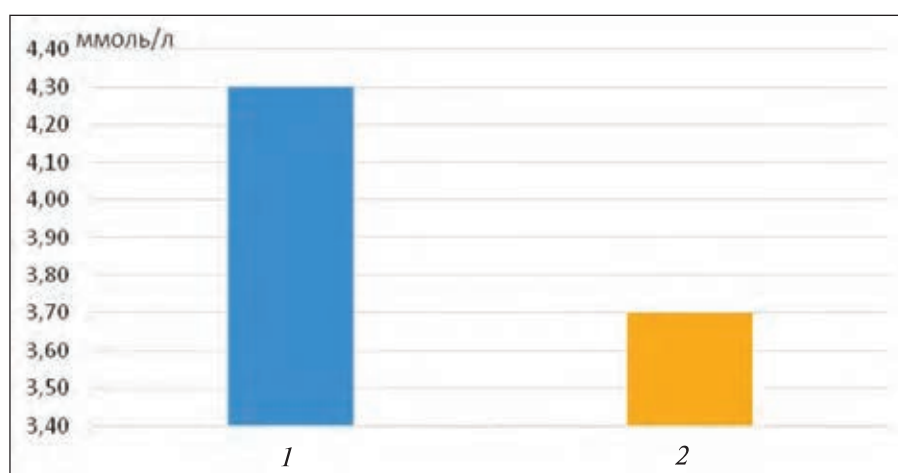


Рисунок 4 — Содержание цинка в плазме крови обследованных групп:
1 — пациенты с асимптомной АГ без поражения ГМ; 2 — пациенты с асимптомной АГ и поражением ГМ
(Различия по сравнению с контролем достоверны — $p < 0,01$.)

При сопоставлении изменений головного мозга по данным МРТ и изменения элементного состава эритроцитов и плазмы крови было выявлено, что дисбаланс микроэлементов наблюдается чаще при развитии ЛИ мозга, чем при выявлении диффузных изменений головного мозга: 64,3 % ($n = 10$) против 35,8 % ($n = 5$) соответственно. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты МРТ головного мозга

Показатель*	Пациенты с асимптомной АГ и поражения ГМ по данным МРТ	
	с дисбалансом микроэлементов ($n = 14$)	без дисбаланса микроэлементов ($n = 7$)
Лакунарный инфаркт, % (n)	64,3 (9)	57,1 (4)
Гиперинтенсивность белого вещества, % (n)	35,8 (5)	42,9 (3)

* Достоверных различий не установлено.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что в группе пациентов с асимптомной артериальной гипертензией имеет место дисбаланс микроэлементов в эритроцитах и плазме крови. Данные изменения более выражены у пациентов с изменениями головного мозга, выявленные при проведении МРТ.

На сегодняшний день остается актуальным вопрос о связи между нарастающим поражением головного мозга, оцененным по выраженности нейровизуализационных маркеров с доказанной клинической значимостью, в первую очередь ГИБВ и лакунарных инфарктов, при асимптомной артериальной гипертензии и уровнем микроэлементного состава плазмы крови и эритроцитов пациентов.

Асимптомная АГ определяется высоким риском развития церебральных осложнений и определение маркеров поражения головного мозга у пациентов с отсутствием клинических проявлений имеет «окно возможностей» для предотвращения необратимых изменений.

Понимание механизмов поражения головного мозга при АГ позволит разработать и внедрить в клиническую практику новые алгоритмы определения вероятности развития поражения головного мозга при АГ и добиться лучших результатов в профилактике церебральных осложнений.

Литература

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart J. — 2018. — Vol. 39. — P. 3021–3104.
2. Добрынина, Л. А. МРТ изменения головного мозга при впервые диагностированной артериальной гипертензии / Л. А. Добрынина, Е. В. Гнедовская, А. Н. Сергеева // Анналы неврологии. — 2016. — № 3. — С. 25–32.

3. Гераскина, Л. А. Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики / Л. А. Гераскина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2014. — № 2. — С. 56–61.
4. Радыш, И. В. Введение в медицинскую элементологию: учеб. пособие / И. В. Радыш, А. В. Скальный. — М.: Российский ун-т дружбы народов. — 2015. — 198 с.
5. Новикова, Л. Б. Роль микроэлементов при ишемическом инсульте / Л. Б. Новикова, О. А. Громова, Д. Б. Курамышина // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — № 4. — С. 156–160.
6. Филатов, Л. Б. Дефицит меди как гематологическая проблема / Л. Б. Филатова // Клиническая онкогематология. — 2014. — № 1. — С. 56–61.
7. Методы исследования элементного состава организма: теоретические и практические аспекты / А. В. Скальный [и др.] // Микроэлементы в медицине. — 2012. — Т. 13, № 3. — С. 14–18.

Analysis of blood elemental status in patients with asymptomatic arterial hypertension with brain damage

Naida E. N.^{1,4}, Grigorenko E. A.^{1,2}, Slobozhanina E. I.³, Mitkovskaya N. P.^{1,2}

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus;*

³*State scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;*

⁴*Health Care Institution «5th Minsk City Hospital», Minsk, Republic of Belarus*

Arterial hypertension (AH) in the XXI century retains a leading place in the group of the main causes of cardiovascular mortality and is one of the leading medical and social problems worldwide, as it largely determines the high mortality of people of working age, and disability from cardiovascular and cerebrovascular diseases. In general, the prevalence of hypertension in Europe is in the range of 30–45 % of the general population, with a sharp increase as we age. AG is called the «silent killer». Most patients do not even know about the problem, because hypertension often does not give alarm signals and is asymptomatic. Despite the fact that there is an active study of hypertension all over the world, the causes of essential arterial hypertension have not yet been established and it is currently considered that this disease is multifactorial. The theory of the pathogenesis of hypertension, which is based on the idea of a genetically determined pathology, has received quite wide recognition

Keywords: asymptomatic hypertension, white matter hyperintensivity, lacunar infarcts, macro- and microelements.

Поступила 27.06.2021

УДК 617.51-001.3-07-036:616-06

Анализ течения черепно-мозговой травмы средней и тяжелой степени у пациентов с сопутствующей патологией

Селицкая О. П., Грачев С. С., Шматова А. А.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлены результаты оценки влияния сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, мочекаменная болезнь) у пациентов



с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) на тяжесть течения и исход заболевания. Проведен анализ структуры повреждений головного мозга в исследуемой ($n = 22$) и контрольной группах ($n = 35$). Структура повреждений головного мозга изучена по результатам выполненной при поступлении пациента компьютерной томографии. Степень тяжести травмы определена по шкале Revised Trauma Score (RTS).

Установлено, что среди пациентов с сопутствующей патологией чаще устанавливается крайне тяжелая степень течения ЧМТ ($\chi^2 = 5,17$; $p = 0,023$). Частота летальных исходов у пациентов с ЧМТ значительно выше при наличии сопутствующей патологии ($\chi^2 = 8,77$; $p = 0,003$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие сопутствующей патологии у пациентов с ЧМТ оказывает влияние на течение и прогноз заболевания, что необходимо учитывать при проведении интенсивной терапии и выборе тактики ведения таких пациентов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, шкала оценки травмы, полиморбидный пациент, клинические особенности течения, вероятность летального исхода.

Введение. Черепно-мозговая травма является серьезной медико-социальной проблемой и поиск путей ее решения является одним из глобальных приоритетов здравоохранения ввиду предотвращения большинства травм и значительного вклада данной патологии в формирование «бремени болезней» [1, 2]. Ежегодная заболеваемость ЧМТ оценивается в 50 млн случаев во всем мире. Таким образом, примерно половина мирового населения будет иметь в своей жизни эпизод ЧМТ. При этом ЧМТ обходится мировой экономике примерно в 400 млрд долл. США ежегодно, что составляет 0,5 % валового мирового продукта [3]. Неутешительная статистика заставляет уделять максимальное внимание прогнозированию тяжести, исхода и оптимизации интенсивной терапии ЧМТ.

Мероприятия по улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ЧМТ, проведенные в Республике Беларусь в последние годы, обеспечили существенное снижение смертности населения от ЧМТ на 48,5 % и снижение летальности при ЧМТ среди пострадавших на 47,6 %. Однако ЧМТ продолжает оставаться актуальной проблемой отечественного здравоохранения: в республике ежегодно регистрируется порядка 20 тыс. случаев ЧМТ, а летальность составляет от 4 до 8 % [4].

Традиционно считается, что большую часть пациентов с ЧМТ составляют лица мужского пола в молодом возрасте, получающие травмы вследствие дорожно-транспортных происшествий, падений, насильственных действий, производственных и спортивных травм. Однако растет число пациентов старше 65 лет, перенесших ЧМТ, что способствует введению мер по обеспечению безопасности дорожного движения, по охране труда и технике безопасности [4, 5]. При этом необходимо отметить, что полиморбидность является частой проблемой при ведении пожилых пациентов, а сердечно-сосудистые заболевания — наиболее частым вариантом сопутствующей патологии в старших возрастных группах [6].

Течение ЧМТ у пациентов с сопутствующей патологией имеет клинические особенности, обусловленные взаимным отягощением патологических процессов, что определяет актуальность их изучения в целях разработки комплексных подходов к лечению данных пациентов в условиях интенсивной терапии.

Цель работы — оценка влияния сопутствующей патологии у пациентов с ЧМТ на тяжесть течения и исход заболевания.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска. В исследовании участвовало 57 пациентов (41 мужчина и 16 женщин) с ЧМТ тяжелой и средней степени, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации нейрохирургического профиля в период с января по октябрь 2020 г. Медиана возраста всех пациентов, выбранных для проведения исследования, составила 56 (45–63) лет. В целях исследования все пациенты были разделены на две группы: исследуемая группа ($n = 22$) — пациенты с сопутствующей патологией (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз, сахарный диабет, мочекаменная болезнь), контрольная группа ($n = 35$) — пациенты без сопутствующей патологии.

Для оценки состояния пациентов использовались клинические, инструментальные методы, а также показатели шкалы комы Глазго (ШКГ). Структура повреждений головного мозга изучена по результатам выполненной при поступлении пациента компьютерной томографии.

Оценка степени тяжести травмы проведена с использованием шкалы *Revised Trauma Score* (шкала RTS), согласно которой для расчета показателя тяжести используются данные о систолическом артериальном давлении, частоте дыхания, показателе шкалы комы Глазго. При сумме баллов, рав-

ной 12, состояние пациента оценивалось как средней степени тяжести, 11 — тяжелое, 10 и менее — крайне тяжелое. Несмотря на то что шкала RTS была предложена в 1989 г, она до сих пор остается актуальной, так как является эффективным инструментом прогнозирования госпитальной летальности. Оценка тяжести течения ЧМТ в соответствии со шкалой RTS представлена в таблице 1 [7].

Таблица 1 — Модифицированная шкала оценки травмы *Revised Trauma Score (RTS)*

Основные параметры			Балл
ШКГ, баллы	САД, мм рт. ст.	ЧДД, мин	
13–15	>89	10–29	4
9–12	76–89	>29	3
6–8	50–75	6–9	2
4–5	1–49	1–5	1
3	0	0	0

Статистическая обработка и анализ проводились с использованием статистических пакетов программы Statistica 10. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, описывали медианой и интерквартильным размахом в формате Me (25–75 %). Для относительных показателей рассчитывали ошибку и 95%-й доверительный интервал — P (95% ДИ). Расчет доверительных интервалов для интенсивных показателей произведен по методу Уилсона. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам, распределение которых отличное от нормального использовали критерий Манна – Уитни (*U*). Значимость различий данных, характеризующих качественные признаки, определяли на основании величины критерия соответствия χ^2 (хи-критерия). Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Анализ возраста пациентов обеих групп, сформированных для проведения исследования, показал, что медиана возраста пациентов исследуемой группы составила 62 (60–69) года, что достоверно выше медианы возраста пациентов группы контроля — 48 (39–60) лет ($U = 116,5$, $p < 0,001$) (рисунок 1). Различия в возрасте объясняются критериями отбора исследуемой группы: вероятность наличия сопутствующей патологии значительно увеличивается с возрастом.

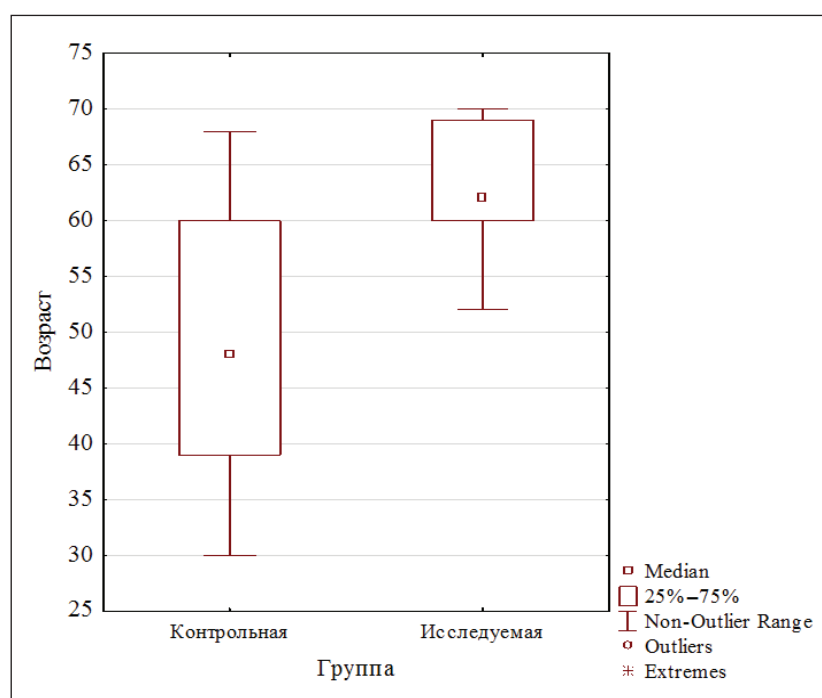


Рисунок 1 — Распределение пациентов в группах по возрасту

Структура повреждений головного мозга при ЧМТ во многом определяет тяжесть течения и исход заболевания вне зависимости от наличия сопутствующей патологии. Большинство пациентов в обеих группах имели сочетанный тип повреждения головного мозга. Однако проведенный анализ результатов компьютерного исследования при поступлении пациентов показал, что статистически значимые различия по частоте регистрации различных типов повреждений головного мозга при ЧМТ у пациентов исследуемой и контрольной групп отсутствуют (таблица 2).

Таблица 2 — Распределение пациентов в группах в зависимости от структуры повреждений головного мозга

Тип повреждения	Группа пациентов	
	Исследуемая	Контрольная
Субарахноидальное кровоизлияние	22,7 % (95% ДИ 10,1–43,4) (n = 5)	5,7 % (95% ДИ 1,6–18,6) (n = 2)
Ушиб головного мозга	0,0 % (0)	5,7 % (95% ДИ 1,6–18,6) (n = 2)
Субарахноидальное кровоизлияние + субдуральная гематома	18,2 % (95% ДИ 7,3–38,5) (n = 4)	14,3 % (95% ДИ 6,3–29,4) (n = 5)
Субарахноидальное кровоизлияние + ушиб головного мозга	22,7 % (95% ДИ 10,1–43,4) (n = 5)	25,7 % (95% ДИ 14,2–42,1) (n = 9)
Субдуральная гематома + ушиб головного мозга	0,0 % (0)	2,9 % (95% ДИ 0,5–14,5) (n = 1)
Субарахноидальное кровоизлияние + субдуральная гематома + ушиб головного мозга	36,4 % (95% ДИ 19,7–57,0) (n = 8)	45,7 % (95% ДИ 30,5–61,8) (n = 16)

У всех пациентов исследуемой группы при поступлении выявлено субарахноидальное кровоизлияние, в 18,2 % (95% ДИ 7,3–38,5) случаев субарахноидальное кровоизлияние сопровождалось субдуральной гематомой, а в 22,7 % (95% ДИ 10,1–43,4) — ушибом головного мозга, 36,4 % (95% ДИ 19,7–57,0) пациентов имели сочетание всех трех типов повреждения по результатам компьютерной томографии. В группе контроля субарахноидальное кровоизлияние зафиксировано у 91,4 % (95% ДИ 77,6–97,0) пациентов, субарахноидальное кровоизлияние сопровождалось субдуральной гематомой в 14,3 % (95% ДИ 6,3–29,4) случаев, ушибом головного мозга — в 25,7 % (95% ДИ 14,2–42,1) случаев, и 45,7 % (95% ДИ 30,5–61,8) пациентов контрольной группы имели сочетание всех трех типов повреждения. У двух пациентов контрольной группы при поступлении зафиксирован изолированный ушиб головного мозга, у одного — в сочетании с субдуральной гематомой.

Оценка степени тяжести травмы по шкале RTS позволила установить, что в исследуемой группе преобладали пациенты с крайне тяжелой степенью течения ЧМТ — 40,9 % (95% ДИ 23,3–61,3), тогда как в контрольной группе — пациенты со средней степенью тяжести — 54,3 % (95% ДИ 38,2–69,5). Сравнение степени тяжести травмы по шкале RTS среди пациентов исследуемой и контрольной групп позволило определить, что среди пациентов с сопутствующей патологией чаще встречается ЧМТ крайне тяжелой степени ($\chi^2 = 5,17; p = 0,023$) (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение пациентов в группах в зависимости от степени тяжести травмы по шкале RTS

Группа пациентов	Степень тяжести травмы		
	Крайне тяжелая	Тяжелая	Средней степени тяжести
Исследуемая	40,9 % (95% ДИ 23,3–61,3) (n = 9)*	27,3 % (95% ДИ 13,2–48,2) (n = 6)	31,8 % (95% ДИ 16,4–52,7) (n = 7)
Контрольная	14,3 % (95% ДИ 6,3–29,4) (n = 5)	31,4 % (95% ДИ 18,6–48,0) (n = 11)	54,3 % (95% ДИ 38,2–69,5) (n = 19)

* Различия в группах достоверны при $p < 0,05$.



Анализ вероятности летального исхода в группах показал, что наличие сопутствующей патологии статистически значимо увеличивает количество летальных исходов вследствие ЧМТ в исследуемой группе. Так, среди пациентов исследуемой группы течение заболевания завершилось летальным исходом в 36,4 % (95% ДИ 19,7–57,0) случаев ($n = 8$), тогда как в группе контроля — в 5,7 % (95% ДИ 1,6–18,6) случаев ($n = 2$) ($\chi^2=8,77$, $p = 0,003$) (рисунок 2).

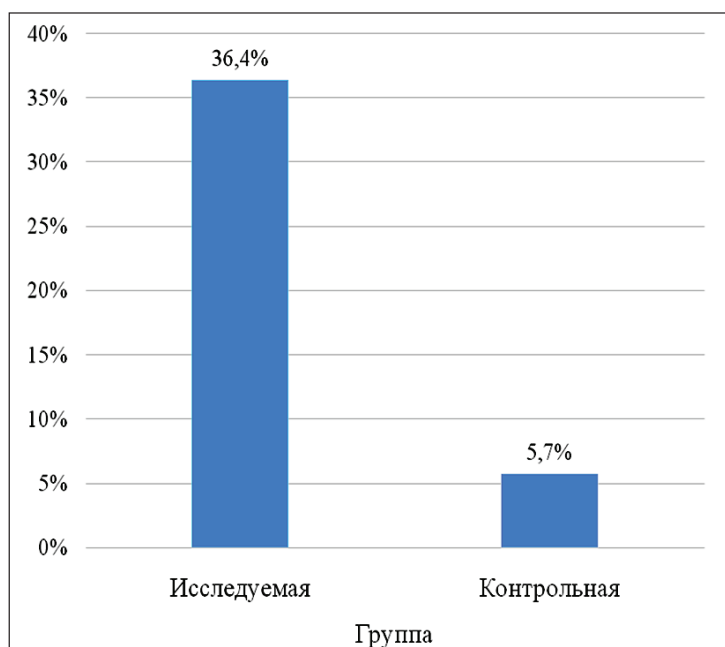


Рисунок 2 — Доля летальных исходов в группах

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Среди пациентов с сопутствующей патологией чаще устанавливается крайне тяжелая степень течения ЧМТ.
2. Частота летальных исходов у пациентов с ЧМТ значительно выше при наличии сопутствующей патологии.
3. Наличие сопутствующей патологии у пациентов с ЧМТ оказывает влияние на течение и прогноз заболевания, что необходимо учитывать при проведении интенсивной терапии и выборе тактики ведения.

Литература

1. Hypertension after severe traumatic brain injury: friend or foe? / V. Krishnamoorthy [et al.] // J. of Neurosurg. Anesthesiol. — 2017. — Vol. 29, № 4. — P. 382–387.
2. Особенности клинического течения и прогноз исходов тяжелой черепно-мозговой травмы / Е. Б. Васильева [и др.] // Журн. им. Н. В. Склифосовского. Неотлож. мед. помощь. — 2019. — Т. 8, № 4. — С. 423–429.
3. Khellaf, A. Recent advances in traumatic brain injury / A. Khellaf, D. Z. Khan, A. Helmy // J. of Neurol. — 2019. — Vol. 266, № 11. — P. 2878–2889.
4. Эпидемиология черепно-мозговой травмы в Республике Беларусь / Ю. Г. Шанько [и др.] // Междунар. неврол. журн. — 2017. — № 5. — С. 31–37.
5. Newcombe, V. F. J. The features of the typical traumatic brain injury patient in the ICU are changing: what will this mean for the intensivist? / V. F. J. Newcombe, A. Chow // Curr. Opin. in Crit. Care. — 2021. — Vol. 27, № 2. — P. 80–86.
6. Traumatic brain injury-the effects of patient age on treatment intensity and mortality [Electronic resource] / O. Skaansar [et al.] // BMC Neurol. — 2020. — Vol. 20, № 1. — Mode of access: <https://bmc-neurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-020-01943-6#citeas>. — Date of access: 27.05.2021.
7. A revision of the trauma score / H. R. Champion [et al.] // The J. of Trauma. — 1989. — Vol. 29, № 5. — P. 623–629.

Analysis of the course of medium and severe cerebral trauma in patients with accompanying pathology

Selitskaya O. P., Gratchev S. S., Shmatova A. A

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of assessing the effect of common cardiovascular pathology (ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, postinfarction cardiosclerosis, diabetes mellitus, urolithiasis) in patients with traumatic brain injury (TBI) on the severity and outcome of the disease. The analysis of the brain damage structure in the study ($n = 22$) and control groups ($n = 35$) was carried out. The structure of brain damage was studied based on the findings of computed tomography performed upon admission of the patient. The severity of the injury was determined by the Revised Trauma Score (RTS).

It was found out that among patients with concomitant pathology, an extremely severe course of TBI is more often established ($\chi^2 = 5.17, p = 0.023$). The of death rate in patients with TBI is significantly higher in case of concomitant pathology ($\chi^2 = 8.77, p = 0.003$).

The obtained results indicate that concomitant pathology in patients with TBI affects the course and prognosis of the disease, which must be taken into account when prescribing intensive therapy and choosing tactics of such patients treatment.

Keywords: traumatic brain injury, trauma score, patients with multimorbidity, clinical features of the course, risk of mortality.

Поступила 28.06.2021

УДК 616-018.2-024.84:616.72-002.77: 612.014.422

Биоимпедансный анализ состава тела у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и ревматоидным артритом

Достанко Н. Ю., Зыбалова Т. С., Ягур В. Е.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Биоимпедансный анализ состава тела на анализаторе АВС-02 «МЕДАСС» был проведен у 46 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) и ревматоидным артритом (РА), контрольную группу составили 60 лиц соответствующего пола и возраста, не имеющих клинически проявленной хронической патологии. Показаны значимые различия по полу для большинства изученных параметров, за исключением жировой массы и индекса жировой массы, а также различия в показателях состава тела между пациентами с РА и пациентами с СЗСТ. Показано снижение фазового угла, активной клеточной массы (АКМ), доли АКМ и индекса АКМ у женщин из группы пациентов, снижение доли скелетно-мышечной массы у женщин с РА, не связанные с полом меньшие значения окружности бедер в общей группе пациентов и снижение индекса массы тела (ИМТ) у женщин с СЗСТ, у которых в целом отмечались очень выраженные изменения состава тела.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, биоимпедансометрия, состав тела, ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани.

Введение. Биоимпедансный анализ представляет собой неинвазивный, недорогостоящий и простой в исполнении метод изучения состава тела, который может широко использоваться в клинической практике с целью выявления ранних и скрытых нарушений состава тела, оценки статуса



питания, в том числе при динамическом наблюдении за пациентами, что может иметь большое значение для определения прогноза развития заболеваний и их осложнений (саркопения, остеопороз, нарушение водного обмена), оценки эффективности проводимой терапии. На сегодняшний день в литературе имеются немногочисленные публикации по оценке состава тела и количества жировой ткани, выполненные главным образом у пациентов с ревматоидным артритом [1, 2, 3], тем не менее, в них уже была отмечена взаимосвязь показателей состава тела с активностью болезни и функцией почек [2, 3].

Цель работы — изучение состава тела у пациентов с СЗСТ и РА с помощью биоимпедансного анализа в сравнении с контрольной группой.

Материалы и методы. Биоимпедансный анализ состава тела был проведен у 46 пациентов с СЗСТ и РА, среди которых было 23 пациента с РА, 22 пациента с СЗСТ (12 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), 6 пациентов с системным склерозом (СС), 3 пациента с болезнью Шегрена (БШ), один пациент с дерматомиозитом (ДМ) и 1 человек с системным васкулитом. Контрольную группу составили 60 мужчин и женщин, не имевших клинически проявленной хронической патологии. Значимых различий между основной и контрольной группой по полу не было: 11 мужчин и 35 женщин в основной группе и 18 мужчин и 42 женщины в контрольной группе (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,518$). Распределение обследуемых по возрасту соответствовало нормальному в обеих группах (критерий Шапиро – Уилка, $p = 0,083$ в группе пациентов, $p = 0,509$ в группе контроля), средний возраст в группе пациентов составил 46,2 года (95% ДИ 41,9–50,4), медиана — 49 лет (диапазон от 18 до 71 года), в группе контроля средний возраст составил 40,8 лет (95% ДИ 38,0–43,6), медиана — 41 год (диапазон от 20 до 69 лет), данные различия были на границе статистической значимости (t -критерий Стьюдента с учетом различия дисперсий, $p = 0,046$).

Для проведения анализа использовали биоимпедансный анализатор обменных процессов и состава тела АВС-02 «МЕДАСС», производства ООО НТЦ «МЕДАСС», (г. Москва), широко используемый в практике работы центров профилактической медицины [4] и спортивной медицины [5], по которому наработаны большие объемы популяционных данных для всех половозрастных групп населения [6]. Метод также широко используется для оценки состава тела у пациентов с различными патологическими процессами: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, туберкулез, острый панкреатит, острые отравления, онкологические и некоторые другие заболевания [4, 7]. Были проанализированы следующие показатели: рост в сантиметрах, вес в килограммах, окружность талии (ОТ) в сантиметрах, окружность бедер (ОБ) в сантиметрах, соотношение окружностей талии/бедер (Т/Б), фазовый угол на частоте переменного тока 50 кГц, ИМТ в килограммах на квадратный метр ($\text{кг}/\text{м}^2$), масса жировой ткани (ЖМ) в килограммах, тощая масса (ТМ) в килограммах, активная клеточная масса (АКМ) в килограммах, скелетно-мышечная масса (СММ) в килограммах, доля ЖМ, доля АКМ и доля СММ в процентах, содержание воды, в том числе внеклеточной и внутриклеточной в килограммах; такие расчетные индексы, как индекс жировой массы (ИЖМ, $\text{кг}/\text{м}^2$), индекс тощей массы (ИТМ, $\text{кг}/\text{м}^2$), индекс активной клеточной массы (ИАКМ, $\text{кг}/\text{м}^2$), индекс скелетно-мышечной массы (ИСММ ($\text{кг}/\text{м}^2$), а также минеральная масса (ММ) в килограммах, минеральная масса мягких тканей (МММТ) и минеральная масса костной ткани (ММКТ) в килограммах и в процентах от тощей массы.

Результаты и их обсуждение. Нормальность распределения показателей в группах была изучена с помощью критерия Шапиро – Уилка. В общей группе обследованных нормальное распределение было выявлено только для окружности бедер ($p = 0,069$), доли ЖМ ($p = 0,615$), доли СММ ($p = 0,119$), внеклеточной воды ($p = 0,062$), минеральной массы ($p = 0,134$) и ММКТ ($p = 0,273$), в группе пациентов — для веса ($p = 0,074$), окружности бедер ($p = 0,112$), соотношения Т/Б ($p = 0,120$), ЖМ ($p = 0,067$), доли ЖМ ($p = 0,245$), доли СММ ($p = 0,542$), внеклеточной воды ($p = 0,205$), минеральной массы ($p = 0,342$) и ММКТ ($p = 0,341$), в группе контроля для роста ($p = 0,189$), веса ($p = 0,058$), доли ЖМ в процентах ($p = 0,155$), доли СММ в процентах ($p = 0,264$), внеклеточной воды ($p = 0,329$), минеральной массы ($p = 0,453$) и ММКТ ($p = 0,642$), распределение остальных изученных признаков и индексов в общей группе обследованных и в группах пациентов и контрольных лиц отличалось от нормального, поэтому для описания изученных признаков и их сравнения мы использовали преимущественно непараметрические критерии (U -критерий Манна – Уитни).

Характеристики основных показателей состава тела, изученных при биоимпедансном анализе, в группе пациентов и контрольной группе представлены в таблицах 1 и 2.



Таблица 1 — Характеристика основных показателей состава тела, изученных при биоимпедансном анализе, в группе пациентов

Показатель	M	Me	Min	Max	Межквартильный размах (25–75 %)	Центили (10–90 %)
Рост, см	167,9	168,0	156,0	190,0	163,0–172,0	159,0–176,0
Вес, кг	68,1	67,0	43,6	115,0	58,0–78,0	53,0–83,0
Окружность талии, см	79,9	78,5	59,0	116,5	71,0–86,0	66,0–93,5
Окружность бедер, см	93,8	94,5	75,0	111,0	89,0–98,0	82,0–101,5
T/B	0,9	0,8	0,7	1,1	0,8–0,9	0,7–1,0
Фазовый угол 50 кГц, град	5,8	5,7	3,4	11,5	5,2–6,4	4,3–7,2
ИМТ, кг/м ²	24,1	23,6	16,2	38,9	21,2–26,5	19,8–28,6
ЖМ, кг	18,7	17,9	4,3	42,1	11,6–25,2	7,8–29,6
Доля ЖМ, %	26,7	26,3	9,8	46,0	18,0–34,1	13,0–39,5
ТМ, кг	49,4	46,6	35,8	72,9	42,2–55,0	39,6–65,1
АКМ, кг	26,1	23,9	13,3	50,3	21,1–28,7	18,6–37,6
Доля АКМ, %	52,2	51,9	37,1	73,3	49,7–55,8	43,8–59,1
СММ, кг	23,6	21,9	14,3	40,5	18,6–27,3	16,0–33,5
Доля СММ, %	47,2	47,3	35,9	62,7	42,6–50,8	41,2–51,9
ИЖМ, кг/м ²	6,7	5,8	1,6	14,3	4,0–9,4	3,0–11,2
ИТМ, кг/м ²	17,4	16,6	13,7	24,6	15,6–18,8	15,1–21,6
ИСММ, кг/м ²	8,3	7,8	5,7	13,7	7,1–9,0	6,2–11,0
Вода, кг	36,1	34,0	26,2	53,3	30,9–40,3	29,0–47,6
Внеклеточная вода, кг	14,9	14,6	10,8	20,8	12,7–16,8	11,8–18,6
Внутриклеточная вода, кг	21,5	19,7	15,4	35,6	18,1–23,2	17,0–29,1
Минеральная масса, кг	2,7	2,7	2,0	3,8	2,3–3,1	2,2–3,3
МММТ, кг	0,5	0,5	0,4	0,7	0,4–0,5	0,4–0,6
ММКТ, кг	2,2	2,2	1,6	3,0	1,9–2,5	1,8–2,8
Минеральная масса, %ТМ	5,6	5,6	4,4	6,0	5,4–5,8	5,1–5,9

Примечание. M — средняя; Me — медиана; Min — минимальное значение; Max — максимальное значение.

Таблица 2 — Характеристика основных показателей состава тела в контрольной группе

Показатель	M	Me	Min	Max	Межквартильный размах (25–75 %)	Центили (10–90 %)
Рост, см	171,5	170,3	158,0	190,0	167,0–175,0	163,5–181,8
Вес, кг	74,9	73,3	48,0	121,0	62,5–87,6	57,0–94,0
Окружность талии, см	81,9	78,5	61,0	125,0	72,0–91,0	66,5–98,0
Окружность бедер, см	102,4	101,0	89,5	119,0	97,0–108,0	92,5–113,0
T/B	0,8	0,8	0,7	1,1	0,7–0,8	0,7–0,9
Фазовый угол 50 кГц, град	6,6	6,5	5,3	9,9	6,0–7,0	5,7–7,6
ИМТ, кг/м ²	25,4	24,4	16,6	41,9	21,9–28,7	19,9–31,8
ЖМ, кг	22,0	18,9	8,7	49,4	14,9–27,6	12,1–37,0
Доля ЖМ, %	28,7	28,1	13,9	46,5	23,1–32,8	19,7–40,7
ТМ, кг	52,9	50,5	36,4	77,5	45,5–59,5	40,5–69,6
АКМ, кг	29,9	27,4	19,0	49,6	25,1–35,6	21,7–41,8
Доля АКМ, %	56,3	56,1	50,1	68,7	53,7–58,5	52,3–60,8
СММ, кг	25,5	23,4	16,6	40,1	21,5–30,9	19,1–34,7



Окончание табл. 2

Показатель	M	Me	Min	Max	Межквартильный размах (25–75 %)	Центили (10–90 %)
Доля СММ, %	48,0	47,8	41,9	54,0	46,0–49,7	44,7–51,9
ИЖМ, кг/м ²	7,5	6,7	3,3	17,1	5,0–8,9	4,2–12,6
ИТМ, кг/м ²	17,9	17,4	13,1	24,8	16,0–19,4	15,0–21,6
ИАКМ, кг/м ²	10,1	9,5	6,9	15,0	8,7–11,1	8,1–13,2
ИСММ, кг/м ²	8,6	8,2	6,0	12,0	7,5–9,6	7,0–11,0
Вода, кг	38,7	37,0	26,7	56,7	33,3–43,6	29,7–50,9
Внеклеточная вода, кг	15,9	15,8	11,1	22,5	14,1–17,8	12,7–19,6
Внутриклеточная вода, кг	22,8	21,1	15,6	34,2	19,6–27,1	17,1–31,0
Минеральная масса, кг	2,9	2,9	2,0	4,1	2,6–3,2	2,3–3,6
МММТ, кг	0,5	0,5	0,4	0,8	0,4–0,6	0,4–0,7
ММКТ, кг	2,4	2,4	1,7	3,3	2,1–2,6	1,9–2,9
Минеральная масса, %ТМ	5,5	5,6	4,9	6,1	5,3–5,8	5,1–5,9

Характеристики показателей состава тела, имевших нормальное распределение в группе пациентов и группе контроля, представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

Таблица 3 — Характеристика показателей с нормальным распределением в группе пациентов

Показатель	M	95% ДИ	Me	Min	Max	SD	m
Вес (кг)	68,1	64,0–72,1	67,0	43,6	115,0	13,6	2,0
Доля ЖМ (%)	26,7	23,8–29,6	26,3	9,8	46,0	9,7	1,4
Доля СММ (%)	47,2	45,7–48,7	47,3	35,9	62,7	5,1	0,8
Внеклеточная вода (кг)	14,9	14,1–15,6	14,6	10,8	20,8	2,5	0,4
Минеральная масса (кг)	2,7	2,6–2,9	2,7	2,0	3,8	0,5	0,1
ММКТ (кг)	2,2	2,1–2,3	2,2	1,6	3,0	0,4	0,1

Примечание. M — средняя; Me — медиана; Min — минимальное значение; Max — максимальное значение; SD — стандартное отклонение; m — стандартная ошибка среднего; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал среднего.

Таблица 4 — Характеристика показателей с нормальным распределением в контрольной группе

Показатель	M	95% ДИ	Me	Min	Max	SD	m
Вес, кг	74,9	70,7–79,1	73,3	48,0	121,0	16,3	2,1
Доля ЖМ, %	28,7	26,8–30,6	28,1	13,9	46,5	7,4	1,0
Доля СММ, %	48,0	47,3–48,7	47,8	41,9	54,0	2,8	0,4
Внеклеточная вода, кг	15,9	15,2–16,5	15,8	11,1	22,5	2,6	0,3
Минеральная масса, кг	2,9	2,8–3,0	2,9	2,0	4,1	0,5	0,1
ММКТ, кг	2,4	2,3–2,5	2,4	1,7	3,3	0,4	0,0

Примечание. M — средняя; Me — медиана; Min — минимальное значение; Max — максимальное значение; SD — стандартное отклонение; m — стандартная ошибка среднего; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал среднего.

При сравнении группы пациентов и контрольной группы по показателям, имевших нормальное распределение, статистически значимые различия были выявлены только для веса (двусторонний *t*-критерий Стьюдента, $p = 0,021$), минеральной массы (двусторонний *t*-критерий Стьюдента, $p = 0,043$) и ММКТ (двусторонний *t*-критерий Стьюдента, $p = 0,040$), меньшие значения которых наблюдались в группе пациентов. При сравнении обеих групп по всем изученным показателям с помощью критерия Манна – Уитни значимые различия между группами были выявлены также для таких показателей,



как рост ($p = 0,010$), окружность бедер ($p < 0,001$) и соотношение Т/Б ($p = 0,003$), фазовый угол ($p < 0,001$), активная клеточная масса ($p = 0,003$), доля и индекс активной клеточной массы ($p < 0,001$). В группе пациентов эти показатели также были ниже, чем в группе контроля. Несмотря на то что различия между группами по таким показателям, как тощая масса, жировая масса и скелетно-мышечная масса, не достигли уровня статистической значимости, в группе пациентов также имелась тенденция в сторону меньших значений этих показателей ($p = 0,054$, $p = 0,078$ и $p = 0,055$ соответственно). Учитывая, что на различия в данных показателях может влиять пол обследуемых, мы сравнили показатели для мужчин и женщин отдельно в общей группе и в подгруппах пациентов и контроля. Статистически значимые различия по полу ($p < 0,001$) были выявлены для всех изученных показателей, за исключением окружности бедер, жировой массы и индекса жировой массы ($p = 0,078$, $p = 0,899$ и $p = 0,161$ соответственно) в общей группе обследованных лиц, а также окружности бедер, жировой массы и индекса жировой массы и ИМТ ($p = 0,629$, $p = 0,251$, $p = 0,085$ и $p = 0,284$ соответственно) в группе пациентов и окружности бедер, жировой массы и индекса жировой массы ($p = 0,146$, $p = 0,527$, $p = 0,731$ соответственно) в группе контроля.

Таким образом, меньшие значения окружности бедер в группе пациентов по сравнению с контрольной группой не связаны с полом, а отражают различия между группами. Кроме того, отмечена не зависящая от пола тенденция к меньшим значениям жировой массы и индекса жировой массы в группе пациентов, требующая более детального рассмотрения. В связи с отмеченным влиянием пола обследуемых на изученные показатели в дальнейшем различия между группами рассматривали отдельно для мужчин и женщин.

Были выявлены статистически значимо меньшие значения роста ($p = 0,007$), окружности бедер ($p < 0,001$), фазового угла ($p < 0,001$), активной клеточной массы ($p < 0,001$), доли АКМ ($p < 0,001$) и ИАКМ ($p = 0,003$), а также СММ ($p = 0,038$) среди женщин группы пациентов по сравнению с женщинами группы контроля, а также значимо большие значения соотношения Т/Б у женщин в группе пациентов ($p < 0,001$). Интересно, что различий по ИМТ и ЖМ среди женщин двух групп не было выявлено, хотя у женщин из группы пациентов отмечена тенденция к меньшим значениям ТМ. При сравнении показателей у мужчин выявлены статистически значимо меньшие значения веса ($p = 0,028$), окружности бедер ($p < 0,001$), фазового угла ($p = 0,049$), ЖМ ($p = 0,044$) и ИЖМ ($p = 0,039$) в группе пациентов по сравнению с мужчинами контрольной группы. Отмечена также тенденция к меньшей доле АКМ и доле ЖМ в группе мужчин пациентов по сравнению с мужчинами контрольной группы.

При сравнении женщин с РА с женщинами группы контроля выявлены такие же различия, как и для общей группы женщин-пациентов: статистически значимо меньшие значения роста ($p = 0,041$), большие значения соотношения Т/Б ($p = 0,001$), меньшие значения фазового угла ($p < 0,001$), активной клеточной массы ($p = 0,005$), доли АКМ ($p < 0,001$) и ИАКМ ($p = 0,014$), а также доли СММ ($p = 0,012$). Тогда как в группе женщин с СЗСТ были выявлены более выраженные различия по сравнению с женщинами контрольной группы: меньшие значения роста ($p = 0,016$), веса ($p = 0,017$), окружности бедер ($p < 0,001$), большие значения соотношения Т/Б ($p < 0,001$), меньшие значения фазового угла ($p < 0,001$), ИМТ ($p = 0,041$), ЖМ ($p = 0,023$), доли ЖМ ($p = 0,035$), ТМ ($p = 0,045$), АКМ ($p = 0,003$), доли АКМ ($p = 0,001$), ИЖМ ($p = 0,033$) и ИАКМ ($p = 0,011$).

При сравнении женщин с СЗСТ и женщин с РА были отмечены значимо меньшие значения веса ($p = 0,036$), окружности бедер ($p = 0,009$), ИМТ ($p = 0,015$), ЖМ ($p = 0,036$), доли ЖМ ($p = 0,027$), ИЖМ ($p = 0,043$) у женщин с СЗСТ по сравнению с женщинами, страдавшими РА, тогда как доля СММ была значимо ниже у женщин с РА по сравнению с женщинами, страдавшими СЗСТ ($p = 0,040$).

Таким образом, у всех женщин в группе пациентов отмечалось значимое снижение АКМ, ИАКМ и доли АКМ, фазового угла по сравнению с группой контроля. У пациентов женщин с РА отмечено значимое снижение доли СММ по сравнению с женщинами с СЗСТ и женщинами группы контроля. У пациентов женщин с СЗСТ отмечались более выраженные изменения состава тела по сравнению с группой контроля и даже при сравнении с РА со снижением ЖМ, доли ЖМ, ИЖМ и даже ИМТ. В группе пациентов мужчин значимые различия были выявлены только по окружности бедер с меньшими значениями в группе пациентов с РА ($p = 0,005$) и СЗСТ ($p = 0,003$) по сравнению с группой контроля. Значимых различий по изученным показателям между мужчинами с РА и СЗСТ не было выявлено, возможно, по причине малого количества обследованных мужчин, особенно в группе СЗСТ.

Заключение. Выявленные групповые различия фазового угла, активной клеточной массы, ее доли и индекса между группой пациентов и контрольной группой связаны главным образом со

снижением данных показателей у женщин из группы пациентов, тогда как меньшие значения окружности бедер в группе пациентов не связаны с полом. ИМТ как индикатор состава тела и нутритивного статуса показателен только у женщин с СЗСТ, у которых в целом отмечаются очень выраженные изменения состава тела, а для женщин с РА характерно снижение доли скелетно-мышечной массы. Отмечаются также значимые различия состава тела у пациентов с РА и СЗСТ, что требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Body composition evaluated by body mass index and bioelectrical impedance vector analysis in women with rheumatoid arthritis / J. A. Pineda-Juárez [et al.] // Nutrition. — 2018. — Vol. 53. — P. 49–53.
2. Relationships between body fat composition assessed with bioelectrical impedance analysis, serum adipokines and disease activity in patients with rheumatoid arthritis / M. Anelli [et al.] // Annals of the Rheumatic Disease. — 2018. — Vol. 77. — P. 303.
3. Higher disease activity and lower renal function in patients with rheumatoid arthritis are associated with loss of muscle mass: results from a long-term follow-up study / S. Nogi [et al.] // J. CSM Clinical Reports. — 2020. — Vol. 5. — P. 63–68.
4. Центры здоровья: технология обработки больших объёмов данных профилактического скрининга / С. Г. Руднев [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. — 2015. — № 6. — Т. 46. — С. 1–19.
5. Оценка отличительных черт физического развития спортсменов высокого уровня олимпийских видов спорта / С. А. Базанович [и др.] // Лечебная физкультура и спортивная медицина. — 2019. — № 2 (152). — С. 35–40.
6. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С. Г. Руднев [и др.]. — М.: РИО ЦНИИ ОИЗ, 2014. — 493 с.
7. Особенности саркопении и состава тела на основании биоимпедансометрии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Гурьева [и др.] // Вопросы диетологии. — 2017.— № 7(3). — С. 11–19.

Bioimpedance analysis of body composition in patients with connective tissue diseases and rheumatoid arthritis

Dostanko N. Y., Zybalova T. S., Yagur V. E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Bioimpedance analysis of body composition using the ABC-02 «MEDASS» analyzer was carried out in 46 patients with systemic connective tissue diseases (CTD) and rheumatoid arthritis (RA), the control group consisted of 60 persons of the same age and sex without clinically manifested chronic pathology. Significant gender differences were revealed for most of the parameters studied, with the exception of fat mass and fat mass index, as well as differences in body composition between patients with RA and patients with CTD. We revealed a decrease in the phase angle, active cell mass (ACM), proportion of ACM and ACM index in women with RA and CTD, a decrease in the proportion of musculoskeletal mass in women with RA, lower values of hip circumference not related to gender in the whole group of patients, and a decrease in body mass index (BMI) in women with CTD, the subgroup, which in general showed very pronounced changes in body composition.

Keywords: bioimpedance analysis, bioimpedance measurement, body composition, rheumatoid arthritis, connective tissue diseases.

Поступила 10.06.2021



УДК 616.713-002-089.844-089.1688.1-085

Вакуумная терапия и бипекторальная миопластика в лечении послеоперационных стерномедиастинитов

Протасевич А. И., Татур А. А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведен ретроспективный анализ результатов этапного лечения 91 пациента с послеоперационным стерномедиастинитом с использованием вакуумной терапии и бипекторальной миопластики в период с 2014 по 2020 г. Первый этап лечения включал хирургическую обработку раны с последующим использованием вакуумного дренирования, второй — резекцию пораженной грудины и ребер и бипекторальную миопластику. Анализируются характеристики пациентов (вид кардиохирургических вмешательств, тип стерномедиастинита, факторы риска и коморбидный фон). Длительность госпитализации составила $92,3 \pm 37,3$ дня, продолжительность вакуумной терапии $35,3 \pm 15,0$ дней. Умерли 10 пациентов (11 %), послеоперационные осложнения отмечены в 30 %, рецидивы — в 15 %. Этапная терапия послеоперационного стерномедиастинита с использованием вакуумного дренирования и бипекторальной миопластики является эффективной.

Ключевые слова: стерномедиастинит, глубокая стернальная инфекция, вакуумное дренирование, локальное отрицательное давление, бипекторальная миопластика.

Введение. Увеличение числа оперативных вмешательств на сердце с использованием стернотомии закономерно ведет к росту числа осложнений, включая послеоперационный стерномедиастинит [1]. Частота развития этого грозного осложнения не высока и составляет от 0,2 до 3 %, в зависимости от выборки пациентов, методологии подсчета и года публикации [1, 2]. Несмотря на низкую частоту встречаемости, развитие стерномедиастинита сопровождается высоким уровнем летальности, в среднем 10–25 % [1, 3], снижением продолжительности жизни оперированных пациентов, значительным увеличением сроков и стоимости лечения [3].

В настоящее время отсутствует унифицированный подход к лечению послеоперационного стерномедиастинита [1, 2, 3, 4]. Современное лечение подразумевает этапную терапию, направленную на устранение инфекции, стабилизацию грудной клетки и пластику дефекта грудной стенки [1, 5].

Технология лечения ран с использованием локального отрицательного давления показала свою эффективность у пациентов с постстернотомным медиастинитом [1, 6].

Для пластического замещения дефекта грудной стенки применяются как собственные ткани, так и синтетические материалы. Для реконструкции собственными тканями используют лоскуты большой грудной мышцы, широчайшей мышцы спины, прямой мышцы живота, трапецевидной мышцы, лоскут большого сальника [7]. Ряд авторов при лечении стерномедиастинита применяют не только собственные ткани, но и синтетические сетки, а также различные варианты остеосинтеза. На сегодняшний день не существует единого подхода для использования того или иного метода реконструкции при замещении дефектов грудной стенки [5, 7, 8].

Цель работы — оценка результатов этапного лечения послеоперационного стерномедиастинита с использованием вакуумной терапии и бипекторальной миопластики.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного исследования изучены истории болезни 91 пациента (женщины — 22, мужчины — 69, средний возраст — $64,2 \pm 8,0$ лет), находившихся на лечении в Республиканском центре торакальной хирургии на базе отделений торакальной и гнойной торакальной хирургии УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска в связи с послеоперационным стерномедиастинитом после кардиохирургических вмешательств в период с 2014 по 2020 г. Все пациенты были оперированы из традиционного срединного стернотомного доступа по поводу различной патологии (таблица 1).



Таблица 1 — Виды кардиохирургических вмешательств

Операция	Количество пациентов (%)
Реваскуляризирующие операции на сердце	53 (58,2)
Операции на клапанном аппарате сердца	11 (12,1)
Сочетанные кардиохирургические операции	21 (22,0)
Операции на грудной аорте	7 (7,7)

Кардиохирургическое вмешательство по срочным показаниям проводилось 3 пациентам (3,3 %), рестернотомия выполнялась у 15 пациентов (16,5 %).

Так, 16 пациентов (17,6 %) были отнесены ко II функциональному классу сердечной недостаточности (ФК СН) по NYHA, 60 пациентов (65,9 %) были отнесены к III ФК СН по NYHA, а у 15 пациентов (16,4 %) до кардиохирургической операции были отмечены симптомы сердечной недостаточности в покое, и они были отнесены к IV ФК СН по NYHA. Операционный риск *Euroscore II* (медиа-на и интерквартильный размах) составлял 2,6 % (от 1,7 до 4,8). Сахарный диабет установлен у 37 пациентов (40,7 %), хроническая обструктивная болезнь легких — у 40 (44 %), облитерирующий атеросклероз сосудов ног — у 45 (49,4 %), перенесенный инфаркт миокарда был в анамнезе у 50 (54,9 %) пациентов.

Индекс массы тела у 81 пациента (89 %) превышал нормальные значения, составив в среднем $28,8 \pm 3,9$ кг/м². У 46,1 % (42) пациентов выявлена избыточная масса тела, 1-я степень ожирения установлена у 32 пациентов (35,2 %), 2-я — у 5 пациентов (5,5 %) и 3-я — в двух случаях (2,2 %).

В исследуемой группе индекс коморбидности *Charlson* составил $3,9 \pm 1,6$ балла.

Использовали критерии постановки диагноза «стерномедиастинит» предложенные J. J. van Wingerden [4]. Из анализа были исключены пациенты, перенесшие трансплантацию сердца, а также пациенты с хроническим остеомиелитом грудины без медиастинита.

Распределение пациентов по типу послеоперационного стерномедиастинита, согласно классификации El Oakley R. M. и Wright J. E. (1996), представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика пациентов по типам стерномедиастинита

Тип стерномедиастинита	Количество пациентов (%)
II	15 (16,5)
IIIa	5 (5,5)
IIIb	26 (28,6)
Iva	13 (14,3)
IVb	23 (25,3)
V	9 (9,9)

Микробиологическое исследование проведено у всех пациентов. При микробиологическом исследовании раневого отделяемого при поступлении в 58,2 % случаев выделен *Staphylococcus*, в 16,5 % — *Acinetobacter*, в 8,8 % — *Pseudomonas*, в 7,7 % — *Klebsiella*, в 5,5 % — *Enterococcus*, в 3,3 % — *Proteus*.

Обследование пациентов было комплексным и включало в себя физикальные, лабораторные и инструментальные методы исследования. Всем пациентам выполнялась компьютерная томография с контрастированием и трехмерной реконструкцией изображений.

После верификации диагноза проводили хирургическую обработку раны, включавшую вскрытие гнойных затеков, некрэктомию, удаление костных секвестров, удаление инфицированных и прорезавшихся металлических лигатур, санацию и дренирование раны и переднего средостения. Этот этап лечения завершался установкой вакуум-ассистированной повязки. Технология лечения ран локальным отрицательным давлением подразумевает установку в рану и переднее средостение пористой губки и дренажа, герметизацию раневой поверхности, подключение дренажа к вакуумному аспиратору. Этапы наложения повязки представлены на рисунке.

Для проведения вакуумной терапии использовали аппарат для лечения ран Water Lily. Уровень давления поддерживали постоянным в пределах от -100 до -150 мм рт. ст. Смена повязки производилась через 2–4 суток с обязательной ревизией раны, некрэктомией при необходимости и микро-

биологическим контролем. Показаниями к смене повязки были разгерметизация, значительное количество экссудата, клинические признаки неадекватного дренирования. Длительность терапии определялась клинико-лабораторными и микробиологическими исследованиями.

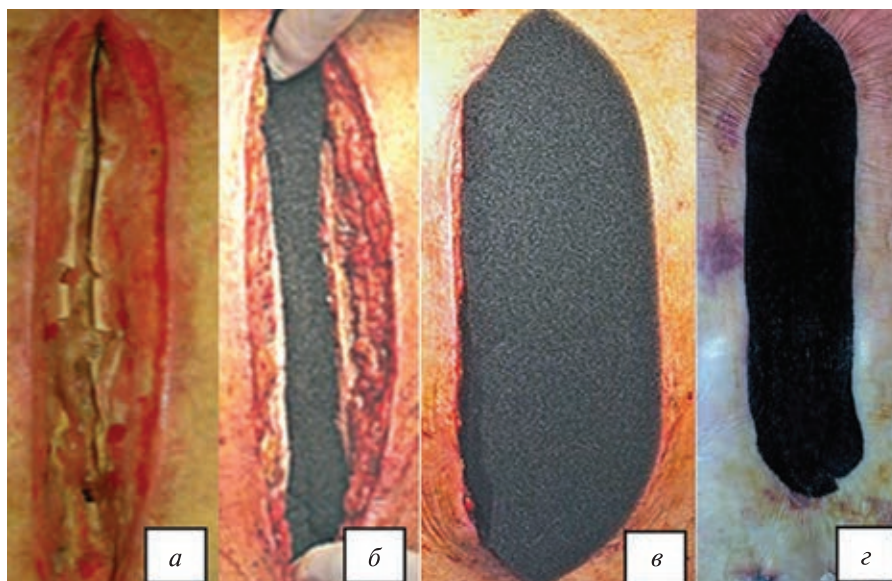


Рисунок — Этапы установки вакуумной повязки:

***a* — вид раны до наложения; *б* — укладка пенополиуретановой губки в переднее средостение; *в* — укладка пенополиуретановой губки в рану; *г* — герметизация раны покровной пленкой**

Вторым этапом пациентам выполнялась реконструктивная операция, характер которой определялся объемом поражения грудины, ребер и мягких тканей.

Объем хирургического вмешательства определяли на основании данных клинического обследования и предоперационного компьютерного исследования с 3D-моделированием. Окончательная диагностика масштаба поражения и определение объема резекции проводилась интраоперационно. Варианты резекций грудины представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Варианты резекции грудины

Вариант	Количество пациентов
Субтотальная резекция грудины	44
Полное удаление левой створки грудины	15
Полное удаление правой створки грудины	5
Парциальная резекция грудины	27

Субтотальная резекция грудины выполнена у 44 пациентов, парциальная резекция в объеме полного удаления одной из створок грудины с частичной резекцией контралатеральной створки — у 20, парциальная верхняя резекция — у 2, парциальная нижняя резекция — у 22, парциальная окончатая — в 25 случаях. У 9 пациентов потребовалось удаление переднего отрезка I ребра и головки ключицы.

Всем пациентам выполнена бипекторальная миопластика. Для этого отсепаровывали от кожи и подкожной клетчатки с сохранением фасции медиальные края больших грудных мышц, при необходимости и краниальные концы прямых мышц живота. Затем мышцы отсекались от грудины, II–IV реберных хрящей и внутренней трети ключицы. Далее мышцы мобилизовали латерально и вверх. В ходе мобилизации выделяли лоскуты больших грудных мышц на сосудистых ножках. После проведения интраоперационной оценки определяли необходимый объем резекции грудины и ребер. Затем удаляли деструктивно-измененную грудину и передние отрезки пораженных ребер. Лоскуты больших грудных мышц укладывали в дефект средостения и фиксировали. Операция завершалась послойным ушиванием раны с установкой дренажей под мышечные лоскуты и в подкожную клетчатку. С целью компрессии накладывали индивидуально отмоделированный пелот и эластический пояс.

При выполнении субтотальной резекции грудины использовали оригинальную разработанную в клинике методику [8].

Результаты и их обсуждение. Средняя длительность госпитализации составила $92,3 \pm 37,3$ дня, продолжительность вакуумной терапии $35,3 \pm 15,0$ дней.

Общая летальность составила 11 % (10 пациентов). Инфаркт миокарда послужил причиной смерти в двух случаях (периоперационный и на 1-е сутки после операции). У одной пациентки в послеоперационном периоде возникло аррозивное кровотечение из аорты, по поводу чего были проведены пластика восходящей аорты и оментомедиастинопексия. Сепсис и полиорганная недостаточность на фоне пневмонии привели к летальному исходу у 4 пациентов. Другими причинами смерти явились тромбоэмболия легочной артерии (2) и мезентериальной тромбоз (1).

Осложнения, непосредственно связанные с реконструктивным этапом операции, отмечены в 28 случаях: краевой некроз кожного фрагмента лоскута (8), образование серомы в зоне забора лоскута (5), субпекторальная гематома (7), расхождение краев раны с частичной дислокацией мышечного лоскута (8). В ряде случаев эти осложнения сопровождались нагноением раны. У 12 пациентов наличие осложнений явилось причиной выполнения повторных операций.

В течение года после операции 14 пациентов были повторно оперированы по поводу свищевых форм остеомиелита грудины и ребер.

Лечение послеоперационного стерномедиастинита сопровождается значительной частотой послеоперационных осложнений и высокой послеоперационной летальностью [1, 2, 4, 5]. Причинами являются поздняя диагностика, неэффективные попытки лечения до поступления в специализированный стационар, тяжесть состояния пациентов, вызванная основным и коморбидными заболеваниями, сложности санации раны грудной стенки и средостения, обусловленные анатомическими особенностями и устойчивостью микроорганизмов к антимикробным препаратам, необходимость выполнения реконструктивного вмешательства [1, 2, 7].

Несмотря на отсутствие в литературе рандомизированных исследований, применение локального отрицательного давления в лечении послеоперационного стерномедиастинита становится важным и неотъемлемым компонентом комплексной терапии этих пациентов [1, 2, 5]. Преимущества метода перед традиционными вариантами (открытое ведение раны, закрытое дренирование) убедительно показаны рядом исследований [6].

Выбор способа пластики передней грудной стенки по-прежнему остается дискуссионным. Анализ 333 публикаций, касающихся способа пластики при стерномедиастините не показал очевидных преимуществ мышечной пластики перед реконструкцией лоскутом большого сальника [7], однако все исследования были ретроспективными и небольшими. Ряд авторов считают мышечную пластику с использованием больших грудных мышц эффективным и оптимальным способом замещения дефекта при стерномедиастинитах, несмотря на значительную частоту послеоперационных осложнений и высокую послеоперационную летальность [1, 5].

Заключение. Лечение послеоперационного стерномедиастинита по-прежнему остается сложной проблемой и требует этапной хирургической тактики. Высокий уровень летальности и послеоперационных осложнений обусловлены тяжестью пациентов и необходимостью проведения сложных и агрессивных вмешательств. Метод вакуумного дренирования является эффективным вариантом подготовки раны к реконструктивному вмешательству. Выбор объема резекции грудины и ребер и способа закрытия дефекта грудной стенки должен быть персонифицирован. Бипекторальная миопластика позволяет добиться удовлетворительных результатов лечения в 89 % случаев.

Литература

1. Chello, C. Deep Sternal Wound Infection (DSWI) and Mediastinitis After Cardiac Surgery: Current Approaches and Future Trends in Prevention and Management / C. Chello, M. Lusini, A. Nenna // *Surg. Technol. Int.* — 2020. — № 36. — P. 212–216.
2. The impact of deep sternal wound infections treated by negative pressure on early, 1 year and late mortality: A longitudinal case-control study / G. Drossos [et al.] // *J. of Cardiac Surgery.* — 2019. — Vol. 34, № 12. — P. 1550–1555.
3. Economic aspects of deep sternal wound infections / K. Graf [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — Vol. 37, № 4. — P. 893–896.
4. Diagnosing poststernotomy mediastinitis in the ED / J. J. van Wingerden [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* — 2016. — Vol. 34, № 3. — P. 618–622.

5. Phoon, P. H. Y. Deep Sternal Wound Infection: Diagnosis, Treatment and Prevention / P. H. Y. Phoon, N. C. J. Hwang // *Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2020. — Vol. 34, № 6. — P. 1602–1613.

6. Протасевич, А. И. Эффективность вакуумной терапии в лечении послеоперационных стерно-медиастинитов: систематический обзор и метаанализ / А. И. Протасевич, А. А. Татур // *Новости хирургии.* — 2016. — Т. 24, № 3. — С. 275–284.

7. Muscle flaps or omental flap in the management of deep sternal wound infection / J. J. van Wingerden [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2011. — Vol. 13, № 2. — P. 179–187.

8. Способ бипекторальной миопластики дефекта грудной стенки при субтотальной резекции грудины: пат. ВУ 19781 / А. А. Татур, С. И. Леонович, М. П. Кудин. — Оpubл. 28.02.2016.

Vacuum-assisted closure therapy and bi-pectoral muscle flap for the treatment of postoperative sternomediastinitis

Protasevich A. I., Tatur A. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The results of staged treatment of 91 patients with postoperative sternomediastinitis after cardiac surgery treated with vacuum assisted closure technology and bi-pectoral muscle flap were retrospectively analyzed. The first stage of treatment included surgical debridement and negative pressure wound therapy. Resection of the sternum and ribs followed by bi-pectoral myoplasty was performed on the second stage of treatment. The patients' characteristics (type of surgery, type of mediastinitis, comorbidity and risk factors) were analyzed. The mean hospital stay was $92,3 \pm 37,3$ days, the mean duration of negative pressure wound therapy was $35,3 \pm 15,0$ days. Overall mortality was 11 % (10 patients), complications occurred in 30 % of patients, recurrence of osteomyelitis was observed in 15 %. Vacuum-assisted closure therapy combined with bi-pectoral muscle flap is effective staged treatment for postoperative sternomediastinitis.

Keywords: sternomediastinitis, deep sternal infection, vacuum-assisted closure therapy, local negative pressure, bi-pectoral muscle flap.

Поступила 11.06.2021

УДК 616.5-002-056.43:616.521]-07-08-048.34

Возможности оптимизации диагностики и лечения резистентных форм атопического дерматита и экземы

Милькото Н. А., Панкратов О. В., Шиманская И. Г., Шикалов Р. Ю.

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Атопический дерматит и экзема широко распространены во всем мире. Наблюдается рост заболеваемости, что предположительно связано с загрязнением окружающей среды. Высокий уровень заболеваемости, рецидивирующее течение придают эпидемиологии заболеваний особую актуальность.

В статье представлен опыт использования алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы. Разработанный алгоритм основан на выделении критериев для выявления резистентных форм течения заболевания, которые ассоциированы с частыми рецидивами, что позволяет на раннем этапе выделить формы заболевания, которые ассоциированы с тяжелым течением патологического процесса и ожидаемыми трудностями лечения. Это дает возможность с использованием объективных



критериев на основе балльной оценки оптимизировать лечение, проводить мониторинг течения заболевания. Экономическая эффективность разработанного алгоритма основана на сокращении кратности госпитализаций и средней длительности лечения.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, алгоритм, резистентные формы.

Введение. Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное иммунозависимое заболевание кожи, течение которого может усугубляться генетически наследуемым дефектом кожного барьера (потеря функции гена филагрина) и высокой восприимчивостью кожи к инфекциям [1]. АД и экзема — одни из наиболее распространенных кожных заболеваний, встречающиеся во всех странах и в разных возрастных группах. Рост заболеваемости АД наблюдается во всем мире, что предположительно связано с загрязнением окружающей среды, аллергизирующим действием пищевых примесей и другими причинами [2].

Нарушение барьерной функции кожи при АД и экземе повышает ее проницаемость для аллергенов, что приводит к развитию иммуноглобулин Е-опосредованной сенсибилизации. Недавние исследования показывают, что увеличение проницаемости кожного барьера и нарушение его антимикробной функции имеют взаимозависимые общие структурные и биохимические механизмы [3].

Колонизация кожи бактериальными и грибковыми патогенами у пациентов с АД и экземой приводит к усугублению тяжести кожного процесса. Присоединение вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции создает трудности в ведении этих пациентов в связи с резистентностью к традиционной терапии. Например, *Malassezia spp.* постоянно обитают на коже человека, однако у пациентов с АД и экземой начинают играть роль сильнейшего антигенного стимула, инициируя IgE-зависимый иммунный ответ [4].

Известно, что дерматофитная инфекция встречается примерно у 5 % пациентов с АД и усиливает степень его тяжести, при этом развивается торпидность течения данного дерматоза. К особенностям течения АД в сочетании с микотической инфекцией можно отнести: упорное непрерывно рецидивирующее течение (92,4 %), распространенный характер процесса (67,5 %), резистентность к традиционной противоаллергической терапии (100 %), с преобладанием тяжелого (65,5 %) и среднетяжелого (31,2 %) течения заболевания [5].

Нарушение барьерной функции кожи у пациентов с АД само по себе предрасполагает к присоединению вторичной инфекции, и, наоборот, патогенное микробное обсеменение/инфекция кожных покровов еще более усиливает нарушение функций кожного барьера. Это повышает вероятность абсорбции антигенов, создавая порочный круг, который приводит к избыточной активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления [2].

Среди пациентов УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска за период 2012–2019 гг. доля пациентов с АД составила 3,5 %, микробной экземы — 3,9 %, эндогенной экземы — 1,5 % от всех впервые выставленных диагнозов. Отмечено увеличение числа впервые выявленных случаев и обращений по поводу ранее диагностированных заболеваний, особенно выраженное в последние два года наблюдений. Выявлена устойчивая тенденция к росту заболеваемости и распространенности АД, микробной и эндогенной экземы среди населения г. Минска. Доля данной патологии составляет более 9 % от всех обращений по поводу заболеваний кожи и 8–10,9 % среди пациентов с заболеваниями кожи, проходящих лечение в стационаре [6].

Клиническая картина АД включает крайне неприятный симптомокомплекс, связанный с сухостью кожи. Ксероз корректируют с помощью нелекарственных средств — эмолентов. Эта часть лечения ранее считалась вспомогательной, хотя сухость кожи, в отличие от выраженного воспаления, у атопиков наблюдается всегда, в том числе в состоянии ремиссии. Даже при легком варианте заболевания уровень гидратации рогового слоя у пациентов с АД ниже нормы, а уровень индекса трансэпидермальной потери воды выше, что говорит о нарушении в строении рогового слоя и ухудшении его барьерных свойств.

Традиционный подход к терапии АД на первое место ставит нарушения иммунитета, а ослабление барьера — это следствие хронического локального воспаления, из-за которого на данном участке кожи нарушается микроциркуляция и обмен веществ.

В последние десятилетия подходы к лечению АД изменились. Сегодня медицина еще не достигла такого уровня, чтобы исправлять генетические дефекты организма, но в случае, например АД и истинной экземы, мы можем взять под контроль процесс развития заболевания, укрепив барьерные свойства кожи.

Восстановление баланса рН на поверхности кожи и его градиента в пределах рогового слоя при лечении воспалительных дерматозов может прервать порочный круг: не только улучшить барьер про-

нищаемости, но и снизить колонизацию патогенами, а также снять воспаление. Эта идея сегодня активно обсуждается и исследуется, и уже получены результаты, поддерживающие ее жизнеспособность. В связи с этим большой интерес представляют следующие данные. Группа исследователей под руководством П. Элиаса (2010 г.) в эксперименте на коже безволосых мышей показала, что быстрое и сильное селективное закисление нижних слоев рогового слоя улучшает созревание липидного барьера и тормозит деградацию корнеодесмосом. Исследования последних лет дают основание для использования ацидотерапии в качестве метода лечения воспалительных дерматозов, характеризующихся нарушениями барьерных функций целостности рогового слоя и поверхностного pH.

Цель работы — разработка алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы, позволяющего выделить формы заболевания, ассоциированные с частыми рецидивами и тяжелым течением для дальнейшей оптимизации диагностики и выбора лечебной тактики.

Материалы и методы. На базе УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска проведены клинические испытания разработанного алгоритма дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы, которые были ассоциированы с частыми рецидивами и тяжелым течением патологического процесса. Исследование проводилось в рамках ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» (подпрограмма «Внутренние болезни», 17 «Разработать алгоритм лечения пациентов с резистентными формами атопического дерматита и экземы», № госрегистрации 20180533, срок выполнения задания программы: 2018–2020 гг.). Выбор тактики лечения зависел от степени тяжести, формы, выявленных этиологических и патогенетических факторов заболевания.

Этап I — диагностический, включающий установление диагноза АД или экземы с определением формы и стадии заболевания. Диагноз АД устанавливался на основании выявления у пациента не менее чем трех основных и трех дополнительных критериев J. Hanifin и G. Rajka (1980). Диагноз экземы устанавливался на основании жалоб пациента, данных анамнеза, оценки клинических симптомов и данных лабораторного обследования.

Для оценки степени тяжести заболевания использовались оценка дерматоскопических симптомов, оценочно-диагностическая шкала SCORAD, определение спектра микроорганизмов по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для оценки дерматоскопических симптомов была разработана шкала индивидуальной оценки у пациентов с АД и экземой. Симптомы оценивали в баллах: 0 — симптом отсутствует, 1 — симптом имеется, 2 — имеется симптом, свидетельствующий о выраженности заболевания. Баллы суммируют для получения дерматоскопического индекса (таблица 1).

Результат подсчета дерматоскопического индекса в баллах учитывали далее при определении тактики ведения пациента.

Таблица 1 — Шкала индивидуальной оценки дерматоскопических симптомов клинических проявлений у пациентов с АД и экземой

Симптом	Оценка при наличии симптома, балл
Микровезикулы	1
Микропапулы	1
Визуализация сосудов	1
Точечные сосуды	1
Неоднородное расположение сосудистых структур	1
Наличие шелушения	1
Фолликулярное шелушение	1
Нефолликулярное шелушение	1
Желтые чешуйки	1
Белые чешуйки	1
Ярко-розовый цвет	1
Красный цвет	2
Желтые корочки	2
Сумма баллов — дерматоскопический индекс	



Результаты дерматоскопического индекса, SCORAD и ПЦР-исследования вносили в разработанную нами Форму оценки тяжести течения АД и экземы. Тяжесть течения оценивалась как легкая при сумме баллов 5 и менее; среднетяжелая — от 6 до 10; тяжелая — 11 и более. Итоговую сумму баллов учитывали при определении тактики ведения пациента (таблица 2).

Таблица 2 — Форма оценки тяжести течения АД и экземы

Показатель	Количество баллов	
Индекс SCORAD	Менее 30 баллов	1
	30–50 баллов	2
	Более 50 баллов	3
Дерматоскопический индекс	Менее 10 баллов	1
	10–15 баллов	2
	Более 15 баллов	3
Ассоциации микроорганизмов	1 возбудитель	0
	2–3 возбудителя	1
	4 возбудителя	2
	Более 4 возбудителей	3
Спектр микроорганизмов по результатам ПЦР	<i>C. albicans</i>	1
	<i>C. glabrata</i>	1
	<i>C. parapsilosis</i>	1
	<i>E. floccosum</i>	1
	<i>M. furfur</i>	2
	<i>M. restricta</i>	2
	<i>M. obtusa</i>	1
	<i>M. globosa</i>	1
	<i>M. sympodialis</i>	1
	<i>M. pachydermatis</i>	2
	<i>T. interdigitale</i>	1
Всего		

Этап II — лечебный. Были проанализированы данные обследования и образцы биологического материала 176 пациентов: 112 с АД (L20.0 – L20.9) и 64 с экземой (L30.0 – L30.9). У 18 пациентов с АД (16,1 %) было выявлено тяжелое течение заболевания, у 67 (59,8 %) — среднетяжелое и у 27 (24,1 %) — легкое. Среди пациентов с экземой у 9 (14,1 %) установлено тяжелое течение, у 41 (64,1 %) — среднетяжелое и у 14 (21,9 %) — легкое течение. Были сформированы контрольные (к) и исследуемые (и) группы, не имеющие статистически значимых различий (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение пациентов в исследуемых группах (n = 176)

Степень тяжести заболевания	АД, n		Экзема, n	
	Группа АД-и (n = 56)	Группа АД-к (n = 56)	Группа Э-и (n = 32)	Группа Э-к (n = 32)
Тяжелая форма	9	9	5	4
Среднетяжелая форма	33	34	20	21
Легкая форма	14	13	7	7

Объем медицинской помощи в исследуемых группах определялся степенью тяжести согласно сумме баллов Формы оценки тяжести течения АД и экземы. Помимо применения лекарственных средств, регламентированных Клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с болезнями кожи и подкожной клетчатки [7], дополнительно назначались:

- при сумме баллов ≤ 5 (легкое течение заболевания): внутрь Цетиризин 10 мг один раз в сутки 10 дней, наружно — 0,1%-й крем мометазона фураат один раз в сутки 5–7 дней и крем с АНА-кислотами (альфа-гидроксикислотами) 2 раза в сутки один месяц;



- при сумме баллов 6–10 (среднетяжелое течение заболевания): внутрь Цетиризин 10 мг 2 раза в сутки 14 дней, наружно — 0,1%-й крем мометазона фуруат один раз в сутки 7–10 дней и крем с АНА-кислотами 3 раза в сутки один месяц;

- при сумме баллов ≥ 11 (тяжелое течение заболевания): внутрь Цетиризин 10 мг 2 раз в сутки 30 дней и Итраконазол по 100 мг 2 раза в сутки 14 дней, наружно — 0,1%-й крем мометазона фуруат один раз в сутки 10–14 дней и крем с АНА-кислотами 4 раза в сутки один месяц.

Нами была разработана рецептура увлажняющего крема с АНА-кислотами (альфа-гидроксикислотами). В качестве закисляющих веществ были выбраны полигидроксикислоты: гликолевая, яблочная, винная и лимонная. Также в составе увлажняющего крема присутствовал декспантенол, который улучшает гидратацию рогового слоя, уменьшая трансэпидермальную потерю воды и способствует поддержанию мягкости и эластичности кожи. Декспантенол обладает противовоспалительным влиянием, а также активизирует процессы эпителизации. Аллантаин, входящий в состав крема, очищает поврежденную ткань и стимулирует процесс восстановления эпидермиса без какого-либо неблагоприятного эффекта. Пациенты отмечают, что крем с АНА-кислотами равномерно распределяется по кожным покровам и удобен в применении, обладает легкой текстурой и не имеет неприятного запаха.

Результаты и их обсуждение. Наблюдение за пациентами проводилось ежемесячно в течение трех месяцев от начала лечения. Результат оценивался по изменению показателей дерматоскопического индекса и значений формы оценки тяжести течения АД и экземы.

Статистическая обработка результатов проведена с применением пакета статистических программ Statistica 10.0, BIostat, Microsoft Excel. Для описания полученных данных вычислялись среднее арифметическое (M), средняя ошибка квадратичного отклонения (m), уровень статистической значимости (p). В таблицах и в тексте результаты представлены в виде $M \pm m$.

При оценке клинической эффективности проведенного лечения не было отмечено случаев ухудшения состояния пациентов, осложнений и побочных эффектов. Отмечена хорошая переносимость крема, содержащего АНА-кислоты, не зафиксировано случаев аллергических реакций и местного раздражающего действия, повлекших необходимость прекращения лечения. Выраженное увлажняющее действие весьма положительно оценивалось пациентами. У пациентов с легким течением значимых различий показателей до и после лечения выявлено не было. Через 3 месяца после окончания лечения отмечены следующие изменения показателей Формы оценки тяжести течения АД и экземы для пациентов со среднетяжелым течением заболевания (таблица 4).

Таблица 4 — Значения показателей Формы оценки тяжести течения АД и экземы до и после лечения для пациентов со среднетяжелым течением

Группа пациентов	Баллы до лечения	Баллы после лечения
Группа АД-и ($n = 33$)	$8,15 \pm 0,27$	$4,41 \pm 0,28^*$
Группа АД-к ($n = 34$)	$8,32 \pm 0,60$	$6,67 \pm 0,46$
Группа Э-и ($n = 20$)	$8,53 \pm 0,52$	$3,78 \pm 0,40^{*#}$
Группа Э-к ($n = 21$)	$8,21 \pm 0,67$	$6,78 \pm 0,60$

* Имеются достоверные различия со значением «до лечения».

Имеются достоверные различия со значением «после лечения» для группы Э-к.

У пациентов с тяжелым течением заболевания отмечены следующие изменения показателей (таблица 5).

Таблица 5 — Значения показателей Формы оценки тяжести течения АД и экземы до и после лечения для пациентов с тяжелым течением заболевания

Группа пациентов	Баллы до лечения	Баллы после лечения
Группа АД-и ($n = 9$)	$12,15 \pm 0,27$	$6,41 \pm 0,28^*$
Группа АД-к ($n = 9$)	$12,32 \pm 0,60$	$10,67 \pm 1,46$
Группа Э-и ($n = 5$)	$13,53 \pm 0,52$	$6,78 \pm 0,40^{*#}$
Группа Э-к ($n = 4$)	$13,21 \pm 0,67$	$9,78 \pm 0,60$

* Имеются достоверные различия со значением «до лечения».

Имеются достоверные различия со значением «после лечения» для группы Э-к.



Отмечаются статистически значимые различия показателя до и после лечения при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания в случае использования предлагаемого алгоритма и отсутствие различий при стандартной терапии. У пациентов с экземой также отмечаются различия показателей после лечения между исследуемой и контрольной группами при отсутствии различий до начала лечения.

У пациентов исследуемой группы отмечено сокращение кратности госпитализаций с 2,1 до 1,7 также средней длительности койко-дней с 13,9 до 12,6 по сравнению с пациентами группы контроля за период наблюдения 2018–2019 гг. Экономическая эффективность разработанного алгоритма основана на сокращении кратности госпитализаций и средней длительности койко-дней и составила 2 380 524 руб. 82 коп., при КПЗ за 1-й год внедрения — 12,14. Удельная экономия затрат от сокращения кратности и средней длительности госпитализаций при внедрении результатов метода составит 36,91 руб. на один случай АД и экземы в год.

Заключение. Разработанный алгоритм дифференцированного лечения пациентов с резистентными формами АД и экземы позволяет оптимизировать процесс диагностики, провести обоснованный выбор лечебной тактики, а также определить показания к госпитализации пациентов с данной патологией. Метод повышает эффективность комплексной терапии, позволяет добиться удлинения сроков ремиссии и снизить материальные затраты на лечение.

Литература

1. Кожные и венерические болезни / О. Л. Иванов [и др.]. — М.: Медицина, 2007. — С. 28–29.
2. Агафонов, А. С. Атопический дерматит у детей и инфекции, осложняющие течение болезни / А. С. Агафонов, В. А. Ревякина // Лечащий врач. — 2011. — № 1. — С. 8–12.
3. Nakatsuji, T. Antimicrobial peptides: Old molecules with new ideas / T. Nakatsuji, R. L. Gallo // J. of Invest. Dermatol. — 2012. — Vol. 132, № 3, pt. 2. — P. 887–895.
4. Особенности и методы коррекции микробиоценоза кожи у детей с атопическим дерматитом / Н. И. Пенкина [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2006. — № 1. — С. 12–14.
5. Жерносек, В. Ф. Новое в патогенезе атопического дерматита и современные подходы к его лечению у детей / В. Ф. Жерносек // Медицинские новости. — 2013. — № 2. — С. 46–52.
6. Милькото, Н. А. Распространенность и структура заболеваемости атопическим дерматитом и экземой в г. Минске в 2012–2019 гг. / Н. А. Милькото // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорусский государственный медицинский университет; редкол.: С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2020. — Вып. 10. — С. 222–226.
7. Об утверждении некоторых клинических протоколов диагностики и лечения: приказ от 25.02.2008 г. № 142 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. — Минск, 2008. — С. 150–158. — Прил. 3. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с болезнями кожи и подкожной клетчатки.

Optimization of diagnostics and treatment of resistant forms of atopic dermatitis and eczema

Milkoto N. A., Shimanskaya I. G., Pankratov O. V., Shykalau R. Y.

*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

Atopic dermatitis and eczema are common throughout the world. An increase in the incidence is observed, which is presumably related to environmental pollution. The high incidence rate and recurrent course give the epidemiology of diseases a special urgency. The article presents the experience of using the algorithm for the differentiated treatment of patients with resistant forms of atopic dermatitis and eczema. The developed algorithm is based on identifying criteria for identifying resistant forms of the course of the disease, which are associated with frequent relapses, which allows at an early stage to identify forms of the disease that are associated with a severe course of the pathological process and expected difficulties in



treatment. This makes it possible, using objective criteria on the basis of a point score, to optimize treatment, to monitor the course of the disease. The economic efficiency of the developed algorithm is based on reducing the frequency of hospitalizations and the average duration of treatment.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, algorithm, resistant forms.

Поступила 10.06.2021

УДК 618.5:616.1-007.17

Гестационные осложнения и перинатальные исходы у женщин с диспластикозависимыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Небышинец Л. М.¹, Зеленко И. В.^{1,2}, Берещенко А. В.²

*¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) относится к значимым медико-социальным проблемам. Проплапс митрального клапана считается наиболее частым висцеральным маркером дисплазии. Считается, что сочетание проплапса митрального клапана с другими проявлениями ДСТ увеличивает частоту осложнений гестации. В данной статье мы провели сравнительный анализ частоты осложнений беременности, родов, перинатальных исходов у женщин с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, варикозное расширение вен нижних конечностей, беременность, роды.

Введение. Дисплазия соединительной ткани представляет собой нарушение развития органов и тканей в эмбриогенезе и в постнатальном периоде. Морфологической основой ДСТ служит снижение содержания отдельных видов коллагена и/или нарушение соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем.

Внешние и висцеральные признаки ДСТ, свидетельствующие о системном вовлечении соединительной ткани со стороны сердечно-сосудистой системы, включают в себя ряд признаков дисморфогенеза [1]. Следует, однако, отметить, что диспластикозависимые изменения сердечно-сосудистой системы не выделены в отдельную рубрику МКБ-10. Вместе с тем при внимательной работе с классификацией можно найти соответствующий код для любого проявления ДСТ. Из диспластикозависимых изменений сердечно-сосудистой системы пролапс митрального клапана считается наиболее частой аномалией клапанного аппарата сердца и самым распространенным висцеральным маркером ДСТ. Так, в частности, пролапс митрального клапана встречается у 17–38 % у женщин репродуктивного возраста и 8–32,9 % беременных [2]. В последнее время стали также появляться публикации о роли неспецифической дисплазии соединительной ткани как ключевого звена в патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей [3].

Довольно противоречивым является вопрос об акушерских осложнениях у пациентов с диспластикозависимыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Одними исследователями не было отмечено каких-либо отклонений в течении беременности и родов у этих женщин. Другие же авторы наблюдали у них повышенную частоту развития преэклампсии, преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, а также случаев задержки роста плода и асфиксии новорожденного. Также считается, что сочетание пролапса митрального клапана с другими проявлениями ДСТ увеличивает



частоту осложнений гестации как со стороны соматического состояния здоровья женщины, так и со стороны течения беременности [4].

Цель работы — изучение особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у беременных с пролапсом митрального клапана и/или варикозным расширением вен нижних конечностей.

Материалы и методы. Тип исследования — исследование методом поперечного среза. Метод выборки — сплошной. Объект исследования — женщины с пролапсом митрального клапана и/или варикозным расширением вен нижних конечностей, родоразрешенные в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» в 2020 г.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0. Учитывая, что значительное количество переменных отличались от нормального распределения (критерий Колмогорова — Смирнова), для дальнейшего анализа данных использовались непараметрические методы математической статистики. Количественные признаки представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75 %). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (процентных) величин. Значимость различий качественных признаков оценивалась при использовании критерия Пирсона χ^2 и точного критерия Фишера (при частоте встречаемости менее 5). Для анализа количественных признаков применяли *U*-критерий Манна — Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Для анализа были отобрано 114 историй родов пациентов с пролапсом митрального клапана и/или варикозным расширением вен нижних конечностей, родоразрешенных в родовом отделении клинического родильного дома Минской области. В первую группу были включены 52 истории родов женщин с пролапсом митрального клапана (ПМК), во вторую группу — 49 историй родов пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей (ВРВНК) и в третью — 13 историй родов, в которых беременные имели сочетание ПМК и ВРВНК (ПМК + ВРВНК).

Возраст пациентов, вошедших в исследование, составил в I, II и III группах 31,5 (28,5–37,0), 29 (26–33) и 29,5 (27–35) лет соответственно. При этом возраст пациентов с ВРВНК оказался достоверно больше в сравнении с женщинами с ПМК ($p = 0,014$). В структуре женщин с ПМК первой и повторнородимые распределились равномерно: первая беременность у 43,1 % ($n = 22$), повторная — у 56,9 % ($n = 29$). В группе женщин с ВРВНК и ВРВНК+ПМК преобладали повторнородимые — 93,9 % ($n = 46$) и 76,9 % ($n = 10$) соответственно. При изучении паритета родов оказалось, что среди пациентов с ПМК первородящих женщин статистически достоверно было больше, чем в группе с ВРВНК ($p = 0,028$) (рисунок 1).

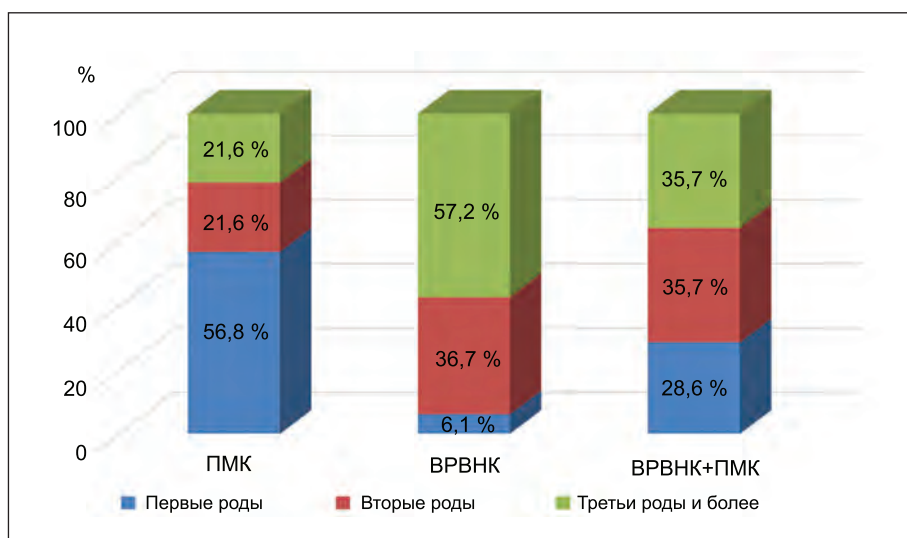


Рисунок 1 — Структура пациентов анализируемых групп по количеству родов

Данные результаты являются вполне предсказуемыми, учитывая, что варикозное расширение вен прогрессирует с возрастом и паритетом родов.

Возраст менархе оказался достоверно меньше у женщин с ПМК в сравнении с беременными с ВРВНК — 13 (12–14) и 14 (13–15) лет соответственно ($p < 0,05$). Менструальный цикл был несколько

короче у женщин третьей группы в сравнении пациентами с ВРВНК: 28 (28–30) и 28 (28–32) дней; $p = 0,079$, а женщины первой группы достоверно чаще указывали на наличие до беременности обильных менструальных кровотечений в сравнении с пациентами второй группы: 26,9 % ($n = 14$) и 10,2 % ($n = 5$); $p = 0,028$.

Самопроизвольные выкидыши и неразвивающуюся беременность в анамнезе статистически значимо реже отмечали женщины с ПМК в сравнении с пациентами с ВРВНК: 42,9 % ($n = 21$) и 5,4 % ($n = 8$); $p = 0,003$.

Миома матки у женщин с ПМК встречалась в 14,3 % ($n = 1$) случаев, что оказалось реже, чем в случае женщин с ВРВНК — 14,3 % ($n = 7$); $p = 0,024$ и в третьей группе пациентов — 14,3 % ($n = 2$); $p = 0,04$.

Изменения размеров таза отмечены в целом у 15 % ($n = 17$) женщин, однако достоверных различий между группами не установлено. Среди форм сужений таза преобладал поперечно суженный таз, составляя 70,6 %.

Экстрагенитальные заболевания, регистрируемые у женщин анализируемых групп, представлены в таблице 1.

Достоверных различий по наличию сопутствующей патологии между группами установлено не было. Вместе с тем отмечалась тенденция к более частой встречаемости миопии у женщин третьей группы (ПМК+ВРВНК); $0,1 > p > 0,05$. Сопутствующая патология костно-мышечной системы (сколиоз, дисплазия тазобедренных суставов) была выявлена только в группе женщин с ВРВНК — 4,1 % ($n = 2$), а хронический геморрой — у 3,8 % ($n = 2$) беременных с ПМК.

Гестационные осложнения отмечались у 46,2 % ($n = 24$) женщин первой группы, 42,3 % ($n = 21$) беременных с ВРВНК и 38,5 % ($n = 5$) пациентов в третьей группе (таблица 2).

Таблица 1 — Сопутствующая патология у пациентов, вошедших в исследование, n (%)

Патология	Группа I ($n = 52$)	Группа II ($n = 49$)	Группа III ($n = 13$)
Заболевания дыхательных путей	4 (7,7 %)	8 (16,3 %)	0
Патология мочевыделительной системы	7 (13,5 %)	3 (6,1 %)	2 (15,4 %)
Эндокринные заболевания	14 (26,9 %)	15 (30,6)	5 (38,5 %)
Миопия	13 (25 %)	11 (22,4 %)	6 (46,2 %)
Неврологические заболевания	3 (5,8 %)	2 (4,1 %)	0
Заболевания желудочно-кишечного тракта	1 (1,9 %)	4 (7,7 %)	1 (7,7 %)
Заболевания сердечно-сосудистой системы (кроме ПМК)	4 (7,7 %)	1 (2 %)	3 (23,1 %)
Заболевания костно-мышечной системы	0	2 (4,1 %)	0

Таблица 2 — Гестационные осложнения у женщин, включенных в исследование, n (%)

Показатель	Группа I ($n = 52$)	Группа II ($n = 49$)	Группа III ($n = 13$)
Анемия беременных	22 (42,3 %)	21 (42,3 %)	6 (46,2 %)*
Угроза прерывания беременности	15 (23,1 %)	12 (24,5 %)	10 (76,9 %)*
Истмико-цервикальная недостаточность	2 (3,8 %)	0	0
Преэклампсия	3 (5,8 %)	4 (8,2 %)	0
Хроническая гипоксия плода	7 (13,5 %)	2 (4,1 %)	0
Гестационный сахарный диабет	1 (1,9 %)	1 (2 %)	2 (15,4 %)
Крупный плод	4 (7,7 %)	3 (6,1 %)	0
Острые респираторные инфекции	19 (36,5 %)	10 (20,4 %)	6 (46,2 %)
Инфекционные заболевания нижних половых путей	22 (42,3 %)	18 (36,7 %)	5 (38,5 %)
Инфекции мочевых путей	0	2 (4,1 %)	0
Преждевременный разрыв плодных оболочек	8 (15,4 %)	8 (16,3 %)	1 (7,7 %)

* $p < 0,05$; различия достоверны по сравнению с группами I и II.

Кроме того, что течение беременности осложнялось анемией беременных статически значимо чаще в III группе по сравнению с двумя другими группами, диагностировалась анемия беременных у пациентов с ПМК в сочетании с ВРВНК в более поздние сроки гестации по сравнению с женщинами II группы: $32,2 \pm 2,28$ и $20,5 \pm 10,1$ недель беременности; $p = 0,024$. Угроза прерывания беременности достоверно чаще отмечалась также у беременных III группы. При этом угрожающий выкидыш у них возникал в более поздние сроки гестации в сравнении со сроками в II группе: $11,4 \pm 3,64$ и $6,8 \pm 0,5$ недель беременности; $p = 0,041$. Отмечалась также тенденция к увеличению частоты возникновения хронической гипоксии плода во время беременности у женщин с ПМК по сравнению с пациентами II группы ($p = 0,07$). Инфекционные осложнения в целом во время беременности встречались статистически значимо чаще у женщин с ПМК, в отличие от беременных с изолированным ВРВНК: $78,9\%$ ($n = 41$) и $61,2\%$ ($n = 30$); $p = 0,013$.

Роды через естественные родовые пути произошли у $55,8\%$ ($n = 63$) женщин трех групп. Общая продолжительность родов между группами не различалась, составляя в I, II и III группах соответственно $376 \pm 162,1$ мин, $379 \pm 141,6$ мин и $379 \pm 229,8$ мин; $p > 0,05$. Наблюдалась более низкая кровопотеря в родах у женщин с ПМК в сравнении с кровопотерей в III группе: $284 \pm 40,1$ и $379 \pm 229,8$ мл соответственно; $p = 0,024$. Родовой травматизм, эпизиотомия, гематометра были отмечены соответственно в $34,9\%$ ($n = 22$), $11,1\%$ ($n = 7$) и $6,3\%$ ($n = 4$) всех случаев без статистических различий между группами.

Родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом порядке $31,9\%$ ($n = 36$) всех пациентов. Структура показаний для планового оперативного родоразрешения представлена на рисунке 2.

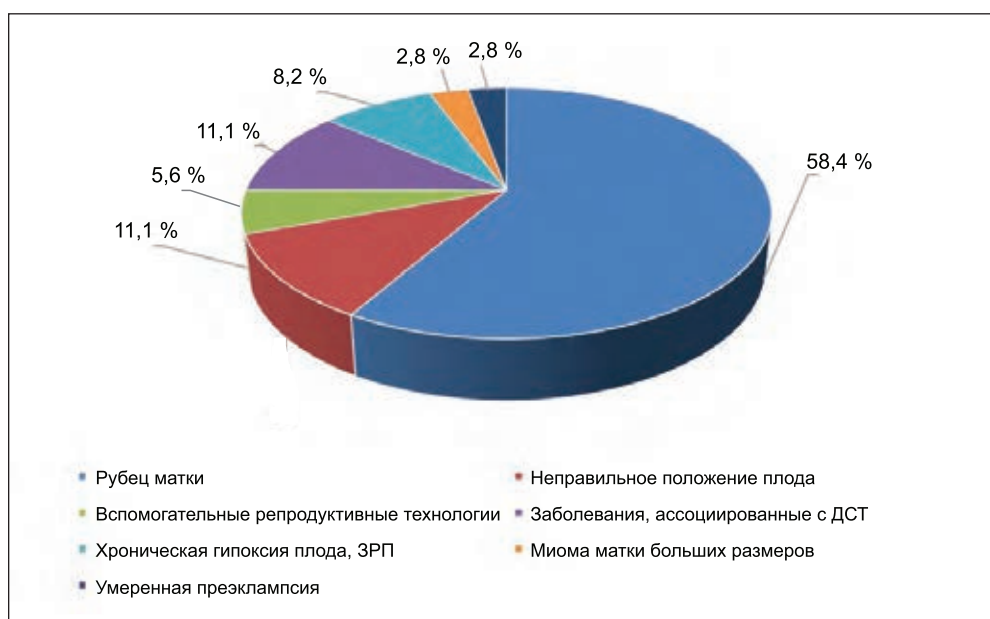


Рисунок 2 — Показания к родоразрешению путем операции кесарева сечения в плановом порядке

Следует отметить, что среди показаний к плановому оперативному родоразрешению путем операции кесарева сечения, кроме акушерских, отмечались и показания, связанные с наличием диспластикозависимой патологии: дисплазия тазобедренных суставов ($n = 1$), оперативное лечение по поводу межпозвоночной грыжи ($n = 1$), симфизиопатия ($n = 1$) и осложненная миопия высокой степени ($n = 1$).

Экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения произведено $12,4\%$ ($n = 14$) женщин из трех групп, что составило 28% от всех оперативных родоразрешений. При анализе частоты экстренных кесаревых сечений между группами оказалось, что в группе рожениц с ПМК экстренное кесарево сечение выполнялось достоверно чаще, чем роженицам с ВРВНК: $19,2\%$ ($n = 10$) и $6,1\%$ ($n = 4$); $p = 0,035$. Структура показаний для экстренного оперативного родоразрешения представлена на рисунке 3.

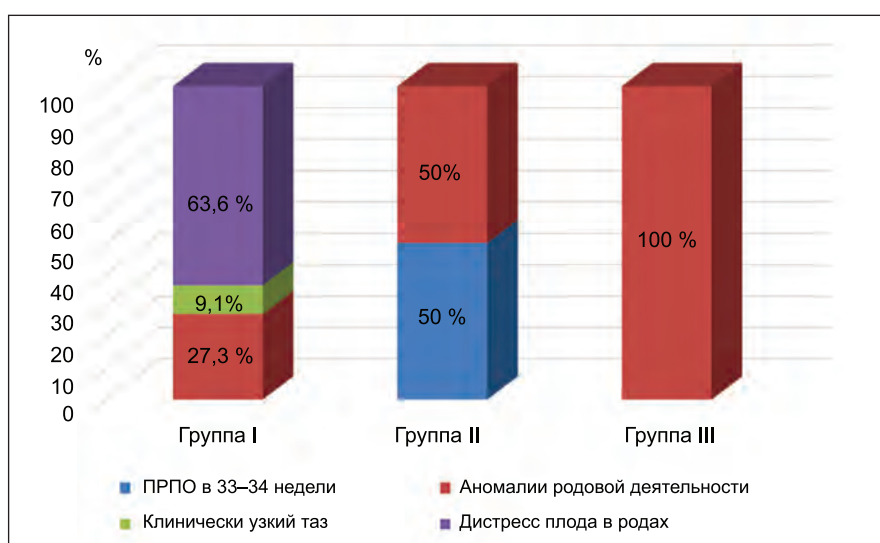


Рисунок 3 — Структура экстренных кесаревых сечений в анализируемых группах

Основным показанием к экстренной операции кесарева сечения было нарушение состояния плода в родах: 50 % ($n = 7$) всех женщин родоразрешены в связи с дистрессом плода. При этом все эти женщины входили в I группу — пациенты с ПМК. Таким образом, при родоразрешении пациентов с ПМК дистресс плода развился в 14,3 % случаев. Дистресса плода при родоразрешении женщин с ВРВНК и сочетанием ПМК с ВРВНК отмечено не было. Экстренное родоразрешение в этих двух группах в большинстве случаев было связано с отсутствием эффекта от лечения аномалий родовой деятельности.

Течение раннего неонатального периода осложнилось у 22,1 % ($n = 25$) новорожденных детей (рисунок 4). Перинатальных потерь в изучаемых группах не было.



Рисунок 4 — Структура осложнений раннего неонатального периода в изучаемых группах

Врожденные пороки развития имели 4,4 % ($n = 5$) новорожденных детей. Среди врожденных пороков развития у новорожденных: врожденные пороки сердца — 66,7 %, в том числе дефект межжелудочковой перегородки ($n = 3$), открытое овальное окно ($n = 1$); расщелина верхней губы и альвеолярного отростка слева ($n = 2$), кистозная дисплазия правой почки ($n = 1$). Отмечалась тенденция к увеличению инфекций, осложнивших течение раннего неонатального периода, у новорожденных от женщин с ПМК по сравнению с детьми пациентов II группы: 13,5 % ($n = 7$) и 4,1 % ($n = 2$);

$0,1 > p > 0,05$. Необходимо также отметить, что родовой травматизм у новорожденных наблюдался только в группе родильниц с ПМК — 11,5 % (кефалогематома ($n = 2$) и субапонеуротическое кровоизлияние ($n = 1$) от детей этой группы).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало, что наличие сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, оказывает влияние на течение беременности, родов и перинатальные исходы:

1. Течение беременности у женщин с пролапсом митрального клапана чаще осложнялось развитием хронической гипоксии плода и различных инфекционных заболеваний, а течение родов — дистрессом плода при родоразрешении, что привело к увеличению у таких рожениц частоты экстренных оперативных вмешательств. У новорожденных от женщин с пролапсом митрального клапана чаще встречались родовые травмы и инфекционные заболевания, осложнявшие течение раннего неонатального периода.

2. Анемия беременных и угроза прерывания беременности чаще осложняли течение беременности у женщин с сочетанием пролапса митрального клапана и варикозного расширения вен нижних конечностей, причем манифестировали эти осложнения в более поздние сроки гестации. При родоразрешении пациентов с сочетанием пролапса митрального клапана и варикозного расширения вен нижних конечностей через естественные родовые пути была отмечена большая кровопотеря в родах по сравнению с женщинами с ПМК.

3. Врожденные пороки сердца у новорожденных от матерей с сердечно-сосудистой патологией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, составили 66,7 % от всех выявленных ВПР.

Литература

1. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани: национальные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т; [авт.-разраб.: Е. Л. Трисветова [и др.]. — Минск: ДокторДизайн, 2015. — 59 с.

2. Бадриева, Ю. Н. Особенности течения гестации у женщин с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Бадриева // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 4. — Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20495>. — Дата доступа: 29.05.2021.

3. Цуканов, Ю. Т. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // Ангиологии. — 2004. — № 2. — С. 84–89.

4. Клеменов, А. В. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор) / А. В. Клеменов, О. Н. Ткачева, А. Л. Верткин // Тер. архив. — 2004. — № 11. — С. 80–83.

Gestational complications and perinatal outcomes in women with dysplastic-dependent diseases of the cardiovascular system

Nebyshynets L. M.¹, Zelenko I. V.^{1,2}, Bereschenko A. V.²

¹*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

²*Health Care Institution «Clinical Maternity Hospital of the Minsk region», Minsk, Republic of Belarus*

Connective tissue dysplasia (CTD) is a significant medical and social problem. Mitral valve prolapse is considered the most common visceral marker of CTD. It is believed that the combination of mitral valve prolapse with other manifestations of CTD increases the frequency of gestational complications. In this article, we conducted a comparative analysis of the frequency of complications of pregnancy, childbirth, and perinatal outcomes in women with cardiovascular pathology associated with connective tissue dysplasia.

Keywords: connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, lower extremity varicose veins, pregnancy, childbirth.

Поступила 23.06.2021



УДК 616.127-001-008.3-07--06:618.11-089.87

Диагностика безболевого ишемии миокарда и стратификация кардиоваскулярного риска у женщин с постовариэктомическим синдромом

Патейук И. В.¹, Горбат Т. В.², Русак Т. В.², Статкевич Т. В.³,
Семенюк О. П.⁴, Котова Г. С.³, Митьковская Н. П.^{2,3}

¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье проведен анализ структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с безболевым ишемией миокарда и различными типами наступления менопаузы; определены особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, выполнена стратификация кардиоваскулярного риска у пациенток с постовариэктомическим синдромом.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, кардиоваскулярный риск, менопауза, постовариэктомический синдром, однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТ).

Введение. Проблема сердечно-сосудистой патологии у женщин приобретает все более острое значение в последние годы: более 1/3 жизни женщины приходится на период постменопаузы, при этом наиболее социально активному периоду соответствует именно этот временной интервал; наблюдается рост гинекологических заболеваний, требующих оперативного, порой радикального вмешательства, а также отмечается омоложение контингента оперированных женщин. Средний возраст женщин, которым производят гистерэктомию, составляет 40,5 года. Частота постовариэктомического синдрома составляет от 50 до 80 % среди оперированных женщин и он занимает особое место среди эстрогендефицитных состояний женщины, патогенетически отличаясь от возрастной менопаузы одномоментным тотальным исключением функции яичников. В отличие от естественной менопаузы, при которой снижение гормональной функции яичников происходит постепенно, в течение нескольких лет, после хирургического удаления гонад возникает одномоментное исключение их функции, что ведет к срыву адаптационно-приспособительных механизмов и развитию синдрома «хирургическая менопауза». Повышение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) у женщин в постменопаузе связывают с последствиями гипоестрогении: число случаев инфаркта миокарда после овариэктомии у женщин моложе 35 лет и при спонтанной преждевременной менопаузе (в 7 раз и 2–3 раза соответственно). Выявление пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий является приоритетным с позиций медико-социальной и экономической значимости. К категории таких лиц можно отнести женщин с постовариэктомическим синдромом.

Сложность представляет диагностика ИБС у женщин: чаще встречаются атипичные боли в грудной клетке, диагностические тесты с физической нагрузкой менее чувствительны и специфичны, применение визуализирующих методик (однофотонной эмиссионной томографии миокарда) ограничено и требует учета аттенуационного эффекта (из-за ткани молочной железы).



Несмотря на давно существующий отработанный алгоритм, диагностика ИБС затруднена при атипичном или бессимптомном течении у пациентов с коморбидной патологией [1, 2, 3]. В последние годы изменяются подходы к применяемым для диагностики ишемии миокарда методам исследования — свои позиции укрепили визуализирующие методы [1, 4, 5]. Ранее появление изменений конечной части желудочкового комплекса (сегмента ST) во время мониторинга электрокардиографических (ЭКГ) данных с нагрузкой расценивалось критерием ишемии, но в проведенном метаанализе чувствительность и специфичность нагрузочной ЭКГ-пробы для диагностики ИБС составили 58 % и 62 %, соответственно, а в ряде других исследований имели еще более низкие значения чувствительности (менее 50 %) [1, 6, 7]. Диагностические возможности нагрузочной ЭКГ-пробы ниже по сравнению с визуализирующими стресс-методами [1, 6, 8]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с хроническим коронарным синдромом, отрицательный результат нагрузочной ЭКГ-пробы не исключает диагноз ИБС, а является признаком, снижающим его вероятность. Положительный результат нагрузочного теста вероятность ИБС повышает. Выполнение неинвазивных визуализирующих методов позволяет установить диагноз, назначить медикаментозную терапию или реваскуляризацию миокарда, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, поэтому им отдается предпочтение [1, 4]. Выбор визуализирующего метода и используемого стресс-агента зависит как от характеристик пациента, так и от метода диагностики, технических возможностей и доступности методики. Метод однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда позволяет верифицировать нарушения тканевой перфузии, оценить (количественно и качественно) зоны с нарушенным кровотоком, провести стратификацию кардиоваскулярного риска.

Цель работы — верификация ишемии миокарда и выявление особенностей нарушений перфузии, проведение стратификации кардиоваскулярного риска у бессимптомных пациентов с различными типами наступления менопаузы.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, добровольными участниками которого стали 46 пациенток с эпизодами бессимптомной диагностически значимой депрессии сегмента ST, выявленной при проведении суточного мониторинга ЭКГ. Основную группу (ОГ) составили 24 пациентки с постовариэктомическим синдромом, группу сравнения (ГС) — 22 женщины с ранней менопаузой (время наступления в возрасте 41–45 лет). Группы наблюдения были сопоставимы по показателям возрастного состава, возраста наступления менопаузы, продолжительности климактерического периода. Достоверных различий по наличию других факторов риска развития ИБС не было.

Суточное мониторирование ЭКГ (СМ–ЭКГ) выполнялось по стандартной методике. После установки электродов и подключения к регистратору были проведены функциональные пробы. Эпизоды смещения конечной части желудочкового комплекса — депрессии (горизонтальной или косонисходящей) сегмента ST амплитудой более 1 мм и продолжительностью более одной мин, длительностью от точки *j* не менее 0,08 с, расценивались как диагностически значимые.

В качестве радиофармацевтического препарата (РФП) при проведении ОФЭКТ миокарда использовался ^{99m}Tc -метоксиизобутил изонитрила. Исследование проводилось в последовательности: в первый день — проба в покое (REST), во второй день — исследование в сочетании со стресс-тестом (STRESS).

При проведении МСКТ вычисляли общий индекс коронарного кальция (кальциевый индекс, КИ) [7].

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica 7.0, Excel. Медианой (Me) и интерквартильным размахом (25–75 %) описывали центральные тенденции и дисперсии признаков, не имеющих нормального распределения; в виде среднего значения (*M*) и ошибки репрезентативности (*m*) представлены данные выборок с нормальным распределением. Для сравнения двух независимых групп использовали критерии: Манна — Уитни (в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения), *t*-Стьюдента (в случае нормального распределения признаков). Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Согласно результатам СМ–ЭКГ изменения конечной части желудочкового комплекса носили достоверно более выраженный характер у пациенток с постовариэктомическим синдромом: значения суммарной длительности ($1220,0 \pm 90,0$ с) и количества эпизодов (6 (4; 8) эпизодов) диагностически значимой депрессии сегмента ST за сутки были выше соответ-

ствующих показателей в группе пациенток группы сравнения ($1022,0 \pm 66,0$ с, 3 (2; 5) эпизодов). Результаты СМ–ЭКГ сопоставляли с зафиксированной в индивидуальном дневнике, который вели пациенты, информацией (двигательный режим и физическая активность, прием лекарственных средств, жалобы). Диагностически значимую депрессию сегмента ST провоцировали: физическая нагрузка (ОГ — 45 % эпизодов; ГС — 43 % эпизодов) и эмоциональный стресс (ОГ — 33 % и ГС — 47 % эпизодов). В группе пациентов с постовариэктомическим синдромом на 12 % была больше доля эпизодов смещения конечной части желудочкового комплекса, которые не были связаны с воздействием провоцирующего фактора и возникали спонтанно ($p < 0,05$).

Количество зафиксированных при проведении СМ–ЭКГ у пациенток с постовариэктомическим синдромом желудочковых экстрасистол (121 (26; 142)), эпизодов наджелудочковой тахикардии (6 (3; 12)) было больше, чем у женщин группы сравнения (значения соответствующих показателей: 68 (18; 87); 3 (3; 8); $p < 0,05$). В основной группе нарушения внутрижелудочковой проводимости регистрировались чаще (16,7 %), чем в группе сравнения (9,1 % пациентов).

Обнаруженная при СМ–ЭКГ депрессия сегмента ST, соответствующая критериям диагностически значимой и традиционно расцениваемая как признак ишемии миокарда, служит в настоящее время предметом дискуссии и, по мнению ряда авторов, с одной стороны, не взаимосвязана с неблагоприятным прогнозом и часто не верифицируется как признак ишемии при проведении визуализирующих методов исследования; с другой стороны, отрицательные результаты исследования при проведении СМ–ЭКГ не исключают наличие ИБС. Это ограничивает применение метода для выявления ишемии у пациентов с подозрением на ИБС. Еще один метод электрокардиографической диагностики — нагрузочная ЭКГ — кроме низких показателей чувствительности и специфичности, в структуре результатов имеет высокий удельный вес незавершенных проб. В этой связи становится актуальным применение неинвазивного визуализирующего метода диагностики.

Дефекты перфузии, по данным ОФЭКТ, миокарда были обнаружены у 97,8 % включенных в исследование пациенток с бессимптомной диагностически значимой депрессией сегмента ST, в том числе у 100 % лиц с постовариэктомическим синдромом и 95,5 % пациенток группы сравнения. Для количественной характеристики зон с нарушенным коронарным кровотоком анализировали суммарную величину дефекта перфузии (Σ ВДП), характеризующую распространенность зоны с нарушенной перфузией: при проведении ОФЭКТ миокарда в покое (REST) достоверных различий показателя не выявлено. Проведение ОФЭКТ с нагрузкой (STRESS) — фармакологической пробы с дипиридамолом — способствовало ухудшению перфузии миокарда. У пациенток с постовариэктомическим синдромом динамика носила выраженный характер: суммарное значение ВДП увеличилось на 9,4 %, что привело к формированию межгрупповых различий в сравнении с показателем у пациенток группы сравнения ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Определение суммарного стресс-счета (*summed stress score*, SSS — сумма баллов во всех сегментах, полученная при проведении стрессовой нагрузки) используется для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Для значения показателя суммарного стресс-счета менее 4 характерны низкая вероятность ИБС и возможного инфаркта миокарда (ИМ). При SSS в диапазоне от 4 до 8 — высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и низкий риск сердечной смерти. Высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти характерны для пациентов со значением показателя SSS более 8. Доля пациентов со значением показателя SSS более 8 в группе женщин с постовариэктомическим синдромом составила 20,8 % (5 пациенток), среди пациенток с естественно наступившей ранней менопаузой — 9,1 % (2 женщины).

По данным МСКТ, выявлено, что в группе женщин с постовариэктомическим синдромом кальциевый индекс (КИ), рассчитанный по методикам A. S. Agatston (AJ-130, единиц) и Volume-130 (см^3), был выше показателей у пациенток с естественно наступившей ранней менопаузой (таблица). Значение КИ в группе женщин с постовариэктомическим синдромом соответствовало умеренной категории риска кардиоваскулярных осложнений и вероятному необструктивному атеросклеротическому поражению коронарных артерий; в группе женщин с естественно наступившей ранней менопаузой показатель согласуется с низкой категорией риска сердечно-сосудистых событий и низкой вероятностью коронарного атеросклероза. Значение КИ более 400 единиц определяет высокий риск кардиоваскулярных осложнений и вероятность атеросклероза с уменьшением диаметра коронарной артерии на 75 % и более. Удельный вес лиц с КИ более 400 единиц в основной группе составил 16,7 % (4 пациентки).



Таблица — Результаты визуализирующих методов исследования

Показатель		ОГ		ГС	
		<i>n</i>	Me (25; 75 %)	<i>n</i>	Me (25; 75 %)
Результаты ОФЭКТ					
ΣВДП, %	REST	24	7,0 (4,0; 11,2)	22	5,6 (3,2; 8,7)
	STRESS	24	16,4 (7,0; 20,0)* [▼]	22	8,0 (3,3; 12,0)
Результаты МСКТ					
КИ	AJ-130, единиц	24	103 (41; 402)*	22	40,1 (26,0; 112,6)
	Volume-130, см ³		108 (45; 407)*		44,5 (27,4; 130,0)

Примечание. Достоверность различия при $p < 0,05$: * — при сравнении с группой сравнения; [▼] — при сравнении в динамике.

Заключение. Дефекты перфузии, по данным ОФЭКТ, миокарда были обнаружены у 97,8 % включенных в исследование пациенток с бессимптомной диагностически значимой депрессией сегмента ST, в том числе у 100 % женщин с постовариектомическим синдромом и 95,5 % женщин с естественно наступившей ранней менопаузой.

У пациенток с постовариектомическим синдромом в сравнении с женщинами с естественно наступившей ранней менопаузой ишемия миокарда носила выраженный характер (по данным ОФЭКТ, был выявлен стресс-индуцированный прирост суммарного значения ВДП, что привело к формированию межгрупповых различий) и сопровождалось более значимыми нарушениями ритма и проводимости; более выражены процессы атерокальциноза (по данным МСКТ, были выявлены достоверно более высокие значения показателей кальциевого индекса, согласующиеся с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий; больше доля лиц со значением КИ более 400 единиц).

Клинически значимым является факт: в группе бессимптомных пациенток с верифицированной ишемией миокарда и постовариектомическим синдромом доля лиц с умеренным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ и сердечной смерти) (SSS более 8) составила 20,8 %. Полученные данные свидетельствуют о том, что хирургическая менопауза является фактором, повышающим кардиоваскулярный риск у пациентов с безболевым ишемией миокарда.

Литература

1. Сердечно-сосудистая система у женщин с безболевым ишемией миокарда в постменопаузальном периоде / И. В. Патеюк [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2017. — № 1(1). — С. 112–116.
2. Fearon, W. F. The prognostic importance of silent ischemia. International / W. F. Fearon // J. of Cardiology. — 2019. — Vol. 291. — P. 27–28. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.050.
3. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Knuuti [et al.] // European Heart J. — 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz825.
4. Risk of silent myocardial ischemia detected by single photon emission computed tomography (SPECT) among asymptomatic Chinese patients with type 2 diabetes / Xiao-Z. Rong [et al.] // Medicine. — 2019. — Vol. 98(20). — P. 15618. DOI: 10.1097/MD.00000000000015618.
5. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study / K. Zacharias [et al.] // European Heart J. Cardiovascular Imaging. — 2017. — Vol. 18(2). — P. 195–202. DOI: 10.1093/ehjci/jew049.
6. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease / M. C. Williams [et al.] // J. of the American College of Cardiology. — 2016. — Vol. 67(15). — P. 1759–1768. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.026.
7. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability / J. Knuuti [et al.] // European Heart J. — 2018. — Vol. 39(35). — P. 3322–3330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy267.



Diagnosis of silent myocardial ischemia and stratification of cardiovascular risk in women with postovariectomy syndrome

*Pateyuk I. V.¹, Gorbat T. V.², Rusak T. V.², Statkevich T. V.³,
Semenyuk O. P.⁴, Kotova G. S.¹, Mitkovskaya N. P.^{2,3}*

*¹State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus;*

²Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus;

³Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

⁴Health Care Institution «4th City Clinical Hospital», Minsk, Republic of Belarus

The article analyzes the structural and functional state of the cardiovascular system in women with silent myocardial ischemia and various types of menopause; the features of myocardial perfusion were determined according to the data of single-photon emission computed tomography, and the stratification of cardiovascular risk was performed in patients with postovariectomy syndrome.

Keywords: silent myocardial ischemia, cardiovascular risk, postovariectomy syndrome, single-photon emission computed tomography of myocardium.

Поступила 24.06.2021

УДК 617.731-007.23

Достижения и перспективы в диагностике дегенеративных оптиконеуропатий

Качан Т. В.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Статья посвящена ранней диагностике глаукомной и демиелинизирующей оптиконеуропатии. Проблема решалась в двух направлениях. Во-первых, с помощью статистических методов осуществлялся поиск наиболее информативных структурных и функциональных монопараметров поражения ганглионарных клеток сетчатки. Во-вторых, с помощью нейросетевого анализа, на основе создания собственной конфигурации классического перцептрона, разрабатывались диагностические классификаторы: 1) классификатор, который использует все изучаемые параметры — структурные, функциональные, социально-гендерные; 2) классификаторы, основанные на 2–3 наиболее информативных параметрах.

Ключевые слова: глаукомная оптиконеуропатия, демиелинизирующая оптиконеуропатия, нейросетевой анализ, ганглионарные клетки сетчатки.

Введение. Для дегенеративных оптиконеуропатий (ОНП) характерно отсутствие острого начала и медленное неуклонное прогрессирующее течение с неизбежной потерей зрительных функций. В этой связи становится приоритетной их диагностика в начальных стадиях, когда едва различим переход нормы в патологию, а также крайне сложно клинически определить минимальную гибель ганглионарных клеток сетчатки (ГКС), приводящую к прогрессированию заболевания. В решении данной проблемы можно выделить два основных направления: 1) совершенствование диагностических систем; 2) использование нейросетевых технологий. За последние десятилетия оптическая когерентная томография (ОКТ) заняла главенствующее положение в диагностике гибели ГКС, про-



демонстрировав явные преимущества в сравнении с гейдельбергской ретиномографией (HRT) и сканирующей лазерной поляриметрией (СЛП, GDx), в особенности поколение спектральных томографов и систем для ОКТ-ангиографии. Однако системы, обеспечивающие структурную диагностику дегенеративных оптиконейропатий, имеют определенные ограничения. Во-первых, они лишь сравнивают полученные конкретные структурные показатели с нормативной базой, заложенной в их аппаратном обеспечении, во-вторых, они ограничены в ресурсах и способны анализировать соответственно ограниченное количество параметров, в-третьих, они работают только с однородными параметрами [1].

При начальных проявлениях гибели ГКС требуется анализ множества факторов, в том числе неоднородных. Например, состояния светочувствительности сетчатки (MD, PSD), морфометрических характеристик диска зрительного нерва (ДЗН) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), социально-гендерных факторов (возраст, пол), особенностей конкретного заболевания: уровень внутриглазного давления при глаукоме, форма заболевания при рассеянном склерозе (РС) и многие др. Необходимо проанализировать большое количество разнородного фактического материала, кроме того, результаты должны быть представлены в таком виде, чтобы офтальмолог их понимал и мог с ними работать.

С подобными трудноформализуемыми задачами способен справиться нейросетевой анализ (НСА), представляющий собой мощный и одновременно гибкий метод имитации различных процессов [1]. Исторически нейросетевые алгоритмы создавались исходя из общих представлений о том, как функционирует человеческий головной мозг. В основе нейронной сети лежит многослойная структура, каждый слой которой состоит из нескольких индивидуальных вычислительных единиц, называемых нейронами. В полносвязном персептроне на вход каждому нейрону (в качестве аргумента функции активации) поступает взвешенная сумма активаций нейронов предыдущих слоев, т. е. сумма значений, сформированных на выходах нейронов, каждое из которых дополнительно умножается на некоторый весовой коэффициент. Первым слоем многослойного персептрона считается слой, состоящий из совокупности тех признаков, которые в рамках решаемой задачи являются входными. Все промежуточные слои называются скрытыми. Процесс поиска весов нейронной сети, т. е. подбора универсальной аппроксимирующей функции под те статистические зависимости, которые присутствуют в некотором наборе исследуемых данных, называется обучением сети. Активации, сформированные на последнем слое, считаются выходным значением нейронной сети. Таким образом, исходный анализируемый объем данных должен состоять из некоторого количества экземпляров, для которых известны входные значения и получаемое при их помощи выходное значение. Подбор весов осуществляется, как правило, при помощи численных итерационных методов до тех пор, пока не будет достигнута требуемая точность.

Из всех дегенеративных оптиконейропатий, в диагностике которых непосредственное участие принимает офтальмолог, наиболее распространенными являются глаукомная ОНП и демиелинизирующая ОНП. Как правило, офтальмологи ориентируются на монопараметры как функциональные, так и структурные, которые принято считать более информативными. Из функциональных показателей — это периметрические индексы MD и PSD, из структурных — показатели ОКТ (толщина СНВС), показатели ДЗН (величина экскавации и нейроретинального ободка, отношение величины экскавации к ДЗН) и ряд других, зависящих от индивидуальных предпочтений врача. Причем для глаукомной ОНП наиболее информативными клиническими параметрами считаются периметрические данные. Именно на основании периметрических критериев до сих пор определяется стадия заболевания и его стабилизация. С внедрением в офтальмологическую практику ОКТ стали широко использоваться структурные биометрические показатели перипапиллярного СНВС, ДЗН и макулы. Считается характерным для дегенеративных ОНП истончение СНВС, макулы и нейроретинального ободка ДЗН, для глаукомной ОНП — еще и увеличение экскавации ДЗН (cup).

Цель работы — определение, какие из монопараметров, используемые в диагностике и мониторинге глаукомной и демиелинизирующей ОНП, наиболее информативны и их применение в офтальмологической практике обосновано. Установление возможностей НСА в повышении эффективности диагностики и мониторинга дегенеративных ОНП.

Материалы и методы. Проанализированы структурные и функциональные показатели 174 глаза 88 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), которые составили первую основную группу. Среди них — 43,1 % мужчин (75 глаз) и 56,9 % женщин (99 глаз) в возрасте 68,0 (60,0–74,0) лет (Me (25–75 %)). С I стадией ПОУГ было 11,5 % (20 глаз), со II стадией заболевания



соответственно 55,7 % (97 глаз) и с III стадией — 32,8 % (57 глаз). Факторами исключения из исследования для пациентов с глаукомой было некомпенсированное внутриглазное давление, наличие миопической или гиперметропической рефракции средней и высокой степени, наличие сопутствующей оптикоретинальной патологии либо отсутствие прозрачности сред. В первую контрольную группу включено 82 глаза 41 здорового человека, в возрасте 65,0 (58,0–70,0) лет. Из них 34,1 % мужчин (28 глаз) и 65,9 % женщин (54 глаза), соответствовавшие первой основной группе по возрасту, полу и факторам исключения. Во вторую основную группу вошли 408 глаз 204 пациентов с рецидивно-ремиттирующей клинической формой РС в возрасте $32,6 \pm 8,87$ ($M \pm m$), из них 63,7 % женщин (130 пациентов) и 36,3 % мужчин (74 пациента). Факторами исключения из исследования было наличие миопической или гиперметропической рефракции средней и высокой степени, а также выявленная сопутствующая оптикоретинальная патология либо отсутствие прозрачности сред. Вторую контрольную группу составили 126 глаз 63 здоровых лиц в возрасте $30,1 \pm 9,05$, из которых 23,9 % мужчин (34 пациента) и 76,1 % женщин (92 пациента), которые соответствовали второй основной группе по возрасту, полу и факторам исключения. Из структурных показателей в исследование включены как параметры СЛП, а именно средняя толщина СНВС в верхнем (СЛП верхн.) и нижнем секторах (СЛП нижн.), общее среднее значение толщины СНВС вдоль всей исследуемой окружности (СЛП средн.); индикатор нервных волокон (NFI) — глобальный индекс, так и ОКТ — средние значения толщины СНВС в каждом квадранте: верхнем, нижнем, темпоральном, назальном (ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз.) и по всей окружности сканирования (ОКТ средн.), площадь нейроретинального ободка (Rim Area), площадь экскавации (Cup Area), объем нейроретинального ободка (Rim Volume), объем экскавации (Cup Volume), соотношение площадей экскавации и диска (Cup/Disk Area), в том числе в вертикальной (Cup/Disk Vert) и горизонтальной (Cup/Disk Horiz) плоскости, минимальная толщина сетчатки (фовеола), среднее значение толщины сетчатки в Fovea (фовеа), а также полный макулярный объем (ПМО). Из функциональных параметров анализировались результаты визометрии, а также периметрические индексы MD (mean deviation (dB)), и PSD (pattern standard deviation, (dB)). СЛП выполнялась на приборе фирмы Carlzeiss Meditec с версией GDx VCC (Variable Corneal Compensation), система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Для проведения ОКТ использовалась система Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec). Автоматизированная компьютерная периметрия проводилась на анализаторе полей зрения Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carlzeiss Meditec). Однофакторная логистическая регрессия (ОЛР) проводилась с помощью ROC-анализа: определялась чувствительность, специфичность и пороговое значение каждого параметра в выявлении дегенеративной ОНП.

Для разработки нейросетевых классификаторов разработана собственная конфигурация классического перцептрона, представляющая собой сеть прямого распространения с четырьмя скрытыми слоями размерности 30, 30, 10 и 10 нейронов соответственно. В качестве метода обучения использовался адаптивный градиентный спуск с моментами. Исходный набор данных соответствовал исследуемым структурным и функциональным показателям, которые служили входными параметрами: 174 положительных экземпляров и 82 отрицательных, соответствующих первой основной и контрольной группам; 408 положительных экземпляров и 126 отрицательных, соответствующих 2 основной и контрольной группам. Данный набор данных разбивался на обучающую и кросс-валидационную выборку случайным образом с соотношением 7:3 соответственно; обучение проводилось отдельно для 15 различных случайных разбиений. Для анализа корректности работы каждого из классификаторов использовались показатели чувствительности и специфичности, а также F1-мера — гармоническое среднее чувствительности R и точности P [3, 4]. Из полученных классификаторов выбирался тот, для которого значение F1-меры было наибольшим.

Результаты и их обсуждение. Для оценки гибели ГКС в офтальмологической практике используются все исследуемые показатели (см. выше): СЛП средн., СЛП верхн., СЛП нижн., NFI, ОКТ средн., ОКТ верхн., ОКТ нижн., ОКТ темп., ОКТ наз., ПМО, фовеа, фовеола, Disk_Area, Rim Area, Rim Volume, Cup Area, Cup Volume, Cup/Disk Horiz, Cup/Disk Vert, Cup/Disk Area, Visus, MD, PSD. Однако проведенная ОЛР с использованием ROC-анализа показала, что применение всего 5 показателей из 23 у пациентов с глаукомной ОНП оправдано, так как они имеют чувствительность выше 70 % и могут быть информативны как монофакторы в оценке гибели ГКС у пациентов с ПОУГ [5], а именно: ОКТ нижн. (75,9 %) и ОКТ темп. (71,2 %), ОКТ средн. (70,0 %), пороговые значения соответственно 109, 59 и 78,55 мкм, а также, Cup/DiskVert (74,9 %) и Cup/DiskArea (72,5 %), поро-

говые значения — 0,627 и 0,442. Для всех показателей — $p < 0,001$. Что касается демиелинизирующей ОНП, то всего два показателя по результатам данного анализа имеют чувствительность более 70 % и могут использоваться как монофакторы в оценке гибели ГКС у пациентов с РС [5], а именно: структурный параметр Cup Area (78,5 %), пороговое значение 0,368 ($p < 0,01$) и функциональный показатель MD (79,2 %), пороговое значение –1,57 ($p < 0,001$). Сравнительная характеристика чувствительности исследуемых показателей в выявлении дегенеративной ОНП у пациентов с ПОУГ и РС представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика чувствительности структурных и функциональных параметров в выявлении дегенеративных ОНП

Параметр	Чувствительность, %	
	ПОУГ	РС
СЛП средн.	43,8	42,7
СЛП верхн.	64,2	59,6
СЛП нижн.	49,4	50,0
NFI	62,3	45,8
ОКТсредн.	70,0	50,5
ОКТверхн.	68,2	64,0
ОКТнижн.	75,9	63,0
ОКТ темп.	71,2	58,1
ОКТ наз.	65,3	38,0
ПМО	55,3	64,7
Фовеа	26,3	58,8
Фовеола	23,7	31,6
Disk_Area	60,5	53,5
Rim Area	65,9	47,9
Rim Volume	62,9	67,8
Cup Area	67,7	78,5
Cup Volume	62,9	68,6
Cup/DiskHoriz	67,7	29,2
Cup/DiskVert	74,9	39,4
Cup/DiskArea	72,5	54,2
Visus	46,1	36,3
MD	53,8	79,2
PSD	43,7	53,2

Из полученных данных следует, что глаукомная и демиелинизирующая ОНП имеют существенные структурно-функциональные различия. У пациентов с ПОУГ только 5 параметров из исследуемых 23 могут быть информативны в диагностике глаукомной оптиконейропатии. Чувствительность периметрических индексов MD (53,8 %) и PSD (43,7 %) оказались столь низкой, что косвенно свидетельствует о значительной потере ГКС в допериметроической стадии глаукомы. Следовательно, возникает неизбежный вопрос о пересмотре либо дополнении критериев стадий глаукомы и ее прогрессирования, которые до сих пор основаны на периметрических данных.

У пациентов с РС всего два показателя из 23 имеют чувствительность выше 70 % и их использование в оценке гибели ГКС у данных пациентов обосновано. Самую высокую чувствительность имеет периметрический индекс MD, что мы скорее ожидали у пациентов с глаукомой. Наиболее логичным объяснением данного факта является вторичный характер поражения зрительного нерва и сетчатки в результате ретроградной транссинаптической (нисходящей) дегенерации, что приводит к периметрическим потерям при еще не наступивших дегенеративных изменениях сетчатки и зрительного нерва. Вторым по информативности

показателем наличия дегенеративной ОНП у пациентов с РС оказался структурный биометрический показатель площади экскавации головки зрительного нерва, что также было более ожидаемо у пациентов с глаукомой. Данный факт свидетельствует о том, что, во-первых, увеличение экскавации (cup) характерно не только для глаукомной, но и для демиелинизирующей ОНП. Во-вторых, формирование экскавации, по-видимому, связано не только с повышением внутриглазного давления, но и с дегенеративными процессами в зрительном нерве. Кроме того, это может быть косвенным подтверждением ретроградного трансинаптического характера поражения органа зрения у пациентов с РС, так как ретинальные показатели имеют более низкую чувствительность, чем биометрический показатель ДЗН.

При проведении НСА в исходной сети для классификации учитывалось 26 признаков: 23 показателя, указанные в таблице, а также возраст (количество полных лет), пол (мужской или женский) и глаз (OS или OD). Разработанный классификатор для диагностики глаукомной ОНП имел следующие характеристики: чувствительность 89,5 %, специфичность 85,7 %, F1-мера 87,6 %, площадь под ROC-кривой (AUC) 0,82. Характеристики полученного классификатора для диагностики демиелинизирующей ОНП: чувствительность 84,0 %, специфичность 59,5 %, F1-мера 0,75, AUC 0,81. Таким образом, разработанный нейросетевой классификатор предоставляет более корректные результаты с точки зрения ROC-анализа по сравнению с ОЛР по любому из параметров, представленных в таблице 1, как для выявления глаукомной, так и демиелинизирующей оптиконеуропатии.

Значительную сложность при использовании нейросетевой классификации представляет задача определения статистической значимости и вклада, вносимого отдельными признаками. Полученный классификатор основывается на некоторой неизвестной совокупности входных признаков, отследить, какие именно из них наибольшим образом повлияли на результат, в общем случае невозможно. Для решения этой проблемы дополнительно были отдельно обучены аналогичные нейросетевые модели, в которых из исходных 26 признаков используются только два или три признака, во всех возможных комбинациях, что в общей сложности составляет 2925 классификаторов. В таблице 2 представлены чувствительность и специфичность 9 наиболее информативных комбинаций исследуемых показателей в диагностике глаукомной и демиелинизирующей ОНП по данным НСА.

Таблица 2 — Чувствительность и специфичность девяти наиболее информативных комбинаций исследуемых показателей в диагностике дегенеративных ОНП, полученных в результате НСА

Параметр	Глаукомная ОНП		Демиелинизирующая ОНП	
	Чувствительность, %	Специфичность, %	Параметр	Чувствительность, %
NFI ОКТ средн. ОКТ верхн.	92,0	87,0	MD Visus Rimvolume	96,0
ПМО Cup/Disk Area	92,0	85,0	MD NFI	87,0
ОКТ средн. Disk Area Rim Area	89,0	94,0	MD СЛП средн. Rim volume	86,0
ПМО Cup Volume	89,0	96,0	MD NFI DiskArea	86,0
ОКТ средн. ОКТ наз. Disk Area	89,0	91,0	PSD СЛП средн.	85,0
Rim Area Cup Area	88,0	91,0	MD СЛП верхн Rim volume	85,0
СЛП верхн. ОКТ средн. Disk Area	87,0	87,0	MD СЛП верхн.	81,0

Окончание табл. 2

Глаукомная ОНП			Демиелинизирующая ОНП	
Параметр	Чувствительность, %	Специфичность, %	Параметр	Чувствительность, %
ОКТ средн. Rim Area Cup Area	87,0	85,0	MD СЛП средн. Rim Area	76,0
ПМО Cup Area Cup/Disk Area	86,0	91,0	MD СЛП средн. Disk Area	73,0

Из полученных данных следует, что при диагностике глаукомной ОНП показатель ОКТ средн. чаще всего встречался в составе наиболее информативных комбинаций, а именно в 5 из 10 классификаторов. В 4 из 10 классификаторов присутствовали параметры экскавации ДЗН: Cup Volume или Cup Area. Показатели Disk Area, Rim Area, ПМО вошли в состав 3 из 10 классификаторов. Самая высокая чувствительность (92 %) определена у двух классификаторов. Один из них включал два показателя ОКТ: ОКТ средн. и ОКТ верхн., а также параметр СЛП — NFI; второй — показатели ОКТ: ПМО и Cup/DiskArea.

Для пациентов с РС выявлено, что 8 из 9 приведенных в таблице 2 классификаторов опираются на показатель MD. При этом анализ комбинаций показывает, что также информативными являются показатели NFI (СЛП) и размеров как самого ДЗН (Disk Area), так и Rim Volume. Определен классификатор с наиболее чувствительной (96 %) комбинацией параметров: 2 функциональных показателя — индекс MD, Visus, а также Rim Volume. Высокую чувствительность диагностике демиелинизирующей ОНП (86 %) имели два классификатора: 1) с комбинацией индекса MD, показателя СЛП средн. и объема нейроретинального ободка Rim Volume; 2) с комбинацией индекса MD, ИНВ (показатель СЛП) и площадью ДЗН (Disk Area).

Таким образом, сравнение результатов однофакторной логистической регрессии и нейросетевого анализа в выявлении ДОНП у пациентов с ПОУГ и РС позволяет определить ряд особенностей. Во-первых, использование искусственных нейронных сетей дает возможность значительно повысить чувствительность диагностики ранней гибели ГКС у пациентов с ПОУГ и РС и довести этот показатель до 89,5 и 84,0 % соответственно. Во-вторых, оба метода выявили небольшую диагностическую значимость периметрических индексов MD и PSD в диагностике глаукомной ОНП: они не вошли ни в одну из наиболее чувствительных комбинаций, в то время как в выявлении демиелинизирующей ОНП у пациентов с РС значимость периметрического индекса MD была наибольшей и превысила информативность всех остальных структурных и функциональных показателей. Как мы уже упоминали, наиболее вероятным объяснением этого может служить то, что зрительный нерв и сетчатка поражаются вторично, в результате ретроградной транссинаптической дегенерации; следовательно, в ряде случаев поражение более «высоких» отделов зрительного тракта происходит при еще не наступивших изменениях сетчатки и зрительного нерва. В-третьих, у пациентов с глаукомной ОНП оба метода выявили большую чувствительность в диагностике гибели ГКС у показателей перипапиллярной толщины СНВС и морфометрических показателей головки зрительного нерва: отношение площади экскавации к площади ДЗН. У пациентов с РС и ОЛР, и НСА выявили большую чувствительность в диагностике оптиконейропатии у морфометрических показателей головки зрительного нерва, чем у ретинальных параметров. При этом ОЛР определила большую чувствительность у показателей экскавации ДЗН, а нейросетевой анализ — у показателей размеров нейроретинального ободка. Это является еще одним свидетельством более раннего поражения ДЗН, чем сетчатки у пациентов с РС и косвенно свидетельствует о транссинаптическом, ретроградном поражении ретинальных ганглионарных клеток у данных пациентов.

Кроме того, у пациентов с демиелинизирующей ОНП оба метода продемонстрировали большую чувствительность в выявлении поражения ганглионарных клеток сетчатки у макулярных показателей, по сравнению с перипапиллярными. При этом ни один перипапиллярный показатель толщины СНВС, по данным ОКТ, не вошел в девятку наиболее информативных показателей, определенных нейросетевым анализом, напротив показатели СЛП представлены практически во всех комбинациях (таблица 2). Можно предположить, что данный факт является свидетельством наличия субклинических форм ретробульбарного неврита, сопровождающегося отеком ДЗН, который



определяется оптическим когерентным томографом как утолщение перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и таким образом маскирует их истончение. При этом СЛП выявляет их истончение, так как отечная составляющая не меняет двойное лучепреломление аксонов ганглионарных клеток сетчатки и не определяется при данном методе обследования.

Полученные данные имеют практическое значение для ранней диагностики поражения ГКС и последующего мониторингования, а также создают дополнительные возможности в соответствии с техническим оснащением диагностических центров.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. В диагностике дегенеративных ОНП оптимальным представляется совместное использование статистических методов и нейросетевых технологий, которые дополняют друг друга.

2. Статистические методы позволили определить наиболее информативные монопараметры в диагностике дегенеративных оптиконеуропатий.

3. Нейросетевые методики позволили разработать классификатор для диагностики глаукомной и демиелинизирующей ОНП, соответственно с чувствительностью 89,5 % и 84,0 %, а также выделить наиболее чувствительные комбинации для глаукомной ОНП с чувствительностью до 92 % и демиелинизирующей ОНП с чувствительностью до 96 %.

Литература

1. Современная диагностика глаукомы: нейросети и искусственный интеллект / А. В. Куроедов [и др.] // Клиническая офтальмология. — 2019. — № 4. — С. 230–237.

2. Ясницкий, Л. Н. Введение в искусственный интеллект / Л. Н. Ясницкий. — М.: Академия, 2005. — 176 с.

3. Hastie, T. The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference and Prediction. Springer Series in Statistics / R. Tibshirani, J. Friedman // Springer-Verlag. — 2nd ed. — New York, 2009. — 75 p.

4. Evaluation: from Precision, Recall and F-measure to ROC, In for medness, Marked ness & Correlation / D. Powers, // J. of Machine Learning Technologies. Bio Info Publications. — 2011. — Vol. 2, № 1. — P. 37–63.

5. Роль искусственных нейронных сетей в выявлении ранней гибели ганглионарных клеток сетчатки у пациентов с дегенеративными оптиконеуропатиями / Т. В. Качан [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. — 2019. — Т. 9, № 4. — С. 446–457.

Achievements and prospects in diagnostics of degenerative optic neuropathies

Kachan T. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In order to identify the most informative monoparameters and develop neural network classifiers in the diagnosis of degenerative optic neuropathies (ONP), the structural and functional indicators of the results of optical coherence tomography, scanning laser polarimetry, static computed polarimetry and visometry in 174 eyes of 88 patients with primary open-angle glaucoma were analyzed (82 groups) and 408 eyes of 204 patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (126 healthy eyes of the control group). Statistical methods made it possible to determine the most informative monoparameters in the diagnosis of degenerative optic neuropathies. Neural network techniques made it possible to develop a classifier for the diagnosis of glaucoma and demyelinating ONP, respectively with a sensitivity of 89.5 % and 84.0 %, as well as to identify the most sensitive combinations for glaucoma ONP with a sensitivity of up to 92.0 % and demyelinating ONP with a sensitivity of up to 96.0 %.

Keywords: glaucomatous optic neuropathy, demyelinating optic neuropathy, neural network analysis, retinal ganglion cells.

Поступила 23.06.2021



УДК 617.52-003.2-002.34-085.847

Изменение площади воспалительного инфильтрата у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области при использовании электрорефлексотерапии

Походенько-Чудакова И. О.^{1,4}, Флерьянович М. С.^{2,4}, Кузнецов Я. О.^{3,4}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая поликлиника», г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Общественное объединение «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье сравниваются изменения площади воспалительного инфильтрата у пациентов с фурункулом челюстно-лицевой области в результате стандартного лечения и при использовании в его составе электрорефлексотерапии (ЭРТ).

Наблюдали 40 пациентов 18–58 лет с диагнозом «фурункул челюстно-лицевой области», разделенных на две группы, по 10 мужчин и 10 женщин в каждой. Первая группа получала стандартное лечение, включавшее физиотерапию. Второй группе пациентов в курсе лечения физиотерапия была заменена на ЭРТ. Площадь инфильтрата вычисляли по формуле площади круга ($S = \pi r^2$). Измерения проводили штангенциркулем дважды: до операции и на 5-е сутки после нее. Полученные данные обрабатывали статистически.

При сравнительной оценке результатов второго исследования двух групп пациентов, констатировали достоверное различие показателей с преобладанием положительных изменений у лиц второй группы ($U = 52,0; p < 0,001$).

Положительный результат, полученный у лиц с фурункулом челюстно-лицевой области при применении ЭРТ, является основанием для ее рекомендации к более широкому применению у пациентов данной категории.

Ключевые слова: воспалительный инфильтрат, площадь воспалительного инфильтрата, фурункул челюстно-лицевой области, комплексное лечение, электрорефлексотерапия.

Введение. К наиболее часто встречающимся неodontогенным воспалительным заболеваниям челюстно-лицевой области относятся фурункулы [1, 2]. Вопросы, связанные с развитием данной патологии, актуальны не только для стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, но и общих хирургов, и дерматологов [3].

Особое внимание необходимо уделять реабилитации пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области и шеи, так как разрезы при первичной хирургической обработке (ПХО) инфекционно-воспалительного очага осуществляют наружным доступом. Учитывая это, следует стремиться к максимально эстетическому результату хирургического лечения в минимально возможные временные сроки, с целью предотвращения психодогического дискомфорта у данной категории лиц [4].

При этом вопрос заживления и лечения ран был и остается одним из наиболее актуальных в современной медицине. Наибольшие трудности при ведении данной категории пациентов заключаются в диагностике, прогнозировании течения патологического процесса, определении адекватной тактики при условии строгого соблюдения основных принципов лечения гнойных ран и раневой инфекции. Следует подчеркнуть, что ограниченность возможности использования стандартных методов лечения и профилактики осложнений связана с увеличением числа наблюдений аллергических реакций у населения. Данный факт является причиной для привлечения в практику челюстно-

лицевых хирургов немедикаментозных лечебных воздействий, в том числе рефлексотерапии [5]. В настоящее время метод электрорефлексотерапии (ЭРТ) нашел широкое применение при многих соматических заболеваниях, а также стал значительно шире использоваться в послеоперационном ведении и медицинской реабилитации пациентов с хирургической патологией челюстно-лицевой области и шеи, в том числе у лиц с инфекционно-воспалительными процессами неodontогенного генеза. Так, ЭРТ имеет преимущества перед классическим иглоукалыванием, так как она не инвазивна, не травматична и хорошо переносится пациентами. Кроме того, большинство аппаратов предназначенных для электроакупунктуры обладают рядом дополнительных функций, позволяющих осуществлять поиск акупунктурных точек (АТ), проводить микроэлектрофорез лекарственных средств в проекции АТ, а также воздействовать на несколько АТ одновременно, оказывая действие в режиме автоматического переключения полярности тока (постоянным, импульсным и модулированным токами) [6].

Однако в доступных источниках специальной литературы отсутствует информация об исследованиях, содержащих результаты применения электрорефлексотерапии в комплексном лечении фурункулов челюстно-лицевой области и шеи. Нет данных о результатах сравнения при использовании ЭРТ в составе комплексного лечения со стандартным комплексным лечением указанного заболевания.

Каждый из перечисленных фактов, как и все они в совокупности обосновывают целесообразность предпринятого исследования и подтверждают его актуальность.

Цель работы — выполнение сравнительной оценки изменений площади воспалительного инфильтрата у пациентов с фурункулом челюстно-лицевой области и шеи при проведении стандартного послеоперационного лечения и при использовании в лечебно-реабилитационном комплексе электрорефлексотерапии.

Материалы и методы. Измерение площади воспалительного инфильтрата проводили у 40 пациентов с диагнозом «фурункул челюстно-лицевой области и шеи», возраст которых находился в пределах от 18 до 58 лет. Все пациенты были разделены на две группы, каждая из которых включала 10 мужчин и 10 женщин.

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований с поправками (2000, с поправками 2008), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Были приняты все необходимые меры для обеспечения анонимности пациентов.

Проведению исследования предшествовало положительное заключение биоэтической комиссии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Условия включения пациентов в исследование предусматривали следующие позиции: возраст старше 18 лет; диагноз «фурункул челюстно-лицевой области»; отсутствие в анамнезе соматических заболеваний, травм, операций (кроме ПХО, выполненных по поводу фурункула челюстно-лицевой области); наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Первая группа получала стандартное комплексное лечение, включавшее проведение ПХО инфекционно-воспалительного очага, с последующими ежедневными перевязками с заменой дренажа, курсом противовоспалительной лекарственной терапии (антибактериальные, антигистаминные, общеукрепляющие препараты и антиагрегант). Также после купирования острой фазы воспаления, очищения раны и начала роста грануляций, пациентам назначали физиотерапевтическое лечение.

Второй группе пациентов стандартный курс лечения проводили в том же объеме. Однако вместо физиотерапии назначали ЭРТ, при котором воздействие осуществляли в соответствии с инструкцией по применению (И. О. Походенько-Чудакова, М. С. Флерьянович, А. П. Сиваков, 2021). Проведение электрорефлексотерапии предусматривало ряд следующих последовательно выполняемых этапов.

Этап 1. Определение локализации очага и выбор меридианов (каналов) тела человека, проходящих через заинтересованную зону челюстно-лицевой области или шеи. Определение локализации инфекционно-воспалительного очага проводили в соответствии с общепринятым обозначением анатомических областей головы и шеи. Выбор каналов тела и точек акупунктуры в области головы и шеи осуществляли в соответствии с анатомо-топографическими ориентирами. Для выполнения данной методики следует использовать точки акупунктуры следующих каналов: толстой кишки (GI); желудка (E); тонкой кишки (IG); мочевого пузыря (V); трех обогревателей (TR); желчного пузыря (VB); заднесерединный (VG); переднесерединный (VC), легких (P).

Этап 2. Определение перечня АТ для проведения электрорефлексотерапии. Подбор АТ для проведения процедур электрорефлексотерапии пациентам с фурункулами челюстно-лицевой об-

ласти и шеи осуществляли в соответствии с классическими принципами рефлексотерапии о подборе и сочетании акупунктурных точек; локализацией инфекционно-воспалительного очага; этиологией и патогенезом заболевания; основными клиническими проявлениями и фазой патологического процесса; жалобами пациента, предъявляемыми им перед началом процедуры и симптомами, выявляемыми врачом-специалистом. Поиск АТ выполняли в соответствии общепринятыми методами с учетом анатомо-топографических ориентиров и использованием пропорциональных отрезков (ПО). Определили корпоральные АТ широкого спектра действия: P7, P9, P11, GI4, GI11, E36, IG1, V10, TR1, TR5, VB10, VB20, VG26, VC24, а также другие акупунктурные точки, подразделяющиеся на дистальные (GI5, E42, E45, IG7, IG8, IG9, IG10, IG15, V40, V59, TR2, TR6, TR12, TR15, VB35, VB36, VB41, VB43) и локальные (GI17, GI18, GI19, GI20, E3, E5, E7, E9, E10, E11, E12, IG16, IG17, IG18, IG19, V2, V3, V5, TR16, TR22, TR23, VB1, VB3, VB4, VB6, VB7, VB8, VB11, VB12, VB16, VB21, VG19, VG21, VG24, VG25, VG27, VC22, VC23, PC18).

Этап 3. Определение силы воздействия и экспозиции при проведении процедур электрорефлексотерапии. Курс лечения включал 10 процедур, выполняемых ежедневно. ЭРТ следует начинать с расположенных АТ, на каналах тела, наружный и внутренний ход которых проецируется в заинтересованную область. На одну процедуру определяют 6–8 АТ. Воздействие осуществляют последовательно, устанавливая выносной точечный электрод аппарата на кожную проекцию симметричных акупунктурных точек. Вначале воздействуют на АТ, локализованные на стороне поражения, затем — на точки противоположной стороны.

Первыми необходимо использовать АТ широкого спектра действия, затем — локальные точки. Длительность воздействия на одну АТ составляет 3 мин. Суммарная продолжительность процедуры — 30 мин. Локальные АТ и точку VB20 включают в ежедневные «рецепты» только после того, как послеоперационные раны очистились от некротических масс и врач-специалист констатировал рост грануляций.

Воздействие на кожную проекцию АТ осуществляют стабильным контактным методом при переменном токе с биполярной гармонической затухающей по экспоненте формой импульса с частотой 77 Гц. После проведения каждой процедуры пациенту рекомендуется отдых в течение 10–15 мин [7].

Поскольку при фурункулах воспалительный процесс развивается вокруг волосяного фолликула в большинстве наблюдений инфильтрат имеет форму круга, следовательно его площадь вычисляли по формуле

$$S = \pi r^2,$$

где S — площадь круга, см^2 ; π — число, равное 3,14; r — радиус окружности, см .

Измерения проводили при помощи штангенциркуля, предварительно обработанным раствором антисептика. Полученные данные выражали в квадратных сантиметрах (см^2).

Данное обследование осуществляли дважды: 1-е исследование — до хирургического этапа лечения; 2-е исследование — на 5-е сутки после операции.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных таблиц Statistica 10.0 (Version 10-Index, лицензия № СТАФ999К347156W, StatSoft Inc, США) и Excel. Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Колмагорова — Смирнова.

При распределении признака, отличным от нормального, проводили расчет медианы (Me), нижнего (25 %) и верхнего (75 %) квартилей. Анализ статистической значимости различий показателей сравниваемых групп осуществляли с применением непараметрического метода: критерия Манна — Уитни (U), критерия Краскела — Уоллиса (H).

Результат учитывали как статистически значимый, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенного исследования установлено, что средний возраст пациентов первой группы составлял 31,0 (26,0–35,0) лет, а второй — 22,0 (20,0–32,0), при $\chi_{\text{н}}^2 = 3,42$; $p = 0,038$.

Таким образом, данные группы не имели достоверных различий по возрасту.

При 1-м исследовании у пациентов первой группы размер инфильтрата равнялся 4,5 (3,9–5,0) см^2 , у пациентов второй группы он составил 4,3 (3,9–5,1) см^2 . При помощи критерия Краскела — Уоллиса ($H = 0,0018$; $p = 0,97$) установлено отсутствие достоверных различий в выбранных группах по указанному признаку между собой. Это не противоречит данным О. Б. Тамразова и соавт. (2020) [3].



При 2-м исследовании площадь воспалительного инфильтрата уменьшилась до 2,9 (2,0–3,0) см², что было достоверно ($T_{2-3} = 0,0$; $p < 0,001$).

У пациентов второй группы медиана значения площади инфильтрата при 2-м исследовании составила 2,9 (2,0–3,0) см², что также указывало на достоверное уменьшение его площади ($T_{2-3} = 0,0$; $p < 0,001$).

В то же время при сравнительном сопоставлении результатов двух групп пациентов с фурункулом челюстно-лицевой области и шеи, при 2-м исследовании констатировали достоверное различие показателей по критерию Манна — Уитни ($U = 52,0$; $p < 0,001$) с преобладанием положительных изменений у лиц, относящихся ко второй группе, что согласуется с данными P. N. Naiketal (2014) [5].

Заключение. Результаты выполненных исследований у пациентов с фурункулом челюстно-лицевой области и шеи демонстрируют достоверное уменьшение площади воспалительного инфильтрата у обеих выделенных групп пациентов. С учетом того, что группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, соматическому статусу и проводимому стандартному комплексу лечебно-реабилитационных мероприятий, полученный положительный результат у лиц второй группы можно полностью отнести на счет использования в лечении электрорефлексотерапии.

Литература

1. Дрегалкина, А. А. Структура заболеваний челюстно-лицевой области среди жителей Свердловской области / А. А. Дрегалкина, И. Н. Костина // Проблемы стоматологии. — 2018. — Т. 14, № 2. — С. 68–73.
2. Incidence and recurrence of boils and abscesses within the first year: a cohort study in UK primary care / L. J. Shallcross [et al.] // Br. J. Gen. Pract. — 2015. — Vol. 639, № 65. — P. e668–e676.
3. Современный взгляд на этиопатогенез, клинические проявления и лечение пиодермии у детей / О. Б. Тамразова [и др.] // Мед. совет. — 2020. — № 1. — С. 118–129.
4. Interventions for acne scars / R. A. Hay [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2016. — Vol. 4. CD011946.
5. Acupuncture: an alternative therapy in dentistry and its possible applications / P. N. Naik [et al.] // Med. Acupunct. — 2014. — Vol. 26, № 6. — P. 308–314.
6. Внеканальные точки акупунктуры: учеб.-метод. пособие / А. П. Сиваков [и др.]. — Минск: БелМАПО, 2018. — 32 с.
7. Походенько-Чудакова, И. О. Метод лечения пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области и шеи с использованием электроакупунктуры: инструкция по применению № 192–1220 от 28.01.2021 / И. О. Походенько-Чудакова, М. С. Флерьянович, А. П. Сиваков. — Минск: БГМУ, 2021. — 15 с.

Changes in the area of the inflammatory infiltrate in patients with maxillofacial boils using electroreflexology

Pohodenko-Chudakova I. O.^{1,4}, Fleryanovitch M. S.^{2,4}, Kuznetsov Y. O.^{3,4}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus;

³Health Care Institution «5th city clinical Polyclinic», Minsk, Republic of Belarus;

⁴Association of Oral and Maxillofacial Surgeons of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

The article compared changes in the area of the inflammatory infiltrate in patients with maxillofacial furuncle as a result of standard treatment and when using electroacupuncture (EA) in its composition.

We observed 40 patients aged 18–58 years with a diagnosis of maxillofacial furuncle, divided into two groups, 10 men and 10 women each. The first group received standard treatment, which included physical therapy. In the second group of patients in the course of treatment, physical therapy was replaced with EA. The area of the infiltrate was calculated using the formula of the area of the circle ($S = \pi r^2$). Measurements were



carried out with a caliper twice: before the operation and on the 5th day after it. The obtained data were processed statistically.

When comparing the results of the 2nd study of two groups of patients, we found a significant difference in the indices with a predominance of positive changes in the second group ($U = 52.0$; $p < 0.001$).

The positive result obtained in patients with maxillofacial furuncle when using ERT is the basis for its recommendation for wider use in patients of this category.

Keywords: inflammatory infiltrate, inflammatory infiltrate area, maxillofacial boils, complex treatment, electroacupuncture.

Поступила 03.06.2021

УДК: 618.145-007.21-07:618.177

Иммуногистохимическая оценка состояния рецептивности эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия

Царева Н. В.¹, Анфиногенова Е. А.²

*¹Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Иммуногистохимические исследования относятся к современным информативным методам диагностики. Определение иммуногистохимических маркеров рецептивности эндометрия позволяет прогнозировать возможность наступления беременности и, таким образом осуществлять целенаправленный отбор пациенток с гипоплазией эндометрия для лечения бесплодия. Целью выполненного исследования была разработка новых подходов для комплексной иммуногистохимической оценки состояния рецептивности эндометрия при его гипоплазии.

В результате исследования установлено повышение экспрессии эстрагенового рецептора α в железах и гена $HOXA10$, в железах и строме эндометрия, снижение экспрессии лейкоцитарного ингибирующего фактора в железах эндометрия и экспрессии поверхностного $SUSD2$ — как в железах, так и в строме эндометрия. Показано, что для локализации эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток в строме эндометрия характерно периваскулярное расположение. У пациенток, не забеременевших после стандартного лечения бесплодия, в отличие от забеременевших женщин, было отмечено относительное снижение экспрессии эстрагенового рецептора α в строме эндометрия, интегрин $\alpha v \beta 3$ в железах эндометрия, а гена $HOXA10$ и поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток $SUSD2$ — как в железах, так и в строме эндометрия.

Ключевые слова: иммуногистохимические исследования, рецептивность эндометрия, маточное бесплодие, гипоплазия эндометрия, эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки.

Введение. Патология эндометрия при маточном бесплодии (МБ) встречается у 88 % женщин, что подтверждает ключевую роль эндометрия в процессах имплантации и последующей плацентации [1]. Под рецептивностью понимают способность эндометрия обеспечивать адгезию, имплантацию и внедрение бластоцисты. При хорошем качестве эмбрионов проблема недостаточной рецептивности эндометрия становится одной из ключевых для диагностики и лечения МБ. Необходимым условием формирования рецептивности является способность внутренней оболочки матки к трансформации и продукции функциональным железистым слоем ряда веществ, обеспечивающих процессы адгезии и вторжения эмбриона в эндометрий. Именно определение маркеров «окна им-

плантации» имеет основное значение в диагностике МБ. Считается, что изучение таких критериев позволит прогнозировать возможность наступления беременности и таким образом осуществлять целенаправленный отбор пациенток для лечения бесплодия [2]. На сегодняшний день поиск подобных маркеров рецептивности определяет как актуальность исследований в области МБ, так и формирование возможных подходов к его лечению. Необходимо отметить, что несмотря на большое количество выполненных исследований, универсальный маркер для прогнозирования успешного наступления беременности не установлен и очевидно не существует. Сложный и многоэтапный процесс зачатия обеспечивается многочисленными биологически активными молекулярными продуктами, действие которых реализуется в эндометрии и опосредует его рецептивность.

В клинической практике для определения рецептивности эндометрия наиболее часто проводится измерение его толщины при ультразвуковом исследовании. Достаточный размер эндометрия чрезвычайно важен для прогнозирования нормальной имплантации эмбриона. Предложено использовать в качестве прогностического критерия неудачи для инвазии эмбриона толщину эндометрия 7 мм и менее, что дает минимальные шансы на продуктивное зачатие. Гипоплазия эндометрия (ГпЭ), вследствие его неполноценной секреторной трансформации, не редко сопровождается МБ и ранней потерей беременности. Патогенез ГпЭ по-прежнему не совсем ясен, а иммуногистохимические (ИГХ) критерии рецептивности учитывающие комплексную оценку экспрессии в различных слоях эндометрия таких общепризнанных маркеров, как уровень и соотношение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, достаточная продукция лейкоингибирующего фактора (ЛИФ), интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ и гена HOXA10, разработаны недостаточно. При ГпЭ ранее не исследовалась и локальная экспрессия маркера SUSD2. Поверхностный маркер SUSD2 (суши-домен) используется для выделения эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (эМСК), которые играют важнейшую роль в регенерации эндометрия и формировании его рецептивности [3, 4].

Цель работы — разработка новых подходов для комплексной иммуногистохимической оценки состояния рецептивности эндометрия при его гипоплазии.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов комплексного ИГХ-исследования данных биопсии эндометрия у 61 женщины. Все обследованные были разделены на три группы:

1. Пациентки с ГпЭ, у которых стандартная терапия по протоколам МБ (гормональная и/или ЭКО) не дала результата (основная группа) — 27 женщин.
2. Пациентки, страдавшие МБ при ГпЭ, у которых после стандартной терапии наступила беременность (группа сравнения) — 11 женщин.
3. Соматически здоровые фертильные женщины без заболеваний репродуктивной системы (контрольная группа) — 23 женщины.

Критерии включения в исследование: добровольное согласие женщины; фертильный возраст; маточное бесплодие, обусловленное гипоплазией эндометрия; отсутствие приема гормональных препаратов на протяжении трех месяцев перед началом исследования.

Критерии исключения из исследования: наличие других причин бесплодия, кроме гипоплазии эндометрия; гипер- или гипогонадотропная недостаточность функции яичников; гиперандрогенемия любого происхождения; синдром гиперстимуляции яичников.

Обследованные женщины были в возрасте от 20 до 43 лет. Их средний возраст в основной группе, группе сравнения и контрольной группах составлял $34,63 \pm 5,75$ лет, $34,45 \pm 4,98$ лет и $34,67 \pm 5,49$ лет соответственно. Достоверных различий по возрасту в обследованных группах не выявлено.

Всем женщинам на 20–22-й день менструального цикла выполнялась пайпель-биопсия эндометрия. В работе использован также архивный материал пайпель-биопсий эндометрия пациенток, страдавших МБ при ГпЭ и здоровых фертильных женщин, предоставленный УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска за период с 01.07.2018 г. по 30.09.2020 г.

ИГХ-исследования эндометрия проводились на кафедре патологической анатомии БГМУ. Образцы эндометрия, взятые для гистологического исследования, маркировали с присвоением индивидуального номера каждому биоптату. После дополнительной фиксации в 10%-м нейтральном формалине в течение 24 ч осуществляли гистологическую проводку материала в автоматическом режиме с использованием гистопроцессора карусельного типа Leica TP 1020 по стандартной (спирты-ксиллол-парафиновая среда) методике. Материал заливали в парафиновую среду для микромирования. С парафиновых блоков делали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Окрашенные препараты исследовали в проходящем свете с помощью микроскопа Leica DM 2500, микрофото съемку проводили с увеличением $\times 50$ и $\times 200$ микрофотокамерой Leica DFC425. Оценива-

лась макро- и микроскопическая морфометрическая картина эндометрия (состояние стромы, железистого аппарата, соответствие эндометрия фазе менструального цикла, развитие сосудов стромы эндометрия).

Отработка методик и ИГХ-окрашивание биопсийного материала эндометрия с целью последующего анализа характера экспрессии биомолекулярных маркеров выполнены с использованием первичных антител к эстрогеновому рецептору α ($\text{ЭР}\alpha$), рецептору для прогестерона (ПР), интегрину $\alpha\text{v}\beta 3$, ЛИФ, гену $\text{HOXA}10$ и маркеру EMCK SUSD2 . В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител Uno Vue согласно спецификациям производителя (DBS, США), в качестве хромогена — диаминобензидин (ДАБ). Позитивный контроль — ткани и органы, рекомендованные производителем, негативный — исключение первичного антитела. Срезы промывали проточной водой, докрашивали гематоксилином Майера, заключали в канадский бальзам. Перечень использованных в работе первичных антител представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Первичные антитела, использованные в исследовании

Первичное антитело	Производитель, страна	Происхождение антител	Разведение
К интегрину $\alpha\text{v}\beta 3$	Gene Tex, США	Мышиные моноклональные (26C6)	1:100
К лейкоциемии ингибирующему фактору (ЛИФ)	Novus Biologicals, США	Кроличьи поликлональные	1:100
К гену $\text{HOXA}10$ (N-terminal region)	Abbeexa Ltd, Англия	Кроличьи поликлональные	1:100
К маркеру SUSD2	Abcam, Англия	Кроличьи поликлональные	1:300
К эстрогеновому рецептору альфа ($\text{ЭР}\alpha$)	BioGenex, США	Кроличьи поликлональные	1:50
К прогестероновому рецептору (ПР)	Leica BioSystems Inc., США	Мышиные моноклональные (C 16)	1:100

Для морфометрического исследования микропрепараты сканировали, а затем проводили оценку 4 полей зрения, соответствующих объективу $\times 20$ с разрешением 1920×1080 пикселей микроскопа Leica с цифровой камерой Levenhuk C-Series. В процессе программного анализа экспрессии изучаемых маркеров в железах и строме эндометрия — интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась Aperio Image Scope автоматически и разделялась на три уровня интенсивности и негативную реакцию. Результат программной оценки интенсивности экспрессии имел обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки.

Для анализа исследуемых групп по характеру экспрессии названных выше биомаркеров с использованием программы Aperio Image Score рассчитывались два основных параметра для каждого маркера:

- 1) позитивность (отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей $\times 100\%$);
- 2) общий индекс интенсивности ИГХ-реакции (отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова — Смирнова и критерий Шапиро — Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25% — q_1 , процентиль 75% — q_3). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна — Уитни. При сравнении нескольких групп переменных использовали H -критерий Краскела — Уоллиса. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты ИГХ-исследования экспрессии рецепторов половых гормонов в эндометрии в период «окна имплантации» представлены в таблице 2.



Таблица 2 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии рецепторов к половым гормонам в эндометрии, Me (25, 75 %о)

Группа обследованных	ЭР α в строме	ПР в строме	ЭР α в железах	ПР в железах	ПР/ ЭР α	
					в строме	в железах
Основная	0,01 (0,00; 0,05)*^	0,14 (0,05; 0,25)	0,05 (0,01; 0,38)*	0,14 (0,01; 0,25)	13,32 (8,77; 19,13)	3,30 (1,46; 5,13)
Сравнения	0,13 (0,03; 0,29)*	0,21 (0,14; 0,38)	0,14 (0,08; 0,23)*	0,19 (0,08; 0,31)	13,59 (2,18; 18,0)	2,04 (1,61; 2,80)
Контрольная	0,01 (0,00; 0,02)	0,12 (0,02; 0,22)	0,02 (0,00; 0,04)	0,08 (0,01; 0,13)	3,88 (1,98; 4,22)	3,08 (1,78; 3,31)

* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ($p < 0,05$).

^ Различия с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

ПР и ЭР α определились как в клетках стромы, так и в железистых клетках эндометрия. По нашим данным, в подгруппах пациенток с ГпЭ экспрессия ЭР α и в строме и железах эндометрия была статистически значимо более выражена, чем в эндометрии женщин контрольной группы. Особый интерес для прогнозирования наступления беременности у пациенток с ГпЭ могут представлять различия в экспрессии рецепторов для половых гормонов в эндометрии в основной группе и группе сравнения. По данным таблицы 1 видно, что статистически значимые различия выявлены только для экспрессии ЭР α в строме эндометрия ($p = 0,00006$). Диаграмма размаха экспрессии ЭР α в строме эндометрия у женщин основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 1.

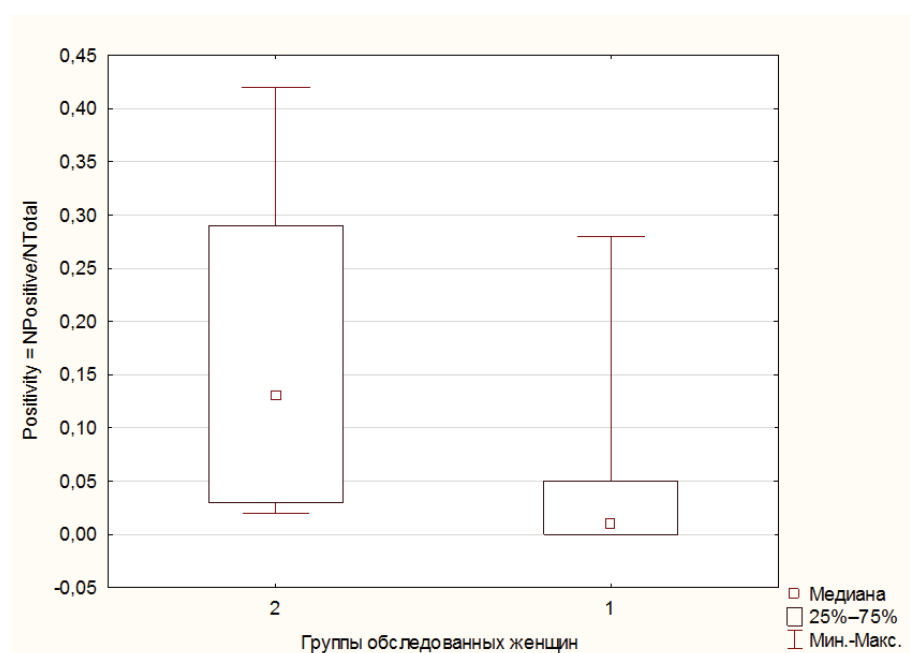


Рисунок 1 — Диаграмма размаха экспрессии ЭР α в строме эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

Считается, что снижение количества ЭР α в эндометрии является сигналом к активизации многих генов, ответственных за обеспечение рецептивности эндометрия [5]. Причинами отсутствия физиологического снижения концентрации ЭР α может быть неадекватный уровень прогестерона в крови, чрезмерная экспрессия ароматаз, наличие провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, эпидермального фактора роста), нарушение экспрессии эстрогеновых рецепторов β .

Уровень экспрессии ПР у женщин с бесплодием (основная группа) как в строме эндометрия, так и в железистой ткани был несколько ниже экспрессии ПР в группе сравнения (родившие женщины). В норме при рецептивном эндометрии соотношение экспрессии ПР к рецепторам ЭР α должно быть в пределах 2–4. По нашим данным, отмечались статистически незначимые различия в соотношении

рецепторов к половым гормонам у пациенток с МБ при сравнении с группой контроля наиболее выраженные строма эндометрия ($p > 0,05$). Суммирующим результатом действия прогестерона в секреторную фазу цикла являются прогрессирующая дифференцировка клеток эндометрия и завершение подготовки эндометрия к имплантации бластоцисты. Во время, предшествующее имплантации, концентрация ЭР α в слизистой оболочке матки зависит от периода фазы секреции. Эстрогены в этот промежуток времени способны оказывать только модулирующее влияние на генную экспрессию, обусловленную прогестероном [6].

Результаты ИГХ-исследования экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в железах и строме эндометрия женщин трех обследованных групп в период «окна имплантации» представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в стро-
ме и железах эндометрия, Me (25, 75 %)о

Группа обследованных	Экспрессия интегрин $\alpha v \beta 3$		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная ($n = 27$)	0,03 (0,01; 0,07)*^	0,01 (0,01; 0,03)*	$p = 0,002$
Сравнения ($n = 11$)	0,05 (0,01; 0,15)	0,02 (0,01; 0,03)	$p = 0,007$
Контроль ($n = 23$)	0,07 (0,02; 0,16)	0,02 (0,01; 0,05)	$p = 0,055$

* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ($p < 0,05$).

^ Различия в сравнении с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Отмечались статистически значимые различия экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в строме и железах эндометрия у пациенток с ГпЭ ($p = 0,002$ и $p = 0,007$). По нашим данным, в фазу секреции ИГХ-экспрессия этого гликопротеида в железах эндометрия значительно превышала аналогичные значения в строме эндометрия во всех группах обследованных. Выявленные статистически значимые различия в экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в железах эндометрия пациенток, у которых стандартная терапия по протоколам МБ (гормональная и/или ЭКО) не дала результата, и пациенток группы сравнения ($p = 0,047$), а также здоровых фертильных женщин ($p = 0,00005$) позволяют использовать этот маркер как один из прогностических критериев возможной беременности при МБ у пациенток с ГпЭ. Диаграмма размаха величины экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ у пациенток основной группы и группы сравнения представлена на рисунке 2.

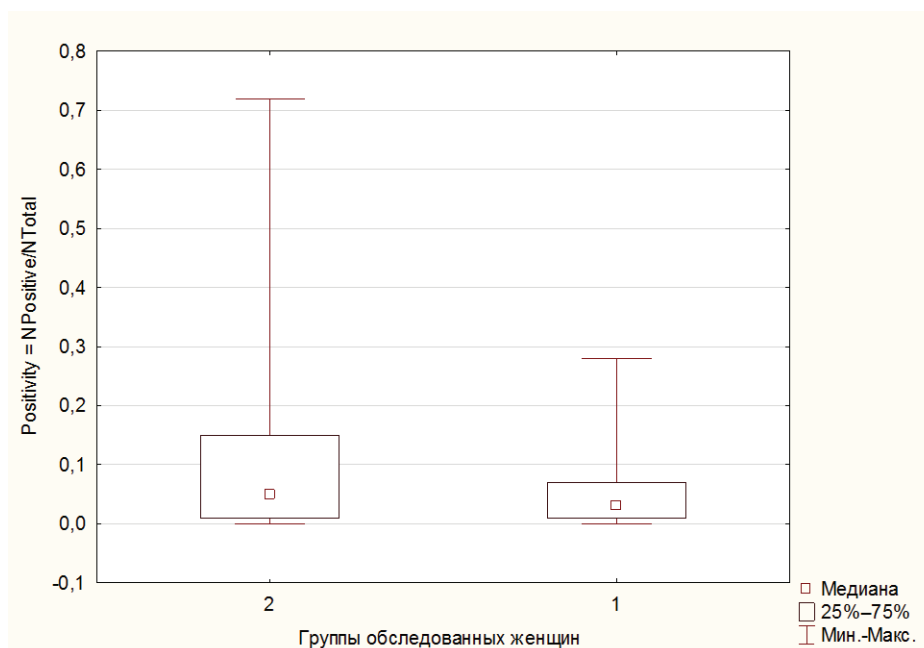


Рисунок 2 — Диаграмма размаха экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в железах эндометрия пациенток
основной группы (1) и группы сравнения (2)



В большинстве уже опубликованных работ зарегистрировано снижение экспрессии ЛИФ в эндометрии у пациенток с МБ [1, 6]. Выявленное нами уменьшение экспрессии ЛИФ в обоих слоях эндометрия у пациенток с МБ при ГпЭ подтверждает эти данные. Величина ИГХ-экспрессии ЛИФ в строме и в железистом слое эндометрия статистически не отличалась (таблица 4).

Таблица 4 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии ЛИФ в строме и железах эндометрия, Ме (25, 75%)

Группа обследованных	Экспрессия ЛИФ		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная ($n = 27$)	0,17 (0,04; 0,30)*	0,16 (0,07; 0,32)*	$p > 0,05$
Сравнения ($n = 11$)	0,195 (0,06; 0,27)*	0,18 (0,12; 0,29)	$p > 0,05$
Контроль ($n = 23$)	0,27 (0,17; 0,41)	0,215 (0,11; 0,34)	$p > 0,05$

* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ($p < 0,05$).

Существует корреляция эндометриальной экспрессии ЛИФ и его рецептора с продукцией пиноподий и их зрелостью. Ранее было показано, что вероятность зачатия повышается при увеличении экспрессии этого маркера рецептивности в эндометрии у пациенток с МБ [5]. Отмеченное в нашей работе более выраженное снижение экспрессии ЛИФ в основной группе пациенток с ГпЭ по сравнению с данными контрольной группы здоровых женщин может являться одной из причин МБ. Однако статистических различий экспрессии ЛИФ в эндометрии пациенток основной группы и группы сравнения нами не выявлено.

Результаты ИГХ-исследования экспрессии гена НОХА10 в железах и строме эндометрия женщин трех обследованных групп в период «окна имплантации» представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии гена НОХА10 в строме и железах эндометрия, Ме (25, 75%)

Группа обследованных	Экспрессия НОХА10		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная ($n = 27$)	0,73 (0,58; 0,90)*^	0,43 (0,25; 0,55)*^	$p = 0,00003$
Сравнения ($n = 11$)	0,85 (0,66; 0,93)*	0,59 (0,42; 0,73)*	$p = 0,0066$
Контроль ($n = 23$)	0,58 (0,38; 0,70)	0,30 (0,21; 0,35)	$p = 0,00006$

* Различия в сравнении с группой контроля достоверны ($p < 0,05$).

^ Различия в сравнении с группой сравнения достоверны ($p < 0,05$).

Экспрессия гена НОХА10 в железах эндометрия статистически значимо превышала аналогичные данные в строме эндометрия во всех обследованных группах женщин. У пациенток с ГпЭ как в железах, так и в строме эндометрия ген НОХА10 присутствовал в значительно большем количестве, чем в железах и в строме женщин контрольной группы ($p = 0,000$).

Результаты размаха экспрессии гена НОХА10 в железах и строме эндометрия представлены на рисунках 3 и 4.

Нельзя исключить, что выявленное в нашем исследовании увеличение эндометриальной экспрессии данного маркера при ГпЭ является следствием и/или компенсаторным механизмом существующих взаимосвязанных репродуктивных нарушений при данной форме МБ. Наличие отрицательной корреляции ($r = -0,3$ — $(-0,44)$) величины экспрессии гена НОХА10 с экспрессией поверхностного маркера эмСК SUSD2 как в железах, так и в строме эндометрия обеих групп пациенток с ГпЭ подтверждает это предположение.

В доступной литературе мы не нашли данных, характеризующих величину экспрессии SUSD2 в железах и строме эндометрия при ГпЭ. В нашем исследовании величина экспрессии SUSD2 в железах эндометрия пациенток с ГпЭ была значительно меньше, чем у женщин группы контроля ($p < 0,00$) (таблица 6).



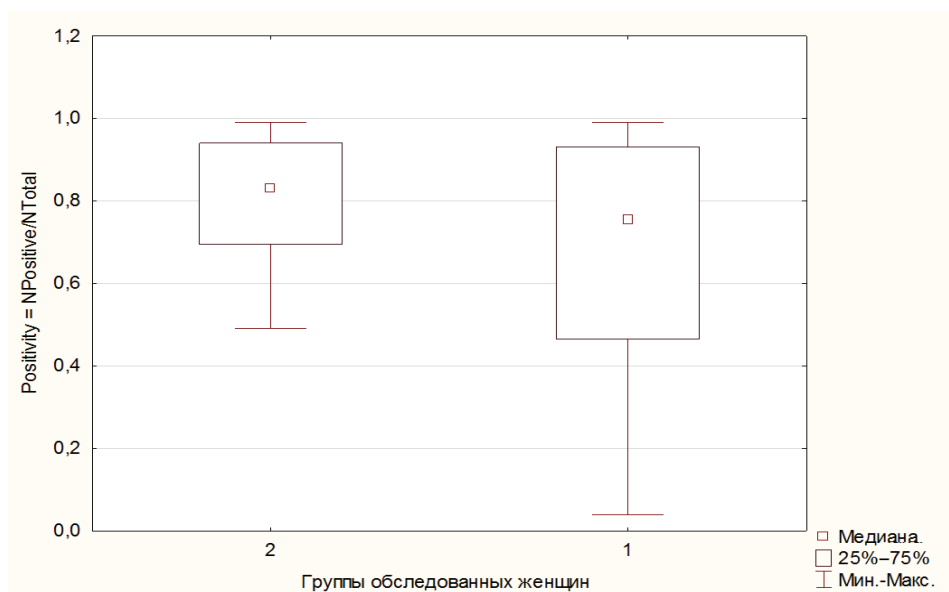


Рисунок 3 — Диаграмма размаха экспрессии гена HOXA10 в железах эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

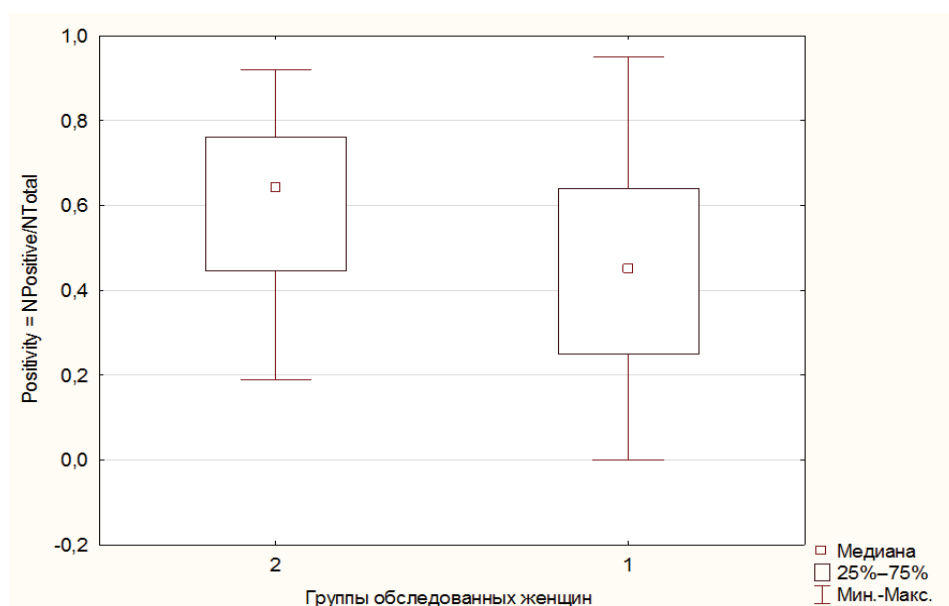


Рисунок 4 — Диаграмма размаха экспрессии гена HOXA10 в строме эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

Таблица 6 — Результаты ИГХ-исследования экспрессии SUSD2 в строме и железах эндометрия, Me (25, 75%)

Группа обследованных	Экспрессия SUSD2		Статистическая значимость различий между железами и стромой
	в железах	в строме	
Основная (n = 27)	0,03 (0,01; 0,06)*^	0,02 (0,01; 0,03)*^	p > 0,05
Сравнения (n = 11)	0,085 (0,02; 0,22)*	0,03 (0,01; 0,07)*	p > 0,05
Контроль (n = 23)	0,44 (0,26; 0,55)	0,18 (0,09; 0,26)	p = 0,000

Примечание. p — статистическая значимость различий между железами и стромой.

* Различия в сравнении с группой контроля достоверны (p < 0,05).

^ Различия в сравнении с группой сравнения достоверны (p < 0,05).

Диаграммы размаха экспрессии маркера SUSD2 в железах и строме эндометрия по группам обследованных женщин представлены на рисунках 5 и 6.

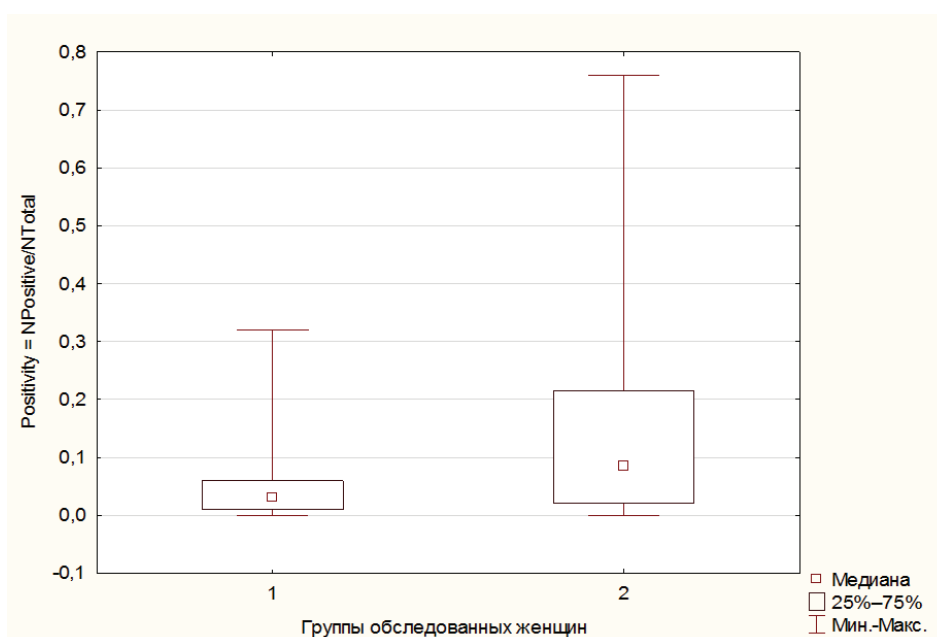


Рисунок 5 — Диаграмма размаха экспрессии SUSD2 в железах эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

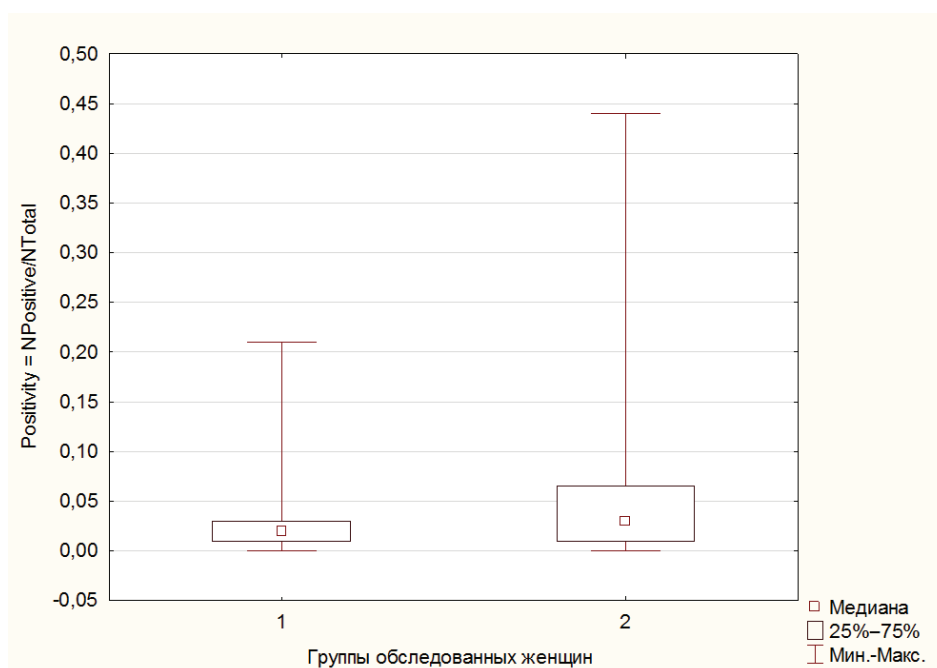


Рисунок 6 — Диаграмма размаха экспрессии SUSD2 в строме эндометрия пациенток основной группы (1) и группы сравнения (2)

В строме эндометрия пациенток с ГпЭ и особенно фертильных женщин контрольной группы маркер эмСК SUSD2 экспрессировался периваскулярно (рисунок 7).

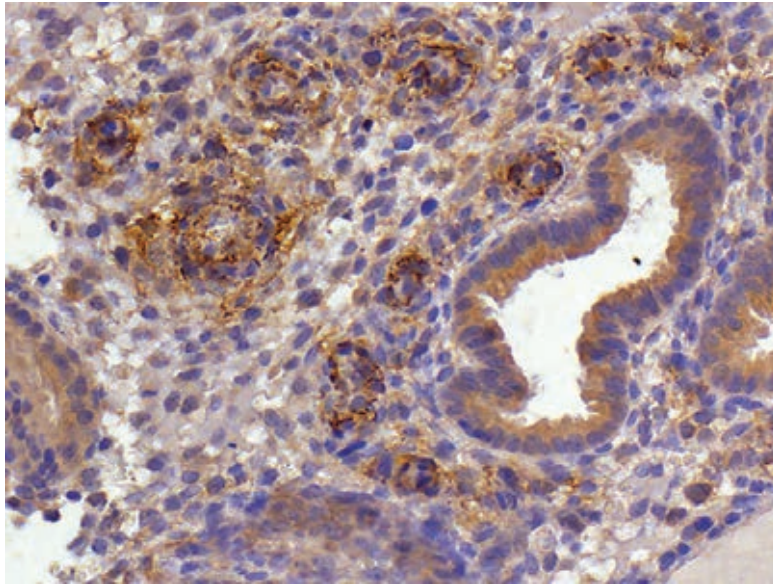


Рисунок 7 — Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к эмМКК SUSD2 (Хромоген DAB, контролокрашивание гематоксилином Майера — ув. $\times 200$.)

Заключение. Результаты, полученные при сравнительном исследовании экспрессии ЛИФ, интегрин $\alpha v \beta 3$, гена *HOXA-10* и маркера *SUSD2* в эндометрии обследованных групп женщин, позволяют сделать следующие выводы:

1. У пациенток с ГпЭ при сравнении с контрольной группой здоровых женщин отмечается повышение ИГХ-экспрессии $ER\alpha$ в железах и гена *HOXA10* в железах и строме эндометрия, снижение экспрессии ЛИФ в железах эндометрия и экспрессии поверхностного маркера эмМКК *SUSD2* как в железах, так и в строме эндометрия. Для локализации эмМКК в строме эндометрия характерно периваскулярное расположение.
2. При сравнении ИГХ-экспрессии маркеров рецептивности в эндометрии пациенток основной группы с данными пациенток группы сравнения, у которых наступила беременность, отмечено относительное снижение экспрессии ЭР α в строме эндометрия, интегрин $\alpha v \beta 3$ в железах эндометрия, а гена *HOXA10* и поверхностного маркера эмМКК *SUSD2* как в железах, так и в строме эндометрия.
3. Наличие достоверной отрицательной корреляционной связи средней силы между величиной экспрессии гена *HOXA10* и экспрессией поверхностного маркера эмМКК *SUSD2* в эндометрии у пациенток с ГпЭ основной группы и группы сравнения позволяет предполагать компенсаторный механизм существующих взаимосвязанных репродуктивных нарушений при данной форме МБ.

Литература

1. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И. В. Кузнецова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 1. — С. 42–50.
2. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study / R. A. Saleh [et al.] // Fertility Sterility. — 2002. — Vol. 78, № 3. — P. 491–499.
3. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells / H. Masuda [et al.] // Cell Transplant. — 2012. — Vol. 21. — P. 2201–2214.
4. Макаренко, Т. А. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана / Т. А. Макаренко, Д. Е. Никифорова // РМЖ. — 2016. — № 5. — С. 1001–1004.
5. Крылова, Ю. С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю. С. Крылова, И. М. Кветной, Э. К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — № 2. — С. 63–74.
6. Крылова, Ю. С. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия / Ю. С. Крылова, Ю. Н. Шарфи // Молекулярная медицина. — 2014. — № 5. — С. 24–28.

Immunohistochemical assessment of the state of endometrial receptivity in patients with hypoplasia endometri

Tsareva N. V.¹, Anfinogenova E. A.²

¹Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The study revealed increased expression of estrogen receptor α in the glands and HOXA10 gene in the glands and endometrial stroma, decreased expression of leukemia inhibitory factor in endometrial glands and expression of surface SUSD2 — both in the glands and endometrial stroma. The localization of endometrial mesenchymal stem cells in the endometrial stroma was shown to be characterized by a perivascular location. The patients who failed to become pregnant after standard fertility treatment, unlike the women who became pregnant, showed a relative decrease in the expression of estrogen receptor α in the endometrial stroma, integrin $\alpha v \beta 3$ in the endometrial glands, and HOXA10 gene and the surface marker of endometrial mesenchymal stem cells SUSD2 in both the glands and endometrial stroma.

Keywords: immunohistochemical studies, endometrial receptivity, uterine infertility, endometrial hypoplasia, endometrial mesenchymal stem cells.

Поступила 07.06.2021

УДК 616.314.163-08

Индекс кривизны корневых каналов зубов

Мушрек Алаа Тоока

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Классическая классификация корневых каналов зубов согласно степени изогнутости предложена S. W. Schneider в 1971 г. В дальнейшем на ее основе были разработаны другие классификации корневых каналов, основанные на геометрии 2D- и 3D-изображения. Использование в научных или медицинских целях двух и более классификаций по кривизне для одного канала достаточно трудоемко. Стремление врачей к унификации восприятия корневого канала с точки зрения его изгиба (изгибов) и тактики механической обработки обусловили разработку нового детализированного индекса корневых каналов зубов, отражающего степень сложности механической обработки. Предложенная система кодирования позволяет в трехмерном пространстве оценить наличие изгибов в корневых каналах и их локализацию и упрощает обмен информацией в научных и в лечебных целях.

Ключевые слова: эндодонтия, корневой канал, ангуляция, механическая обработка, классификация.

Введение. Четкое понимание индивидуальной анатомии корневой системы зуба является важнейшей составляющей успешной работы врача-стоматолога, особенно при эндодонтическом лечении [1].

Зубы с прямыми корневыми каналами встречаются достаточно редко. Как правило, корневой канал имеет тот или иной изгиб, к тому же большинство каналов имеют несколько изгибов в разных плоскостях на всем протяжении. Наличие выраженного изгиба может доставить значительные трудности для механической и медикаментозной обработки корневого канала. Установлено, что кривиз-



на корневого канала влияет на частоту транспортиции апикального отверстия и на циклическую усталость никель-титановых вращающихся инструментов, что приводит к их поломке в корневом канале [1, 2, 3].

В 1971 г. S. W. Schneider была предложена классическая классификация корневых каналов зубов согласно степени изогнутости [2, 4]. Для этого по методу автора на рентгенограмму зуба наносятся следующие точки и линии: точка *A* — середина устья канала, точка *B* — физиологическое сужение, линия *AC* — линия длиной оси канала в коронковой трети, проведенная из точки *A*, где точка *C* — пересечение линии *AC* со стенкой канала. Пересечение линий *AC* и *BC* образует острый угол *S* — угол Шнайдера (рисунок 1).

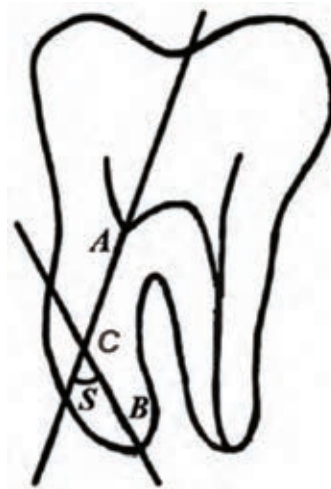


Рисунок 1 — Пример нанесения линий и точек при измерении ангуляции по Шнайдеру

Автор классифицирует корневые каналы на три группы — прямые (угол $S < 5^\circ$), средне изогнутые (угол $S = 10\text{--}20^\circ$), сильно изогнутые (угол $S > 20^\circ$).

Классическая классификация Schneider, на наш взгляд, имеет ряд недостатков, таких как низкая детализация (3 категории), «выпадение» значения угла $6\text{--}10^\circ$ (некоторые авторы включают эти значения в «прямые каналы», некоторые — в «среднеизогнутые») и в связи с развитием инструментария, оценка канала с углом $S = 21^\circ$ как «сильноизогнутый» является завышенной.

В дальнейшем на основе описанной выше классификации были разработаны другие классификации корневых каналов, основанные на геометрии 2D-изображения: F. S. Weine (1982), D. J. Lutein (1995), P. J. Hankins (1997), J. P. Pruett (1997) и др. Тем не менее, 2D-лучевая диагностика не предоставляет достаточной точности и информативности для исследователя или врача-стоматолога в первую очередь ввиду того, что корневой канал — трехмерная геометрическая модель, зачастую с несколькими изгибами на своем протяжении [5–7].

В настоящее время конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) является основным методом исследования в терапевтической стоматологии для определения индивидуальной анатомии корневых каналов [1–7].

К преимуществам КЛКТ в эндодонтии можно отнести трехмерное изображение, геометрическая точность изображения, позволяющая строить на срезах изометрические линии и углы, меньшая, по сравнению с традиционной КТ черепа, лучевая нагрузка [4–7]. К недостаткам использования КЛКТ относятся повышенная, в сравнении с прицельной дентальной радиовизиографией, лучевая нагрузка, а также незначительное возможное искажение изображения при наличии ортопедических конструкций (например, литая коронка) [7].

Программное обеспечение для просмотра томограмм позволяет просматривать как 3D-объем исследуемой области, так и 2D-срезы в любой проекции, а также строить на срезах линии и углы (рисунок 2) [3].

С развитием диагностических методов (внедрение конусно-лучевой компьютерной томографии) была предложена классификация корневых каналов С. Estrella (2008). Метод осуществляется наложением двух линий на корневой канал: одна — в апикальной части, вторая — в средней и цервикальной части. На более длинной линии отмеряется длина более короткой, значение длины делится пополам, из точек, разделяющих отрезки на две части, опускаются два радиуса (рисунок 3).



Рисунок 2 — 3D-исследование в программном обеспечении для просмотра томограмм Galileos Viewer (Sirona)

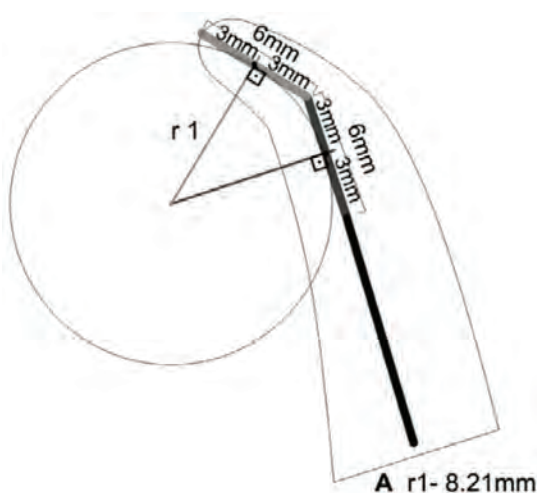


Рисунок 3 — Пример нанесения линий по Estrella

Так, С. Estrella с соавт. предлагает использовать специальное программное обеспечение для КЛКТ для нанесения линий, что весьма затруднительно для повсеместного применения. Авторы классифицируют корневые каналы исходя из длины радиуса: ≤ 4 мм — сильная кривизна, > 4 мм и ≤ 8 мм — умеренная кривизна, > 8 мм — легкая кривизна [7].

Разработанные ранее другие классификации хорошо дополняют друг друга, но использование в научных или медицинских целях двух и более классификаций по кривизне для одного канала достаточно трудоемко.

Повсеместное широкое внедрение КЛКТ в практику врача-стоматолога, а также развитие инструментария для механической обработки: механическая обработка корневых каналов гибкими фай-

лами (никель-титановые инструменты), стремление врачей к унификации восприятия корневого канала с точки зрения его изгиба (изгибов) и тактики механической обработки обусловили разработку детализированного индекса корневых каналов зубов, отражающего степень кривизны, исходя из ангуляции, расположения изгиба и плоскости среза.

Цель работы — разработка нового индекса кривизны корневых каналов зубов, учитывающего их ангуляции и локализацию каждого изгиба в двух взаимно перпендикулярных проекциях.

Материалы и методы. По результатам анализа 182 КЛКТ челюстно-лицевой области исследовано 4046 зубов, что в среднем составило 24,2 зуба на одного пациента, находившегося на лечении в РКСП и 7-й городской стоматологической поликлинике г. Минска. Детализировано изучено 6243 корневых канала, не подвергнутых эндолечению (интактных), на предмет степень кривизны, исходя из ангуляции, расположения изгиба и плоскости среза. На основании этого определен новый индекс для изученных на КЛКТ корневых каналов.

Результаты и их обсуждение. Индекс кривизны корневых каналов зубов, основанный на их ангуляции и топографии изгиба в двух взаимно перпендикулярных проекциях на КЛКТ — вестибуло-оральной *V*, и мезио-дистальной *M*. Индекс включает два критерия.

Первый критерий *S* — степень кривизны корневого канала (модификация кодирования и изменение ангуляции проводится по методу Schneider, 1971):

0–10° — корневой канал с прямолинейным ходом (S_0);

11–20° — слабоизогнутый корневой канал (S_1);

21–30° — среднеизогнутый корневой канал (S_2);

31–40° (S_3), 41–50 (S_4), 51–60 (S_5), 61–70 (S_6) и далее — сильноизогнутый корневой канал (S_{3-8}).

При корневом канале с несколькими изгибами цифровой индекс после *S* ставится через запятую для каждого изгиба.

Второй критерий *L* — локализация изгиба корневого канала:

L_0 — соответствует S_0 ;

L_1 — изгиб в верхней трети корневого канала;

L_2 — изгиб в средней трети корневого канала;

L_3 — изгиб в апикальной трети корневого канала.

Предлагаемый индекс кривизны корневых каналов образуется путем сложения индексных значений *S* и *L* для исследуемого канала. Например, $VS_3L_3M S_2L_1$ — индекс равен 9.

Исходя из полученных данных предлагается следующая классификация корневых каналов согласно степени кривизны:

низкая (0–2);

умеренная (3–4);

повышенная (5–6);

высокая (7+).

Рассмотрим примеры корневых каналов разной степени сложности механической обработки (рисунки 4–7).

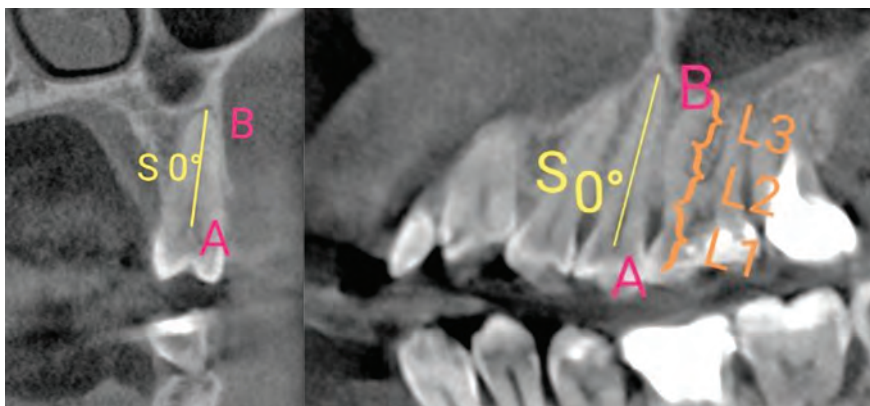


Рисунок 4 — Прямой корневой канал в двух проекциях, угол $S = 0^\circ$ ($VS_0L_0MS_0L_0$) — низкая сложность механической обработки

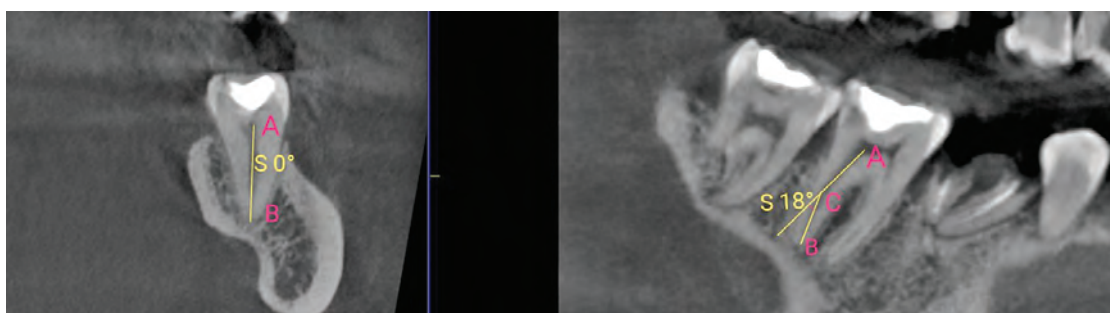


Рисунок 5 — При мезиодистальном рассмотрении дистальный корневой канал нижнего моляра имеет угол $S = 18^\circ$ в средней трети канала ($VS_0L_0MS_1L_2$, индекс равен 3) — умеренная степень кривизны

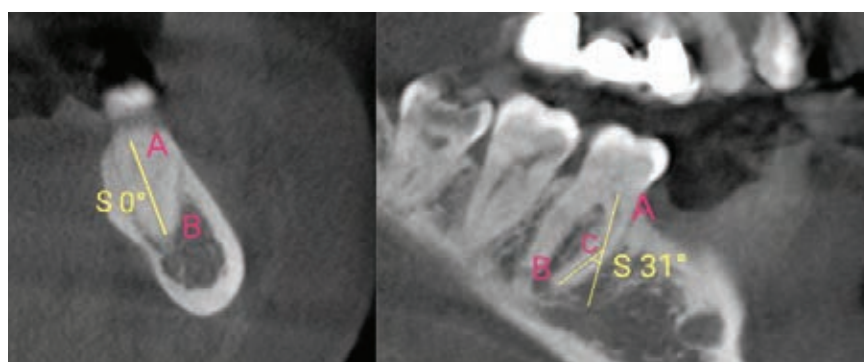


Рисунок 6 — При мезиодистальном рассмотрении мезиальный корневой канал моляра имеет угол $S = 31^\circ$ в средней трети ($VS_0L_0MS_3L_2$, индекс равен 5) — повышенная степень кривизны



Рисунок 7 — При мезиодистальном рассмотрении мезиальный корневой канал моляра имеет угол $S = 54^\circ$ в средней трети ($VS_0L_0MS_5L_2$, индекс равен 7) — высокая степень кривизны

Например, $VS_0L_0MS_0L_0$ — прямой корневой канал, механическая обработка не вызывает затруднений у врача-стоматолога.

$VS_3L_3MS_2L_1$ — в вестибулооральной плоскости канал имеет высокую степень изогнутости в апикальной трети, необходимо использовать гибкие вращающиеся инструменты (например, NiTi), либо же осторожная работа стальными файлами. При мезиодистальном рассмотрении в верхней трети корневого канала есть изгиб, поддается устранению созданием прямолинейного эндодонтического доступа.

Заключение. Таким образом, предложен индекс кривизны корневых каналов, учитывающий ангуляцию в двух взаимно перпендикулярных проекциях при любой топографии изгиба. Предложенная система кодирования позволяет в трехмерном пространстве оценить наличие изгибов в корневых каналах и их локализацию и упрощает обмен информацией в научных и в лечебных целях. Также в ходе дальнейших исследований планируется разработка клинических рекомендаций по механической обработке корневых каналов, основанных на описанной выше классификации.

Литература

1. Methods for measurement of root canal curvature: a systematic and critical review / R. C. Hartmann [et al.] // International Endodontic J. — 2019. — Vol. 52(2). — P. 169–180.
2. Механическая обработка искривленных корневых каналов / М. А. Тоока [и др.] // Стоматологический журнал. — 2017. — № 4. — С. 279–283.
3. Манак, Т. Н. Оценка качества проведенного эндодонтического лечения и апикальной деструкции костной ткани с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии / Т. Н. Манак, В. Г. Девятникова, С. В. Рогожина // Современная стоматология. — 2019. — № 2. — С. 28–34.
4. Schneider, S. W. Comparison of the canal preparation in straight and curved root canals / S. W. Schneider // Oral. Surg. — 1971. — № 32. — P. 271–275.
5. A comparison of four instrumentation techniques on apical canal transportation / D. J. Lutein [et al.] // J. Endod. — 1995. — Vol. 21. — P. 26–32.
6. Balani, P. A brief review of the methods used to determine the curvature of root canals / P. Balani, F. Niazi, H. Rashid // J. Rest. Dent. — 2015. — Vol. 3. — P. 57–63.
7. Cunningham, C. A three-dimensional study of canal curvatures in the mesial roots of mandibular molars / C. Cunningham, S. Senia // J. Endod. — 1992. — Vol. 18(6). — P. 294–300.

Index of curvature of root canals of teeth*Mushreq Alaa Tooka**Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The classical classification of tooth root canals according to the degree of curvature was proposed by Schneider in 1971. Later, on its basis, other classifications of root canals were developed, based on the geometry of 2D and 3D images. The use of 2 or more curvature classifications for one canal for scientific or medical purposes is rather laborious. The desire of doctors to unify the perception of the root canal in terms of its curvatures and the tactics of mechanical processing led to the development of a new detailed index of the root canals of teeth, reflecting the degree of complexity of instrumentation. The proposed coding system allows in three-dimensional space to assess the presence of curvatures in the root canals and their localization and simplifies the exchange of information for scientific and medical purposes.

Keywords: endodontics; root canal; angulation; instrumentation' classification.

Поступила 24.06.2021

УДК 616.2-009.2

Клинический случай первичной цилиарной дискинезии у пациента с кистозным фиброзом*Бобровнический В. И.¹, Киган С. В.¹, Петрученя А. В.¹, Рубаник Л. В.², Асташонок А. Н.²*

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Редкие заболевания невозможно включать в рандомизированные плацебо-контролируемые исследования из-за сложности набора участников. Их анализ основывается на других методологиях, в том числе на описании серии случаев и единичных клинических случаев.

В данной работе представлен клинический случай редкой первичной цилиарной дискинезии у пациента с кистозным фиброзом. Проведенное комплексное обследование пациента с



использованием различных методов диагностики позволило поставить правильный диагноз и начать адекватное лечение.

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, кистозный фиброз, бронхоскопия, атомная силовая микроскопия.

Введение. По данным официальных статистических сборников Республики Беларусь, в структуре всех болезней у детей доля болезней органов дыхания составляет от 60 до 71 % [1, 2].

Смертность среди детского населения Республики Беларусь от респираторной патологии остается низкой [3], между тем отмечается рост численности детей, впервые признанных инвалидами [1, 2, 3].

Одним из механизмов развития болезней респираторной системы является дисфункция мукоцилиарного клиренса (МЦК) вследствие различных факторов генетической, врожденной и/или приобретенной природы. Всю патологию МЦК можно разделить на патологию ресничек, патологию слизиобразования и их сочетание. Сочетанное повреждение отдельных звеньев МЦК, как правило, характерно для приобретенной патологии (бронхит, пневмония и др.) и оно обратимо, а изолированное — в большей степени при наследственных заболеваниях (первичная цилиарная дискинезия, кистозный фиброз и др.) — имеет необратимый характер.

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) — генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежат дефекты строения микротрубочек ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных структур, приводящие к нарушению их двигательной активности [4, 5]. Наиболее часто ПЦД обусловлена отсутствием или дефектами строения внутренних и наружных динеиновых ручек в структуре ресничек и жгутиков. Могут обнаруживаться дефекты радиальных спиц и микротрубочек (в том числе, их транспозиция), а также есть случаи полного отсутствия ресничек. У некоторых пациентов имеются сочетания нескольких дефектов.

Эта патология не является статистически широко распространенной (встречается с частотой один случай на 15–60 тыс. родившихся живыми), однако значительно сказывается на структуре тяжелых, в том числе инвалидизирующих заболеваний [4, 5, 6].

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Первичный дефект может определяться мутациями в 200 генах, ответственных за синтез цилиарных белков. Варибельность генетических дефектов определяет разнообразие клинической картины [7].

Синдром Зиверта — Картагенера (сочетание бронхоэктазов с обратным расположением внутренних органов и хроническим синуситом) является классической и самой распространенной формой, встречающейся у 50 % пациентов с ПЦД [4, 5, 6].

Отсутствие синхронных эффективных колебаний ресничек обуславливает нарушение мукоцилиарного клиренса, а последующее наложение инфекции приводит к формированию хронического воспалительного процесса в дыхательных путях.

На этапе эмбрионального развития уже можно заподозрить изменения, характерные для ПЦД. Установленный факт, что реснички присутствуют в эмбриональном узле, где обеспечивают способность на этапе раннего эмбриогенеза совершить эмбриону поворот внутренних органов. Но при наличии мутации в генах поворот не совершается, что влечет за собой транспозицию внутренних органов. С меньшей частотой можно отметить церебральную вентрикуломегалию, по данным ультразвукового исследования [6, 7, 8].

В периоде новорожденности более, чем у 75 % доношенных новорожденных с ПЦД развивается респираторный дистресс-синдром с потребностью в кислороде от одного дня до недели. Характерны устойчивые к терапии риниты практически с первого дня жизни. В более редких случаях внутренняя гидроцефалия. При классическом развитии заболевания уже в первые два года жизни ребенка выявляются хронический продуктивный кашель со слизисто-гноющей или с гноющей мокротой, повторные бронхиты и пневмонии [6, 8, 9, 10].

В более старшем возрасте у детей с ПЦД появляются хронические синуситы, наблюдаются рецидивирующие бронхиты, пневмонии или рецидивирующие ателектазы. У части детей обнаруживаются бронхоэктазы. Нередко отмечается бронхиальная обструкция. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) наиболее характерны обструктивные, реже комбинированные нарушения вентиляции, у части пациентов параметры ФВД остаются нормальными. Характерны отиты с выпотом жидкости в полость среднего уха и кондуктивной тугоухостью [6, 7, 8, 10].

В подростковом периоде для пациентов с ПЦД характерно прогрессирование хронических заболеваний органов респираторного тракта, хронических отитов, описанных выше. Чаще встречаются бронхоэктазы и назальный полипоз. При выраженной тяжести заболевания могут отмечаться косвен-

ные признаки хронической гипоксемии: деформация концевых фаланг пальцев по типу «барабанные пальцы» и ногтевых пластинок по типу «часовые стекла» [8, 9].

Для взрослых пациентов мужского пола характерна сниженная фертильность вследствие сниженной подвижности сперматозоидов. Женщины могут обладать нормальной фертильностью, однако у части из них снижена способность к деторождению и более высока, по сравнению со средними значениями в популяции, вероятность развития внематочной беременности. Цилиарная дисфункция может также быть причиной других состояний, таких как поликистоз печени и/или почек, атрезия желчных путей, ретинопатия, которые могут протекать без респираторных проявлений и нередко расцениваются как самостоятельные генетические синдромы (Сениора-Лукена, Альстрёма, Бардет-Бидля). Тяжесть клинических проявлений значительно варьирует в связи с выраженной генетической неоднородностью [4, 5, 8, 10].

Диагностический алгоритм включает оценку клинической картины (тотальное поражение респираторного тракта с ранней манифестацией симптомов хронического бронхита, бронхоэктазов, хронического синусита, отита, тугоухости, при синдроме Катагенера — обратное расположение внутренних органов или изолированная декстрокардия, нарушения репродуктивной сферы), оценку цилиарной функции (выявление снижения функциональной активности подвижности ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта при фазово-контрастной микроскопии или световой микроскопии биоптата слизистой бронхов или (и) носа), морфологическое исследование щипкового биоптата при электронной микроскопии [6, 9].

Терапия направлена на подавление инфекции и восстановление бронхиальной проходимости.

Кистозный фиброз (КФ) — наследственное заболевание, при котором вследствие повышенной абсорбции воды в выводных протоках экзокринных желез, чрезмерно повышена вязкость секретов, что тормозит движение ресничек эпителия. Это ведет к мукоцилиарной недостаточности, застою секрета, обтурации выводных протоков экзокринных желез и, как следствие, к нарушению функций, прежде всего, органов дыхания и пищеварения.

Распространенность заболевания в разных популяциях существенно варьирует. По данным Европейского регистра кистозного фиброза (2017), в странах Европы она колеблется от 1:2000 до 1:9100 новорожденных [12]. В Республике Беларусь частота КФ составляет 1:6000 новорожденных.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген КФ содержит 27 экзонов, охватывает 250 000 пар нуклеотидов и расположен в середине длинного плеча 7-й хромосомы. Его белковый продукт назван кистофиброзным трансмембранным регулятором проводимости CFTR. Мутация приводит к нарушению функции белка CFTR, который ответствен за трансмембранный транспорт ионов натрия и хлора. В настоящее время известно более 2000 мутаций этого гена, что обуславливает разнообразие клинических проявлений КФ [13, 14].

Болезнь проявляется при рождении, чаще на первом году жизни, иногда в зрелом возрасте.

К фенотипическим проявлениям, позволяющим врачу заподозрить КФ у пациентов разных возрастных групп и направить на дополнительное обследование, относятся следующие симптомы.

У детей грудного возраста — рецидивирующие респираторные симптомы (кашель, одышка), затяжной, рецидивирующий бронхит, затяжная, повторная (особенно абсцедирующая) пневмония, неоформленный, обильный, жирный и зловонный стул, хроническая диарея, выпадения прямой кишки, затяжная неонатальная желтуха, отставание в физическом развитии, соленый вкус кожи, тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде, гипoeлектролитемия, смерть детей на первом году жизни в данных семейного анамнеза или наличие sibсов со сходными клиническими проявлениями, гипопроотеинемия, отеки.

У детей дошкольного возраста — стойкий кашель с гнойной мокротой или без нее, диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка, отставание в весе и росте, выпадения прямой кишки, инвагинация, хроническая диарея, симптом барабанных палочек, кристаллы соли на коже, гипотоническая дегидратация, гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз, гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени.

У детей школьного возраста — хронические респираторные симптомы неясной этиологии, синегнойная палочка в мокроте, хронический синусит, назальный полипоз, бронхоэктазы, симптом барабанных палочек, хроническая диарея, синдром дистальной интестинальной обструкции, сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами, гепатомегалия, заболевания печени неясной этиологии.

У подростков и взрослых — гнойное заболевание легких неясной этиологии, симптом барабанных палочек, синдром дистальной интестинальной обструкции, панкреатит, сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами, признаки цирроза печени и портальной гипертензии, от-

ставание в росте, задержка полового развития, стерильность с азооспермией у лиц мужского пола, снижение фертильности у лиц женского пола [13, 14].

Учитывая современные достижения в понимании природы КФ группа экспертов Европейского общества кистозного фиброза предложила стандарты диагностики [12].

Для подтверждения диагноза достаточно двух признаков, по одному из каждой группы: положительная потовая проба и/или две клинически значимые мутации в гене CFTR (согласно реестру CFTR-2. URL:<http://www.cfr.org>) плюс неонатальная гипертрипсинемия или характерные фенотипические проявления КФ.

Лечение пациентов с КФ комплексное и направлено на поддержание хорошего нутритивного статуса (диетотерапия, заместительная терапия экзокринной недостаточности поджелудочной железы), поддержание дренажной функции дыхательных путей (муколитики, ингаляция физиологического и/или гипертонического раствора натрия хлорида, кинезитерапия), контроль инфекции дыхательных путей (антибиотикотерапия), лечение осложнений.

Таким образом, ПЦД и КФ имеют схожесть клинических проявлений, но механизмы нарушения МЦК при этих заболеваниях разные, что необходимо учитывать при лечении.

Приводим описание клинического случая сочетания первичной цилиарной дискинезии и кистозного фиброза у одного пациента, иллюстрирующее трудности диагностики.

Цель работы — описание клинического случая редкой первичной цилиарной дискинезии у пациента с кистозным фиброзом. (Проведение комплексного обследования с использованием различных методов диагностики позволило поставить правильный диагноз и начать адекватное лечение.)

Материалы и методы. В процессе исследования были проанализированы современные литературные источники и новейшие научные публикации для достоверного анализа многообразия мнений специалистов по поводу данной проблемы, а также описан клинический случай пациента, находившегося на лечении в отделении пульмонологии УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Результаты и их обсуждение. Пациент А. поступил в отделение пульмонологии УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска в возрасте 12 лет по направлению врача-пульмонолога с целью уточнения диагноза и лечения. Жалобы на момент поступления на продуктивный кашель, вялость, снижение аппетита. Из анамнеза установлено, что ребенок постоянно кашляет с рождения, часто болеет бронхитами с обструкцией, 5 раз перенес пневмонию преимущественно справа, частые риносинуситы, неустойчивый жирный стул, отставание в физическом развитии. Наследственность не отягощена.

На момент поступления состояние пациента средней степени тяжести. Температура тела 36,4 °С. Кожные покровы бледные, сухие, без высыпаний. Подкожно-жировой слой истончен. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Грудная клетка обычной формы. При перкуссии над легочными полями легочной звук. Аускультативно дыхание жесткое, в проекции верхней доли правого легкого сухие и влажные среднепузырчатые хрипы. Верхушечный толчок определялся на уровне 1,5 см кнутри от левой срединноключичной линии в пятом межреберье. Аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум в V точке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края правой реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочится безболезненно. При оценке физического развития пациента по центильным таблицам дефицит массы тела составил 23 %.

С целью уточнения диагноза было проведено лабораторно-инструментальное и генетическое обследование пациента.

В общем анализе крови и общем анализе мочи без изменений. В биохимическом анализе крови концентрация электролитов (натрий, хлор, кальций), глюкозы, белка и белковых фракций, уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ), ферментов (ЩФ, ГГТП), мочевины, креатинина в норме. В копрограмме — умеренная стеаторея нейтральным жиром.

На рентгенограмме органов грудной клетки фиброзно-воспалительные изменения в области верхушек обоих легких, признаки бронхоэктазии справа.

При оценке функции внешнего дыхания объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ1) составил 1,99 л (что соответствует 86 % нормы).

На электрокардиограмме синусовый, нестабильный ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. Частота сердечных сокращений в диапазоне 67–93 уд/мин.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости изменений со стороны печени и желчного пузыря, почек, селезенки не обнаружено. Структура поджелудочной железы однородная, экзогенность повышена.



Ультразвуковое исследование сердца: дополнительная хорда левого желудочка.

При исследовании органов грудной клетки методом компьютерной томографии выявлены: справа в S10 участок снижения прозрачности по типу «матовое стекло». Выражена деформация терминальных отделов бронхиального дерева с формированием веретенообразных и мешотчатых бронхоэктазов, в большей степени выраженных справа в S2, S3, S4, S5, S6; слева локальная деформация в S1, S2, S6. В области верхушек фиброзные поствоспалительные изменения. Просвет трахеи, главных долевых, сегментарных бронхов прослеживается, не деформирован. Увеличения внутригрудных, подмышечных лимфатических узлов не выявлено. Плевральные синусы свободны. Костно-деструктивных изменений позвонков в зоне исследования ребер, грудины не выявлено.

При компьютерной томографии придаточных пазух носа: признаки тотального верхнечелюстного синусита, субтотального правостороннего сфеноидита, этмоидита. Аплазия лобных пазух.

Пациенту была проведена лечебно-диагностическая бронхоскопия, в ходе которой установлено следующее. Картина ровная, с пологими скатами, умеренно воспаленная. Справа бронхиальное дерево сформировано правильно. Большое количество слизи, преимущественно из заднего сегмента верхней доли (RB2) и верхушечного сегмента нижней доли (RB6). Слева бронхиальное дерево сформировано правильно, отсутствует 7-й сегмент (норма). Количество слизи умеренное, отделяемое не гнойное.

Посев промывных вод трахеобронхиального дерева дал рост *Staphylococ cusaureus*, *Pseudomonas putida*.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки бронхов выявлены признаки хронического воспаления и повреждения респираторного эпителия.

При атомно-силовой микроскопии (АСМ) биоптатов слизистой оболочки бронхов выявлены дефекты строения микротрубочек реснитчатого эпителия в виде хаотично расположенных ресничек, нарушенного центра ветвления (вид «штопороподобное перекручивание» или «спирализованные стержни»). Диаметр ресничек варьирует в широком диапазоне: от 0,095 до 0,15 мкм, что не соответствует показателям нормы (~0,2 нм) (рисунок).

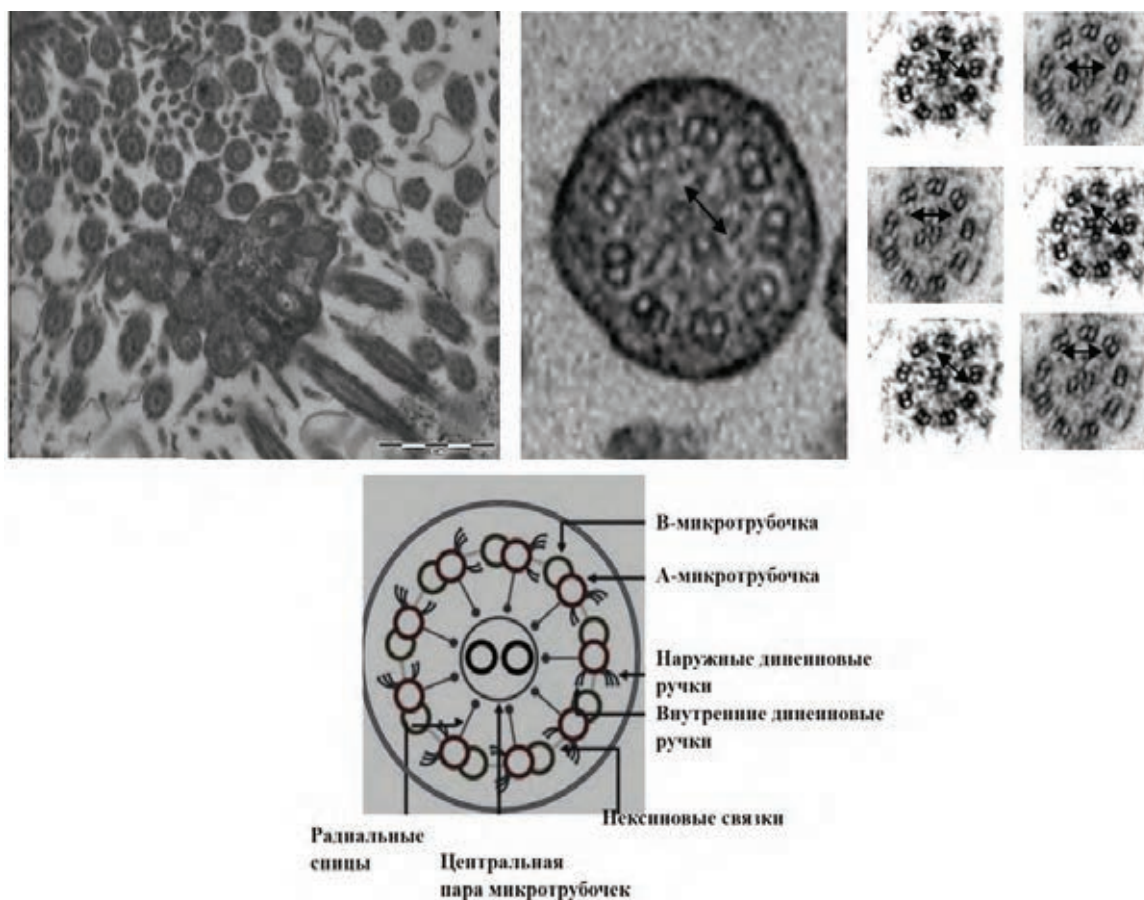


Рисунок — Атомно-силовая микроскопия мазка со слизистой оболочки бронхов пациента

С целью обследования пациента на кистозный фиброз двукратно проведен потовый тест методом определения проводимости. Показатели теста составили 97,5 ммоль/л и 99,5 ммоль/л, что в совокупности с клиническими проявлениями подтверждает диагноз КФ.

При генетическом обследовании выявлены мутации генов: F508del и CFTRdele 2.3 (21kb).

Таким образом, анамнестические данные, результаты клинико-лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования позволили диагностировать у одного пациента два наследственных заболевания: КФ и ПЦД. Этот случай интересен еще и тем, что несмотря на сочетанное нарушение МЦК, отсутствие постоянной терапии с рождения, имеет место не агрессивное течение патологического процесса, с локализацией преимущественно в респираторной системе и поджелудочной железе.

Пациенту было рекомендовано динамическое наблюдение педиатра, пульмонолога, оториноларинголога; гиперкалорийное питание (120 % возрастной нормы); препараты панкреатических ферментов; жирорастворимые витамины; ингаляционная терапия изотоническим раствором натрия хлорида; регулярная кинезиотерапия; ежедневный туалет носоглотки физиологическим раствором натрия хлорида; при обострении хронической респираторной инфекции — антибиотикотерапия с учетом выделенной флоры и ее чувствительности к антибиотикам.

Заключение. Наличие у пациента рецидивирующего или хронического процесса в респираторной системе, особенно в сочетании с поражением других органов и систем, указывает на необходимость как можно более раннего исключения генетических заболеваний и врожденных пороков развития. У одного пациента возможно сочетание разных по природе болезней, отягощающих течение друг друга. Схожесть клинических проявлений разных по генезу заболеваний усложняет процесс диагностики и требует использования широкого арсенала лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования. Назначение адекватной терапии позволит улучшить прогноз и качество жизни пациента.

Литература

1. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://belstat.gov.by/>. — Дата доступа: 24.05.2021.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2019 г. — Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2019. — 257 с.: табл.
3. Смертность населения Республики Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2018–2019 гг. — Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2020. — 229 с.: табл.
4. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
5. Розина, Н. Н. Первичная цилиарная дискинезия у детей / Вопросы современной педиатрии. — 2003. — № 6. — С. 28–32.
6. Павлова, Т. Б. Первичная цилиарная дискинезия. Клиническое наблюдение / Т. Б. Павлова, В. М. Шинкарёва // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — № 1(107). — С. 75–77.
7. Бобровникий, В. И. Первичная цилиарная дискинезия / В. И. Бобровникий, Ж. А. Безлер // Медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 152–156.
8. Каганов, С. Ю. Клинические варианты синдрома Картагенера у детей / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розина, М. Б. Керимов // Пульмонология. — 1991. — № 2. — С. 20–25.
9. Meeks, M. Primary ciliary dyskinesia / M. Meeks, A. Bush // Pediatric pulmonology. — 2000. — № 29. — P. 307–316.
10. Philpott, C. M. Bronchiectasis and sino-nasal disease: a review / C. M. Philpott, D. C. McKiernan // J. Laryngol. Otol. — 2008. — Vol. 122 (1). — P. 11–15.
11. Steinkamp, G. The rapyofprimary ciliary dyskinesia / G. Steinkamp, H. Seithe, T. Nusslein // Pneumologie. — 2004. — Vol. 58(3). — P. 179–187.
12. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2017 data [Electronic resource]. — Mode of access: <http://www.ecfs.eu/ecfspr>. — Date of access: 24.05.2021.
13. Гембицкая, Т. А. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии / Т. А. Гембицкая, А. А. Черменский, Е. П. Бойцова // Врач. — 2012. — № 2. — С. 5.
14. Муковисцидоз / под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. — М.: Медпрактика-М, 2014. — 672 с.



Clinical case of primary ciliary dyskinesia in the patient with cystic fibrosis

Babraunichy V. I.¹, Keegan S. V.¹, Petruchenia A. V.¹, Rubanik L. V.², Astashonok A. N.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Republican Scientific Practical Centre Epidemiology and microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Rare diseases cannot be included in randomized placebo-controlled trials due to the difficulty of recruiting participants. Their analysis is based on other methodologies, including case series and isolated clinical cases.

The clinical case of rare primary ciliary dyskinesia in patients with a cystic fibrosis is described in this research. The complex research of the patient using various diagnostic methods made it possible to make the correct diagnosis and to start adequate and timely treatment.

Keywords: primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, bronchoscopy, atomic force microscopy.

Поступила 08.07.2021

УДК616.72-008.8-078.088.7:[579.882.11:579.887.111:57.022]-03

Клиническое применение метода транскрипционной амплификации для оценки жизнеспособности *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в синовиальной жидкости и синовиальной ткани

Полуян О. С.¹, Костюк С. А.¹, Бенько А. Н.¹, Герасименко М. А.²

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Применение высокотехнологичного молекулярно-генетического метода транскрипционной амплификации с использованием специально подобранных пар праймеров и олигонуклеотидных зондов, оптимизированного состава реакционной смеси и температурного профиля реакции амплификации позволяет проводить оценку наличия жизнеспособных форм артритагенных возбудителей для контроля эффективности элиминации через 10 дней после окончания антибактериальной фармакотерапии.

Ключевые слова: артритагенные возбудители, РНК, жизнеспособность, NASBA-ПЦР, элиминация.

Введение. Согласно официальной рубрикации Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) артропатии (M00 — M25) входят в XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» и включают в себя:

- M00 — M03 Инфекционные артропатии (в том числе реактивные артропатии),
- M05 — M14 Воспалительные полиартропатии,
- M15 — M19 Артрозы,
- M20 — M25 Другие поражения суставов.



Артропатии находятся среди наиболее социально значимых классов заболеваний [1], оказывающих негативное влияние не только на самого пациента и его семью, но и на популяцию в целом, что обусловлено рядом характеристик ревматических заболеваний [2]:

- 1) значительная распространенность в популяции и первичная заболеваемость, причем последняя складывается как из действительно впервые заболевших в данном году, так и из впервые обратившихся за медицинской помощью пациентов с данной патологией [1, 2, 3];
- 2) клинико-патогенетические свойства (хроническое, системное, склонное к прогрессированию) [1, 3, 4];
- 3) снижение трудоспособности пациента; ухудшение качества жизни [5];
- 4) высокая стоимость лечения заболевания (прямые и косвенные затраты) [2].

Все артропатии можно разделить на две группы: воспалительные и невоспалительные (дегенеративно-дистрофические). В первом случае могут затрагиваться мягкие ткани, окружающие сам сустав, что провоцируется деятельностью патогенных микроорганизмов. Во втором случае разрушение происходит в костных и хрящевых структурах без постороннего вмешательства.

Вне зависимости от вида клинико-анатомических признаков (воспалительные или не воспалительные заболевания суставов) патологический процесс, происходящий в пораженном суставе, характеризуется генерализованным, иммунологически обусловленным воспалением с обязательным развитием синовита, разрушением костной и хрящевой ткани, деформацией поверхностей, нарушением подвижности, что является показанием для проведения эндопротезирования пораженного сустава [1].

В настоящее время проблема инфекционной патологии при артропатиях коленных суставов стоит достаточно остро. Это обусловлено в первую очередь участием различных инфекционных агентов в развитии данных заболеваний суставов, при которых микроорганизмы играют триггерную роль, запуская иммунопатологические механизмы воспаления. Этиологические агенты, вызывающие воспалительные артропатии, относятся к возбудителям преимущественно урогенитальных, кишечных или респираторных инфекций [3, 4]. Общими их свойствами являются тропность к слизистым оболочкам, высокая контагиозность, наличие липополисахаридов в наружной мембране, обладающих перекрестной реактивностью, а также присутствие полностью не идентифицированных специфических факторов вирулентности, способствующих выживанию и диссеминации возбудителя в организме [6].

Патогенез хламидия- и микопlasма-индуцированных артритов связан со способностью данных микроорганизмов запускать аутоиммунные процессы, приводящие к диссеминации и персистенции возбудителей из эпитопа первичного инфицирования (урогенитальный тракт, верхние дыхательные пути) с последующим инфицированием полости сустава, в так называемом своеобразном депо, являющимся постоянным источником реинфекции [3, 4].

Этиологическая диагностика заболеваний суставов в настоящее время основана на использовании технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени для выявления в синовиальной жидкости ДНК исследуемых артритогенных возбудителей. Данный метод активно применяется и для мониторинга течения заболевания, эффективности проводимой антибактериальной терапии и т. д. Тем не менее существует ряд временных ограничений более масштабного применения данного метода, что связано с жизненным циклом самих микроорганизмов. Так, например, контроль излеченности артритов, обусловленных *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, следует проводить не менее, чем через 30–45 дней после последнего дня приема антибактериальных лекарственных средств. Такой длительный интервал является весьма критичным в современной ортопедии и не всегда приемлем для своевременного дальнейшего лечения.

В настоящее время для диагностики инфекционных артритов используют метод ПЦР в режиме реального времени, мишенью которого является молекула ДНК. Реакция транскрипционной амплификации, или изотермальная реакция транскрипционно-опосредованной амплификации последовательностей нуклеиновой кислоты (*Nucleic Acids Sequence-Based Amplification*, NASBA), является молекулярно-генетическим методом, который используется для амплификации последовательностей молекул РНК в изотермических условиях [7].

В отличие от обычной ПЦР, мишенью для РНК-NASBA служат молекулы рибосомальных РНК микроорганизмов, что дает целый ряд преимуществ перед ПЦР:

1. Более высокая чувствительность анализа. Количество рибосом в одной клетке возбудителя содержится от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч. Для сравнения: даже многокопийные

участки ДНК, используемые в качестве мишени для ПЦР, не превышают двух десятков на бактериальную клетку. Тем самым с помощью NASBA можно выявлять возбудителей и в тех случаях, когда их количество слишком мало и недостаточно для выявления методом ПЦР.

2. Выявление только живых микроорганизмов. В то время как молекула ДНК — достаточно стабильный материал и обнаружение ДНК еще не означает наличие жизнеспособных микроорганизмов, молекула РНК — наоборот крайне нестабильный материал и достаточно быстро деградирует при гибели и разрушении клеток микроорганизмов. Это дает возможность не только более правильно судить о наличии текущей инфекции, но и более точно и надежно оценивать результаты проведенного этиотропного лечения. Вследствие этого факта метод NASBA следует использовать в качестве стандартного метода выполнения контрольных исследований после лечения в период через 10 дней после окончания антибактериальной терапии, поскольку нередки случаи ложноположительных результатов ПЦР, выполненных в срок до 30 дней после окончания лечения при использовании молекулярно-генетических методов, мишенью которых является ДНК возбудителей [7].

Цель работы — определение критериев клинического применения разработанного молекулярно-генетического метода выявления РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в синовиальной жидкости и синовиальной ткани у пациентов с гонартрозом для оценки эффективности элиминации артротрогенных возбудителей.

Материалы и методы. В данное исследование было включено 68 пациентов с артропатией коленного сустава воспалительной этиологии, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Минская областная клиническая больница». Возраст пациентов на момент обследования составил Me (Q25/75) 36 (28/41) лет; распределение по полу: мужчины $45,59 \pm 5,61$ % ($n = 31$), женщины $54,54 \pm 5,85$ % ($n = 37$).

В качестве биологического материала использовали синовиальную жидкость и синовиальную ткань коленного сустава.

Выявление ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в образцах биологического материала проводили с использованием коммерческих тест-систем «АмплиСенс» (ООО «Интер Лаб Сервис»).

Выявление РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в образцах биологического материала проводили с использованием разработанных in-house NASBA-ПЦР-тест-систем.

Выделение РНК из биоптатов тканей коленного сустава и синовиальной жидкости осуществлялось в несколько этапов:

1. Удаление раствора RNeasy (Sigma) перед экстракцией (данный этап был использован для образцов биоптатов тканей коленного сустава):

- Образцы биологического материала в RNeasy центрифугировали при 5000 об/мин в течение 10 мин.

- Удаляли супернатант.

- Отмывка образцов с использованием физиологического раствора.

2. Гомогенизация образцов биологического материала (данный этап был использован для образцов биоптатов тканей коленного сустава):

- Вносили в образцы по 1 мл TRIzol реагента (Invitrogen).

- Гомогенизировали образцы с использованием гомогенизатора TissueLyser II (Qiagen) в течение 3 мин (частота 10/с).

3. Экстракция РНК с использованием TRIzol реагента:

- К 250 мкл гомогената добавляли 750 мкл реагента TRIzol.

- Образцы ресуспендировали пипетированием.

- Инкубировали подготовленные образцы в течение 5 мин при комнатной температуре.

- Добавляли 150 мкл хлороформа (из расчета на 750 мкл TRIzol).

- Пробы инкубировали 3 мин при комнатной температуре.

- Центрифугировали образцы при 12000 об/мин в течение 15 мин при 4 °С. При центрифугировании содержимое пробирки разделялось на нижнюю красную фенол-хлороформную фазу, интерфазу и бесцветную верхнюю водную фазу.

- Отбирали водную фазу в заранее подготовленные пробирки, избегая попадания интерфазы или органического слоя в дозатор.

- К полученной водной фазе добавляли 375 мкл 100%-го изопропанола (из расчета на 750 мкл TRIzol).
- Инкубировали при комнатной температуре 10 мин.
- Центрифугировали при 12000 об/мин в течение 10 мин при 4 °С. РНК образовывало гелеподобную «пуговку» на стенке или дне пробирки.
- Удаляли супернатант, оставляя в пробирке только «пуговку» РНК.
- Добавляли 750 мкл 75%-го этанола (из расчета на 750 мкл TRIzol).
- Перемешивали на вортексе, центрифугировали при 7500 об/мин в течение 5 мин при 4 °С. Удаляли супернатант.
- Высушивали пробирки при комнатной температуре в течение 10 мин.
- Полученную РНК растворяли в 100 мкл RNase-free воды пипетированием.
- Инкубировали при 55–60 °С 10 мин.
- Выделенную РНК использовали для определения количества и степени чистоты выделения полученной нуклеиновой кислоты, а затем незамедлительно замораживали при –70 °С.

Определение концентрации выделенной РНК и степени чистоты выделенной нуклеиновой кислоты проводили спектрофотометрически (NanoDrop 1000, ThermoScientific, США) на длине волны $\lambda = 230$ нм. Степень чистоты выделенной РНК оценивали по соотношениям 260/280 и 260/230.

Для выявления РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* использовали специально подобранные праймеры и зонды.

Детекцию полученных результатов осуществляли в режиме реального времени с использованием программного обеспечения амплификатора «RotorGene 6000» («Corbettresearch», Австралия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение и представлены в виде значений медиан (Me) с указанием 25/75 перцентилей: Me (Q25/75). Для относительных показателей определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Критическим принят уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по выявлению ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в синовиальной жидкости и биоптатах синовиальной ткани коленного сустава пациентов с гонартрозом.

На основании проведенных исследований все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 — пациенты с гонартрозом ($n = 19$), у которых в исследуемом биологическом материале (синовиальная жидкость, биоптаты синовиальной ткани) была выявлена ДНК *Chlamydia trachomatis*; группа 2 — пациенты с гонартрозом ($n = 17$), у которых в исследуемом биологическом материале (синовиальная жидкость, биоптаты синовиальной ткани) была выявлена ДНК *Chlamydia pneumoniae*; группа 3 — пациенты с гонартрозом ($n = 15$), у которых в исследуемом биологическом материале (синовиальная жидкость, биоптаты синовиальной ткани) была выявлена ДНК *Mycoplasma pneumoniae*; группу 4 (группа сравнения 4) составили пациенты с гонартрозом ($n = 17$), у которых в исследуемом биологическом материале (синовиальная жидкость, биоптаты синовиальной ткани) ДНК указанных патогенов выявлена не была.

Затем в указанном биологическом материале нами были проведены молекулярно-генетические исследования по выявлению РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* с использованием разработанных in-house тест-систем.

Для выявления РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* с использованием NASBA-ПЦР были выбраны следующие варианты олигонуклеотид-зонд-олигонуклеотид (таблица).

Таблица — Выбранные последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов для выявления РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

№	Олигонуклеотид	Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3'	Метка, 5'	Метка, 3'
1	C.tr.-F	AATTCTAATACGACTCACTATAGGGCTCGGATGCCCA- AATATCGCCACA	—	—



Окончание таблицы

№	Олигонуклеотид	Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3'	Метка, 5'	Метка, 3'
2	C.tr.-R	GATCTTGGTTCAGATTGAACGCTG	—	—
3	C.tr.-P	GGCGATATTTGGGCATCCGAGTAACG	FAM	BHQ1
4	C.pn.-F	AATTCTAATACGACTCACTATAGGGAAAGGTCCGAA-GATCCCCTTCTTTA	—	—
5	C.pn.-R	GATGCAAGGTTCGCATATGAGGATCTTAGTTCAGATT-GAACGCT	—	—
6	C.pn.-P	CCGATCGTGTAGTGTAAATTAGGCATCTAATATCGATCGG	FAM	BHQ1
7	M.pn.-F	GATCCTGGCTCAGGATTA	—	—
8	M.pn.-R	AATTCTAATACGACTCACTATAGGGAGGTC-CTTTCAACTTTGATTCA	—	—
9	M.pn.-P	CGGGTGAGTAACACGTATCC	FAM	BHQ1

Состав реакционной смеси был универсален и различался только вносимыми парой праймеров и зондом: 5 мкл выделенной РНК, 10 мкл реакционной смеси (80 mM Tris-HCl [pH 8,5], 24 mM MgCl₂, 140 mM KCl, 1,0 mM Dithiothreitol, по 2,0 mM каждого из дезоксидуклеотидтрифосфатов), по 7 мкл праймеров и зонда. Общий объем реакционной смеси составил 36 мкл.

Пробирки инкубировали при 65 °С 5 мин, затем при 41 °С 5 мин. После чего в пробирки вносили раствор ферментов (375 mM сорбитола, 2,1 мкг бычьего сывороточного альбумина, 0,08 Ед РНКазы Н, 32 Ед РНК-полимеразы и 6,4 Ед обратной транскриптазы).

Программа амплификации: 41 °С — 2 мин, 95 циклов 41 °С — 45 с. Детекцию флуоресценции проводили по каналу FAM; наличие РНК возбудителя устанавливали при наличии пересечения кривой амплификации и пороговой линии флуоресценции.

При проведении молекулярно-генетических исследований для групп 1–3 было установлено 100 % совпадение результатов наличия в исследуемом биологическом материале (синовиальная жидкость, биоптаты синовиальной ткани) артритогенных возбудителей: во всех образцах, в которых была выявлена ДНК указанных патогенов, микроорганизмы находились в жизнеспособном состоянии, что подтверждалось детекцией РНК.

В биологическом материале (синовиальная жидкость, биоптаты синовиальной ткани) у четырех пациентов (23,53 ± 4,75 %) группы 4, отрицательных по выявлению ДНК исследуемых инфекционных агентов, были выявлены жизнеспособные артритогенные возбудители: РНК *Chlamydia trachomatis* была выявлена у двух пациентов (11,76 ± 3,39 %), РНК *Chlamydia pneumoniae* — у одного пациента (5,88 ± 2,41 %), РНК *Mycoplasma pneumoniae* — у одного пациента (5,88 ± 2,41 %).

Таким образом, разработанный метод выявления РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в синовиальной жидкости и биоптатах синовиальной ткани, обладающий высокими показателями диагностической эффективности, может быть использован в качестве дополнительного диагностического (а в случае необходимости — подтверждающего) теста при воспалительных артропатиях коленного сустава неуточненной этиологии.

На основании полученных результатов молекулярно-генетических исследований синовиальной жидкости и биоптатов синовиальной ткани, всем пациентам групп 1–3, положительным в отношении ДНК и РНК искомым патогенных микроорганизмов, а также пациентам группы 4, положительным в отношении РНК выявленных бактерий, была проведена антибактериальная терапия.

Контроль эффективности проведенной фармакотерапии проводили через 10 дней после последнего приема антибактериальных лекарственных средств; а также через один и три месяца после первого контрольного исследования. Отсутствие в исследуемом биологическом материале РНК исследуемых возбудителей, свидетельствующей о присутствии микроорганизмов в жизнеспособной форме, следует рассматривать как свидетельство полной элиминации данных патогенов вследствие адекватно проведенной эффективной фармакотерапии антибактериальными лекарственными средствами.

Вследствие отсутствия индивидуальных различий в выявляемости ДНК/РНК артритогенных возбудителей *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в образцах синовиальной жидкости и биоптатах синовиальной ткани у каждого конкретного пациента, даль-



нейшие молекулярно-генетические исследования по контролю излеченности и эффективности элиминации микроорганизмов после проведенной антибактериальной терапии проводили только в синовиальной жидкости, как наименее травматичном для получения биологическом материале.

В образцах синовиальной жидкости пациентов с гонартрозом, полученных через 10 дней после окончания антибактериальной терапии, РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* не была выявлена ни в одной из проб. При этом ДНК *Chlamydia trachomatis* была выявлена в 15 (78,95 ± 8,19 %) образцах синовиальной жидкости пациентов группы 1. ДНК *Chlamydia pneumoniae* в период 10 дней после окончания антибактериальной терапии детектировалась в синовиальной жидкости у 14 (82,35 ± 8,41 %) пациентов группы 2. В синовиальной жидкости у 12 (80,00 ± 8,39 %) пациентов группы 3 ДНК *Mycoplasma pneumoniae* присутствовала через 10 дней после последнего дня приема антибактериальных лекарственных средств.

При проведении аналогичных исследований через месяц после первичного контроля (через 10 дней после последнего дня приема антибактериальных лекарственных средств), РНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* не была выявлена ни в одном из образцов синовиальной жидкости пациентов с гонартрозом. При этом ДНК *Chlamydia trachomatis* продолжала детектироваться в 7 (36,84 ± 5,85 %) образцах синовиальной жидкости пациентов группы 1; ДНК *Chlamydia pneumoniae* и ДНК *Mycoplasma pneumoniae* была выявлена в 6 (35,29 ± 5,76 %) и 5 (33,33 ± 4,40 %) образцах синовиальной жидкости пациентов групп 2 и 3 соответственно.

Молекулярно-генетические исследования, проведенные через три месяца после первичного контрольного взятия биологического материала, показали полную идентичность выявления РНК и ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* — ни в одном из образцов синовиальной жидкости нуклеиновые кислоты указанных артритогенных возбудителей не детектировались.

Заключение. Разработанный молекулярно-генетический метод транскрипционной амплификации (NASBA-ПЦР) для определения наличия жизнеспособных форм *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, подтвержденный выявлением РНК указанных артритогенных возбудителей в синовиальной жидкости и биоптатах синовиальной ткани пациентов с артропатией коленного сустава, может быть использован как в комплексной диагностике воспалительных гонартрозов неуточненной этиологии, так и для контроля эффективности проводимой антибактериальной фармакотерапии в максимально короткие (через 10 дней после последнего дня приема лекарственных средств) сроки.

Литература

1. Кундер, Е. В. Реактивный артрит / Е. В. Кундер // Медицинские новости. — 2015. — № 11. — С. 8–13.
2. Ревматология. Клинические рекомендации // под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
3. European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis / E. M. Carlin [et al.] // Int. J. STD AIDS. — 2014. — Vol. 25, № 13. — P. 901–912.
4. Carter, J. D. Reactive arthritis: defined etiologies, emerging pathophysiology, and unresolved treatment / J. D. Carter // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 2006. — Vol. 20, № 4. — P. 827–847.
5. Bojović, J. Reiter's syndrome — disease of young men — analysis of 312 patients / J. Bojović, N. Strelčić, L. Pavlica // Med. Pregl. — 2014. — Vol. 67, № 7–8. — P. 222–230.
6. Kester, J. C. Persisters and beyond: mechanisms of phenotypic drug resistance and drug tolerance in bacteria / J. C. Kester, S. M. Fortune // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. — 2014. — Vol. 49, № 2. — P. 91–101.
7. Полуян, О. С. Реакция транскрипционной амплификации как новый этап в развитии технологий клинико-лабораторного молекулярно-биологического исследования / О. С. Полуян, С. А. Костюк, Т. В. Глинкина // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. — 2011. — № 3. — С. 119–123.

Clinical application of the sequence-based amplification method for the chlamydia trachomatis, chlamydia pneumoniae and mycoplasma pneumoniae viability assessing in synovial fluid and synovial tissue

Poluyan O. S.¹, Kostiuk S. A.¹, Benko A. N.¹, Gerasimenko M. A.²

*¹State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics»,
Minsk, Republic of Belarus*

The application of hi-tech sequence-based amplification molecular genetic method with the use of specially selected pairs of primers and oligonucleotide probes, the optimized reaction mixture composition and the amplification reaction temperature profile, makes it possible to assess the presence of arthritogenic pathogens viable forms to control the elimination efficiency 10 days after the end of antibacterial pharmacotherapy.

Keywords: arthritogenic pathogens, RNA, viability, NASBA-PCR, elimination.

Поступила 09.06.2021

УДК 618.14-002.2-07-055.2

Комплексный подход к диагностике хронического эндометрита

Лызикова Ю. А.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Хронический эндометрит ассоциирован с нарушением репродуктивной функции, а частота его выявления зависит от использованного метода диагностики, что обуславливает необходимость усовершенствования мероприятий по выявлению заболевания. Публикация посвящена комплексному подходу к диагностике хронического эндометрита. Использование иммуногистохимического метода в диагностике заболевания позволяет не только выявить патологию, но и определить локальные иммунные и гормональные нарушения. Диагностика этиологического фактора с использованием трех методов может быть применена в лабораториях различной оснащённости. Определение уровней альфа-2 микроглобулина фертильности в ткани эндометрия и сыворотке крови позволяет определить степень функциональных нарушений, вызванных воспалением.

Ключевые слова: хронический эндометрит, иммуногистохимическое исследование, альфа-2 микроглобулин фертильности, микробиологическое исследование, секвенирование 16spРНК.

Введение. Частота хронического эндометрита колеблется от 2 до 70 %, она выше в группе пациенток с нарушением репродуктивной функции и зависит от использованного метода диагностики. В некоторых случаях частота заболевания отличается у одних и тех же авторов. Так, согласно данным *E. Cicinelli* и соавт., полученных в 2015 г., частота хронического эндометрита у пациенток с привычным

невывашиванием достигает 30,3 %, в 2017 г. этими же авторами установлена уже более высокая частота заболевания у пациенток с невынашиванием — 56,8 % [1, 2]. Отмечаются также различия в значениях частоты хронического эндометрита при использовании различных методов диагностики в той же группе пациенток. Так, с помощью гистероскопии выявлено 57,72 % случаев, с помощью иммуногистохимического окрашивания с определением плазматических клеток, частота выявления заболевания составила 69,72 % [3].

Хронический эндометрит приводит к нарушению репродуктивной функции, однако данные о частоте осложнений также неоднозначны. Несмотря на общепризнанное мнение о том, что хронический эндометрит ассоциирован с замершей беременностью, в настоящее время это утверждение подвергается дискуссии. Так, в 2020 г. Н. В. Батрак с соавт. проведено патоморфологическое исследование материала, полученного при выскабливании полости матки у пациенток с замершей беременностью и самопроизвольным прерыванием беременности в различных сроках. Всем пациенткам произведена дополнительно диагностика хронического эндометрита. Авторами установлено, что у пациенток с замершей беременностью наблюдается нарушение дифференцировки ворсин с нарушением их васкуляризации, что является морфологическим подтверждением возможной хромосомной патологии. Причиной репродуктивных потерь в виде самопроизвольного выкидыша явилось хроническое воспаление эндометрия [4].

Одним из маркеров функционального состояния эндометрия является $\alpha 2$ -микроглобулин фертильности (АМГФ), или гликоделин А, который представляет собой димерный гликопротеин, продуцируемый железами секреторного эндометрия. Функция АМГФ заключается в иммуносупрессивном влиянии на эндометрий и локальном подавлении иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион, необходимый для имплантации и при сохранении беременности [5].

Наиболее значимой ролью АМГФ является его регуляторная роль в функционировании иммунных клеток в эндометрии, необходимых для поддержания беременности, однако определение данного гликопротеина проводится в сыворотке крови. В литературных источниках отсутствуют данные о величине данного показателя в эндометрии в норме и при воспалении.

Таким образом, данные о распространенности заболевания малочисленны и противоречивы, что, вероятно, обусловлено разными подходами и критериями диагностики. Накопленные научным сообществом данные свидетельствуют о том, что проблема диагностики хронического эндометрита актуальна, ассоциирована с нарушением репродуктивной функции и требует систематизации данных и разработки диагностического алгоритма с использованием современных высокоинформативных методов исследования.

Материалы и методы. Обследовано 340 пациенток репродуктивного возраста, всем пациенткам проведено иммуногистохимическое и гистологическое исследование эндометрия. Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi (ЗАО «Медицинское предприятие “Симург”», Беларусь). Диагноз хронический эндометрит выставлялся по результатам иммуногистохимического исследования с определением экспрессии: CD 56, Fox P3, CD 138, CD 68, CD 86, ER, PR.

Молекулярно-генетический анализ материала из полости матки проводили методом ПЦР. Для выделения ДНК, проведения ПЦР использовали наборы торговой марки «АмплиСенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Для выявления этиологического фактора воспаления использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ, АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз, АмплиПрайм Флороценоз-Аэробы, АмплиСенс CMV, АмплиСенс HSV I, II-FL, Амплисенс *Trichomonas vaginalis*, Амплисенс *Neisseria gonorrhoeae* (ООО «ИЛС»).

Для проведения культурального исследования пробы из полости матки засеивали на питательные среды, равномерно распределяя их микробиологической петлей на 1/4 поверхности чашек Петри с кровяным агаром, средой ЖСА, средой Эндо, средой Сабуро. Далее чашки Петри поворачивались, и стерильной петлей производился посев штрихом через участок вторичной инокуляции на третий квадрант. Чашки вновь поворачивались, и стерильной петлей рассеивался материал с третьего квадранта на четвертый, причем последними несколькими штрихами, не возвращаясь к третьему квадранту. С целью обнаружения анаэробных микроорганизмов производился посев на чашку Петри с анаэробным агаром и помещался в контейнер с газогенерирующим пакетом Genbag anaer (bioMérieux, Франция). Оставшийся материал использовался для посева на среду обогащения

(тиогликолевая среда). Инкубация посевов производилась при температуре 35–37 °С и 5%-м содержании CO₂ (CO₂-инкубатор Nuairе NU-4950E, США) в течение 24–48 ч, в анаэробных условиях в течение 72 ч.

При появлении роста на плотных питательных средах проводили учет характера роста колоний различной морфологии на секторах. При этом рост колоний микроорганизмов только на I секторе оценивался как скудный рост; на I–II секторах — умеренный рост; на III–IV секторах — массивный рост. Затем колонии отбирались для приготовления мазков, окрашенных по Граму. В соответствии с данными бактериоскопии выбирались необходимые идентификационные карты с биохимическими углеводными тестами для определения микроорганизмов. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK — 2GN, 2GP, 2YST (bioMérieux, Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли на анализаторе VITEK 2 Compact с использованием диагностических карт 2AST-N 215, 2AST-XN-05, 2AST-GP 67, 2AST-P580, 2AST-YST.

С целью определения этиологического фактора воспаления методом секвенирования фрагмента гена 16s рРНК проводили выделение ДНК из биоптатов эндометрия с применением готовых коммерческих наборов согласно инструкции производителя. В качестве положительного контроля использовали паспортизованные чистые бактериальные культуры (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Параллельно выполняли субкультивирование биоптатов эндометрия с последующей идентификацией полученных смешанных культур.

Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза, для окрашивания применяли раствор бромистого этидия. Визуализация проводилась с помощью видеосистемы фирмы Bio-Rad (США) GelDocXR, для переноса изображения на компьютер и регистрации протоколов использовали программу QuantiOne. По результатам молекулярно-генетического анализа, направленного на выявление бактериальной ДНК, для каждого исследованного образца был получен электрофоретический спектр ампликонов, характеризующийся наличием нескольких фракций в диапазоне около 900 пар нуклеотидов, что свидетельствовало о содержании генетического материала более чем одного видов микроорганизмов. Для идентификации микроорганизмов использовали метод секвенирования по Сэнгеру. Электрофоретическое разделение продуктов секвенирующей реакции проводили с помощью генетического анализатора ABI PRISM 310 фирмы Applied Biosystems (США), используя реагенты той же фирмы [6].

В сыворотках крови методом ИФА оценена концентрация АМГФ с использованием набора (Human PP14 ELISA Kit, «Elabscience») (согласно инструкции производителя) и микропланшетного фотометра Sunrise Tecan (Австрия). В образцах эндометрия методом ИФА определен уровень АМГФ с использованием набора (Human PP14 ELISA Kit, Elabscience) [7].

Результаты и их обсуждение. Хронический эндометрит диагностирован у 230 (67,65 %) пациенток, они составили основную группу. Группу сравнения составили 110 (32,35 %) пациенток, у которых иммуногистохимическая и гистологическая картина эндометрия соответствовала нормальному эндометрию.

Самым распространенным репродуктивным нарушением в основной группе было бесплодие, выявленное у 137 (59,57 %) пациенток с хроническим эндометритом и у 36 (32,73 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 20,39$; $p < 0,001$). В структуре репродуктивных нарушений в основной группе превалировало вторичное бесплодие, диагностированное у 89 (47,59 %) женщин ($\chi^2 = 30,18$; $p < 0,001$). У 15 (6,52 %) пациенток основной группы и у 3 (2,73 %) группы сравнения в анамнезе была одна замершая беременность ($\chi^2 = 0,31$; $p = 0,486$). Две замершие беременности было у 5 (2,17 %) пациенток с хроническим эндометритом, в группе сравнения данная патология не встречалась ($\chi^2 = 1,16$; $p = 0,281$). Три замершие беременности в анамнезе были у 3 (1,30 %) пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 1,45$; $p = 0,559$). При сравнении частоты замершей беременности не выявлено статистически значимых различий между группами. Таким образом, полученные данные не подтверждают связь хронического воспалительного процесса полости матки с замершей беременностью.

Самопроизвольный выкидыш в анамнезе был у 21 (9,13 %) пациентки с хроническим эндометритом и у 3 (2,73 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 3,73$; $p = 0,053$). Преждевременные роды и ранняя неонатальная гибель плода были у одной (0,43 %) пациентки с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$). Преждевременные роды с благоприятным исходом были у одной (0,91 %) пациентки группы сравнения ($\chi^2 = 0,14$; $p = 0,705$).



Случаи антенатальной гибели плода встречались в обеих группах: в основной группе с частотой 3 (1,30 %), в группе сравнения у одной (0,91 %) пациентки ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,824$). Преждевременные роды и самопроизвольный выкидыш были у 2 (0,87 %) пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 0,05$; $p = 0,823$).

Таким образом, в структуре репродуктивных нарушений в основной группе превалировало вторичное бесплодие, диагностированное у 89 (47,59 %) женщин ($\chi^2 = 30,18$; $p < 0,001$). Среди пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом 13 (9,49 %) использовали ВРТ, бесплодные пациентки группы сравнения данные методы лечения не использовали ($\chi^2 = 5,93$; $p = 0,014$). Все указанные пациентки прибегали к вспомогательным репродуктивным технологиям три и более раза, у одной (0,73 %) бесплодной женщины основной группы в анамнезе было семь неэффективных попыток ЭКО.

При сравнении исходов беременности у пациенток с вторичным бесплодием обеих групп не получено статистически значимых различий. Замершая беременность была у 23 (12,30 %) пациенток основной группы с бесплодием, в группе сравнения такая патология встречалась у 3 (6,67 %) пациенток ($\chi^2 = 4,59$; $p = 0,032$). Одна замершая беременность была у 15 (8,02 %) пациенток с хроническим эндометритом и 3 (6,67 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 1,45$; $p = 0,229$). Две замершие беременности были у 5 (2,67 %) пациенток основной группы, в группе сравнения данная патология не встречалась ($\chi^2 = 1,16$; $p = 0,281$). У 3 (1,60 %) пациенток с хроническим эндометритом было три замершие беременности ($\chi^2 = 0,34$; $p = 0,559$). У 23 (12,30 %) пациенток основной группы и 3 (6,67 %) пациенток группы сравнения была хотя бы одна замершая беременность в анамнезе.

Диагностика этиологического фактора воспаления проводилась тремя способами. Методом секвенирования 16srРНК обследовано 128 пациенток — 91 женщина основной группы и 37 — группы сравнения. Культуральное исследование материала из полости матки проведено 131 пациентке, 101 пациентке основной группы и 30 пациенткам группы сравнения. Методом ПЦР обследованы 81 пациентка, 38 пациенток основной группы, 43 группы сравнения. Путем секвенирования участков гена 16srРНК определен генетический материал микроорганизмов в полости матки у 34 (91,89 %) пациенток без хронического эндометрита и у 83 (91,21 %) пациенток основной группы ($p = 0,753$). Однако у 26 (70,27 %) пациенток группы сравнения выделен один вид микроорганизмов ($\chi^2 = 29,11$; $p < 0,001$), в основной группе у 45 (52,75 %) определено сочетание четырех и более микроорганизмов ($\chi^2 = 21,21$; $p < 0,001$). При использовании микробиологического метода исследования в микроорганизмы в полости матки статистически значимо чаще выявлялись у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 17,85$; $p < 0,001$). Для пациенток основной группы характерен массивный рост микроорганизмов, для группы сравнения — скудный ($\chi^2 = 16,50$; $p < 0,001$). В основной группе выявлены микроорганизмы в полости матки методом ПЦР у 21 (55,26 %) пациентки, в группе сравнения — у 7 (16,28 %) ($\chi^2 = 11,89$; $p = 0,001$).

С целью оценки имплантационной способности эндометрия при хроническом эндометрите было проведено исследование уровня альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови и ткани эндометрия. Уровень АМГФ (альфа-2 микроглобулина фертильности) в сыворотке крови у пациенток с хроническим эндометритом составил 12,77 (0,00; 24,44) нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с группой сравнения (16,84 (12,41; 30,55) нг/мл ($z = -3,85$; $p = 0,001$). Поскольку АМГФ секретируется эндометрием и изменения его продукции могут не отражаться на системном уровне, было проведено исследование АМГФ в ткани эндометрия. Уровень АМГФ в ткани эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом составил 0,59 (0,05; 1,04) нг/мл, что статистически значимо ниже по сравнению с группой сравнения (0,99 (0,57; 1,62) нг/мл ($z = -3,01$; $p = 0,002$)).

Расчет ОР (относительного риска) выявил, что параметрами, статистически значимо влияющими на развитие хронического эндометрита, явились уровень АМГФ в сыворотке крови $\leq 9,50$ нг/мл (ОР = 3,51; 95% ДИ 2,146–5,751, $p < 0,001$), АМГФ в ткани эндометрия $\leq 0,76$ нг/мл (ОР = 1,12; 95% ДИ 1,048–1,211, $p = 0,001$).

Заключение. В определении этиологического фактора воспаления использованы различные виды исследования, с использованием микробиологического метода микроорганизмы статистически значимо чаще определялись у пациенток с хроническим эндометритом ($\chi^2 = 23,10$; $p < 0,001$).

Различия в частоте выявления микроорганизмов при использовании микробиологического метода и метода секвенирования 16srРНК объясняется наличием в составе биоценоза эндометрия труднокультивируемых видов бактерий. Полученные данные свидетельствуют о статистически зна-

чимом низким уровне АМГФ в сыворотке крови и в ткани эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом. Выявленные особенности имеют негативное влияние на течение репродуктивных нарушений, ассоциированных с воспалением. Таким образом, для диагностики хронического эндометрита целесообразно применять комплексный подход, позволяющий определить этиологический фактор и степень выраженности функциональных нарушений.

Литература

1. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli [et al.] // *Human Reproduction*. — 2015. — Vol. 30, № 2. — P. 323–330.
2. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link / E. Cicinelli [et al.] // *Fertility & Sterility*. — 2017. — Vol. 108(2). — P. 289–295.
3. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone / Y. Zhang [et al.] // *American J. of Reproductive Immunology*. — 2019. — Vol. 82. — P. 13177.
4. Медико-социальные факторы и патогенетические механизмы ранней потери беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности / Н. В. Батрак [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — № 7. — С. 79–85.
5. Glycodelin-A stimulates the conversion of human peripheral blood CD16–CD56bright NK cell to a decidual NK cell-like phenotype / C. L. Lee [et al.] // *Human Reproduction*. — 2019. — Vol. 34, № 4. — P. 689–701.
6. Результаты идентификации микроорганизмов в полости матки с помощью метода секвенирования фрагмента гена 16рРНК / Ю. А. Лызикова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2018. — № 4(58). — С. 24–30.
7. Лызикова, Ю. А. Определение α 2-микροглобулина фертильности в сыворотке крови и ткани эндометрия как маркера хронического эндометрита / Ю. А. Лызикова // *Медицинские новости*. — 2021. — № 2 (317). — С. 80–82.

Complex approach to diagnosis of chronic endometritis

Lyzikova Yu. A.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Chronic endometritis is associated with a violation of reproductive function, and its frequency depends on the diagnostic method used, which makes it necessary to improve measures to detect the disease. The publication is devoted to a complex approach to the diagnosis of chronic endometritis. Using of the immunohistochemical method in the diagnosis of the disease allows not only to reveal the pathology, but also to determine the local immune disorders. Diagnostics of the etiological factor using three methods can be applied in laboratories of various equipment. Determination of levels of alpha-2 microglobulin fertility in endometrial tissue and blood serum allows to determine the degree of functional disorders, caused by inflammation.

Keywords: chronic endometritis; immunohistochemical examination; alpha-2 fertility microglobulin; microbiological research; sequencing of 16srRNA.

Поступила 31.05.2021



УДК 616.36-089.843-084:616.12

Медицинская профилактика болезней системы кровообращения у реципиентов трансплантата печени

Григоренко Е. А.^{1,2}, Руммо О. О.³, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

³Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Цель исследования заключалась в изучении результатов назначения гиполипидемической терапии в течение 12 месяцев после ортотопической трансплантации печени и ее влияние на показатели липидограммы в когорте реципиентов трансплантата печени. Проведено проспективное одноцентровое клиническое исследование, в которое были включены реципиенты трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде. Через 3 месяца после проведенного вмешательства уровень ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л был выявлен у 376 пациентов (73,7 %). За период наблюдения терапия статинами была прервана у 75 реципиентов трансплантата печени (30 %). Из них у 42 человек (56 %) прекращение использования розувастатина было временным, у 21 (28 %) человека прием лекарственных средств был закончен ввиду некомплаентности, у 12 человек (16 %) были зарегистрированы побочные эффекты. В группе сравнения гиполипидемическая терапия розувастатином 10 мг/сут была прекращена у 5 человек (15 %), частота развития побочных эффектов была сопоставима с показателем в исследуемой группе ($p > 0,05$). Выявлено, что у реципиентов трансплантата печени, которые не получали гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев после проведенной операции отмечалось увеличение уровня общего холестерина ($p = 0,039$), липопротеинов низкой плотности ($p = 0,041$) и аполипопротеина В ($p = 0,034$). Назначение гиполипидемической терапии реципиентам трансплантата печени и в группе сравнения привело к снижению уровня атерогенных липопротеинов, однако к концу первого года динамического наблюдения их целевые значения не были достигнуты. Доля лиц, имевших неблагоприятные значения показателей липидного спектра (уровень липопротеинов низкой плотности $\geq 2,6$ ммоль/л), через год после проведенной трансплантации печени была выше среди реципиентов трансплантата печени, не принимавших розувастатин 10 мг/сут, в сравнении с группой трансплантированных пациентов, получавших гиполипидемическую терапию ($p < 0,01$), и пациентами из общей популяции ($p < 0,01$). Учитывая, что основную долю коморбидности среди трансплантированных лиц составляет артериальная гипертензия, особое внимание в повседневной клинической практике следует обратить на выявление и коррекцию нарушений липидного обмена, присоединение которых к синдрому повышенного артериального давления обеспечивает у реципиентов трансплантата печени развитие и быстрое прогрессирование хронической ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, статины, реципиенты трансплантата печени, ортотопическая трансплантация печени.

Введение. На сегодняшний день трансплантация печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальными стадиями хронических диффузных заболеваний печени, врожденными метаболическими поражениями печени, врожденной атрезией желчных протоков и в ряде случаев с первичным и вторичным опухолевым поражением печени. Согласно клиническому протоколу показаниями к трансплантации печени являются наличие необратимого заболевания печени с прогнозом жизни менее 12 месяцев, отсутствие других методов лечения, а также наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность паци-



ента, или прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени (приложение 6 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Согласно рекомендациям EASL (Европейской ассоциации по изучению печени), трансплантация печени может быть выполнена любому пациенту с терминальной стадией поражения печени, которому она продлит жизнь или улучшит ее качество [1].

Через год после трансплантации доля выживших реципиентов печени варьирует от 80 до 90 %, а через 5 лет составляет 75 % [2], что сопоставимо с результатами Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии: число выживших реципиентов трансплантата печени через 5 лет после операции составляет 78 % [3]. Таким образом, продолжительность жизни реципиентов трансплантата печени является высокой, а среди причин их смерти, по данным трансплантационных центров, на первые позиции вслед за отторжением и инфекционными осложнениями выходят хронические неинфекционные заболевания, в частности сердечно-сосудистая патология, злокачественные новообразования, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. Согласно зарубежным источникам, доля летальных исходов вследствие онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности через год после трансплантации составляет соответственно 22, 11, 6 % [4]. Улучшению клинических результатов в значительной мере могут способствовать совершенствование тактики ведения реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде, своевременное выявление болезней системы кровообращения и факторов риска их развития.

Известно, что среди причин поздней смертности у пациентов, перенесших трансплантацию печени сердечно-сосудистые заболевания занимают третье место [2]. Длительный прием пациентами иммуносупрессивных лекарственных средств в посттрансплантационном периоде, с одной стороны, увеличивает продолжительность жизни пациентов, а с другой — приводит к развитию нежелательных системных и метаболических осложнений, включая артериальную гипертензию, гиперлипидемию, ожирение и сахарный диабет. Так, назначение такролимуса приводит к гиперхолестеремии у 44–55 % пациентов. Глюкокортикостероиды, повышая активность ацетил-КоА-карбоксылазы, синтетазы свободных жирных кислот и ГМГ-КоА-редуктазы, способствуют увеличению уровня атерогенных липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов и снижают уровень липопротеинов высокой плотности. Циклоспорин, препятствуя преобразованию холестерина в соли жирных кислот и снижая активность липопротеинлипазы, вызывает гиперхолестеринемию у 30 % пациентов и гипертриглицеридемию у 33 % [5].

Важно отметить, что для пациентов с терминальными стадиями хронической печеночной недостаточности повышение уровней липидов в крови не является характерным. Более того, наблюдается уменьшение уровня общего холестерина вследствие снижения синтетической функции печени. В повседневной клинической практике это, как правило, приводит к снижению бдительности врачей-специалистов в отношении коррекции липидного спектра в посттрансплантационном периоде, что в свою очередь ускоряет развитие атеросклероза и увеличивает риск возникновения кардиоваскулярных осложнений.

На сегодняшний день опубликованы данные научных исследований, свидетельствующие, что прием пациентами статинов после трансплантации печени ассоциирован со снижением общей смертности. При этом информация о том, что прием статинов безопасен после перенесенной трансплантации печени и не ассоциирован с гепатотоксичностью, достаточно противоречива. Более того, у пациентов после трансплантации печени статины используются в недостаточном объеме, даже в том случае, если они показаны в связи с развившейся уже в послеоперационном периоде дислипидемией либо ввиду имевшегося ранее сердечно-сосудистого заболевания [6].

Следует помнить, что дислипидемия является модифицируемым фактором риска. Благодаря нынешней общепринятой политике агрессивного лечения гиперхолестеринемии, в общей популяции удалось значительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия статинами также продемонстрировала снижение смертности у пациентов с хронической печеночной недостаточностью. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени назначение статинов не было ассоциировано с ухудшением печеночной недостаточности (острым кровотечением из варикозно-расширенных вен, асцитом, спонтанным бактериальным перитонитом, новым эпизодом печеночной энцефалопатии). Тем не менее, в доминирующем большинстве клинических случаев назначение статинов пациентам с хронической печеночной недостаточностью вызывает опасение в отношении гепатотоксичности. Действительно, в литературе можно встретить сообщения об острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне приема статинов. Эти свидетельства редки, как и случаи

трансплантации печени, обусловленные приемом данной группы лекарственных средств: среди 1198 пациентов с острой печеночной недостаточностью, включенных в проспективное исследование в США с 1998 по 2007 г., 133 случая были вызваны приемом лекарственных препаратов, из которых только 6 были обусловлены приемом статинов [6]. Назначение статинов в недостаточном объеме пациентам после трансплантации печени также объясняется тем, что после операции пациенты практически всегда находятся под наблюдением врачей-гастроэнтерологов, чье внимание преимущественно сконцентрировано на поддержании адекватной функции печени. В связи с этим происходит недооценка кардиоваскулярного риска и метаболических изменений, требующих терапевтического вмешательства.

Инициация гиполипидемической терапии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний может улучшить как краткосрочные, так и долгосрочные исходы у реципиентов печеночного трансплантата в популяции высокого риска. Статины, благодаря своим плеiotропным эффектам, не только благотворно влияют на липидный спектр, но и способствуют снижению фиброгенеза, снижают портальную гипертензию, улучшают печеночную функцию, снижают риск развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, тяжелых интраоперационных осложнений, включая ишемическое и реперфузионное повреждения [7].

Таким образом, внедрение результатов научных исследований, успехи трансплантационной хирургии, создание эффективных современных лекарственных средств иммуносупрессивной терапии позволили повысить выживаемость реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде. Вследствие значительного снижения показателей смертности их абсолютное число в нашей стране в течение десяти лет с 2008 г. увеличилось до 540 человек. Частота выявления ишемической болезни сердца (ИБС) у реципиентов трансплантата печени через 5 лет после проведенного вмешательства, по данным проспективного одноцентрового когортного исследования, проведенного в период с 2011 по 2019 г. на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», достигает 42 %. Учитывая изложенное выше, совершенствование тактики ведения реципиентов трансплантата печени в отдаленном послеоперационном периоде, своевременное выявление болезней системы кровообращения и факторов риска их развития, коррекция артериальной гипертензии и дислипидемии с использованием инновационных возможностей современной кардиологии являются актуальными задачами системы здравоохранения, требующими проведения научных исследований, направленных на определение эффективного и безопасного метода медицинской профилактики ишемической болезни сердца и ее осложнений.

Цель работы — изучение результатов назначения гиполипидемической терапии в течение 12 месяцев после ортотопической трансплантации печени и ее влияние на показатели липидограммы в когорте реципиентов трансплантата печени.

Дизайн исследования: проспективное одноцентровое клиническое исследование.

Исследуемый контингент

Критерии включения:

1. Наличие у пациента трансплантата печени.
2. Давность проведения ортотопической трансплантации печени менее 3 месяцев на момент включения в исследование.
3. Возраст ≥ 18 лет.
4. Уровень ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л.
5. Диета с низким содержанием животных жиров.
6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Наличие ишемической болезни сердца, стенозирующего атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов, сахарного диабета 1-го или 2-го типа на момент включения в исследование.
2. Снижение СКФ (ХБП < 60 мл/мин/1,73 м²).
3. Неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия.
4. ХСН ФК III-IV и/или ФВ < 40 %.
5. Уровень тромбоцитов $< 150 \cdot 10^9$ /л.
6. Наличие заболеваний эндокринной системы (дисфункция щитовидной и паращитовидных желез, гиповитаминоз D).



Критерии исключения:

1. Развитие острого или хронического отторжения трансплантата.
2. Изменения схемы иммуносупрессивной терапии.
3. Развитие тромбоцитопении.
4. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м².
5. Неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия.
6. ХСН ФК III-IV и/или ФВ < 40 %.
7. Отказ от дальнейшего участия в исследовании.
8. Смерть реципиента от некардиальной причины.

Группы исследования:

Группа сравнения — пациенты с дислипидемией из общей популяции.

Группа исследуемая № 1 — реципиенты трансплантата печени с дислипидемией, не принимающие гиполипидемические лекарственные средства.

Группа исследуемая № 2 — реципиенты трансплантата печени с дислипидемией, принимающие розувастатин 10 мг.

Материалы и методы. Исследование липидного спектра крови включало определение содержания общего холестерина (ОХ), его фракций (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды (ТГ)), аполипопротеинов А₁ (Апо А₁) и В (Апо В). Уровень данных показателей определяли с применением ферментативного колориметрического метода на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i производства «THERMO Fisher Scientific» (Финляндия) при помощи диагностических жидких реагентов Thermo Scientific в системных флаконах без штрих-кодов.

Содержание ХС-ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда

$$\text{ХС-ЛПНП} = (\text{ОХ} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{ТГ})/2,2.$$

Уровень аполипопротеинов определялся автоматизированным методом турбидиметрии с использованием стандартов и контрольных сывороток, полученных иммунохимическим способом.

Цели вмешательства и целевые уровни показателей липидограммы определялись на основании Европейских рекомендаций по сердечно-сосудистой профилактике 2016 года (таблица 1).

Таблица 1 — Цели вмешательства и целевые показатели липидограммы

Цель	Показатель
Первичная цель ХС-ЛПНП	Очень высокий риск: <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) Высокий риск: <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) Низкий/средний риск: <3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)
ХС-ЛПВП	Целевые значения не определены, но при низком риске уровень должен быть >1,0 ммоль/л (>40 мг/дл) для мужчин и >1,2 ммоль/л (>45 мг/дл) для женщин
Триглицериды	Целевые значения не определены, но при низком риске уровень должен быть <1,7 ммоль/л (<150 мг/дл), при значениях выше необходимо оценить другие факторы риска

Референсные значения аполипопротеина В для пациентов из группы высокого кардиоваскулярного риска составляли менее 1,0 г/л. Для аполипопротеина А₁ референсные значения определялись в диапазоне 1,1–1,7 г/л.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica (версия 8.0), Excel. Для выборок с нормальным распределением использовались методы вариационной статистики и параметрические критерии. Данные были представлены в виде: среднего значения (*M*), ошибки репрезентативности (*m*). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось при помощи критерия *t*-Стьюдента, сравнение трех независимых групп при помощи параметрического однофакторного анализа вариаций. Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони. Для внутрigrуппового анализа качественных признаков на этапах исследования применялся тест Мак-Немара.



Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й проценти-ли). Статистическая значимость различий групп проверялась с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна – Уитни – Вилкосона. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочно-го прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Использовалась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 (метод Пирсона, метод максимального правдоподобия).

Результаты и их обсуждение. В проспективное одноцентровое когортное исследование, проведенное в период с 2011 по 2019 г. на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», было включено 510 реципиентов трансплантата печени. Через 3 месяца после проведенного вмешательства уровень ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л был выявлен у 376 пациентов (73,7 %).

В соответствии с рекомендациями, изложенными в клиническом протоколе по трансплантации печени (приложение 6 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6), через 3 месяца после проведенной операции всем реципиентам трансплантата печени с дислипидемией было предложено назначение розувастатина 10 мг/сут.

В исследуемую группу № 1 было включено 126 реципиентов трансплантата печени с дислипидемией, не принимавших гиполипидемические лекарственные средства (наличие противопоказаний для назначения розувастатина, отказ от приема данного лекарственного средства).

В исследуемую группу № 2 вошли 250 реципиентов трансплантата печени с дислипидемией, принимавшие розувастатин 10 мг/сут в отдаленном послеоперационном периоде с 3-го по 12-й месяц динамического наблюдения.

Группу сравнения составили 30 лиц с дислипидемией (ХС-ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л) из общей популяции, принимавшие розувастатин 10 мг и сопоставимые с реципиентами трансплантата печени по возрасту, полу, распространенности традиционных факторов кардиоваскулярного риска (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика пациентов исследуемых групп

Признак	Группа № 1 (n = 126)	Группа № 2 (n = 250)	Группа сравнения (n = 30)
Женщины, % (n)	53,9 (68)	49,2 (123)	53,3 (16)
Мужчины, % (n)	46,1 (58)	50,8 (127)	46,7 (14)
Возраст, лет	52,1 \pm 3,26	54,2 \pm 2,19	53,3 \pm 2,17
Курение, % (n)	2,4 (3)	2,0 (5)	3,3 (1)
Артериальная гипертензия:			
1-й степени, % (n)	11,9 (15)	10,8 (27)	10,0 (3)
2-й степени, % (n)	15,1 (19)	13,2 (33)	13,3 (4)
Отягощенный наследственный анамнез, % (n)	27,8 (35)	30,0 (75)	30,0 (9)

Примечание. По основным критериям, характеризующим группы исследования, различий не выявлено.

За период наблюдения терапия статинами была прервана у 75 реципиентов трансплантата печени (30 %). Следует отметить, что незначительное увеличение уровня печеночных трансаминаз отмечалось у реципиентов трансплантата печени, начавших терапию статинами через 3 месяца после оперативного вмешательства, и сохранялось в течение первого года, однако эти изменения не продемонстрировали статистической значимости. Ни у кого из пациентов, включенных в исследование, прием статинов не спровоцировал развитие печеночной недостаточности. В группе сравнения у 5 человек (15 %) были зарегистрированы побочные эффекты, ассоциированные с приемом розувастатина, частота их развития была сопоставима с показателем в исследуемой группе ($p > 0,05$).

Динамика изменения показателей липидограммы в исследуемых группах представлена в таблице 3.



Таблица 3 — Показатели липидограммы пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа № 1 (n = 126)		Группа № 2 (n = 250)		Группа сравнения (n = 30)	
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев
	1	2	3	4	5	6
ОХ, ммоль/л	5,1 ± 1,12	6,8 ± 1,14* <i>p</i> ₂₋₄ = 0,021 <i>p</i> ₂₋₆ = 0,038	5,2 ± 1,19	3,9 ± 1,07*	5,1 ± 1,26	4,2 ± 1,15
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 0,69	4,5 ± 1,18* <i>p</i> ₂₋₄ = 0,036 <i>p</i> ₂₋₆ = 0,038	3,0 ± 0,24	2,3 ± 0,11*	3,1 ± 0,26	2,5 ± 0,34*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,06	0,9 ± 0,04	0,9 ± 0,02	1,1 ± 0,06	0,8 ± 0,04	1,0 ± 0,06
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 0,03	1,7 ± 0,04	1,9 ± 0,02	1,7 ± 0,04	1,8 ± 0,02	1,9 ± 0,02
Апо А ₁ , г/л	0,8 ± 0,04	0,7 ± 0,02	0,9 ± 0,01	0,9 ± 0,04	0,8 ± 0,02	0,9 ± 0,02
Апо В, г/л	1,4 ± 0,02	1,9 ± 0,04* <i>p</i> ₂₋₄ = 0,031 <i>p</i> ₂₋₆ = 0,038	1,4 ± 0,04	0,6 ± 0,02*	1,6 ± 0,03	0,7 ± 0,03*

Примечание. Данные представлены как M ± SD, * *p* < 0,05 для внутригрупповых различий с предыдущим значением.

Выявлено, что в исследуемой группе № 1 у реципиентов трансплантата печени, которые не получали гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев после проведенной операции отмечалось увеличение уровня общего холестерина (*p* = 0,039), ХС-ЛПНП (*p* = 0,041) и Апо В (*p* = 0,034). В исследуемой группе № 2 и группе сравнения назначение розувастатина 10 мг/сут привело к снижению уровня атерогенных липопротеинов (таблица 3), однако к концу первого года динамического наблюдения целевые значения ОХ, ХС-ЛПНП не были достигнуты.

При проведении межгрупповых сравнений выявлено, что показатели ОХ, ХС-ЛПНП и Апо В в группе реципиентов трансплантата печени, не принимавших гиполипидемическую терапию, через 12 месяцев динамического наблюдения достоверно превышали значения данных показателей в группе сравнения и исследуемой группе № 2. Доля лиц, имевших неблагоприятные значения показателей липидного спектра (ХС-ЛПНП ≥ 2,6 ммоль/л), через год после проведенной трансплантации печени была выше среди реципиентов трансплантата печени из исследуемой группы № 1 в сравнении с группой № 2 (*p* < 0,01) и пациентами из общей популяции (*p* < 0,01) (рисунок).

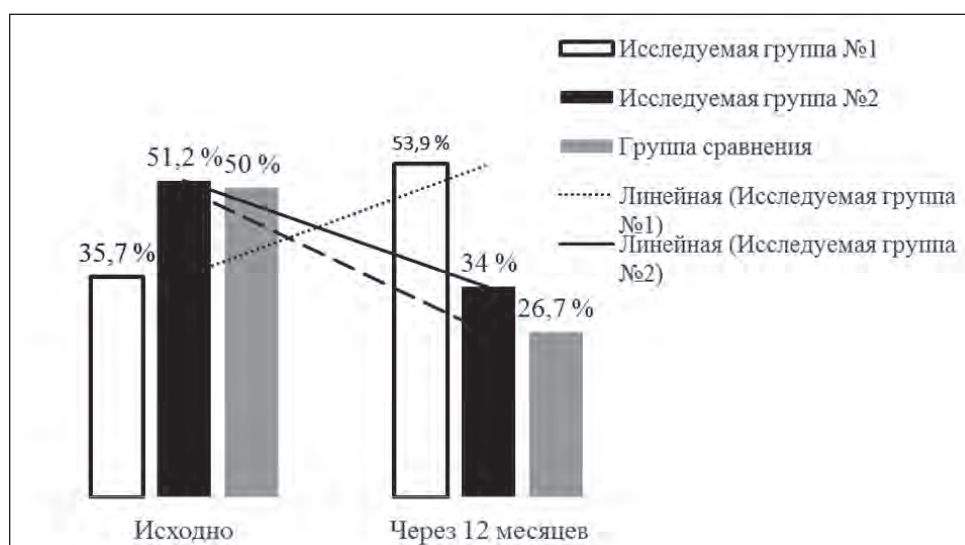


Рисунок — Удельный вес лиц с повышением ХС-ЛПНП ≥ 2,6 ммоль/л в исследуемых группах

Таким образом, полученные данные позволяют считать терапию статинами у реципиентов печеночного трансплантата необходимой, безопасной и эффективной, что обосновывает возможность ее назначения данной группе пациентов с целью улучшения долгосрочного прогноза выживаемости.

Заключение. Полученные нами данные и опубликованные в открытой печати результаты научных исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют об увеличении у реципиентов трансплантата печени частоты выявления хронических неинфекционных заболеваний, в том числе нозологий, определяющих сердечно-сосудистую смертность (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек). Это обосновывает выводы о том, что в послеоперационном периоде практическим врачам следует прилагать усилия к выявлению не только традиционных факторов риска острого отторжения трансплантата, но и факторов риска развития болезней системы кровообращения для своевременной их коррекции.

Учитывая, что основную долю коморбидности среди трансплантированных лиц составляет артериальная гипертензия, особое внимание в повседневной клинической практике следует обратить на выявление и коррекцию нарушений липидного обмена, присоединение которых к синдрому повышенного артериального давления обеспечивает у реципиентов трансплантата печени развитие и быстрое прогрессирование хронической ишемической болезни сердца.

Литература

1. EASL clinical practice guidelines. Liver transplantation / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64, № 2. — P. 433–485.
2. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study: Long-Term Mortality Post-Liver Transplant / K. D. S. Watt [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2018. — Vol. 10, № 6. — P. 1420–1427. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03126.x.
3. Григоренко, Е. А. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* — 2017. — Т. 1, № 1. — С. 72–77.
4. Multidisciplinary approach to cardiac and pulmonary vascular disease risk assessment in liver transplantation: an evaluation of the evidence and consensus recommendations / L. B. VanWagner [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2018. — Vol. 18. — P. 30–42.
5. Cardiovascular morbidity and mortality is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors / L. De Luca [et al.] // *Liver Int.* — 2019. — Vol. 39, № 8. — P. 1557–1565. DOI: 10.1111/liv.14185.
6. The impact of coronary artery disease and statins on survival after liver transplantation / S. S. Patel [et al.] // *Liver Transpl.* — 2019. — Vol. 25. — P. 1514–1523.
7. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force / R. Chou [et al.] // *JAMA.* — 2016. — Vol. 316. — P. 2008–2024.

Medical prevention of circulatory system diseases in transplant recipients

Grigorenko E. A.^{1,2}, Rummo O. O.³, Mitkovskaya N. P.^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus;*

*³State Institution «Minsk scientific and practical center of surgery, transplantology
and hematology», Minsk, Republic of Belarus*

The purpose of this study was to analyze the results of the lipid-lowering therapy within 12 months after orthotopic liver transplantation and learn how it affects the lipid profile numbers in a liver transplant recipient cohort. A prospective monocentric clinical research was conducted including liver transplant



recipients in the long-term postoperative period. 3 months after the surgery ≥ 2.6 mol/L LDL-C level was seen in 376 patients (73.7 %). During the follow-up period, statin therapy was canceled in 75 liver transplant recipients (30 %). In 42 of them (56 %) rosuvastatin was canceled temporarily, in 21 (28 %) the medication was canceled due to non-compliance with side effects registered in 12 patients (16 %). In the control group, lipid-lowering therapy in the form of 10 mg/day rosuvastatin was canceled in 5 patients (15 %) with side effects development frequency comparable to that of the group of interest ($p > 0,05$). It was revealed that in liver transplant recipients who did not receive lipid-lowering therapy 12 months into the post-surgical period there was an increase in total cholesterol level ($p = 0,039$), low-density lipoproteins ($p = 0,041$), and apolipoproteins ($p = 0,034$) levels. In the control group, lipid-lowering therapy administration in liver transplant recipients also lead to a decrease in the atherogenic lipoproteins level, thus their target level was not reached by the end of the first year of the case follow-up. The percentage of patients with unfavorable lipid profile ($\geq 2,6$ mol/L low-density lipoproteins level) a year after liver transplantation was higher in recipients not treated with 10 mg a day rosuvastatin medication as compared to those receiving lipid-lowering therapy ($p < 0,01$) and patients from the overall population ($p < 0,01$). Given that arterial hypertension is the main comorbidity in transplant recipients, specific attention should be given in routine clinical practice to diagnosis and treatment of lipid storage disease, which if combined with elevated blood pressure syndrome can lead to chronic coronary heart disease development and rapid progression in liver transplant recipients.

Keywords: lipid-lowering therapy, statins, liver transplant recipients, orthotropic liver transplantation.

Поступила 21.07.2021

УДК:616.12-07:615.065:618.19-006.55

Модель прогноза фракции выброса левого желудочка после комплексного лечения рака молочной железы

*Конончук Н. Б.^{1,2}, Петрова Е. Б.^{1,3}, Григоренко Е. А.^{1,3}, Бальши Е. М.¹,
Конончук С. Н.⁴, Абрамович М. С.⁵, Митьковская Н. П.^{1,3}*

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

³*Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

⁴*Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр»
Управления делами Президента Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь;*

⁵*Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Наряду с успехами в борьбе с онкопатологией молочной железы, во всем мире выявлен рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин в отдаленном периоде после окончания комплексной терапии: оперативного лечения, лучевой (ЛТ) и полихимиотерапии (ПХТ). С целью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, минимизации осложнений после лечения рака молочной железы (РМЖ) самое пристальное внимание терапевтической службы должно быть уделено профилактике кардиотоксичности — выявлению и максимальной коррекции кардиоваскулярных факторов риска до

начала комплексного лечения рака, своевременной диагностике изменений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) в процессе и после окончания терапии онкологического заболевания.

В проведенном исследовании изучена динамика показателей структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) на фоне комплексной терапии РМЖ. Установлено, что комплексное лечение РМЖ вызывает ухудшение показателей систолической функции ЛЖ (увеличение конечно-систолического диаметра (КСД) ЛЖ с 27,0 (24,0–29,0) мм до 28,0 (24,0–29,0) мм ($p < 0,05$); увеличение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ с 27,0 (22,0–33,0) мл до 29,0 (22,0–32,0) мл ($p < 0,05$); снижение фракции выброса (ФВ), измеренной по методу Тейнхольц (ФВт) с 72,0 (69,0–76,0) % до 68,0 (69,0–76,0) % ($p < 0,05$); ФВ по методу Симпсона (ФВс) с 66,0 (62,0–71,0) % до 60,0 (62,0–71,0) % ($p < 0,05$).

Разработана модель прогноза значения ФВт после окончания комплексной терапии рака на основании следующих исходных показателей: КСО, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень мочевины в крови, ширина правого желудочка (ПЖ), комплекс интима-медиа в области бифуркации общих сонных артерий (КИМ биф. ОСА), высокочастотная составляющая спектрального анализа (НФ) вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Ключевые слова: кардиотоксичность, полихимиотерапия, рак молочной железы, фракция выброса.

Введение. Современные лечебно-диагностические и профилактические подходы к ведению РМЖ у женщин являются эффективными и достоверно увеличивают долгосрочную выживаемость пациентов, страдающих данной патологией. В Республике Беларусь, благодаря своевременной верификации диагноза РМЖ на I и II стадиях, на протяжении ряда лет отмечается прогрессивное снижение и стабилизация показателей смертности от данного онкологического заболевания [2]. Наряду с успехами в борьбе с РМЖ, во всем мире выявлен рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин в отдаленном периоде после окончания комплексного лечения рака: оперативно-го лечения, ЛТ, ПХТ [1, 3].

Установлено, что ряд химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклины, вызывают дисфункцию ЛЖ, что в долгосрочном периоде приводит к развитию кардиомиопатии с явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), рефрактерной к медикаментозному лечению. Кроме кардиотоксического влияния на миокард, ЛТ активизирует процессы раннего сосудистого старения, способствует агрессивному течению атерогенеза и развитию ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 4].

С целью улучшения качества и продолжительности жизни пациентов, минимизации осложнений после комплексного лечения РМЖ, самое пристальное внимание терапевтической службы должно быть уделено профилактике кардиотоксичности — выявлению и максимальной коррекции кардиоваскулярных факторов риска до начала комплексной терапии рака, своевременной диагностике изменений со стороны ССС в процессе и после окончания терапии онкологического заболевания [1, 4].

Наиболее экономически доступным, высоко информативным и безопасным методом оценки структурно-функционального состояния сердца является проведение эхокардиографии (ЭхоКГ). Европейское общество кардиологов (ЕОК) расценивает кардиотоксичность, ассоциированную с терапией рака, как снижение ФВ ЛЖ более чем на 10 % от нижней границы нормы при исходных значениях этого показателя менее 50 % [1, 4]. В связи с этим рекомендовано динамическое наблюдение пациентов, получающих кардиотоксичную противоопухолевую терапию. По данным современной литературы, рекомендованная частота наблюдений основана на мнении экспертов, а не на результатах рандомизированных исследований [1, 4].

Таким образом, выявление категории лиц с риском ухудшения систолической функции ЛЖ на фоне комплексного лечения РМЖ позволит использовать дифференцированный подход к применению профилактических мер, направленных на предотвращение кардиотоксичности противоопухолевой терапии.

Цель работы — на основании исходных антропометрических и лабораторно-инструментальных показателей разработка модели прогноза ФВ ЛЖ после окончания комплексного лечения РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 55 женщин, получивших на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова комплексное лечение РМЖ: хирургическое лечение, ЛТ, различные антрациклин-содержащие схемы ПХТ.

Критериями включения в исследование являлись:

- отсутствие перенесенной в анамнезе острой коронарной патологии;
- отсутствие артериальной гипертензии, клапанной патологии, признаков ХСН, стенокардиального синдрома;
- отсутствие патологии внутренних органов и систем в стадии декомпенсации (сахарного диабета, патологии щитовидной железы с нарушением функции на момент включения в исследование, патологии печени и почек с нарушением функции);
- применение лекарственных средств и манипуляций с доказанным кардиотоксическим эффектом;
- отсутствие онкологических заболеваний с использованием ПХТ и/или ЛТ в анамнезе;
- подписанное письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Средний возраст женщин составил 44,0 (39,5–46,0) года.

На основании антропометрических показателей рассчитан индекс массы тела (ИМТ) — 26,0 (22,3–28,15) кг/м². Согласно полученным результатам пациентки по характеру статуса питания распределились следующим образом: 40 % (22 человека) имели нормальную массу тела (ИМТ = 18,5–24,9 кг/м²), 50,9 % (28 человек) — избыточную массу тела (ИМТ = 25,0–29,9 кг/м²), ожирением (ИМТ = 30,0 кг/м² и более) страдало — 9,1 % (5 человек).

Пациентам по показаниям назначалась предоперационная (неадьювантная) — ПХТ (НПХТ) (20 %, 11 человек), после хирургического вмешательства — адьювантная ПХТ (АПХТ) (69 %, 38 человек) или 2 типа НПХТ и АПХТ (11 %, 6 человек).

Схемы ПХТ представлены на рисунке 1.

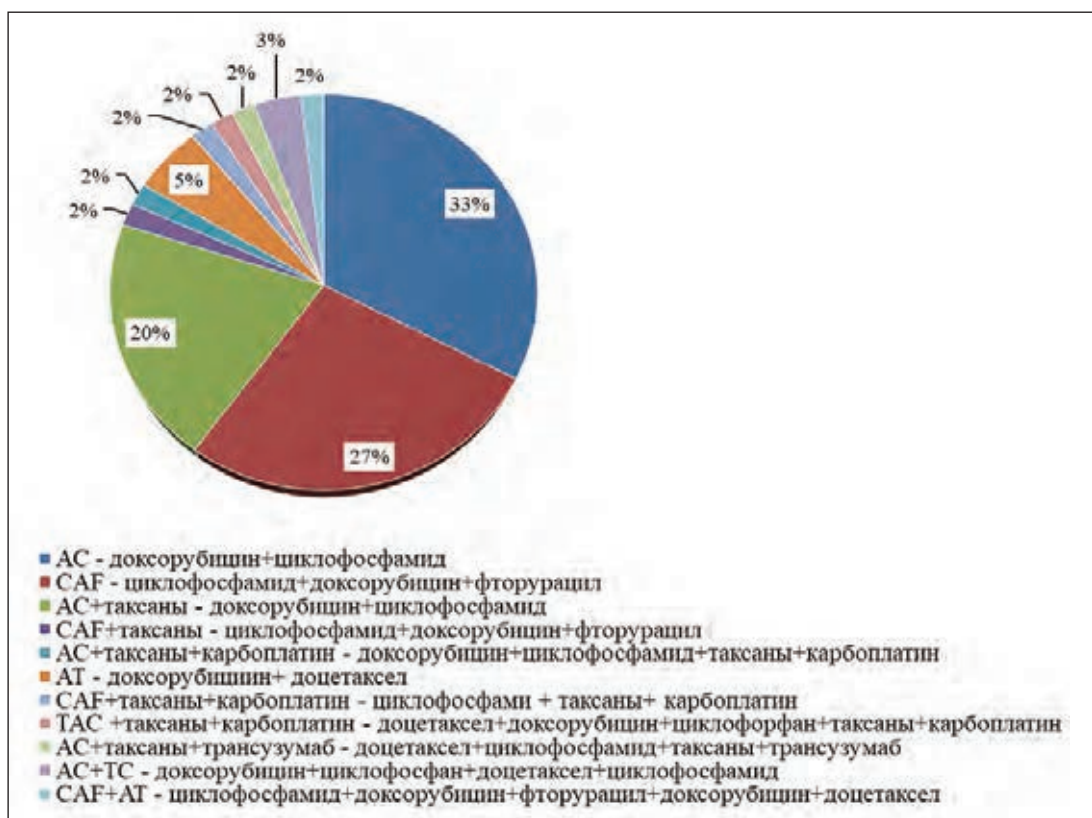


Рисунок 1 — Схемы полихимиотерапии рака молочной железы

Пациенты получили от 2 до 8 курсов ПХТ. Учитывая многообразие назначенных схем, изменение количества курсов и характера химиотерапевтических препаратов в процессе комплексного лечения рака, в качестве критерия возможной кардиотоксичности рассматривалась суммарная доза доксорубицина, которая составила 239,9 (216,2–291,4) мг/м².

У всех пациентов была осуществлена оценка состояния ССС после оперативного вмешательства и окончания ПХТ.

По показаниям у 25 женщин (44,6 %) была проведена послеоперационная дистанционная ЛТ на область грудной клетки и зону регионарных лимфоузлов на стороне поражения. У пациентов, которые получили ЛТ, достоверных отличий в исследуемых показателях до и после данного вида лечения не было выявлено. В связи с этим конечной точкой у этой категории пациентов являлось исследование ССС после окончания ЛТ.

На этапе включения в исследование и в течение месяца после окончания комплексного лечения РМЖ всем женщинам провели обследование ССС: сбор анамнеза и жалоб, объективный осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), для исключения стенокардиального синдрома использовали опросник Роуза; инструментальные методы обследования — регистрация электрокардиограммы, ЭхоКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (уточнение состояния КИМбиф.ОСА), исследование ВСР (с применением программно-технического комплекса «Бриз-М» и оценкой показателей спектрального анализа — общей мощности спектра, компонентов с низкочастотной составляющей и HF), исследование эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Accuvix XG — RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием секторального ультразвукового датчика 3,5 МГц. Исследование проводили в М-, В-модальном, импульсно-волновом, постоянно-волновом, тканевом, цветном доплеровском режимах. У всех женщин на разных этапах комплексного лечения РМЖ в динамике определяли показатели структурно-функционального состояния ЛЖ: конечно-диастолический диаметр ЛЖ (КДД), КСД, конечно-диастолический объем (КДО), КСО, ударный объем (УО), фракция укорочения (ФУ), ФВт, КДО по методу Симпсона (КДОс), КСО по методу Симпсона (КСОс), УО по методу Симпсона (УОс), ФВс; линейные размеры ПЖ [5].

Ультразвуковое исследование сосудов осуществляли на аппарате Accuvix XG — RUS (Samsung Medison, Корея) с использованием линейного ультразвукового датчика 7,5 МГц. Проба постокклюзионной гиперемии и исследование КИМ проводили по стандартным методикам [6].

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Exel for Windows 8,1. Для описания переменных использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me), верхней (p75) и нижней (p25) квартилей. Достоверность межгрупповых различий между двумя выборками парных измерений оценивали по критерию Уилкоксона. Для выявления связи между признаками применяли корреляционный анализ. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$. Для прогнозирования ФВт после окончания лечения рака применяли множественную линейную регрессию. Отбор информативных признаков проводили с использованием пошагового регрессионного анализа. Проверка адекватности модели включала проверку нормальности остатков, некоррелированность остатков, постоянство дисперсий остатков и равенство нулю среднего значения остатков.

Результаты и их обсуждение. ЭхоКГ играет важную роль в раннем выявлении и мониторинге кардиотоксичности, связанной с противоопухолевым лечением. Согласно позиционному документу ЕОК по лечению рака и сердечно-сосудистой токсичности (2016 г.), исходная ЭхоКГ должна выполняться всем пациентам, получающим потенциально кардиотоксичные методы лечения [4].

В таблице 1 отражена динамика показателей систолической функции ЛЖ до и после комплексного лечения РМЖ.

Таблица 1 — Динамика показателей систолической функции левого желудочка до и после комплексного лечения рака молочной железы

Показатель	До лечения рака <i>n</i> = 55	После лечения рака <i>n</i> = 55
КДД, мм	45,0 (43,0–49,0)	45,5 (43,0–49,0)
КСД, мм	27,0 (24,0–29,0)	28,0 (24,0–29,0)*
КДО, мл	92,0 (82,0–114,0)	95,5 (82,0–114,0)
КСО, мл	27,0 (22,0–33,0)	29,0 (22,0–32,0)*
УО, мл	69,0 (58,0–84,0)	66,0 (58,0–84,0)
ФУ, %	41,0 (38,0–45,0)	38,0 (38,0–45,0)*
ФВт, %	72,0 (69,0–76,0)	68,0 (69,0–76,0)*



Окончание табл. 1

Показатель	До лечения рака <i>n</i> = 55	После лечения рака <i>n</i> = 55
КДОс, мл	86,0 (74,0–100,0)	78,5 (74,0–100,0)
КСОс, мл	29,0 (25,0–34,0)	29,5 (25,0–34,0)
УОс, мл	56,0 (47,0–67,0)	48,5 (47,0–67,0)*
ФВс, %	66,0 (62,0–71,0)	60,0 (62,0–71,0)*

* $P < 0,05$ — статистически значимое отличие по сравнению с исходными показателями.

Несмотря на то что все показатели не выходили за пределы референтных значений, выявили достоверное снижение ФВт на 4 [0,0–10,0] %, ФВс на 4 [–1,0–10,0] %.

В результате исследования толщина КИМбиф.ОСА не изменилась. Исходно данный показатель составил 0,6 [0,5–0,7] мм, после комплексного лечения РМЖ — 0,6 [0,6–0,7] мм соответственно.

С целью предсказания ФВт после окончания лечения РМЖ разработана прогностическая модель для определения данного показателя своевременного выявления лиц с возможным снижением ФВт.

При помощи пошагового регрессионного анализа было отобрано 6 наиболее информативных признаков: исходные показатели КСО, ширина ПЖ, уровень мочевины крови, ЧСС, КИМбиф.ОСА, HF.

В таблице 2 приведены включенные в модель признаки, их коэффициенты регрессии, стандартизованные коэффициенты регрессии и уровень значимости.

Таблица 2 — Коэффициенты регрессии, стандартизованные коэффициенты регрессии и *p*

Информативный признак	Стандартизованный коэффициент регрессии	Коэффициент регрессии	<i>p</i>
Свободный член	—	109,716	< 0,01
КСО	–0,603	–0,479	< 0,01
ЧСС	–0,55	–0,313	< 0,01
Уровень мочевины крови	–0,505	–3,527	< 0,01
Ширина ПЖ	0,439	0,661	< 0,01
КИМбиф.ОСА	–0,412	–10,109	< 0,01
HF	–0,346	–0,005	< 0,01

Как следует из данных таблицы 2, все отобранные признаки являются статистически значимыми.

Чтобы избежать мультиколлинеарности факторов, затрудняющей интерпретацию общего результата регрессионной модели, при помощи корреляционного анализа была оценена взаимосвязь между включенными показателями. Корреляционная матрица представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Коэффициенты корреляции информативных признаков

Признак	Мочевина	КСО	Ширина ПЖ	ЧСС	HF	КИМ
Уровень мочевины крови	1,000	–0,113	0,113	–0,093	–0,163	–0,005
КСОт	–0,113	1,000	0,172	0,142	0,0319	0,0427
Ширина ПЖ	0,113	0,1720	1,000	–0,036	0,207	0,130
ЧСС	–0,093	0,142	–0,036	1,000	–0,421	–0,032
HF	–0,163	0,032	0,207	–0,421	1,000	–0,178
КИМбиф.ОСА	–0,005	0,043	0,140	–0,032	–0,178	1,000

При проведении корреляционного анализа не выявили сильных связей между анализируемыми признаками, что указывает на возможность включения указанных выше показателей в модель.



Таким образом, стандартизованное уравнение регрессии может быть представлено в следующем виде:

$$Y = b_0 - b_1X_1 - b_2X_2 - b_3X_3 + b_4X_4 - b_5X_5 - b_6X_6,$$

где $b_0 = 109,716$; $b_1 = -0,603$; $b_2 = -0,550$; $b_3 = -0,505$; $b_4 = 0,439$; $b_5 = -0,412$; $b_6 = -0,346$; Y — ФВт после лечения; X_1 — КСО; X_2 — ЧСС; X_3 — уровень мочевины крови; X_4 — ширина ПЖ; X_5 — КИМбиф.ОСА; X_6 — HF.

Наиболее сильное положительное влияние на ФВт после окончания лечения оказывает исходная ширина ПЖ (стандартизованный коэффициент регрессии равен 0,440), а наиболее выраженное отрицательное — КСО (стандартизованный коэффициент регрессии равен $-0,603$) и исходная ЧСС (стандартизованный коэффициент регрессии равен $-0,550$).

Оценка адекватности регрессионной модели. Построенная модель обладает высокой прогностической способностью, о чем свидетельствует полученный коэффициент детерминации, равный 0,89.

Важным этапом тестирования модели множественной линейной регрессии является оценка остатков.

На рисунке 2 представлены график нормальности распределения остатков и кривая плотности нормального распределения, нормально вероятностный график.

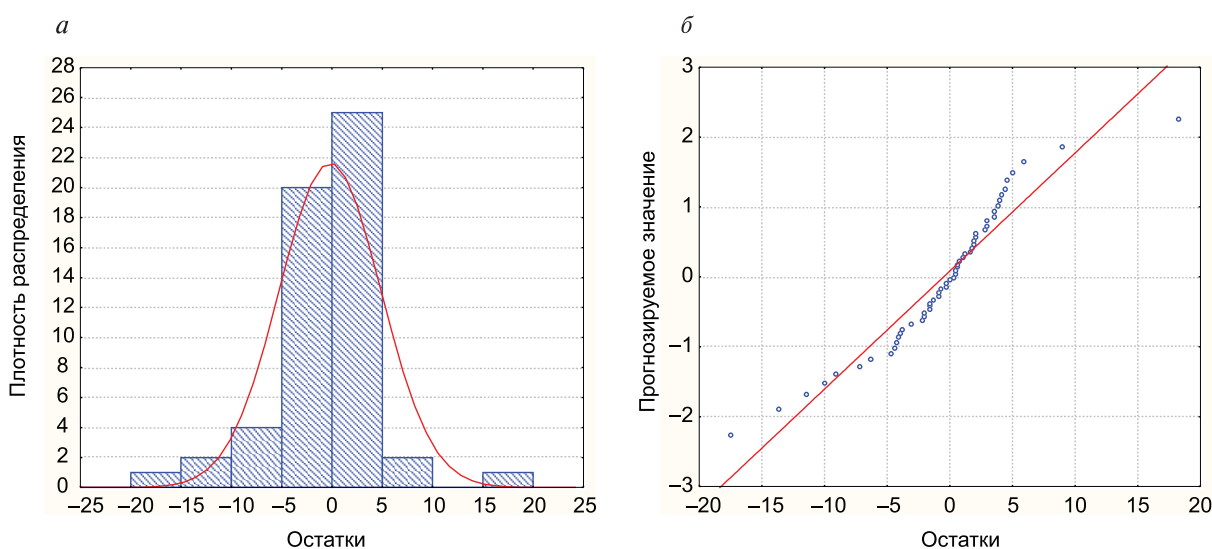


Рисунок 2 — Оценка адекватности регрессивной модели:
а — гистограмма остатков и кривая плотности нормального распределения;
б — нормально вероятностный график

Как отображено на рисунке 1, остатки имеют распределение близкое к нормальному, а также отсутствие систематических отклонений фактических данных от теоретически нормальной. Это в свою очередь подтверждает адекватность построенного уравнения.

Следующий этап для подтверждения работоспособности модели является проверка некоррелированности остатков. При анализе данных использовали критерий Дарбина — Уотсона, стремящийся к 2, и сериальный коэффициент корреляции, приближающийся к 0. В таблице 4 представлены данные статистических показателей по полученному уравнению регрессии.

Таблица 4 — Статистика критерия Дарбина — Уотсона и сериальная корреляция остатков

Показатель	Коэффициент
Статистика критерия Дарбина — Уотсона	1,631
Сериальная корреляция остатков	0,184

Приведенные в таблице 4 данные свидетельствуют об отсутствии автокорреляции остатков, что подтверждает адекватность модели.

Важным показателем в оценке работоспособности уравнения регрессии является постоянство дисперсии остатков. Проверка этого показателя проводилась на основании анализа графика зависимости остатков от предсказанных значений зависимой переменной, изображенного на рисунке 3.

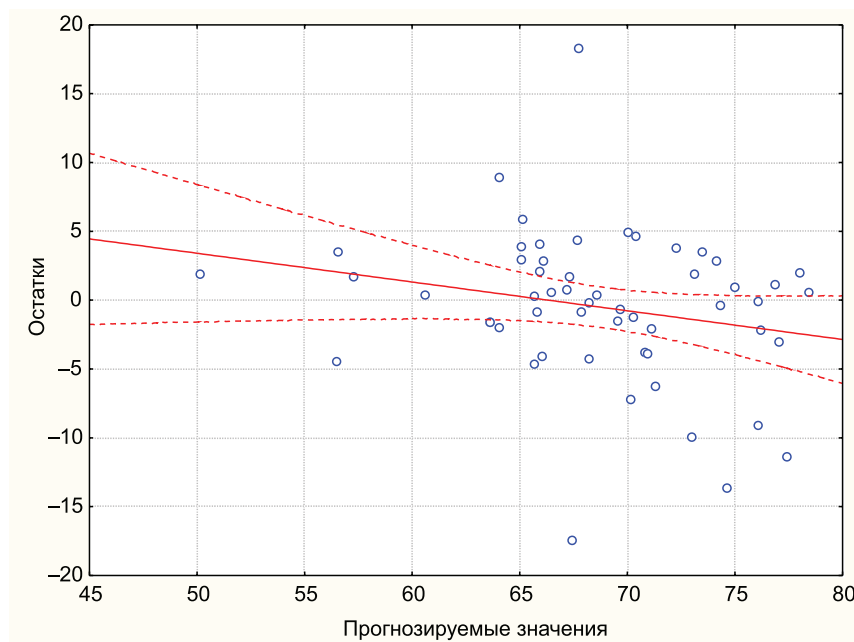


Рисунок 3 — График зависимости предсказанных значений переменной ФВт после окончания лечения от остатков регрессии

Как показано на рисунке 3, точки не имеют системности в своем расположении, располагаются хаотично по полотну диаграммы, что указывает на отсутствие зависимости между остатками и предсказанными значениями. Кроме того, график представляет собой дезорганизованный разброс точек, напоминая облако. Это подтверждает постоянство дисперсий остатков.

Таким образом, все условия адекватности модели выполнены, а анализ значений остатков показал, что модель имеет хорошую прогностическую способность.

Заключение. В результате проведенного исследования установили, что комплексное лечение РМЖ вызывает ухудшение показателей систолической функции ЛЖ (увеличение КСД с 27,0 (24,0–29,0) мм до 28,0 (24,0–29,0) мм; КСО с 27,0 (22,0–33,0) мл до 29,0 (22,0–32,0) мл; снижение ФВт с 72,0 (69,0–76,0) % до 68,0 (69,0–76,0) %; ФВс с 66,0 (62,0–71,0) % до 60,0 (62,0–71,0) %).

Разработали модель прогноза ФВт ЛЖ после окончания комплексного лечения РМЖ на основании следующих исходных показателей: КСО, ЧСС, уровень мочевины крови, ширина ПЖ, КИМ биф. ОСА, HF.

Все включенные в модель признаки — значимые, явление мультиколлинеарности факторов исключено. Анализ остатков и модели в целом показал высокую прогностическую способность полученного уравнения.

Используя данную модель в повседневной медицинской практике, врачи кардиологи, терапевты, онкологи смогут определить ожидаемое значение ФВ к моменту окончания комплексного лечения РМЖ и разработать превентивную стратегию ведения этих пациентов при необходимости.

Литература

1. Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer / A. M. Broberg [et al.] // Curr. Heart Fail Rep. — 2020. — Vol. 17, № 6. — P. 397–408.

2. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009–2018 гг. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. — Минск: Нац. библиотека Беларуси, 2019. — 422 с.
3. Здоровоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: офиц. стат. сб. за 2019 г. — Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2020. — 257 с.: табл. Режим доступа: http://rnpсmt.belсmt.by/files/Stat/Healthcare_in_RB_2019.pdf. — Дата доступа: 14.06.2021.
4. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) / J. L. Zamorano [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37, № 36. — P. 2768–2801.
5. Жерко, О. М. Ультразвуковая диагностика глобального ремоделирования органов-мишеней при хронической сердечной недостаточности: монография / О. М. Жерко. — Минск: БелМАПО, 2020. — 292 с.
6. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / под ред. В. П. Куликова — М.: СТРОМ, 2007 — 512 с. : ил.

Prediction model for left ventricular ejection fraction after complex treatment of breast cancer

Kananchuk N.^{1,2}, Petrova E.^{1,3}, Grigorenko E.^{1,3}, Balysh E.¹, Kananchuk S.⁴, Abramovich M.⁵, Mitkovskaya N.^{1,3}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus;

*³Republican Scientific & Practical Center «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus;*

⁴State Institution «Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;

⁵Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

One of the most common and potentially severe complications during anticancer therapy is cardiotoxicity. The study examined the dynamics of indicators of systolic function of the heart. It was found that complex treatment of breast cancer causes a decrease in the left ventricular ejection fraction. A group of researchers proposed a model for predicting the left ventricular ejection fraction after the end of complex cancer treatment based on the initial data obtained during the examination of women before the start of polychemotherapy with anthracycline-containing drugs.

Keywords: cardiotoxicity, polychemotherapy, breast cancer, the left ventricular ejection fraction.

Поступила 13.07.2021

УДК 616-006.448-039.36-07

Моноклональная гаммапатия и ее роль в опухолевой прогрессии у жителей Гомельского региона Беларуси

Козич Ж. М.¹, Смирнова Л. А.², Мартинков В. Н.¹, Пугачева Ж. Н.¹, Михно С. П.¹

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»,
г. Гомель, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Моноклональные гаммапатии включают в себя широкий спектр нарушений, сопровождающихся лимфоплазмочитарной пролиферацией и продукцией аномального моноклонального белка. Нарушения могут встречаться как при различной патологии органов пищеварения, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных процессах, так и при предопухолевых состояниях, включающих моноклональную гаммапатию неопределенного значения (МГНЗ) и тлеющую множественную миелому (ТММ), и при злокачественных заболеваниях, к которым относятся симптоматическая множественная миелома (ММ), острый лейкоз из плазматических клеток (ОПЛ) и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ).

В клинической практике существует проблема раннего распознавания парапротеинемических гемобластозов. В данной статье мы рассмотрели основные симптомы и заболевания, служащие предвестниками опухолевого процесса и представили результаты собственных исследований.

Ключевые слова: моноклональная гаммапатия, моноклональная гаммапатия неопределенного значения, множественная миелома, факторы прогрессии.

Введение. Выявляемые нарушения нормального соотношения между фракциями белков сыворотки крови или появление моноклональных иммуноглобулинов являются признаком соматической патологии. Эти нарушения могут присутствовать при заболеваниях соединительной ткани, заболеваниях, связанных с патологией эндокринной системы, заболеваниях с повышенным риском развития переломов, некоторых заболеваниях органов пищеварения, почек, дерматологических заболеваниях, иммунодефицитных состояниях и в то же время могут быть предвестниками опухолевых заболеваний [1]. Такие изменения, как повышение скорости оседания эритроцитов, присутствие анемического синдрома, повышение уровня креатинина или боли в костях, могут быть первым признаком присутствия в сыворотке крови моноклональных иммуноглобулинов, продуцируемых в избытке, что дает возможность заподозрить МГНЗ.

Идиопатическая МГНЗ может присутствовать у 1 % населения старше 50 лет и до 10 % у лиц старше 80 лет. Из-за бессимптомного течения заболевания наличие моноклональных белков остается не выявленным в 35–50 % случаев [2]. М-белок обычно является случайной находкой при обследовании пациента по другому поводу и только его присутствие в высокой концентрации может проявляться какой-либо симптоматикой, например нарушением функции почек.

Таким образом, диагноз МГНЗ подтверждается при наличии клональных плазматических клеток в костном мозге (менее 10 %) и при присутствии патологического М-протеина, выявленного методом электрофоретического исследования сывороточного белка, или при обнаружении легких цепей иммуноглобулинов.

Клиническое значение МГНЗ состоит в том, что в большинстве случаев она прогрессирует в гематологические злокачественные новообразования. Трансформации в опухоль способствуют различные факторы, такие как генетические и хромосомные аномалии, взаимодействие между клетками костного мозга и его микроокружением, воздействие цитокинов или других механизмов иммунной системы. В зависимости от типа иммуноглобулина, вырабатываемого клональными плазматическими



ми клетками, МГНЗ прогрессирует в разные варианты опухолевых заболеваний. Так, при секреции IgG или IgA чаще развивается ММ, а при секреции IgM — МВ или другие лимфопролиферативные заболевания, при секреции легких цепей чаще развивается ММ легких цепей или амилоидоз с секрецией легких цепей иммуноглобулинов [3].

Поскольку переход от МГНЗ к злокачественному состоянию — это длительный процесс, дифференциальный диагноз между МГНЗ и неопухолевыми заболеваниями часто является сложной задачей и мало внимания уделяется исследованию других нарушений, вызываемых М-белком [1].

Появление моноклонального белка в сыворотке крови или моче часто приводит к поражению различных органов из-за его отложения в тканях. В клинической практике необходимо обращать внимание на категорию пациентов с симптомами органных поражений, связанных с паропро-теином.

При появлении признаков повреждения почек, а в частности, при повышении уровня креатинина, выявлении белка в моче (протеинурии), в первую очередь необходимо исключить заболевания почек неопухоловой природы [3]. К таким заболеваниям относят иммуноактивные гломерулонефриты, гломерулонефриты с криоглобуленемией, пролиферативные гломерулонефриты, тубулярные поражения почек, синдром легких цепей Фанкони, а также аутоиммунные заболевания с поражением почек [5]. Моноклональный М-протеин, связанный с МГНЗ при поражении почек, чаще всего представлен легкими цепями иммуноглобулинов и характеризуется наличием патологического опухолевого клона в костном мозге. В большинстве случаев в данной ситуации МГНЗ прогрессирует во ММ [3].

Одним из методов исследования, который используется для дифференциальной диагностики МГНЗ, является биопсия почек. Но в последнее время в литературе появляются данные о неинвазивных маркерах повреждения почек, исследуемых в сыворотке крови [3]. К ним относится галектин-3, который относится к семейству лектинов, влияющих на клеточный цикл, адгезию, апоптоз, миграцию и пролиферацию клеток. Он также экспрессируется клетками ММ, обнаруживается в цитоплазме, активно подавляя апоптоз, а также является медиатором выживания опухолевых клеток [4].

Одним из частых симптомов, с которым пациенты обращаются к врачу, являются боли в костях. Наличие болевого синдрома в костях, как и признаки поражения почек, могут явиться одними из первых клинических проявлений развития опухолевого процесса. В его основе лежат нарушения процессов ремоделирования костной ткани, приводящие к увеличению резорбции кости, в сочетании с уменьшением образования новой костной ткани. Однако признаки резорбции костной ткани присутствуют не только при симптоматической ММ, но встречаются и при состояниях, предшествующих опухолевой прогрессии, в частности при МГНЗ, что подтверждается наличием в периферической крови маркеров деструкции костной ткани, связанных с повышенной резорбтивной функцией [5].

В настоящее время существуют противоречивые данные о механизмах поражения костей скелета при МГНЗ [5]. Во многих исследованиях показана связь между МГНЗ и низкой минеральной плотностью костей — остеопорозом, приводящим к увеличению риска развития переломов [6]. Поэтому обнаружение переломов, не связанных с травмами, является поводом для биопсии костного мозга у пациентов МГНЗ с целью исключения ММ.

Дифференциальная диагностика МГ, связанной с наличием М-белка, основана на раннем выявлении повреждений различных органов и тканей, поэтому ранняя диагностика требует мониторинга маркеров начального повреждения органов у пациентов из группы риска.

В нашей работе представлены результаты исследования взаимосвязи ряда маркеров с прогрессированием МГ.

Цель работы — изучение маркеров раннего повреждения органов, обусловленного опухолевой прогрессией у пациентов с МГНЗ.

Материалы и методы. В исследование было включено 159 пациентов с МГ, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в период 2018–2021 гг. Все пациенты распределены по группам исследования: первая группа — пациенты МГНЗ ($n = 98$), и вторая группа — МГ без признаков опухолевой прогрессии ($n = 61$).

Всем пациентам выполнено клиническое исследование крови и мочи с определением уровня моноклонального белка в сыворотке крови методом иммунофиксации и определение белка в моче,



аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием клеток методом проточной цитометрии, гистологическое исследование костного мозга с иммуногистохимией, определение функции почек (исследование расчетной скорости клубочковой фильтрации), определение уровня галектина-3 в сыворотке крови, маркеров деструкции костной ткани (ВАР, остеокальцин), КТ низкодозное всего тела и МРТ диффузно-взвешенное всего тела.

Диагноз МГНЗ подтвержден у пациентов при обнаружении в костном мозге опухолевых или аберрантных плазматических клеток не более 10 % и наличии патологического парапротеина в крови и/или моче менее 30 г/л, при отсутствии поражения органов-мишеней (СРАВ-критериев — очагов деструкции в костях скелета, гиперкальциемии, анемии, поражения почек и синдрома гипервязкости, связанного с полиферативным процессом). К признакам прогрессии отнесено появление любого одного из СРАВ-критериев.

Определение уровня галектина-3 в сыворотке крови проводилось методом СМИА на анализаторе ARCHITECT 12000SR.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica v.6.1.

Значимость различий оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни и критерия хи-квадрат. Показатели беспрогрессивной выживаемости в подгруппах сравнивали с помощью Лог-рангового критерия. Критическим значением уровня значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из 159 пациентов, включенных в исследование, 57 (35,3 %) мужчины и 103 (64,7 %) женщины. Средний возраст пациентов при постановке диагноза составил 61 год (25 % и 75 % — 54,0 и 67,0). Иммунохимический вариант с иммуноглобулином IgG был у 38,9 % пациентов, IgA у 7,5 % и IgM у 19 %; биклональная гаммапатия была обнаружена у 22 % пациентов. Тип легкой цепи каппа или лямбда был обнаружен у 26,4 % пациентов (таблица 1). Отношение свободных легких цепей было ненормальным у 55,2 %.

Средний процент опухолевых плазматических клеток в костном мозге составлял 2,7 % (диапазон от 0 до 10 %). Наличие клональных клеток при ИГХ выявлено у 13,2 %.

Таблица 1 — Характеристика группы пациентов с моноклональной гаммапатией

Показатель	МГ (n = 159)
Иммунохимический вариант:	
IgG	62 (39 %)
IgA	12 (7,5 %)
IgM	19 (11,8 %)
Легкие цепи иммуноглобулинов каппа и лямбда	42 (26,4 %)
Биклональная гаммапатия	22 (13,8 %)
Гемоглобин <120 г/л	50 (31,4 %)
ЛДГ, Ед/л >280 Ед/л	14 (8,8 %)
Уровень кальция >2,75 ммоль/л	19 (11,9 %)
$\beta 2$ -микроглобулин >3 мг/л	70 (44,1 %)
Уровень креатинина >180 мкмоль/л	16 (10,1 %)
Нарушения соотношения легких цепей иммуноглобулинов κ/λ (<0,26 и >1,65)	84(55,2 %)
Галектин-3 в норме	47 (29,6 %)
Остеокальцин в норме	140 (88,1 %)
ВАР (костная щелочная фосфатаза) в норме	147 (92,2 %)

Уровень гемоглобина менее 120 г/л был определен у 31,4 % пациентов. В каждом случае анемия была вызвана причинами, отличными от пролиферации плазматических клеток, такими как дефицит железа, почечная недостаточность.

Превышение уровня креатинина сыворотки более 180 мкмоль/л обнаружено у 10,1 % пациентов (могло быть обусловлено причинами, не связанными с пролиферацией плазматических клеток) и чаще встречалось при такой патологии как сахарный диабет или гломерулонефропатии.



Превышение нормы галектина-3 среди пациентов с поражением почек — 51,6 % (16/31) было значимо чаще, чем среди остальных пациентов — 1,3 % (1/80), $p < 0,0001$ для критерия хи-квадрат. В результате исследования выявлено значимое превышение уровня галектина-3 у пациентов с секретцией легких цепей иммуноглобулинов ($p = 0,0001$). У пациентов с нарушением функции почек и высоким уровнем галектина-3 в 1,52 раза чаще было превышение β 2-микроглобулина (>3 мг/л) по сравнению с пациентами с нормальными показателями галектина-3 ($p = 0,051$).

Несмотря на относительно малый временной промежуток наблюдения и небольшое количество случаев, в нашем исследовании установлено, что пациенты с высоким уровнем галектина-3, наличием легких цепей иммуноглобулинов, высоким уровнем β 2-микроглобулина и поражением почек прогрессировал и до ММ чаще, чем пациенты, не имеющие сочетание данных признаков. Мы предположили, что эти показатели в совокупности на первичном этапе диагностики могут рассматриваться как неблагоприятные прогностические маркеры с высоким риском развития ММ у пациентов МГНЗ.

За период наблюдения во второй группе исследования (пациенты МГ без признаков опухолевой прогрессии) обнаружены различные виды соматической патологии или другие опухоли (таблица 2).

Таблица 2 — Основные типы патологии, связанные с МГ

Тип патологии	Группа МГ без признаков опухолевой прогрессии ($n = 61$)
Опухоли лимфоидной ткани (ЛГМ; НХЛ)	4
Сахарный диабет	12
Заболевания печени	8
Амилоидоз почек	1
Различные варианты гломерулонефрита	14
Аутоиммунные заболевания	6
Инфекции	12
Саркоидоз	1
Солидные опухоли (аденокарциномы)	3

За период наблюдения среди пациентов из первой группы исследования (с МГНЗ) прогрессия заболевания ММ или другие лимфоидные пролиферации (макроглобулинемия Вальденстрема, НХЛ) выявлена в 15,5 % случаев (15 из 98).

В данной группе была оценена взаимосвязь ряда маркеров с частотой выявления прогрессии и беспрогрессивной выживаемости пациентов.

Возраст пациентов старше 65 лет на момент постановки диагноза не был значимо связан с риском прогрессирования ($p = 0,114$).

Среди пациентов с МГНЗ, прогрессирующих за период наблюдения, вариант с секретцией IgM встречался в 2,46 раз чаще, чем среди пациентов без прогрессии ($p = 0,096$, [0,79–11,39]).

При рассмотрении факторов прогрессии были выявлены значимые отличия при определении иммунофенотипа опухолевых плазматических клеток. Так, у пациентов с фенотипом опухолевых клеток, содержащих CD20 > 20 %, прогрессия заболевания развилась в 46,7 % случаев, что в 4,73 раза чаще, чем у пациентов без этого маркера ($p = 0,0001$, ОШ 7,98 (95% ДИ 2,29–27,86). При этом, 80 % из спрессирующих пациентов с CD20 > 20 % были с секретцией IgM.

Превышение уровня CD56 > 20 % определялось в 60 % случаев (9/15) у пациентов с прогрессией, и в 37 % (30/81) случаев у пациентов без прогрессии. Несмотря на незначимость отличий ($p = 0,096$, ОШ 2,55 (95% ДИ 0,83–7,87), CD56 > 20 % выявлялся в 1,62 раза чаще у пациентов с прогрессией заболевания.

При изучении уровня других кластеров дифференцировки, таких как CD117 > 20 % и CD200 > 20 %, установлено, что превышение их уровня также чаще определялось у пациентов с прогрессией, хотя различия были незначимыми ($p = 0,584$, ОШ 1,64 (95% ДИ 0,27–9,89) для CD200 > 20 % и $p = 0,116$, ОШ 2,83 (95% ДИ 0,74–10,78) для CD117 > 20 %). Согласно данным литературы [7], присутствие указанных маркеров на опухолевых клетках можно отнести к факторам риска.



Концентрация сывороточного М-белка и аномальное соотношение свободных легких цепей в сыворотке крови явились наиболее важными факторами риска прогрессирования МГНЗ. Так, в нашем исследовании у пациентов с прогрессией МГНЗ М-белок более 15 г/л определялся 1,89 раз чаще, чем у пациентов без прогрессии, уровень значимости для критерия хи-квадрат $p = 0,009$, ОШ 6,78 (95% ДИ 1,39–32,99). Аномальное соотношение легких цепей выявлено в 85,7 % случаев (12/14) у пациентов с прогрессией, что в 1,54 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии (уровень значимости для критерия хи-квадрат $p = 0,033$, ОШ 4,80 (95% ДИ 1,01–22,84).

Среди пациентов с IgM МГНЗ наличие двух неблагоприятных факторов риска, а именно аномального соотношения свободных легких цепей в сыворотке и высокого уровня сывороточного М-белка (≥ 15 г/л), было связано с высоким риском прогрессирования по сравнению с пациентами с одним неблагоприятным фактором риска и среди пациентов без факторов риска. У 90 % пациентов с секрецией IgM, CD20 > 20 % и аномальным соотношением легких цепей выявлена прогрессия в макроглобулинемию Вальденстрема ($p = 0,003$). У пациентов с секрецией IgG, IgA и CD56 > 20 % чаще фиксировалась прогрессия до ММ, что подтвердило данные американского исследования относительно риска прогрессирования в соответствии с подтипом МГНЗ и конкретных связанных факторов риска [2].

В группе МГНЗ изменение соотношения каппа/лямбда (κ/λ) < 0,1 и > 10 среди пациентов с М-градиентом > 15 г/л встречалось значимо чаще 20,3 % (16/79), чем среди остальных пациентов 0 % (0/134), $p = 0,0001$ для критерия хи-квадрат, ОШ 69,90 (95% ДИ 4,13–1183,65) и было связано с худшей беспрогрессивной выживаемостью (Log-Rank Test $p = 0,004$)

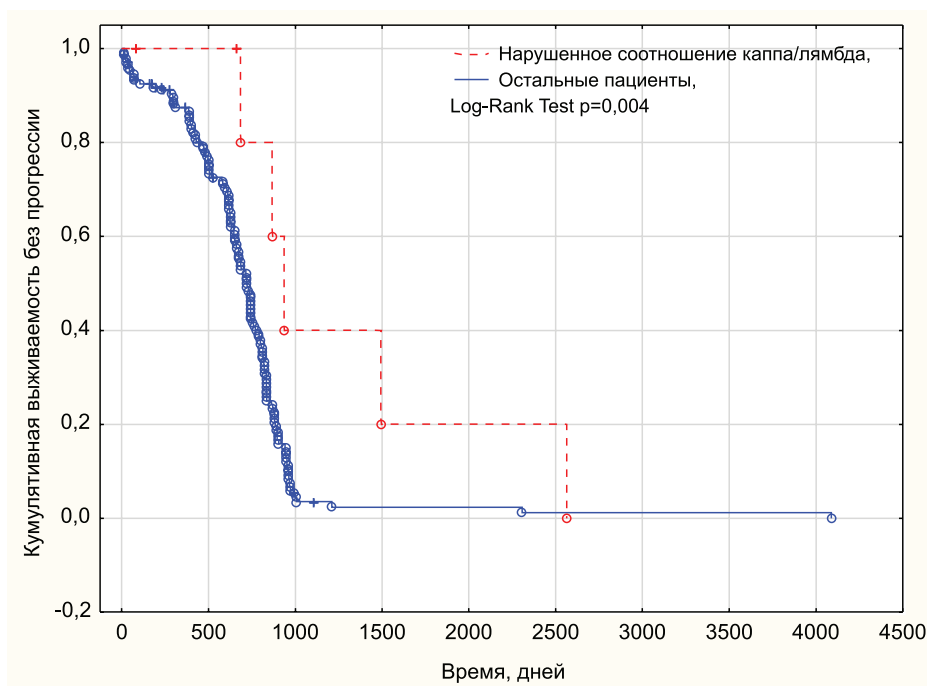


Рисунок 1 — Беспрогрессивная выживаемость пациентов МГНЗ в зависимости от соотношения каппа/лямбда

Одним из других изученных факторов риска прогрессирования было превышение уровня ЛДГ у пациентов с прогрессией. Так, повышение уровня ЛДГ > 280 Ед/л встречалось в 26,7 % случаев (4/15), что в 4,43 раза чаще, чем у пациентов без прогрессии — 6 % случаев (5/83), уровень значимости для критерия хи-квадрат $p = 0,011$, ОШ 5,67 (95% ДИ 1,32–24,39).

Несмотря на то что наличие деструктивных поражений костей является одним из основных признаков ММ, по данным некоторых исследований [6], они могут появляться на ранней стадии опухолевого процесса, т. е. на стадии МГНЗ. У пациентов, у которых развилась прогрессия ММ (26,7 % случаев, 4/15), при первичном осмотре были выявлены единичные деструктивные изменения костной ткани или нарушения минеральной плотности. Связи количественных изменений

содержания маркеров резорбции костной ткани (остеокальцин, костная щелочная фосфатаза) и прогрессией не было обнаружено в нашем исследовании. Возможно, это связано с отсутствием множественных костно-деструктивных изменений у пациентов с МГНЗ и малым сроком наблюдения.

Заключение. Важность изучения МГНЗ связана не только с высоким риском ее трансформации в злокачественные лимфоплазмочитарные заболевания, но и с тем, что при этом состоянии патологический клон, продуцирует М-протеин, который имеет способность накапливаться в органах и тканях, приводя к их повреждению, а также к развитию тромбозов, остеопороза, повышенному риску инфекций. Процентное содержание клональных плазматических клеток в костном мозге, уровень М-белка, а также биологические характеристики, включая продукцию легких цепей, помогают прогнозировать риск развития МГНЗ при диспротеинемиях. Нами были рассмотрены некоторые маркеры, которые могут быть использованы в качестве прогностических факторов при диагностике лимфоплазмочитарных опухолей. В результате было показано, что имеются значительные различия в риске прогрессирования у пациентов МГНЗ с секрецией IgM с присутствием таких факторов, как высокий уровень CD20, уровень М-белка >15 г/л, аномальное соотношение легких цепей иммуноглобулинов и превышение уровня ЛДГ. Это дает возможность клиницистам получить более точную прогностическую информацию на ранних этапах диагностики и относить пациентов к группам риска с соответствующим режимом мониторинга для своевременного назначения терапии.

Литература

1. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review / V. L. Thijssen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta — Rev. Cancer.* — 2015. — Vol. 1855, № 2. — P. 235–247.
2. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance / R. A. Kyle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 8. — P. 564–569.
3. Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma / N. W. C. J. van de Donk [et al.] // *Int. J. Lab. Hematol.* — 2016. — Vol. 38, № 1. — P. 110–122.
4. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance / F. Bridoux [et al.] // *Kidney Int.* — 2015. — Vol. 87, № 4. — P. 698–711.
5. Giuliani, N. New insight in the mechanism of osteoclast activation and formation in multiple myeloma: focus on the receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) / N. Giuliani, S. Colla, V. Rizzoli // *Exp. Hematol.* — 2004. — Vol. 32, № 8. — P. 685–691.
6. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study. / S. Y. Kristinsson [et al.] // *Blood.* — 2010. — Vol. 116, № 15. — P. 2651–2655.
7. CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance. / B. M. Foster [et al.] // *Biomedicines.* — 2018. — Vol. 6, № 1. — P. 1–19.

Monoclonal gammopathy and its role in tumor progression in residents of Gomel region of Belarus

Kozich Zh. M.¹, Smirnova L. A.², Martinkov V. N.¹, Pugacheva Zh. N.¹, Mikhno S. P.¹

¹State Institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology», Gomel, Republic of Belarus;

²State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

Monoclonal gammopathies include a wide range of disorders accompanied by lymphoplasmacytic proliferation and abnormal monoclonal protein production. Disorders can occur both in various pathologies of the digestive system, autoimmune diseases, inflammatory processes and in precancerous conditions, including monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple



myeloma (SMM), and malignant diseases, which include symptomatic multiple myeloma (MM), acute plasma cell leukemia (APL) and Waldenstrom's macroglobulinemia (MB).

In clinical practice, there is a problem of early recognition of paraproteinemic hemoblastoses. In this article, we examined the main symptoms and diseases that serve as precursors of the tumor process and presented the results of our own research.

Keywords: monoclonal gammopathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, progression factors.

Поступила 11.06.2021

УДК 616.831.-022.6-053.2-02

Нейроинфекции гемофильной этиологии у детей

Астапов А. А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлена заболеваемость гемофильными инфекциями типа *b* (хиб) в конце XX — начале XXI в. в г. Минске с описанием клиники, данных различных методов лабораторной диагностики и стартового лечения. Нейроинфекции гемофильной этиологии встречаются у детей до 5 лет (90 %) и не имеют клинических отличий от гнойных менингитов другой этиологии. Установлено, что с 1969 г. по 2014 г. в г. Минске наблюдалось 89 пациентов с пиком заболеваемости в 2000–2009 гг.

Стартовое лечение гемофильных нейроинфекций пенициллином было не эффективным у 91,4 % пациентов, что потребовало замены антибактериальной терапии. По данным определения чувствительности гемофильных палочек к антибиотикам проводилась замена терапии на цефалоспорины 3-го поколения, когда смена лечения проводилась только у 54,5 % пациентов на другие антибиотики.

Ключевые слова: гемофильная инфекция, диагностика, эффективность стартового лечения, нейроинфекции, ЦФ-3 поколения.

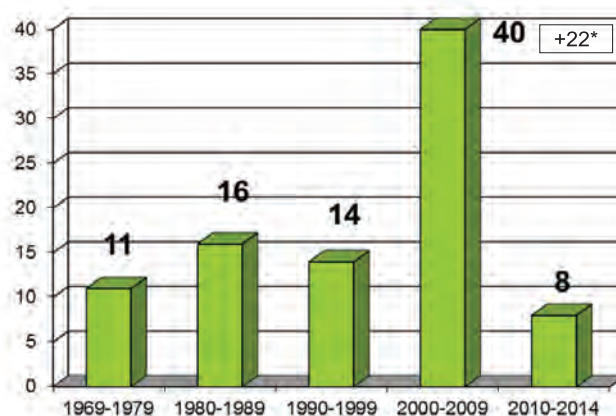
Введение. По клиническим проявлениям у людей гемофильная инфекция подразделяется на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные формы потенциально смертельные и могут проявляться в виде нейроинфекции, эпиглоттита, сепсиса, остеомиелита, пневмонии, целлюлита [1, 2, 3]. К неинвазивным относятся синуситы, средний отит, обострение бронхолегочных заболеваний и здоровое носительство.

Подъем заболеваемости менингококковой инфекцией в конце XX — начале XXI в. привел к усовершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики менингитов различной этиологии. В структуре гнойных менингитов до сих пор не уточнена роль гемофильной палочки. Изучению особенностей клиники, диагностики и лечения менингитов гемофильной этиологии посвящена данная публикация.

Цель работы — изучение клинического значения диагностики нейроинфекций гемофильной этиологии с анализом эффективности стартового лечения с использованием различных антибиотиков положены в основу данной публикации.

Материалы и методы. Заболеваемость нейроинфекциями гемофильной этиологии в г. Минске начала регистрироваться с 1969 г., когда начался подъем заболеваемости менингококковой инфекцией и стали больше внимания уделять разработке методов диагностики и лечения гнойных менингитов. Количество пациентов с гнойными менингитами гемофильной этиологии, лечившихся в Минской городской инфекционной больнице до 1986 г., а в последующем в Детской инфекционной клинической больнице г. Минска представлена на рисунке 1.





* Эпиглоттиты гемофильной этиологии.

Рисунок 1 — Динамика заболеваемости инвазивными формами гемофильной инфекции (абсолютное количество) каждые 10 лет в г. Минске

Как можно отметить с 1969 по 2000 г., т. е. за 31 год XX в. заболеваемость наблюдалась у 41 пациента. Однако в первом десятилетии XXI в. произошел значительный подъем заболеваемости. При этом с 2002 г. начали регистрироваться и заболевания в виде эпиглоттита, которые не встречались в предыдущие годы. За эти годы зарегистрировано 40 пациентов с гемофильными нейроинфекциями и 22 пациента с эпиглоттитами. Все это было предвестником эпидемии гемофильной инфекции, как было в других странах в предыдущие годы. Такой подъем заболеваемости послужил основанием для внедрения вакцинации против гемофильной инфекции в г. Минске с конца 2008 г. и с 2010 г. начали встречаться единичные случаи заболевания. Нами за 45 лет наблюдалось 89 случаев нейроинфекции гемофильной этиологии, из них 53 (59,6 %) мальчиков и 36 (40,4 %) девочек.

Таблица 1 — Возрастная структура заболевших гемофильными нейроинфекциями

Возраст	XX в.		XXI в.		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
До года	9	21,9 ± 14,6	9	18,8	18	20,2 ± 9,7
1–2 года	17	41,5 ± 12,3	13	27,1 ± 12,8	30	33,7 ± 8,6
2,1–3 года	7	17,1	12	25,0 ± 13,1	19	21,4 ± 9,7
3,1–5 лет	2	4,9	11	22,9 ± 13,1	13	14,6 ± 10,2
>5 лет	6	14,6	3	6,2	9	10,1 ± 10,6
Итого	41	100	48	100	89	100

Как можно отметить из полученных данных практически у 90 % пациентов заболевания гемофильными нейроинфекциями наблюдались в возрасте до 5 лет, но чаще в возрасте от года до двух лет (33,7 ± 8,6 %).

Из 89 пациентов умерло 2 (2,2 %) ребенка. По литературным данным, летальность от гемофильных нейроинфекций составляет от 1 до 70 % [4, 5, 6].

Результаты и их обсуждение. При адекватной оценке анамнестических данных, клиники и правильной проверке менингеальных симптомов диагнозов гнойного менингита не представляет затруднений. Однако, как показывает анализ карт пациентов, диагностические ошибки совершаются не только на догоспитальном этапе, но и в условиях стационара.

Таблица 2 — Сроки госпитализации пациентов с гемофильными нейроинфекциями

Сутки госпитализации	Время госпитализации					
	XX в.		XXI в.		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	8	19,5 ± 14,0	24	50 ± 10,4	32	35,9 ± 8,5
2	12	29,2 ± 13,7	8	16,7 ± 14,1	20	22,5 ± 9,6

Сутки госпитализации	Время госпитализации					
	XX в.		XXI в.		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
3	4	9,8 ± 17,2	13	27,1 ± 12,8	17	19,1 ± 9,8
4	5	12,2 ± 16,3	3	6,2 ± 15,6	8	9,0 ± 10,8
>4	12	29,3 ± 13,7	—	—	12	13,5 ± 11,9
Итого	41	100	48	100	89	100

В XX в. практически каждый третий пациент поступал на 5-е сутки и позже проведя несколько дней не только дома, но и в других стационарах, где им проводились люмбальные пункции и только после этого с диагнозом гнойный менингит переводились в инфекционные стационары г. Минска. Такие показатели свидетельствовали об отсутствии настороженности педиатров по нейроинфекциям не только врачей участковой сети, но и педиатрических стационаров.

Клинические проявления гнойных менингитов, в том числе и гемофильной этиологии, имеют сходные проявления. Это прежде всего острое начало заболевания с высокой температурой, головной болью, вялостью, повторной рвотой без дисфункции кишечника, появлением менингеальных и очаговых симптомов при развитии клиники менингоэнцефалита (таблица 3).

Важным клиническим симптомом является наличие головной боли у пациентов. Выявить ее не удается у детей до 1,5–2 лет (48 пациентов) из-за возрастных особенностей, а таких пациентов была половина (46,1 %). Однако, не учитывается ряд клинических тонкостей, присущих не только гнойным менингитам, но и гемофильным в том числе. Прежде всего следует отметить наличие респираторного синдрома, который наблюдался у 23 из 89 пациентов (25,8 ± 9,3 %) и который предшествовал гипертермическому синдрому. У всех наблюдалась вялость и сонливость, но этот синдром клинически трудно описать, и он является субъективной оценкой состояния ребенка со стороны матери и врача. Следует обратить внимание на степень выраженности различных симптомов при инвазивных формах гемофильных нейроинфекций. Так, на догоспитальном этапе температура до 38 °С была у 18 из 89 (20,2 ± 9,7 %) пациентов, от 38 до 39 °С — у 41 (46,1 ± 7,8 %) и у 30 (33,7 ± 8,6 %) температура свыше 39 °С. Таким образом на догоспитальном этапе у каждого пятого пациента с гемофильной нейроинфекцией была субфебрильная температура, что затрудняло клиническую диагностику заболевания. Практически постоянным синдромом была рвота у 75 (84,3 ± 4,2 %) из 89 пациентов, которую оценивали как проявление интоксикации, а не кишечной инфекции, так как диагноз последней предполагался только у 5 (5,6 %) пациентов.

Таблица 3 — Клинические проявления нейроинфекций гемофильной этиологии

Клинические симптомы	Показатель	XX в.		XXI в.		Всего	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Температура в первый день болезни	<38	10	24,4	8	16,7	18	20,2 ± 9,7
	38–39	15	36,6	26	57,2	41	46,1 ± 7,8
	>39	16	39,0	14	29,1	30	33,7 ± 8,6
Рвота	Дома	36	87,8	39	81,2	75	84,3 ± 4,2
	В стационаре	23	56,1	28	58,3	51	57,3 ± 6,9
Вялость	—	22	53,7	46	95,8	68	76,4 ± 5,1
Сонливость	—	20	48,8	20	41,7	40	44,9 ± 7,9
Потеря сознания	—	19	46,3	7	14,6	26	29,2 ± 9,1
Очаговая симптоматика	—	13	31,7	35	72,9	48	53,9 ± 7,2
Судороги	—	7	17,1	5	10,4	12	13,5 ± 10,3
Менингеальные симптомы	Отрицательные	2	4,9	3	6,2	5	5,6
	Сомнительные ↑	7	17,1	17	35,4	24	26,9 ± 9,2
	Положительные ↑	23	56,0	25	52,1	48	53,9 ± 7,2
Выбухание родничка	48 пациентов	9	18,7	6	12,5	15	31,2 ± 8,6
Геморрагическая сыпь	—	6	14,6	5	10,4	11	12,4 ± 10,4



Окончание табл. 3

Клинические симптомы	Показатель	XX в.		XXI в.		Всего	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Дисфункция кишечника	—	1	2,4	4	8,3	5	5,6
Катаральные явления	—	9	21,9	14	29,2	23	25,8 ± 9,3

Довольно часто в клинической картине гемофильных нейроинфекций выявлялась очаговая симптоматика со стороны нервной системы (53,9 ± 7,2 %) с потерей сознания (29,2 ± 9,1 %) и судорогами у каждого десятого пациента как дома, так и в стационаре (13,5 ± 10,3 %).

Классические менингеальные симптомы не всегда отчетливо выявлялись даже во время госпитализации в стационар. Как видно из таблицы 3, положительные менингеальные симптомы выявлены у 48 (53,9 ± 7,2 %) пациентов, т. е. практически у половины пациентов, сомнительные у 24 (26,9 ± 9,2 %) и оценивались как отрицательные у 17 (19,2 ± 11,5 %).

С учетом клинической симптоматики диагностики гемофильных нейроинфекций у обследованных пациентов распределялись следующим образом: менингоэнцефалиты 51 (57,3 ± 6,9 %) и гнойные менингиты у 38 (42,7 ± 8,0 %) пациентов.

Проведенный анализ симптоматики указывает на трудности клинической диагностики гемофильной нейроинфекции.

Программа лабораторного обследования пациентов с гемофильными нейроинфекциями

Обследование пациентов проводилось при подозрении на нейроинфекцию по программе диагностики менингитов менингококковой этиологии:

- 1) общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, общий анализ мочи;
- 2) биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, билирубин, АлАт, АсАт, тимоловая проба, С-реактивный белок);
- 3) люмбальная пункция с определением цитоза, клеточного состава, белка в ликворе, глюкозы, хлоридов;
- 4) бактериоскопия ликвора и «толстой капли» крови на менингококк;
- 5) посев ликвора и крови на питательные среды для выделения менингококка;
- 6) посев крови на стерильность и среды для выделения гемофильной палочки;
- 7) латекс-агглютинация с ликвором для обнаружения антигенов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки;
- 8) коагулограмма;
- 9) ЭКГ и/или энцефалограмма;
- 10) компьютерная томография головного мозга (по необходимости);
- 11) УЗИ головного мозга при открытом большом родничке.

Данные обследования пациентов сравнивали с минимальными и максимальными возрастными показателями эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови при поступлении в стационар в первые 3–4 дня болезни [7] (таблица 4).

Таблица 4 — Общий анализ крови при гемофильных нейроинфекциях

Показатель	Всего						Итого
	Снижено		Норма		Повышено		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Эритроциты, ×10 ¹² /л	19	22,6 ± 9,8	55	65,5 ± 6,4	10	11,9 ± 10,8	84
Гемоглобин, г/л	33	37,9 ± 8,4	53	60,9 ± 6,7	1	1,2	87
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8	9,2 ± 10,9	21	24,1 ± 9,6	58	66,7 ± 6,2	87
Нейтрофилы, %	—	—	13	14,9 ± 10,0	74	85,1 ± 4,2	87
Лимфоциты, %	70	80,4 ± 4,7	14	16,1 ± 10,2	3	3,5	87
Тромбоциты, ×10 ⁶ /л	16	24,2 ± 11,0	49	74,2 ± 6,2	1	1,6	66
СОЭ, мм/ч	—	—	17	19,1 ± 9,8	72	80,9 ± 4,6	89

Как можно отметить из полученных данных, содержание эритроцитов у 2/3 пациентов с гемофильными нейроинфекциями было нормальным, но у каждого пятого было сниженным и у каждого



десятого было повышено. Содержание гемоглобина также было преимущественно в пределах нормы (60,9 % ± 6,7), но у 37,9 ± 8,4 % его уровень был снижен.

Содержание лейкоцитов в периферической крови у пациентов было повышенным у 77,5 ± 7,5 % в XX в. по сравнению с 52,2 ± 9,8 % в XXI в. ($p < 0,002$), но у 8 (9,2 %) пациентов, т. е. у каждого десятого, регистрировалось низкое содержание лейкоцитов в крови при поступлении в стационар, вплоть до лейкопении. Выраженные изменения были со стороны нейтрофилов (85,1 ± 4,2 % пациентов) без различий в XX и XXI вв.

Содержание лимфоцитов было снижено у 80,4 ± 4,7 % пациентов. Изменений в содержании эозинофилов моноцитов в периферической крови у пациентов с нейроинфекциями гемофильной этиологии не было. Содержание тромбоцитов было в пределах нормальных показателей (74,2 ± 6,2 %) и лишь у каждого четвертого их содержание было снижено. СОЭ было увеличено у 80,9 ± 4,6 % пациентов.

Таким образом, у пациентов с нейроинфекциями гемофильной этиологии выявляются разнонаправленные изменения со стороны общего анализа крови. При этом клиницистам в каждом конкретном случае нужно обращать внимание на выраженность нейтрофиллеза (85 ± 4,2 %) с увеличением палочкоядерных клеток свыше 15 % (67,8 ± 6,1 %), повышением СОЭ у 80,9 ± 4,6 %, лимфопении у (80,4 ± 4,7 %) и лейкоцитоза у 66,7 ± 6,2 %.

Люмбальная пункция пациентам с менингитами гемофильной этиологии выполнялась преимущественно в первые 2 ч после поступления в стационар (таблица 5).

Таблица 5 — Сроки проведения люмбальной пункции

Срок	XX в.	XXI в.	Всего
В первые 2 ч	19 (46,3 ± 11,8 %)	34 (73,9 ± 7,5 %)	53 (60,9 ± 6,7 %)
До 12 ч	8 (19,5 %)	9 (19,6 %)	17 (19,6 ± 9,9 %)
До 24 ч	8 (19,5 %)	3 (6,5 %)	11 (12,6 ± 10,5 %)
После 24 ч	6 (14,7 %)	—	6 (6,9 %)
Итого	41 пациент	46	87

В соответствии с полученными данными, в XXI в. не было пациентов, которым проводили люмбальную пункцию после суток от момента госпитализации и лечения. Следовательно, в XXI в. диагностика менингитов в стационарах улучшилась, так как в течение первых двух часов от момента госпитализации пунктировано 73,9 ± 7,5 % пациентов по сравнению с 46,3 ± 11,8 % в XX в. ($p < 0,05$).

Таблица 6 — Изменения со стороны ликвора при гемофильных нейроинфекциях

Изменения								
Цитоз (10 ⁶ /л)			Содержание белка (г/л)			Содержание глюкозы (ммоль/л)		
Интервал	n	%	Интервал	n	%	Интервал	n	%
10–1000	9	10,4	<0,46	9	10,8	<2,5	43	57,3 ± 7,5
1000–5000	44	51,2 ± 7,5	0,46–1,0	35	42,2 ± 8,3	2,5 ± 3,5	22	29,3 ± 9,9
>5 · 10 ³	33	38,4 ± 8,5	>1,0	39	43,0 ± 8,0	>3,5	10	13,4 ± 11,3
Итого	86	100 %	Итого	83		Итого	75	

Как можно отметить из полученных данных, при нейроинфекциях гемофильной этиологии у 89,6 ± 9,5 % цитоз превышал 1000 клеток в 1 мкл и был представлен сегментоядерными нейтрофилами (таблица 6).

Уровень белка в ликворе был также повышен практически у всех пациентов (85,2 ± 3,6 %). Содержание глюкозы было снижено у половины обследованных (57,3 ± 7,5 %) и лишь у 29,3 ± 9,9 % было в пределах нормы.

Таким образом, изменения со стороны ликвора соответствовали данным при гнойных менингитах другой этиологии и не представлялось возможным предполагать этиологию гнойного менингита.



В связи с отсутствием опорных клинических и лабораторных данных за этиологию гнойного менингита и преобладанием менингококка в этиологической структуре гнойных менингитов в г. Минске использовалась программа диагностики гнойных менингитов менингококковой этиологии.

Комплексное обследование пациентов включало посевы ликвора и крови на питательную среду для выделения менингококка, а с 2007 г. и гемофильной палочки, бактериоскопическое исследование «толстой» капли крови и ликвора с окраской по Граму для обнаружения микрофлоры и посев слизи из носоглотки на менингококк, а также реакция латекс-агглютинации с ликвором для экспресс-диагностики менингококка, пневмококка и гемофильной палочки и метод ПЦР для выявления геномов указанных выше возбудителей.

Таблица 7 — Результаты микробиологического обследования пациентов с гнойными менингитами гемофильной этиологии

Метод	Среда обследования					
	Ликвор			Кровь		
	Количество обследований	+	%	Количество обследований	+	%
Бактериологический	88	84	95,4 ± 2,2	60	42	70,0 ± 5,9
Бактериоскопический	78	67	85,9 ± 3,9	55	24	43,6 ± 6,7

Примечание. «+» — положительный результат.

Как можно отметить из полученных данных, самый высокий процент выделения *Haemophilus influenzae* наблюдался при посеве ликвора на среду для выделения менингококка. Внедрение метода ПЦР и латексагглютинации расширили возможности диагностики нейроинфекций гемофильной этиологии. У 70 % обследованных пациентов возбудитель выделялся и из крови, что было достоверно реже, чем при исследовании ликвора ($p < 0,001$).

Бактериоскопическое исследование ликвора и крови позволило в первые часы заподозрить гемофильную этиологию нейроинфекции. Во всех случаях обнаружения возбудителя они описывались как полиморфные, грамотрицательные палочки.

Гемофильные палочки в крови бактериоскопически и бактериологически обнаруживались одновременно только у 16 (28,8 %) из 60 пациентов, у которых бактериологически была выделена гемофильная палочка.

При посеве ликвора на менингококк и/или стерильность удается подтвердить и этиологию гемофильной нейроинфекции. Необходимо использовать комплексную программу обследования пациентов при подозрении на нейроинфекцию. Перспективно внедрение современных методов, а именно: ПЦР, латекс-агглютинации и др. Однако до настоящего времени бактериологический метод является «золотым» стандартом для практической работы, так как позволяет определять чувствительность гемофильной палочки к антибиотикам для коррекции этиотропного лечения.

Выбор антибиотика для стартового этиотропного лечения гнойных нейроинфекций является сложной проблемой, из-за отсутствия клинических и лабораторных данных различий при менингитах различной этиологии;

При оценке эффективности лечения учитывали количество пациентов с заменой антибиотика и антибиотиком окончания лечения (таблица 8).

Таблица 8 — Эффективность терапии антибиотиками нейроинфекций гемофильной этиологии в XX в.

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Количество пациентов с заменой антибиотика	Процент	Антибиотик окончания лечения
Пенициллин	35	32	91,4	—
Левомецетин	2	1	—	19 (48,7 %)
Торцефаксин	1	1	—	—
Роцефин	1	1	—	4
Цефазолин	—	—	—	3

Окончание табл. 8

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Количество пациентов с заменой антибиотика	Процент	Антибиотик окончания лечения
Цефотаксим	—	—	—	2
Нетромицин	—	—	—	2
Ампициллин	—	—	—	2
Медоцеф	—	—	—	1
Ампиокс	—	—	—	1
Амикацин	—	—	—	1
<i>n</i>	39	35		35

Можно отметить, что из полученных данных в XX в. стартовым антибиотиком был пенициллин у 35 (89,1 %) пациентов, у двух — левомицетин, по одному пациенту с назначением торцефаксима и роцефина и у двух пациентов было комбинированное лечение двумя антибиотиками.

В XX в. стартовое лечение пенициллином у 91,4 % пациентов не дало эффекта и приходилось использовать другие антибиотики у 35 из 39 пациентов. В 19 случаях из 39 (48,7 %) был левомицетин-сукцинат, который вводился парентерально и которым заканчивали лечение, 9 (23,1 %) пациентам лечение заканчивали цефалоспорины III поколения.

Так, 15 пациентам для долечивания назначали 3 антибиотика и 4 пациентам — свыше трех антибактериальных препаратов. Наиболее часто получали эффект от левомицетина-сукцината, который редко использовали для стартового лечения. Это связано с тем, что ведущей этиологической причиной гнойных менингитов в XX в. был менингококк. Так, за эти годы нейроинфекцией менингококковой этиологии в г. Минске переболело 1328 детей, а пациентов с менингитами гемофильной этиологии были всего 41. Естественно, что при поступлении пациентов с клиникой гнойного менингита, прежде всего предполагали о менингококковой этиологии заболевания, и по стандартам лечения в те годы использовали пенициллин. Однако монотерапия пенициллином дала эффект лишь у трех (8,6 %) пациентов. У многих пациентов при лечении пенициллином на 4–5-й день лечения наблюдался подъем температуры до фебрильных цифр, что косвенно указывало на отсутствие эффекта от лечения пенициллином и возникал вопрос о замене лечения, тем более, что состояние пациентов не улучшалось, а высокая температура сохранялась неделями. Так, лихорадка до 3 дней была у 10 (25 %) пациентов, до 7 суток у 6 (15 %), от 7 до 14 дней — у 11 (27,5 %) и свыше двух недель — у 13 (32,5 %).

В XXI в., в связи с ростом летальности от инвазивных форм пневмококковой инфекции до 20 % и снижением эффективности пенициллина при лечении менингококковой инфекции и данных определения чувствительности к антибиотикам, было решено перейти на стартовое лечение гнойных менингитов цефалоспорины III поколения. Как видно из полученных данных, в XXI в. не использовался пенициллин для лечения гнойных менингитов гемофильной этиологии.

В таблице 9 приведены стартовые антибиотики, которые назначались в XXI в. и их эффективность.

Таблица 9 — Стартовая терапия гемофильных нейроинфекций в XXI в.

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Замена антибактериальной терапии (<i>n</i>)	Процент замены	Препарат окончания лечения (<i>n</i>)
Роцефин	28	15	53,6	3
Клафоран	14	8	53,8	—
Максипим	2	1	—	—
Всего	44	24	54,5	—
Левомицетин-сукцинат	—	—	—	5
Меронем	—	—	—	4
Тивомер	—	—	—	2
Ванкомицин	—	—	—	2
Амикацин	—	—	—	1



Окончание табл. 9

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Замена антибактериальной терапии (n)	Процент замены	Препарат окончания лечения (п)
Тиенам	—	—	—	1
Цефалоспорины	—	—	—	2
Всего	—	—	—	20

Примечание. В разработку не брались трое пациентов, которым назначали два антибиотика с момента госпитализации и два пациента, которые были переведены в другой стационар во 2-й день болезни.

В XXI в. основными антибиотиками стартового лечения были цефалоспорины III поколения: цефтриаксон (роцефин — 18 пациентов и отечественный препарат цефтриаксон — 10 пациентов), клафоран (14 пациентов), максипим (2 пациента). Как можно отметить из полученных данных, практически у половины пациентов наблюдался эффект от монотерапии цефалоспорином III поколения. При анализе антибиотиков, которыми заканчивали лечение, установлено, что 5 пациентам назначали левомицетин-сукцинат, 4 — меронем, 3 — роцефин (цефтриаксон или амикацин, двум — ванкомицин или тивомер и одному — тиенам и фортум.

Нами дискодиффузионным методом проанализировано состояние чувствительности гемофильной палочки к антибиотикам, циркулировавшей среди пациентов с гемофильной нейроинфекцией в XXI в. (таблица 10).

В XXI в. использовался более широкий спектр антибиотиков, появившихся на белорусском рынке в это время, в частности цефалоспорины, но применялись и антибиотики, использовавшиеся в XX в.

Таблица 10 — Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae* в XXI в., вызывавших нейроинфекции

Антибиотик	Всего культур	Чувствительных		Устойчивых	
		n	%	n	%
Ампициллин	33	26	78,8	7	21,2
Амикацин	31	23	74,2	8	25,8
Бензилпенициллин	26	16	61,5	10	38,5
Ванкомицин	25	11	44,0	14	56,0
Карбенициллин	28	24	85,7	4	14,3
Левомецетин	38	36	94,7	2	5,3
Меронем	19	18	94,7	1	5,3
Импипенем	27	24	88,8	3	11,2
Нетилмицин	26	26	100	—	—
Офлоксацин	32	32	100	—	—
Тобрамицин	24	23	95,8	1	4,2
Цефуросим	31	26	83,9	5	16,1
Цефепим	16	14	87,5	2	12,5
Цефотаксим	23	19	82,6	4	17,4
Цефтазидим	26	22	84,6	4	15,4
Цефтриаксон	25	21	84,0	4	16,0
Ципрофлоксацин	29	29	100	—	—

Таким образом, в XXI в. 100%-я чувствительность выявлена к нетромицину, офлоксацину и ципрофлоксацину. Последние два антибиотика могут использоваться только в исключительных случаях, когда предполагаемый эффект от их применения теоретически может превышать клинический эффект над побочным действием.

Выявлена высокая чувствительность к левомицетину и меронему, которые, возможно, необходимо будет внести в обновленные стандарты и протоколы в ближайшее время. Устойчивость к цефалоспорином колеблется от 12,5 до 17,4 %, т. е. появляются резистентные штаммы *Haemophilus influ-*



enzae и при использовании этих антибиотиков можно потерять драгоценное время в лечении пациентов.

Следовательно, стартовое назначение антибиотиков зависит от предполагаемой этиологии и чувствительности выделяемых возбудителей к антибиотикам.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. В г. Минске заболеваемость гнойными менингитами гемофильной этиологии начала регистрироваться с 1969 г. с пиком заболеваемости в 2000–2009 гг.
2. Заболевания гемофильными нейроинфекциями встречается преимущественно у детей до 5 лет (90 %), но чаще всего в возрасте от года до 2 лет ($33,7 \pm 8,6$ %).
3. По клиническим данным не представляется возможным предположить гемофильную этиологию нейроинфекции.
4. Изменения со стороны общего анализа крови и ликвора характеризуются изменениями, наблюдаемыми и при гнойных нейроинфекциях другой этиологии.
5. Для бактериологической диагностики гнойных менингитов необходимо производить не только исследование ликвора, но и крови, так как у 70 % пациентов из крови была выделена гемофильная палочка.
6. Антибиотиками для лечения пациентов с инвазивными формами гемофильной инфекции должны быть цефалоспорины III поколения.

Литература

1. Горбунов, С. Г. Роль *Haemophilus influenzae* в инфекционной патологии у детей / С. Г. Горбунов, А. В. Горелов // Рос. педиатрический журнал. — 2002. — № 2. — С. 28–31.
2. Острая пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* и осложненная плевритом / А. А. Астапов [и др.] // Здоровоохранение. — 2003. — № 3. — С. 53–54.
3. Клиника, диагностика и лечение Hib-менингита у детей / Ю. Я. Венгеров [и др.] // Инф. болезни. — 2007. — № 4. — С. 32–36.
4. Hib-инфекция и ее актуальность для здравоохранения Российской Федерации // А. В. Спирихина [и др.] / Инф. болезни. — 2005. — Т. 1. — № 1. — С. 9–13.
5. Актуальные проблемы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами / Ю. Я. Венгеров [и др.] // Лечащий врач. — 2007. — № 9. — С. 31–36.
6. Wenger, G. *Haemophilus influenzae* b (Hib) assesment of the disefse burden-stafies in progress / WHO/EURO document/ SMOS 01 01 02/9. — 20 October, 1998.
7. Климкович, М. И. Клинико-диагностическое значение показателей периферической крови у детей: учеб.-метод. пособие / М. И. Климкович, Т. И. Козарезова. — Минск, 2008. — 28 с.

Neuroinfections caused by Invasive *Haemophilus influenzae* type b in children

Astapov A. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the incidence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) infection in the late XX and early XXI centuries in Minsk with a description of the clinical features, effectiveness of different laboratory methods and initial treatment. CNS infections caused by Hib mostly occur in children under 5 years old (90 %) and have no clinical differences from other bacterial meningitis. It was found that from 1969 to 2014 there were 89 of such patients in Minsk with a peak incidence in 2000–2009.

Initial treatment of this infection with penicillin was effective only in 91.4 % of patients and required replacement of antibiotic. Antibiotic susceptibility of Hib was determined and therapy was replaced to 3rd generation cephalosporins, but in 54.5 % of patients to other antibiotics.

Keywords: *Haemophilus influenzae* type b infection, diagnostics, effectiveness of initial treatment, the 3rd generation cephalosporins for treatment of bacterial meningitis.

Поступила 24.06.2021



УДК 616.216.1-002-08-07:611.716.1

Одонтогенный верхнечелюстной синусит

Мехтиев Р. С.¹, Кабак С. Л.¹, Мельниченко Ю. М.¹, Саврасова Н. А.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Медицинский центр «ЛОДЭ», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. На долю одонтогенного верхнечелюстного синусита приходится от 10 до 40 % случаев гайморита, заболеваемость которым имеет устойчивую тенденцию к росту, в том числе в связи с развитием дентальной имплантации. В статье на конкретных клинических случаях проанализированы возможные причины хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита. Слизистая оболочка воспаляется в результате попадания инфекции в верхнечелюстную пазуху при перфорации ее дна и разрушении мембраны Шнайдера. Источником инфицирования может быть не только периапикальный воспалительный процесс, но также инородные тела, попавшие в синус при выполнении стоматологических операций. В тех случаях когда дренаж из пазухи не нарушен, клинические проявления одонтогенного синусита при наличии характерных рентгенологических изменений могут отсутствовать. В то же время препятствие оттоку через естественное соустье пазухи с полостью носа может осложнять течение одонтогенного синусита. В таких случаях для уточнения диагноза требуется проведение конусно-лучевой компьютерной томографии с зоной сканирования, достаточной для визуализации всего остиомеатального комплекса.

Ключевые слова: верхнечелюстная пазуха, одонтогенный синусит, конусно-лучевая компьютерная томография, дентальный имплантат, апикальный периодонтит.

Введение. Синуситы являются наиболее частыми заболеваниями околоносовых пазух. Острый или хронический верхнечелюстной синусит (гайморит) встречается, по данным спиральной или конусно-лучевой компьютерной томографии, у 2,94–19,04 % пациентов с патологией челюстно-лицевой области и ЛОР-органов [1].

На долю одонтогенного верхнечелюстного синусита приходится от 10 до 40 % случаев гайморита, заболеваемость которым имеет устойчивую тенденцию к росту, в частности, в связи с развитием дентальной имплантации [2]. Одонтогенный гайморит возникает в результате попадания инфекции в верхнечелюстную пазуху (ВЧП) при перфорации ее дна и разрушении мембраны Шнайдера. Источником инфицирования верхнечелюстной пазухи могут быть не только периапикальные воспалительные процессы, но и стоматологические процедуры (удаление зуба, эндодонтическое лечение, дентальная имплантация, операция синус-лифтинга и медикаментозный остеонекроз челюсти).

Так, F. Allevi с соавт. [3] по результатам проведенного систематического обзора научной литературы резюмировал, что диагноз «одонтогенный синусит» выставляется зачастую только на основании рентгенологических признаков при отсутствии клинических симптомов заболевания.

Цель работы — на конкретных клинических случаях анализ возможных причин хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита.

Материалы и методы. Изучены данные конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) пациентов на стоматологическом приеме. КЛКТ-исследования выполнялись на аппаратах Galileos GAX5 Sirona Dental Systems (Bensheim, Германия) и ProMax®3D Max (Planmeca Oy, Helsinki, Finland) и изучены в программах GALILEOS Viewer и Planmeca Romexis соответственно.

Оценивались данные КЛКТ пациентов с одонтогенным синуситом, связанным с распространением инфекции от зубов в результате некачественного эндодонтического лечения или присутствием дентальных имплантатов, перфорирующих нижнюю стенку верхнечелюстной пазухи.

Диагноз выставлялся на основании клинико-anamnestических и рентгенологических данных пациентов. Рентгенологическими признаками одонтогенного верхнечелюстного синусита является гиперплазия слизистой оболочки различной степени выраженности преимущественно в области нижней стенки пазухи в сочетании с воспалительными изменениями в области корней зубов и/или с



наличием инородных тел в слизистой оболочке или полости синуса. Кроме того, при остром процессе либо обострении хронического в полости синуса выявляется жидкое содержимое. Определялась глубина проникновения инородного тела относительно кортикальной пластинки нижней стенки пазухи.

Результаты и их обсуждение. Одной из основной причин одонтогенного синусита является распространение периапикальной инфекции через нижнюю стенку верхнечелюстной пазухи (рисунок 1). Пациентка М., 28 лет, обратилась с жалобами на наличие разрушенного зуба 2.6, неприятный запах из рта и периодические ноющие боли в области верхнечелюстной пазухи слева. На КЛКТ-сканах обнаружен очаг деструкции костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти в области верхушки мезиально-щечного корня зуба 1.6 диаметром 4,1 мм, что соответствует рентгенологической картине хронического апикального периодонтита. Все корневые каналы неравномерно запломбированы. Пломбировочный материал не визуализируется в верхушечной трети каналов. Нижняя костная стенка верхнечелюстной пазухи деформирована и истончена, на некотором протяжении плохо визуализируется. Толщина слизистой оболочки в области причинного зуба достигает 4 мм, на остальном протяжении не превышает 1 мм, что свидетельствует о локальном характере воспалительного процесса. В зоне сканирования видимых аномалий структур остиомеатального комплекса не обнаружено. Пациенту рекомендовано удаление зуба 1.6 с последующим восстановлением дефекта зубного ряда.

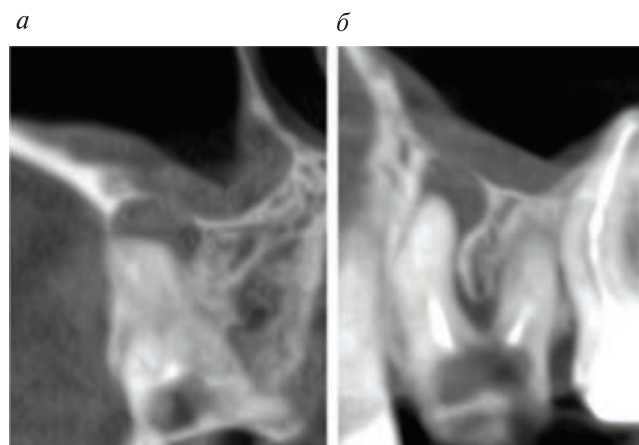


Рисунок 1 — КЛКТ, фронтальный (а) и сагиттальный (б) срезы (Хронический апикальный периодонтит 1.6. Хронический одонтогенный синусит верхнечелюстной пазухи справа.)

Еще одной причиной одонтогенного верхнечелюстного синусита может быть присутствие инородных тел внутри верхнечелюстной пазухи. Большинство описанных в литературе случаев связаны с ятрогенными осложнениями стоматологических манипуляций. Во время эндодонтического лечения зубов следует соблюдать осторожность во избежание проталкивания пломбировочного материала в полость синуса в связи с тесной анатомической близостью верхнечелюстной пазухи и корней верхних моляров и премоляров (в некоторых случаях и клыков). В некоторых случаях корни зубов непосредственно контактируют с мембраной Шнайдера (рисунок 2) [4].

Пациенту Р., 46 лет, было проведено КЛКТ-исследование в связи с планируемым ортопедическим лечением. С двух сторон в слизистой оболочке верхнече-

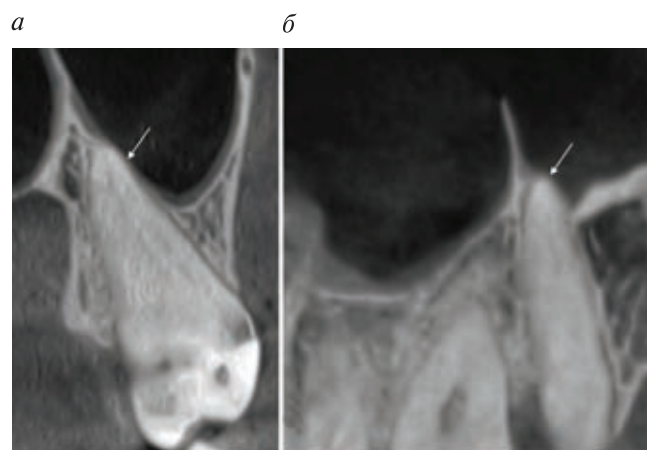


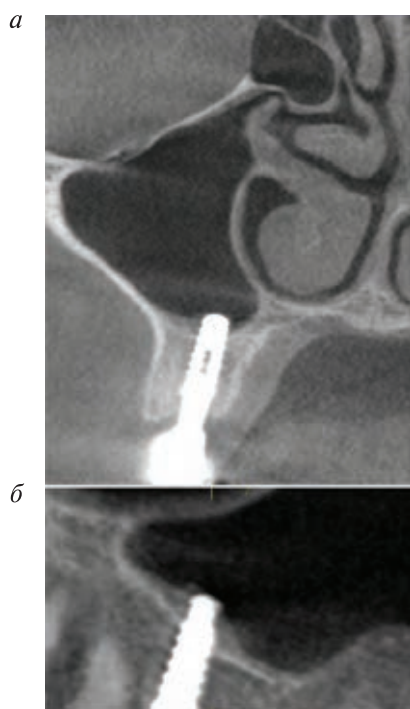
Рисунок 2 — КЛКТ, фронтальный (а) и сагиттальный (б) срезы (Небный корень зуба 2.7 в верхушечной трети контактирует с мембраной Шнайдера (→), кортикальная пластинка четко не дифференцируется на значительном протяжении.)

люстных пазух обнаружены инородные тела (рисунок 3). Они представляли собой пломбировочный материал, который во время эндодонтического лечения был выведен за верхушку небного корня 1.6, а также дистально-щечного корня и небного корней 2.6. Слизистая оболочка нижней стенки верхнечелюстной пазухи утолщена с двух сторон: до 11,4 мм справа и 7,7 мм слева. Рентгенологическая картина свидетельствует о локальном характере синусита.

Рекомендовано повторное эндодонтическое лечение зубов 1.6. и 2.6 с последующей консультацией челюстно-лицевого хирурга относительно способа удаления инородного материала из костной ткани верхней челюсти и полости ВЧП. Просвет естественного соустья ВЧП не визуализируется из-за ограниченной зоны исследования.



Рисунок 3 — КЛКТ, фронтальный (а) и сагиттальные (б, в) срезы (Хронический одонтогенный двусторонний синусит. Выведение пломбировочного материала за верхушку небного корня зуба 1.6 (б) и дистально-щечного корня зуба 2.6 (в).)



В качестве инородных тел верхнечелюстной пазухи следует также рассматривать верхушки имплантатов, прободающих нижнюю стенку синуса.

Примером длительного присутствия части зубного имплантата в верхнечелюстной пазухе без клинических и рентгенологических признаков хронического синусита является пациентка К., 30 лет. С правой стороны в проекции отсутствующего зуба 1.5 находится дентальный имплантат длиной 13 мм (рисунок 4). Его верхушка выступает в полость синуса на 3,26 мм и полностью окружена слизистой оболочкой. Установка имплантата произведена 8 лет назад, и он использовался в качестве опоры для одиночной циркониевой коронки. Просвет естественного соустья верхнечелюстной пазухи свободен, ее пневматизация не нарушена. Пациентка не предъявляла жалоб, характерных для верхнечелюстного синусита или периимплантита. Расшатывание ортопедической конструкции не наблюдалось.

Рисунок 4 — КЛКТ, фронтальный срез (а) и срез, направленный по касательной (б) (С правой стороны в проекции отсутствующего зуба 1.5 внутрикостный винтовой имплантат.)

При анализе данных КЛКТ следует обращать внимание на анатомические варианты структур остиомаентального комплекса и околоносовых пазух [5]. Нарушенный отток из верхнечелюстной пазухи при наличии одонтогенной причины синусита может осложнять его течение. В качестве примера на рисунке 5 демонстрируются данные КЛКТ пациентки З. (65 лет) с хроническим синуситом смешанного генеза. В данном случае причиной синусита является инфекция, вызванная длительным присутствием части зубного имплантата в верхнечелюстной пазухе. Несмотря на проходимость естественного соустья его дренажная функция нарушена за счет буллезной гиперплазии средней носовой раковины и увеличения объема мягких тканей.

Пациентка обратилась к врачу-стоматологу с жалобами на периодическую заложенность носа, храп и боли в области верхней челюсти слева, беспокоящие в течение четырех лет после того, как был установлен дентальный имплантат.

На КЛКТ выявлены рентгенологические признаки хронического гиперпластического синусита смешанного генеза — диффузная кистозно-полипозная гиперплазия слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи с небольшим количеством густой жидкости. Просвет ее естественного соустья сужен в результате гиперплазии слизистой оболочки, но проходим. Выявлена многокамерная, сильно пневматизированная средняя раковина на стороне поражения, которая может затруднять отток содержимого пазухи в полость носа. С левой стороны в проекции отсутствующего зуба 2.5 выявлено наличие дентального имплантата длиной 12 мм (рисунок 5). Он был установлен 4 года назад и использовался в качестве опоры для мостовидного протеза на винтовой фиксации. Верхушка имплантата выступает в полость синуса на 3,53 мм.

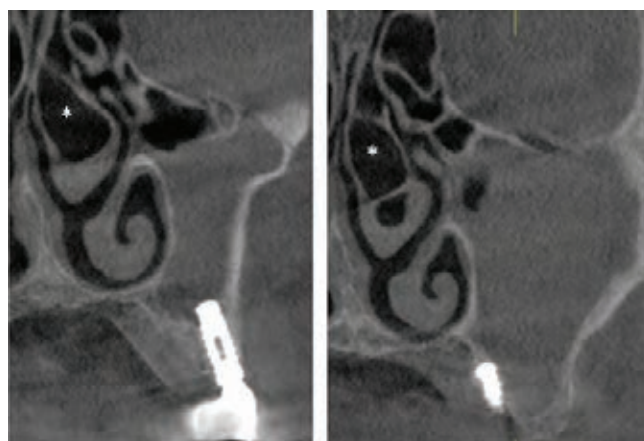


Рисунок 5 — КЛКТ, фронтальные срезы (Обострение хронического гиперпластического синусита смешанного генеза слева. Внутрикостный дентальный имплантат в проекции отсутствующего зуба 2.5. * Буллезная гиперплазия левой средней носовой раковины.)

Пациентке рекомендована консультация стоматолога-хирурга и ЛОР-врача относительно возможности сохранения дентального имплантата и тактики лечения синусита.

Основным фактором, определяющим возможность развития одонтогенного синусита и дезинтеграции имплантата, является сохранение целостности мембраны Шнайдера. Микроскопически она включает многоядный столбчатый реснитчатый эпителий, сильно васкуляризованную собственную пластинку слизистой оболочки и надкостницу. Так, S. Kim с соавт. [6] доказал, что мезенхимные стволовые клетки в составе мембраны Шнайдера обладают способностью к дифференцировке в остеобласты и, следовательно, к новообразованию костной ткани. В норме толщина мембраны Шнайдера составляет около 1 мм. Однако в повседневной клинической практике утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи является частой рентгенологической находкой у бессимптомных пациентов, поэтому в настоящее время принято считать утолщение мембраны Шнайдера патологическим, если оно превышает 4 мм [7]. При установке дентальных имплантатов на верхней челюсти в проекции ВЧП может произойти перфорация ее нижней стенки.

Данные литературы относительно «безопасной» глубины погружения верхушки имплантата в полость синуса достаточно противоречивы. Так, R. Tabrizi с соавт. [8] считает, что в случае проникновения имплантата на глубину не более 2 мм его верхушка покрывается мембраной Шнайдера, остеогенные клетки которой обеспечивают образование костной ткани. При проникновении имплантата

в полость пазухи более чем на 2 мм не происходит спонтанного заживления мембраны над его верхушкой, что ведет к обнажению ее поверхности. Это может быть причиной дезинтеграции имплантата или/и приводить к развитию верхнечелюстного синусита. Результаты систематического обзора и метаанализа научной литературы, проведенного G. Ragucci с соавт. [9], показал отсутствие статистически значимых различий долгосрочного сохранения дентальных имплантатов относительно глубины, на которую они проникают в полость синуса — менее или более 4 мм.

Заключение. Представленные в статье данные в определенной степени подтверждают точку зрения о том, что в боковых участках верхней челюсти допускается проникновение верхушки имплантата в полость верхнечелюстной пазухи, хотя G. Ragucci с соавт. [9] не рекомендует делать это преднамеренно. Вместе с тем развитию хронического верхнечелюстного синусита после установки дентального имплантата с повреждением нижней стенки пазухи способствует нарушение мукоцилиарного клиренса, как следствие индивидуальных особенностей строения остиомеатального комплекса. Для выявления этих особенностей на этапе планирования дентальной имплантации целесообразно проводить конусно-лучевую компьютерную томографию всей челюстно-лицевой области с большой зоной сканирования.

Литература

1. Evaluation of the Prevalence of Maxillary Sinuses Abnormalities through Spiral Computed Tomography (CT) / J. P. Drumond [et al.] // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2017. — Vol. 21, № 2. — P. 126–133. DOI: 10.1055/s-0036-1593834.
2. Patel, N. A. Odontogenic sinusitis: an ancient but under-appreciated cause of maxillary sinusitis / N. A. Patel, B. J. Ferguson // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2012. — № 20. — P. 24–28.
3. Diagnostic criteria for odontogenic sinusitis: a systematic review. / F. Allevi [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* — 2020. — Mode of access: <https://doi.org/10.1177/1945892420976766>. — Date of access: 15.06.2021.
4. Foreign body of endodontic origin in the maxillary sinus / M. Tanasiewicz [et al.] // *J. Dent. Sci.* — 2017. — Vol. 212, № 3. — P. 296–300.
5. Aperture width of the osteomeatal complex as a predictor of successful treatment of odontogenic maxillary sinusitis / N. Tomomatsu [et al.] // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 2014. — Vol. 43, № 11. — P. 1386–1390.
6. Alveolar bone regeneration by transplantation of periodontal ligament stem cells and bone marrow stem cells in a canine peri-implant defect model: a pilot study / S. H. Kim [et al.] // *J. Periodontol.* — 2009. — Vol. 80, № 11. — P. 1815–1853. DOI: 10.1902/jop.2009.090249.
7. Cakur, B. Relationship among Schneiderian membrane, Underwood's septa, and the maxillary sinus inferior border / B. Cakur, M. A. Sümbüllü, D. Durna // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* — 2013. — Vol. 15, № 1. — P. 83–87. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2011.00336.x.
8. Effects of exposing dental implant to the maxillary sinus cavity / R. J. Tabrizi [et al.] // *Craniofac. Surg.* — 2012. — № 23. — P. 767–769.
9. Influence of exposing dental implants into the sinus cavity on survival and complications rate: a systematic review / G. M. Ragucci [et al.] // *Int. J. Impl. Dent.* — 2019. — Vol. 5, № 1. — P. 1–9.

Odontogenic maxillary sinusitis

Mekhtiev R. S.¹, Kabak S. L.¹, Melnichenko Y. M.¹, Savrasova N. A.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Medical Center «LODE», Minsk, Republic of Belarus

The incidence of odontogenic sinusitis is 10–40 % of all sinusitis cases and appears to be increasing due to rising rates of dental implantation. The article analyzes the possible causes of chronic odontogenic maxillary sinusitis on particular clinical cases. The mucous membrane of maxillary sinus becomes inflamed as a result of injury of alveolar bone and damage of Schneiderian membrane. The potential etiology of odontogenic sinusitis maybe not only periapical inflammatory process, but also foreign bodies trapped in the sinus during dental



surgery. The clinical manifestations of odontogenic sinusitis may be absent in the presence of characteristic radiological changes in cases where the drainage from the sinus is not impaired. At the same time, obstruction of the drainage channel of the maxillary sinus can complicate the course of odontogenic sinusitis. In such cases a cone-beam computed tomography with large field of view sufficient to visualize the entire ostiomeatal complex is required to clarify the diagnosis.

Keywords: maxillary sinus, odontogenic sinusitis, cone beam computed tomography, dental implant, apical periodontitis.

Поступила 24.06.2021

УДК 616.61-002-036.66:616.5-002.525.2

Определение иммунологически активных молекул в моче для прогнозирования течения волчаночного нефрита

Чиж К. А., Рябцева Т. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Статья посвящена поиску биологических маркеров для ранней диагностики и прогнозирования течения волчаночного нефрита у пациентов с системной красной волчанкой. С помощью современных методов молекулярной иммунологии и статистического анализа авторы статьи исследовали информативность определения в моче пациентов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-2, TGF β , C4, C3, C1q. По результатам выполненной работы установлено, что молекулы C4, C1q, ИЛ-13 и ИЛ-6 могут быть рекомендованы для определения в моче пациентов с системной красной волчанкой в качестве биомаркеров для прогнозирования развития и течения волчаночного нефрита.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, биомаркеры, компоненты системы комплемента, интерлейкины.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) относится к группе системных заболеваний соединительной ткани со сложным патогенезом с гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител и поражением многих органов и систем организма. В патогенезе заболевания принимают участие разнообразные механизмы, в частности отсутствие способности к удалению апоптозных телец, гиперактивность аутореактивных В- и Т-лимфоцитов, аномальное воздействие аутоантигенов и повышенные уровни цитокинов, стимулирующих В-лимфоциты. Поражение почек в виде вторичного гломерулонефрита, известного под названием «волчаночный нефрит» (ВН), встречается у 30–60 % взрослых пациентов и почти у 70 % детей с СКВ. Следовательно, почки представляют собой один из основных органов-мишеней при волчанке, поражение которых приводит к более тяжелому течению заболевания и увеличению летальности у этих пациентов [1].

Несмотря на имеющиеся руководства по лечению ВН и разработанные терапевтические схемы с применением иммуносупрессивных лекарственных средств, у 10–20 % пациентов с СКВ в течение 5 лет после установления диагноза развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, а при наличии ВН III–V морфологических типов у 40 % пациентов отмечается прогрессирование хронической болезни почек (ХБП).

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики ВН, его классификации и определения степени активности и/или хронизации считается проведение прижизненной пункционной биопсии почек. Результатами, полученными при проведении нефробиопсии, часто руководствуются при выборе определенных терапевтических схем с использованием иммуносупрессивных лекарственных средств. Однако существующая морфологическая классификация ВН является трудно воспроизводимой, что вызывает сомнения относительно ее повседневного клинического применения [2]. По-

мимо этого, текущая классификация не учитывает ряд важных гистологических параметров: наличие тромботической микроангиопатии, сосудистые поражения, волчаночную васкулопатию, подоцитопатию, некоторые признаки повреждения тубулоинтерстициального компонента, оказывающих существенное влияние на принятие решения об использовании различных терапевтических подходов и связанных с худшим прогнозом ВН. Более того, результаты нефробиопсии не позволяют предсказать ответ того или иного пациента на проводимую иммуносупрессивную терапию, а сама процедура является достаточно дорогостоящей и рискованной, имеющей сложности при длительном мониторинге за течением ВН, поскольку требует ее повторных проведенных в динамике.

С учетом изложенных проблем в последние десятилетия проводится постоянный поиск так называемых биологических маркеров, изучаемых в сыворотке крови и моче пациентов с ВН, с целью уточнения характера течения патологических процессов в почечной ткани, выбора адекватного лечения и оценки его эффективности, а также возможного предсказания осложнений и исходов. При ВН детально исследованы традиционные маркеры активности заболевания (как со стороны почек, так и в целом СКВ). Эти параметры хорошо известны: протеинурия, соотношение белок/креатинин в разовой порции мочи, суточная протеинурия, клиренс креатинина, уровни антител к двухцепочечной ДНК и компоненты комплемента в сыворотке крови. Однако эти биомаркеры оказались недостаточно точными для прогнозирования рецидива, точного мониторинга ответа на проводимое лечение или определения степени активности заболевания и хронического повреждения. Вместе с тем исследованные в последние годы некоторые «нетрадиционные» биомаркеры показали корреляционную связь с имеющимися гистологическими изменениями при различных классах ВН. В этой связи продолжают исследования новых потенциальных биомаркеров.

Биомаркер является биологическим, генетическим или химическим показателем, поддающимся объективному измерению и оценке в качестве индикатора нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство. Идеальный биомаркер ВН должен обладать следующими свойствами: 1) быть специфичным для поражения почек; 2) иметь хорошую корреляцию с активностью или повреждением почек; 3) быть полезным для серийного мониторинга; 4) превосходить стандартные клинические или лабораторные параметры; 5) обладать способностью оценивать тяжесть поражения почек; 6) быть экономичным; 7) простым и доступным при использовании в большинстве клинических лабораторий [3].

В отличие от других источников проб (сыворотка или ткань), получение мочи не является инвазивной процедурой, и ее можно легко собрать, что позволяет проводить последовательный отбор проб. В случае ВН моча физически находится близко к месту патологического очага, являясь подходящим образцом для исследования. У пациентов с СКВ изучались концентрации в моче ряда цитокинов, участвующих в адаптивных и врожденных иммунных ответах и потенциально играющих роль в патофизиологии ВН. В литературе описаны исследования по ФНО-подобному слабому индуктору апоптоза (TWEAK), интерлейкинам-6, -8, -17 (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17), хемоаттрактантному белку-1 моноцитов (MCP-1), регулятору активации, экспрессии и секреции нормальных Т-клеток (RANTES), липокалину, ассоциированному с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекуле адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM), молекуле межклеточной адгезии-1 (ICAM), молекуле-1 повреждения почки (КИМ-1), фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующему фактору роста-бета (TGF- β) и многим другим [4].

Волчаночный нефрит является одним из наиболее тяжелых осложнений системной красной волчанки — аутоиммунного ревматического заболевания, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления. Установлено, что формирование циркулирующих иммунных комплексов, которые откладываются на базальных мембранах почек, вызывают их повреждение и воспаление, что приводит к продукции ими медиаторов воспаления, обеспечивающих миграцию лейкоцитов и моноцитов в область повреждения и формированию воспалительного инфильтрата.

Для ранней диагностики развития аутоиммунного процесса в почках и возможности предсказания развития обострения необходимо исследовать информативность определения различных иммунологических показателей в моче пациентов с СКВ.

Цель работы — исследование целесообразности и информативности определения иммунологических маркеров (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-2, TGF β , C4, C3, C1q) методом иммуноферментного анализа в моче пациентов с СКВ для прогнозирования развития и клинического течения ВН.



Материалы и методы. В исследование включено 22 пациента с системной красной волчанкой с морфологически верифицированным волчаночным нефритом. Из них 3 мужчин и 19 женщин, средний возраст 31,7 года. В зависимости от результатов клинических, лабораторных и морфологических данных пациенты разделены на две группы, по 11 человек каждая, в зависимости от наличия или отсутствия обострения нефрита.

Обострение ВН диагностировали при условии:

- увеличения степени протеинурии свыше 0,5 г/сут при ее отсутствии в предыдущих анализах мочи и более 1,0 г/сут при исходном уровне протеинурии менее 0,5 г/сут, а также удвоения степени протеинурии при исходном уровне более 0,5 г/сут;
- появления изменений в мочевом осадке (эритроцитурия свыше 3 в поле зрения, лейкоцитурия свыше 5 в поле зрения, наличие цилиндрурии) или его существенном ухудшении (большое количество форменных элементов крови, появление цилиндрурии при ее отсутствии ранее); при этом исключаются другие причины изменений в анализах мочи (урологические заболевания, гинекологическая патология, лекарственная терапия, физиологические особенности и т. д.);
- нарушения (ухудшения) функционального состояния почек (повышение уровней сывороточного креатинина выше нормальных значений, снижение показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² либо повышение уровней креатинина сыворотки и снижения показателя СКФ на 30 % от исходного уровня).

Полная клиническая ремиссия ВН достигалась:

- при протеинурии менее 0,5 г/сут;
- стабильном или снизившемся до нормальных (или до исходных) значений уровне креатинина крови;
- отсутствии активного мочевого осадка.

К частичной ремиссии ВН относили случаи, сопровождающиеся:

- снижением исходной протеинурии более, чем на 50 %, но меньше 1,5 г/сут;
- стабильный или снизившийся уровень креатинина крови.

Расчетная СКФ определялась с помощью формулы СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula, 2009, 2012). В случае снижения СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м² использовали расчет клиренса креатинина по суточной моче (формула Реберга – Тареева).

Группы контроля и исследования не отличались по полу, возрасту и длительности заболевания. Длительность ВН в группе пациентов с ремиссией оказалась выше в 2,5 раза. У этих же пациентов почти в половине случаев фигурировал диагноз антифосфолипидного синдрома (АФС), который не отмечен ни у одного пациента с обострением ВН. В два раза чаще при ремиссии ВН отмечается синдром артериальной гипертензии. Не отмечено существенной разницы между группами в отношении морфологических классов ВН и гистологического индекса хронизации, стадий ХБП, показателя СКФ, биохимических параметров крови и клеточного состава в общем анализе крови, а также уровней иммуноглобулинов. Подробная клиничко-лабораторная характеристика групп пациентов с ВН приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиничко-лабораторная характеристика течения ВН у пациентов с СКВ

Признак		Группа «Обострение» n = 11 (100 %) Me (25–75 перцентилей)	Группа «Ремиссия» n = 11 (100 %) Me (25–75 перцентилей)
Пол	М	2 (18,2 %)	1 (9,1 %)
	Ж	9 (81,8 %)	10 (90,9 %)
Возраст (лет)		27,0 (25,5–35,5)	30,5 (28,3–36,8)
Длительность СКВ, годы		2,0 (0,3–7,0)	2,0 (0,1–6,5)
Длительность ВН, годы		2,0 (0,1–6,5)	5,0 (3,5–7,3)*
АФС, %		0	5 (45,4 %)*
Артериальная гипертензия, %		2 (18,2 %)	4 (36,4 %)*
Нефротический синдром, %		6 (54,6 %)	0*
Изолированный мочевои синдром, %		5 (45,4 %)	11 (100 %)*
Индекс Selena-SLEDAI		12,5 (10,0–13,5)	3,6 (2,0–4,25)*



Окончание табл. 1

Признак	Группа «Обострение» n = 11 (100 %) Me (25–75 перцентилей)	Группа «Ремиссия» n = 11 (100 %) Me (25–75 перцентилей)
Морфологический класс 3	6 (54,5 %)	6 (54,5 %)
Морфологический класс 4	5 (45,5 %)	4 (36,4 %)
Морфологический класс 5	0	1 (9,1 %)
ХБП, стадия 1, %	8 (72,7 %)	6 (54,5 %)
ХБП, стадия 2, %	2 (18,2 %)	3 (27,3 %)
ХБП, стадия 3, %	1 (9,1 %)	2 (18,2 %)
ИА, баллы	8,0 (6,0–10,0)	3,0 (2,3–3,0)*
ИХ, баллы	3,0 (1,0–5,0)	3,5 (1,25–5,0)
СКФ, мл/мин	109 (86–121)	100 (81–117)
Суточная протеинурия, г/сут	2,33 (0,72–2,54)	0,13 (0,04–0,30)*
Протеинурия, г/л	2,07 (1,08–2,65)	0,31 (0,00–0,48)*
Наличие гематурии, %	9 (81,8 %)	2 (18,2 %)*
Наличие лейкоцитурии, %	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)
Наличие цилиндрурии, %	6 (54,5 %)	0*
Лейкоциты крови, $\times 10^9$	6,18 (4,10–10,35)	6,77 (6,22–8,12)
Лимфоциты крови, %	24,0 (23,5–27,5)	21,0 (19,0–29,2)
Тромбоциты, $\times 10^6$	318,7 (205,3–329,0)	203,7 (144,5–287,3)
СОЭ, мм/час	19 (12–38)	4 (4–13)*
Гемоглобин, г/л	118,8 (110,7–128,1)	127,2 (120,9–136,7)
Креатинин крови, мкмоль/л	63,1 (60,4–81,25)	73,2 (54,6–94,5)
Мочевина крови, ммоль/л	4,9 (4,3–7,8)	5,7 (4,8–8,3)
Общий белок крови, г/л	61,3 (56,3–66,5)	63,0 (60,6–68,3)
Глюкоза крови, ммоль/л	4,8 (4,5–5,1)	4,5 (4,4–4,6)
Холестерин крови, ммоль/л	5,3 (4,8–6,8)	4,9 (4,6–6,1)
IgG, г/л	8,3 (5,8–11,9)	8,8 (7,9–10,7)
IgA, г/л	2,9 (2,2–3,2)	1,6 (1,5–2,0)
IgM, г/л	0,7 (0,7–0,9)	0,7 (0,5–0,8)
С3, мг/дл	61,0 (50,0–76,0)	94,5 (81,0–99,0)*
С4, мг/дл	11,3 (6,7–15,9)	21,1 (17,0–22,7)*
ANA, % положительных результатов	4 (36,4 %)	2 (18,2 %)*
Anti-dsDNA, % положительных результатов	5 (45,4 %)	4 (36,4 %)
Антитела к фосфолипидам, % положительных результатов	5 (45,4 %)	4 (36,4 %)

Примечание. АФС — антифосфолипидный синдром; ИА — индекс активности; ИХ — индекс хронизации; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; IgA — иммуноглобулин А; IgG — иммуноглобулин G; IgM — иммуноглобулин М; С3 и С4 — компоненты системы комплемента; ANA — антиядерные антитела; Anti-dsDNA — антитела к двухцепочечной ДНК.

* Статистически значимая разница между выборками с $p < 0,05$.

Вместе с тем в группе обострения ВН ожидаемо чаще отмечался нефротический синдром и остро-нефритический синдром, проявления гематурии и цилиндрурии, наблюдался более высокий уровень протеинурии, СОЭ, морфологического индекса активности, титров АНА и антител к двухцепочечной ДНК, а также более низкие концентрации С3 и С4 компонентов комплемента. Соответственно, в группе обострения отмечалась более высокая активность СКВ, что подтверждается более чем трехкратным превышением индекса Selena-SLEDAI.



Результаты и их обсуждение. Результаты исследований показали, что у пациентов с СКВ и признаками ВН (СКВ+ВН) во время обострений нефрита в моче обнаруживается статистически достоверное увеличение концентрации компонентов системы комплемента, концентрация С4 увеличивается в 1,3 раза, С1q — в 3,6 раза. Статистически значимых изменений в концентрации в моче С3 компонента комплемента обнаружено не было (таблица 2).

Таблица 2 — Концентрация компонентов системы комплемента в моче пациентов с СКВ с ВН

Компоненты системы комплемента	СКВ+ВН (обострение)	СКВ+ВН (ремиссия)
С4, мкг/мл	61,0 (50,9–63,6)*	48,3 (43,2–50,9)
С3, нг/мл	75,35 (61,40–120,01)	72,56 (23,12–162,68)
С1q, нг/мл	0,4575 (0,2070–0,6160)*	0,1260 (0,0900–0,1570)

* Статистически значимая разница между выборками с $p < 0,05$ (тест Манна – Уитни).

Классический путь комплемента активируют комплексы антиген-антитело (иммунные комплексы). Первым этапом является взаимодействие белка С1q с одним из доменов IgG или IgM. Далее происходит присоединение и активация С4 компонента, затем С2. Комплекс С4b2a связывает и расщепляет С3. Комплекс С4b2a3b связывает и расщепляет С5. Затем активируется процесс образования мембраноатакующего комплекса, что и приводит к разрушению клеток, на мембране которых запускается каскад системы комплемента.

Повышение концентрации компонентов комплемента классического пути активации в моче пациентов с ВН при обострении может свидетельствовать об участии системы комплемента в развитии ВН и являться маркером развития обострений и течения ВН. Данный факт подтверждает обнаруженная нами прямая корреляция ($r = 0,79$; $p < 0,05$) между концентрацией С4 в моче пациентов с ВН и коэффициентом Selena-SLEDAI (рисунок 1).

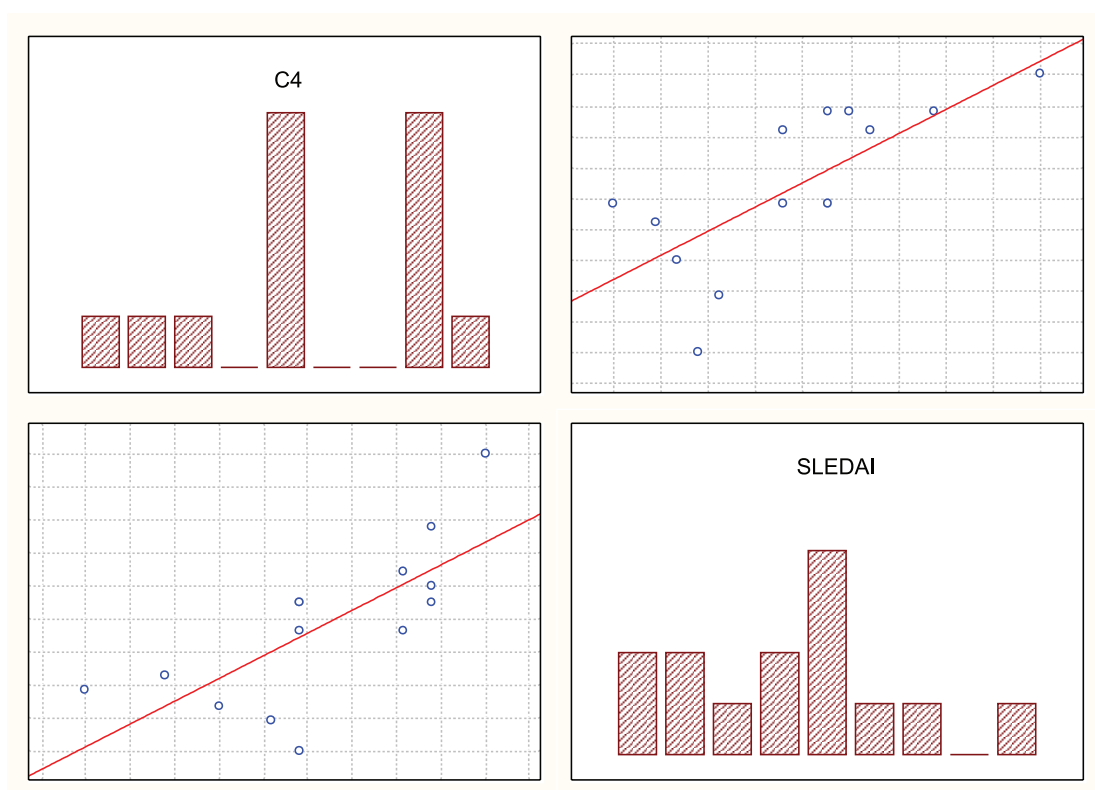


Рисунок 1 — Корреляционный анализ показателя Selena-SLEDAI с концентрацией компонента комплемента С4 в моче пациентов с ВН

Об участии белков системы комплемента в локальном аутоиммунном воспалении в почках при развитии ВН у пациентов с СКВ свидетельствует и тот факт, что концентрация к С1q в моче пациентов с СКВ с клиническими признаками ВН в 2,3 раза превышает концентрацию данной молекулы в моче пациентов без ВН (рисунок 2).

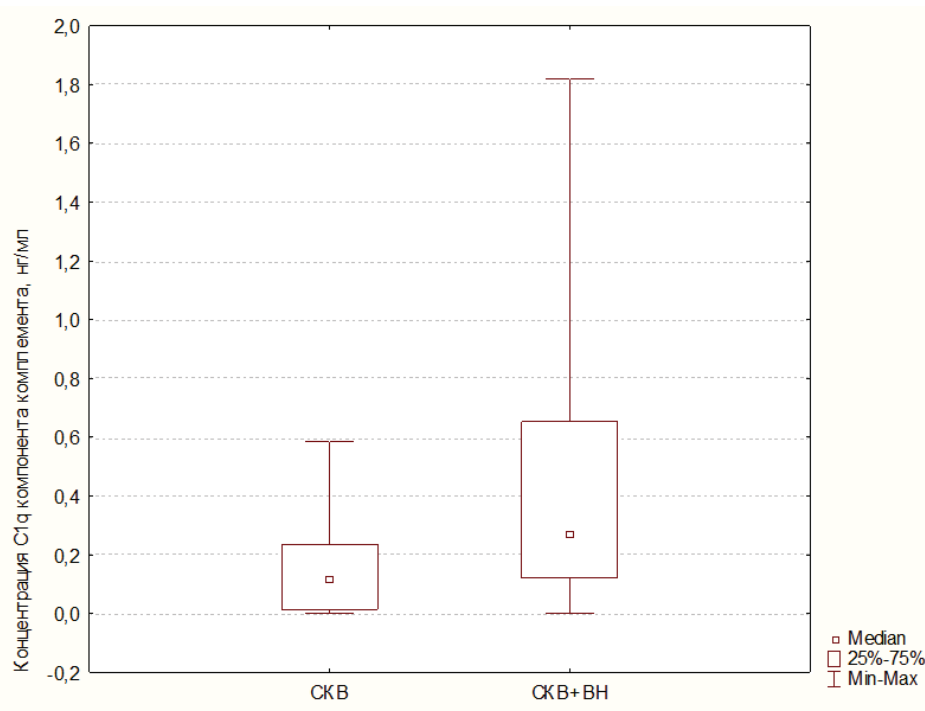


Рисунок 2 — Концентрация С1q в моче пациентов с СКВ

Определение концентрации цитокинов в моче показало статистически значимые разнонаправленные изменения в концентрации ИЛ-13 и ИЛ-6. При обострении у пациентов с СКВ+ВН концентрация ИЛ-13 снижалась в 2,5 раза, а концентрация ИЛ-6 увеличивалась в 4 раза. Статистически значимой разницы в концентрации других исследуемых цитокинов не выявлено (таблица 3).

Таблица 3 — Концентрация цитокинов в моче пациентов с СКВ + ВН, нг/мл

Цитокины	СКВ + ВН	
	Обострение	Ремиссия
ИЛ-6	41,13 (25,75–72,24)*	2,05 (0,00–10,20)
ИЛ-8	24,09 (15,96–42,13)	9,37 (7,85–124,37)
ИЛ-4	12,28 (3,00–18,97)	13,56 (12,12–21,21)
ИЛ-13	64,15 (54,20–98,45)*	161,50 (115,04–232,30)
ИЛ-2	10,76 (6,52–14,61)	9,26 (5,48–10,83)
TGF-β	14,60 (13,80–15,20)	15,20 (14,90–15,40)

* Статистически значимая разница между выборками с $p < 0,05$ (тест Манна – Уитни).

Таким образом, ИЛ-6 является одним из системных эндогенных цитокинов с широким набором как клеток-продуцентов, так и клеток-мишеней. Активированные моноциты, а также мезангиальные клетки и эпителиоциты почечных канальцев продуцируют ИЛ-6 и альфа-фактор некроза опухоли (ФНО-α). Эти цитокины могут увеличивать клеточную экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках клубочков. ИЛ-6 в исследованиях называют маркером развития патологии почек при СКВ. По данным научной литературы, у пациентов с люпус-нефритом отмечается повышение концентрации ИЛ-6 и рецептора к ИЛ-6 в плазме [5, 6]. В нашем исследовании была обнаружена прямая

($r = 0,56$), статистически значимая ($p < 0,05$) корреляция концентрации ИЛ-6 в моче пациентов с показателем Selena-SLEDAI.

Интерлейкин-13 оказывает действие на иммунные клетки, подобное действию близкородственного цитокина ИЛ-4. Предполагается, что ИЛ-13 является центральным медиатором физиологических изменений, вызванных аллергическим воспалением во многих тканях. В исследованиях *in vitro* показано, что ИЛ-13 индуцирует альтернативно активированные макрофаги M2, которые характеризуются экспрессией противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [7]. Участие ИЛ-13 в угнетении аутоиммунного воспаления в почках у пациентов с ВН подтверждается наличием обратной корреляции концентрации ИЛ-13 в моче ($r = -0,71$; $p < 0,05$) с показателем Selena-SLEDAI.

Заключение. Таким образом, иммунологически активные молекулы C4, C1q, ИЛ-13 и ИЛ-6 можно рекомендовать для определения в моче пациентов с СКВ+ВН в качестве биомаркеров для прогнозирования развития и течения волчаночного нефрита. Поскольку данные показатели коррелируют с активностью системной красной волчанки и признаками обострения волчаночного нефрита, их можно использовать в ранней диагностике почечных обострений, что в свою очередь позволит выбрать адекватные терапевтические схемы.

Литература

1. Davidson, A. What is damaging the kidney in lupus nephritis? / A. Davidson // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2016. — № 12. — P. 143–153.
2. Restrepo-Escobar, M. Systematic review of the literature on reproducibility of the interpretation of renal biopsy in lupus nephritis / M. Restrepo-Escobar, P. A. Granda-Carvajal, F. Jaimes // *Lupus.* — 2017. — Vol. 26. — P. 1502–1512.
3. Birmingham, D. J. Biomarkers of lupus nephritis histology and flare: deciphering the relevant amidst the noise / D. J. Birmingham, M. Merchant, S. S. Waikar // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2017. — Vol. 32. — P. i71–i79.
4. Urinary biomarkers in lupus nephritis / C. C. Aragon [et al.] // *J. of Translational Autoimmunity.* — 2020. — № 3. — P. 1–13.
5. The Role of Cytokine in the Lupus Nephritis / Y. Iwata [et al.] // *J. of Biomedicine and Biotechnology.* — 2011. DOI: 10.1155/2011/594809.
6. Jacob, N. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus / N. Jacob, W. Stohl, N. Stohl // *Arthritis Research & Therapy.* — 2011. — Vol. 13. — P. 228–238. DOI://arthritis-research.com/content/13/4/228.
7. Gordon, F. Immunity Review Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions / S. Gordon, F. O. Martinez, W. Dunn // *Immunity.* — 2010. — Vol. 32. — P. 523–604. DOI 10.1016/j.immuni.2010.05.007.

Immunologically active molecules in the urine for the prediction of lupus nephritis course

Chyzh K. A., Ryabtseva T. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted to the early diagnosis and prediction of the lupus nephritis course in patients with systemic lupus erythematosus. The main objective is to search the biological markers to predict the nephritis development. Using modern molecular immunology methods and statistical analysis, the authors investigate the informativeness of determining such immunological markers as IL-6, IL-8, IL-4, IL-13, IL-2, TGF- β , C4, C3, C1q. As a result, it was proved that the molecules C4, C1q, IL-13 and IL-6 can be recommended for determination in the urine of patients with systemic lupus erythematosus as biomarkers for predicting the development and lupus nephritis course.

Keywords: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, biomarkers, components of the complement system, interleukins.

Поступила 09.06.2021



УДК 618.5:[618:616.1/.8]

Особенности анамнеза, клинического течения беременности у рожениц со слабостью родовой деятельности в срочных родах

Тесакова М. Л.¹, Терехович М. А.^{1,2}, Чубанова А. О.²

¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Целью проведенного исследования явилось изучение особенностей акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, клинического течения беременности у рожениц со слабостью родовой деятельности в срочных родах. Произведен ретроспективный анализ 58 историй родов со слабостью родовой деятельности в сроке гестации 37–42 недели, произошедших в 2020 г. в УЗ «Клинический родильный дом Минской области». В результате исследования было установлено, что слабость родовой деятельности чаще осложняет первые роды и нет существенной роли возраста роженицы в возникновении слабости родовой деятельности. Наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологией у рожениц со слабостью родовой деятельности являются эндокринные заболевания. Риском развития слабости родовой деятельности являются инфекционные осложнения и анемия во время беременности. Вероятность развития слабости родовой деятельности, связанная с гинекологическим статусом, увеличивают заболевания шейки матки в анамнезе.

Ключевые слова: слабость родовой деятельности, эндокринные заболевания, инфекционные осложнения беременности, анемия, заболевания шейки матки.

Введение. Охрана здоровья матери и ребенка является важнейшей задачей государства и осуществляется всеми его структурами на всех уровнях. Завершающим этапом беременности являются роды, от правильности ведения которых во многом зависит как состояние матери, так и состояние новорожденного, в связи с чем из года в год разрабатываются и внедряются новые высокотехнологичные методы исследования для более высокоэффективного ведения беременности и родов.

Необходимое условие для физиологического течения родов — развитие регулярной родовой деятельности, соответствующей определенным параметрам. До сих пор проблема аномалии сократительной деятельности матки остается актуальной и не до конца решенной и по-прежнему является одной из основных причин возникновения осложнений в родах и послеродовом периоде как у женщин, так и у новорожденных. Одним из видов аномалий сократительной деятельности матки является слабость родовой деятельности.

Слабостью родовой деятельности называют состояние, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, в связи с чем сглаживание шейки матки, раскрытие шейечного канала и продвижение плода при его соответствии тазу происходят замедленными темпами [1–3]. Различают первичную и вторичную слабость родовой деятельности.

Первичная слабость родовой деятельности характеризуется короткими, редкими, слабыми, малоэффективными схватками с самого начала развития родовой деятельности, которые остаются таковыми в течение первого периода родов. Слабость родовой деятельности, при которой первоначальные схватки имеют нормальную частоту, силу и продолжительность и ослабевают со временем, называется вторичной слабостью родовой деятельности [4].

Согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 17 от 19 февраля 2018 г., диагноз «первичная слабость родовой деятельности» правомерен при скорости раскрытия шейки матки менее 1 см/ч в течение 2 ч до раскрытия



маточного зева 6 см, а диагноз «вторичная слабость родовой деятельности» устанавливается при скорости раскрытия шейки матки менее 1 см/ч в течение 2 ч после 6 см раскрытия маточного зева.

Частота встречаемости аномалий родовой деятельности, по данным литературы, чрезвычайно различна — от 9 до 33 % родов, а у первородящих — до 60 %. [1] Скорее всего это связано с тем, что нет единых достоверных критериев диагностики, с разнообразием клинических проявлений и сложностью дифференциальной диагностики. По мнению Е. А. Чернухи (1999), слабость родовой деятельности осложняет 5 % родов, а, по данным 2002 г., каждое третье кесарево сечение производят по поводу аномалий родовой деятельности.

Факторами риска развития слабости родовой деятельности являются: имеющиеся в анамнезе указания на слабость родовой деятельности у матери, родных сестер; патологические состояния матки — миома матки, аденомиоз, хронический эндометрит; перерастяжение матки за счет многоводия, многоплодия, крупного плода; поздний (30 лет и старше) или юный (младше 18 лет) возраст первородящей; наличие вегетативно-обменных нарушений (ожирение, гипофункция щитовидной железы и коры надпочечников, гипоталамический синдром); особенности расположения плаценты (дно, передняя стенка матки); структурная несостоятельность миометрия (аборты, кесарево сечение, большое количество родов — 4 и более); та или иная степень диспропорции размеров плода и таза роженицы (анатомически или клинически узкий таз); хроническая фетоплацентарная недостаточность; неудовлетворительное состояние плода [2, 3].

Каковы бы ни были причины, приводящие к слабости родовой деятельности, с практической точки зрения важно выделять клинические маркеры, позволяющие с высокой долей вероятности прогнозировать развитие гипотонической дисфункции миометрия.

Таким образом, актуальность изучения факторов риска развития слабости родовой деятельности позволит прогнозировать неблагоприятные исходы родов как для матери, так и для плода, снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Цель работы — изучение особенностей акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, клинического течения беременности у рожениц со слабостью родовой деятельности в срочных родах.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 58 рожениц со слабостью родовой деятельности в срочных родах (37–42 недели гестации), родоразрешенных в 2020 г. в УЗ «Клинический родильный дом Минской области».

Цель работы — изучение акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, течения беременности у рожениц со слабостью родовой деятельности в срочных родах.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistika 8 и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2010), с помощью анализатора долей (p %), медианы (Me). Общее межгрупповое различие качественных признаков для малых выборок определяли с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Группу исследования составили 58 рожениц со слабостью родовой деятельности в срочных родах, которых разделили на 2 подгруппы: 45 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и 13 рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности.

Возраст рожениц в группе исследования составил от 17 до 36 лет, средний возраст рожениц — 26,6 лет, средний возраст рожениц с первичной слабостью родовой деятельности — 28 лет, с вторичной слабостью родовой деятельности — 24,2 года ($p < 0,05$).

По паритету родов в группе исследования первородящие роженицы составили 44 случая (75,9 %), повторнородящие — 14 случаев (24,1 %). По паритету родов в группе рожениц с первичной слабостью родовой деятельности первородящие составили 34 женщины (75,6 %), повторнородящие — 11 женщин (24,4 %); с вторичной слабостью родовой деятельности первородящие составили 10 женщин (76,9 %), повторнородящие — 3 (23,1 %).

Средний возраст менархе в группе исследования составил 13 лет.

При анализе репродуктивного анамнеза не имеется статистически значимых различий между группой рожениц с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности. Медицинский аборт в анамнезе имели 3 роженицы с первичной слабостью родовой деятельности, что не встречалось у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$). Самопроизвольное прерывание беременности было у 6 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и у одной роженицы с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$). Неразвивающаяся беременность в анамнезе была у 4 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и не встречалась у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$). Внематочной беременностью закончилась предыдущая

беременность у одной роженицы с первичной слабостью родовой деятельности, что не встречалось у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$).

При изучении гинекологического анамнеза в группах рожениц с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности статистически значимых различий не получено. Структура гинекологической патологии представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Гинекологические заболевания у рожениц с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности в срочных родах

Патология	Роженицы с первичной слабостью родовой деятельности	Роженицы с вторичной слабостью родовой деятельности	Результаты межгруппового сравнения
Заболевания шейки матки	9	5	0,2677
Миома матки	3	1	1,0000
Кисты яичников	3	0	1,0000
Эндометриоз	0	1	0,2241
Хронический аднексит	0	0	0,0001
Патология эндометрия	2	0	1,0000

При изучении течения беременности выявлено, что угроза прерывания беременности в различные сроки встречалась у 13 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и 7 рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 0,1912$). Течение беременности осложнилось анемией у 21 роженицы с первичной слабостью родовой деятельности и 9 рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 0,2115$). Острые респираторные инфекции осложнили течение беременности у 21 роженицы с первичной слабостью родовой деятельности и у 4 рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 0,3578$). Кольпит имел место у 23 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и у 5 рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 0,5341$). Воспалительные заболевания мочевыделительной системы, осложнившие течение беременности, были диагностированы у 9 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и у двух рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$). Синдром задержки плода был диагностирован у одной роженицы с первичной слабостью родовой деятельности, что не встречалось у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$). Маловодие наблюдалось с одинаковой частотой у рожениц с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности и составило по одному случаю ($p = 0,4011$). Многоводие имело место у двух рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и не встречалось у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$). Течение беременности у 5 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и у одной роженицы с вторичной слабостью родовой деятельности осложнилось развитием гипертензивных расстройств, ассоциированных с беременностью ($p = 1,0$). Гестационный сахарный диабет имел место у 5 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и не встречался у рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 0,5773$).

Анатомически узкий таз встречался у 6 рожениц с первичной слабостью родовой деятельности и у двух рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности ($p = 1,0$).

При анализе соматических заболеваний было установлено, что наиболее часто встречающейся патологией у рожениц со слабостью родовой деятельности являлись заболевания эндокринной системы — 18 случаев (31 %), сердечно-сосудистой системы — 7 случаев (12 %), ЛОР-органов — 7 случаев (12 %). Структура соматической патологии в группах исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Соматическая патология у рожениц с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности в срочных родах

Патология	Роженицы с первичной слабостью родовой деятельности	Роженицы с вторичной слабостью родовой деятельности	Результаты межгруппового сравнения
Патология щитовидной железы	9	4	0,4599
Ожирение	4	1	1,0
Заболевания сердечно-сосудистой системы	5	2	0,6478
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3	0	1,0



Окончание табл. 2

Патология	Роженицы с первичной слабостью родовой деятельности	Роженицы с вторичной слабостью родовой деятельности	Результаты межгруппового сравнения
Заболевания мочевыделительной системы	3	2	0,3107
Заболевания ЛОР-органов	6	1	1,0
Заболевания костно-мышечной системы	2	0	1,0
Неврологические заболевания	3	0	1,0

Заключение. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- Слабость родовой деятельности чаще осложняет первые роды. Эта тенденция характерна как для первичной, так и для вторичной слабости родовой деятельности.
- Слабость родовой деятельности встречается в различной возрастной группе женщин. Не выявлено существенной роли возраста в возникновении слабости родовой деятельности.
- Наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологией у рожениц со слабостью родовой деятельности являются эндокринные заболевания.
- Риском развития слабости родовой деятельности являются инфекционные осложнения беременности: воспалительные процессы мочевыводящих путей, кольпиты, острые респираторные инфекции и анемия во время беременности.
- Вероятность развития слабости родовой деятельности, связанная с гинекологическим статусом, увеличивают заболевания шейки матки в анамнезе.
- При анализе акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, течения беременности у рожениц с первичной и вторичной слабостью родовой деятельности не имеется статистически значимых различий, что, вероятнее всего, свидетельствует об единых механизмах развития гипотонической дисфункции миометрия.

Таким образом, дальнейшее изучение причин развития слабости родовой деятельности, факторов, приводящих к ее возникновению, позволит своевременно разработать шкалу их оценки для минимизации неблагоприятных исходов и осложнений для матери и плода.

Литература

1. Подтетенев, А. Д. Регуляция родовой деятельности: учеб.-метод. пособие / А. Д. Подтетенев, Т. В. Братчикова, Г. А. Котайш; под ред. В. Е. Радзинского. — М.: РУДН, 2003. — 54 с.
2. Сидорова, И. С. Руководство по акушерству / И. С. Сидорова, В. И. Кулаков, И. О. Макаров. — М.: Медицина, 2006. — 1130 с.
3. Чернуха, Е. А. Родовой блок. Руководство для врачей / Чернуха Е.А. — 3-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Триада-Х, 2005. — 712 с.
4. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1088 с.

Features of anamneses, clinical course of pregnancy in women in labor with weakness of labor activity in urgent labor

Tesakova M. L.¹, Terekhovich M. A.^{1,2}, Chubanova A. O.²

¹*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

²*Health Care Institution «Clinical Maternity hospital of the Minsk region», Minsk, Republic of Belarus*

The research was aimed to study the features of the obstetric and gynecological and somatic history, clinical course of pregnancy in women in labor with weakness of labor activity in urgent labor. As a result of the



study, it is established that weakness of labor activity often complicated the first birth and there is no significant role of the woman's age in the occurrence of the weakness of labor activity. Endocrine diseases are the most common extragenital pathology in women in labor with weakness of labor activity. Infectious complications and anemia during pregnancy are a risk of developing laborweakness. A history of cervical diseases increases the likelihood of laborweakness associated with gynecological status.

Keywords: weakness of labor activity, endocrine diseases, infectious complications during pregnancy, anemia during pregnancy, cervical diseases.

Поступила 23.06.2021

УДК 616.132.2-004.6-06:[616.441-008-072.7+616.12-005.4]

Особенности атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным функциональным состоянием щитовидной железы

*Петрова Е. Б.^{1,2}, Плешко А. А.^{1,2}, Володько Ю. С.¹, Статкевич Т. В.¹, Бальши Е. М.¹,
Конончук Н. Б.³, Керко Е. М.³, Пичугина А. А.⁴, Козич И. А.⁴, Шишко О. Н.⁵,
Черненко А. А.⁶, Митьковская Н. П.^{1,2}*

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко»,
г. Минск, Республика Беларусь;

⁵Учреждение здравоохранения «Городской эндокринологический диспансер»,
г. Минск, Республика Беларусь;

⁶Учреждение здравоохранения «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Для Республики Беларусь, являющейся регионом, эндемичным по недостатку йода, с одной стороны, и находящимся под воздействием последствий аварии на ЧАЭС, с другой — представляется интересным и важным изучение вклада дисфункции щитовидной железы в формирование сердечно-сосудистых рисков, а также возможностей их предупреждения и лечения.

При исследовании необходимо было оценить степень выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и различным функциональным состоянием щитовидной железы (ЩЖ).

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 82 пациентов трудоспособного возраста, в период с 2019 по 2021 г. госпитализированных по поводу впервые развившегося острого коронарного синдрома в стационары города Минска, которым была выполнена селективная коронароангиография с различным гормональным статусом ЩЖ. Изучение историй болезни включало: анализ жалоб пациентов, анамнез заболевания, клинический статус пациентов, лабораторные показатели липидного спектра и высокочувствительного С-реактивного белка

(СРБ). Соответственно показателям гормонального статуса ЩЖ было сформировано три группы: первая — 32 пациента с субклиническим гипотиреозом, вторая — 20 пациентов с гипертиреозом и третья — 30 пациентов с эутиреозом. Выявлено, что в группе пациентов с гипофункцией щитовидной железы выше удельный вес лиц с гемодинамически значимым многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного бассейна (43,8 % ($n = 14$) против 16,7 % ($n = 5$) ($\chi^2 = 5,34$; $p < 0,05$)), а ИБС протекает на фоне достоверного увеличения уровня высокочувствительного С-реактивного белка, общего холестерина и атерогенных фракций ХС ЛПНП.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипотиреоз, дисфункция щитовидной железы, атеросклероз.

Введение. Несмотря на стремительное и прогрессивное развитие системы здравоохранения во всем мире, атеросклероз — ассоциированная патология сердечно-сосудистой системы — вносит существенный вклад в структуру заболеваемости и общей смертности как в Европе, так и в Республике Беларусь.

В XXI в. медицинское сообщество все чаще сталкивается с проблемой раннего развития атеросклероза у более молодых лиц, мультифокальным поражением артериального русла, сочетанием у одного пациента нескольких заболеваний и синдромов, одной из составляющих которых нередко является сердечно-сосудистая патология [1]. При определении лечебно-диагностической и профилактической тактики коморбидный пациент требует индивидуального комплексного подхода с учетом всех особенностей сочетанной патологии. Подобные ситуации, с одной стороны, обусловлены высокой распространенностью болезней системы кровообращения (БСК), с другой — тесными патогенетическими взаимосвязями БСК с различными сопутствующими клиническими состояниями.

На сегодняшний день существует много теорий возникновения дислипидемии и механизмов, потенцирующих развитие и прогрессирование атеросклероза. Неослабевающий практический интерес представляет изучение первичного вклада коморбидных состояний в механизмы развития и прогрессирования атерогенеза, научного обоснования соответствующих лечебно-диагностических и превентивных мероприятий.

Большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено исследованию нарушения обмена липидов и степени выраженности коронарного атеросклероза при различных функциональных состояниях щитовидной железы. В большинстве случаев врачи различных специальностей (кардиологи, неврологи, участковые терапевты, врачи общей практики) сталкиваются и анализируют уже клинические коронарные и церебральные исходы и осложнения у пациентов с патологией щитовидной железы, часто рассматривая эндокринную патологию в качестве сопутствующего, но не потенцирующего атерогенез состояния. В отношении стратификации групп кардиоваскулярного и церебрального риска, необходимости выбора сроков начала и способов антиатерогенной терапии у пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы мнения ученых весьма противоречивы [1, 2, 3, 4, 5, 6].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в перечне эндокринных заболеваний патология щитовидной железы занимает второе место после сахарного диабета. Более 650 млн человек в мире имеют эндемический зоб или страдают другими тироидными патологиями; 1,5 млрд человек сталкиваются с риском развития йододефицитных состояний. Прирост числа заболеваний щитовидной железы в мире составляет около 5 % в год. Являясь регионами, эндемичными по недостатку йода, с одной стороны, и находящимся под воздействием последствий аварии на ЧАЭС, с другой — для Республики Беларусь, части территории России и Украины изучение вклада дисфункции щитовидной железы в формирование кардиоваскулярных рисков и возможностей их предупреждения имеет особую актуальность [2].

Цель работы — оценка выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным функциональным состоянием щитовидной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 82 пациентов трудоспособного возраста в период с 2019 по 2021 г., госпитализированных по поводу впервые развившегося острого коронарного синдрома (ОКС) в стационары г. Минска, которым была выполнена селективная коронароангиография, и имевших различный гормональный статус щитовидной железы.

Проанализированы жалобы, анамнез заболевания, клинический статус пациентов, лабораторные показатели липидного спектра, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), а также

уровней тиреотропного гормона (TSH, ТТГ) и свободных фракций гормонов щитовидной железы (ГЩЖ): тироксина (Т4св.) и трийодтиронина (Т3св.).

Согласно материалам клинических рекомендаций Европейской тиреологической ассоциации по лечению субклинического гипотиреоза (2013), Американской тиреодологической ассоциации по лечению гипотиреоза (2014), Американской тиреодологической ассоциации по диагностике и ведению пациентов с гипертиреозом и другими формами тиреотоксикоза (2016), лабораторное исследование уровней ТТГ и тиреоидных гормонов на сегодняшний день является основополагающим в диагностике нарушения функции щитовидной железы [5, 6, 7]. Для первичного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ более 0,4–4,0 мМЕ/л и снижение Т4св., для центрального — снижение уровней ТТГ и Т4св. При периферическом гипотиреозе повышаются уровни ТТГ и Т4св. в крови в сочетании с клиническими признаками гипотиреоза. Диагностика субклинического гипертиреоза базируется на сниженной концентрации ТТГ в сыворотке крови (ТТГ менее 0,4 мМЕ/л) при нормальных концентрациях свободных фракций ГЩЖ. Гипертиреоз характеризуется гиперметаболизмом и повышенными уровнями свободных тиреоидных гормонов в сыворотке.

Забор биологического материала для анализа выполнялся утром, строго натощак, на вторые сутки от момента поступления пациента в стационар по экстренным показаниям. Соответственно показателям гормонального статуса щитовидной железы было сформировано три группы пациентов: в группе обследуемых 1 были проанализированы лабораторно-инструментальные характеристики 32 пациентов с ИБС и гипофункцией щитовидной железы; в группе обследуемых 2 — 20 пациентов с ИБС и гипертиреозом; группа контроля включала данные 30 пациентов с ИБС, не имевших нарушений гормонального статуса щитовидной железы.

Критериями не включения/исключения из исследования были: сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типов; онкопатология; диагностированные заболевания соединительной ткани; перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда; острые вирусно-бактериальные инфекции; обострение хронических инфекционных заболеваний; хронические заболевания почек, печени и легких в фазе декомпенсации; отягощенный анамнез по употреблению психоактивных веществ; прием за полгода до включения в исследование йодсодержащих препаратов, в том числе амиодарона; заместительная терапия левотироксином или лечение тиреостатическими препаратами в анамнезе.

Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, наличию вредных привычек и степени артериальной гипертензии (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристики пациентов, увеличивающие сердечно-сосудистый риск

Показатель	ИБС + субклинический гипотиреоз (n = 32)	ИБС (n = 30)	ИБС + гипертиреоз (n = 20)
Женщины, % (n)	53,1 (17)	46,7 (14)	55,0 (11)
Мужчины, % (n)	46,9 (15)	53,3 (16)	45,0 (9)
Возраст, лет	56,3 ± 4,04	56,8 ± 6,17	54,2 ± 4,13
Курение, % (n)	15,6 (5)	20,0 (6)	15,0 (3)
Артериальная гипертензия:			
1-й степени, % (n)	15,6 (5)	13,3 (4)	15,0 (3)
2-й степени, % (n)	56,3 (18)	53,4 (16)	55,0 (11)
3-й степени, % (n)	28,1 (9)	33,3 (10)	30,0 (6)

Примечание. По основным критериям, характеризующим группы пациентов, взятых в исследование, различий не выявлено.

Все включенные в исследование лица получали комплексную медикаментозную терапию согласно протоколу ведения пациентов, с ОКС, включавшую антитромботические средства (нефракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины — эноксапарин или фондапаринукс), антитромбоцитарную терапию (двойную антиагрегантную схему комбинации аспирина и клопидогреля), ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), β-блокаторы, статины. По перечисленным группам препаратов в сформированных группах взятых в исследование пациентов различий выявлено не было. До поступления в стационар заместительной терапии левотироксином, лечения йодсодержащими или антитиреоидными препаратами, превентивной терапии ИБС и соот-



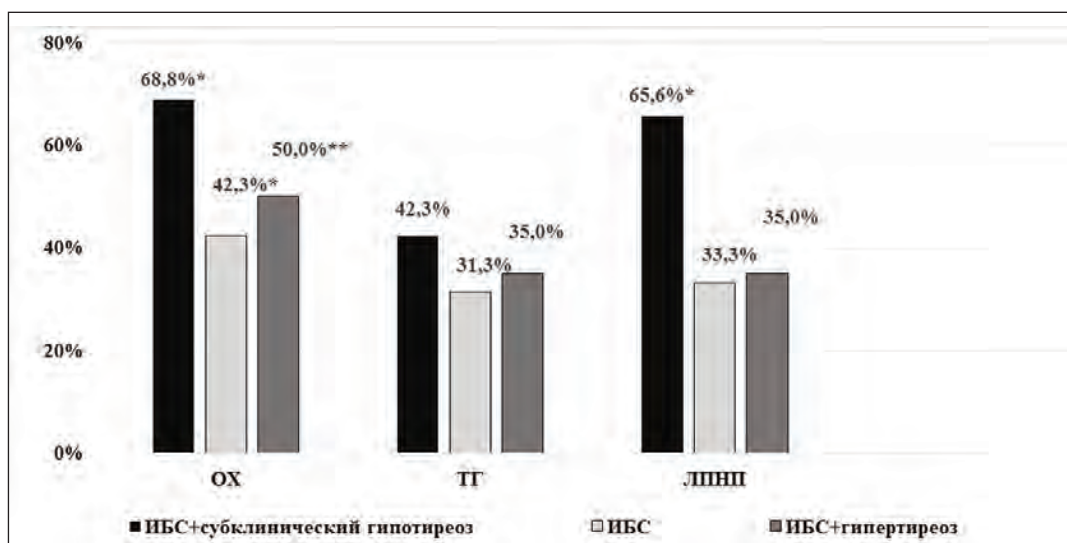
ветствующего амбулаторного наблюдения терапевта, кардиолога, эндокринолога указанные выше пациенты не получали.

Для оценки атеросклеротического поражения коронарного русла и наличия гемодинамически значимых стенозов использовались данные селективной коронароангиографии, которая выполнялась пациентам в день поступления, в условиях рентгеноперационной, с использованием цифровой ангиографической установки с возможностью осуществления цифровой флюороскопии. Ретроспективно проводился комплексный анализ полученных коронарограмм: характер атеросклеротического поражения коронарного русла, локализацию, протяженность и степень сужения просвета артерий, количество пораженных участков, типа кровоснабжения сердца. Гемодинамически значимыми считали сужение просвета коронарных сосудов более чем на 75 %.

Обработка полученных результатов выполнялась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0), различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза, равной или больше 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В группе лиц с гипофункцией щитовидной железы среднegrupповое значение ТТГ было выше, а среднegrupповой уровень свободного Т4 — ниже аналогичных значений, чем среди пациентов без дисфункции щитовидной железы: $8,4 \pm 0,03$ мМЕ/л против $3,6 \pm 0,02$ мМЕ/л ($p < 0,001$) и $5,1 \pm 0,02$ пмоль/л против $9,4 \pm 0,03$ пмоль/л ($p < 0,05$) соответственно. В группе лиц с гиперфункцией ЩЖ достоверно выше был уровень свободного Т4 и ниже ТТГ против соответствующих характеристик пациентов с эутиреозом: $62,3 \pm 1,21$ пмоль/л против $9,4 \pm 0,02$ пмоль/л ($p < 0,001$) и $0,09 \pm 0,01$ мМЕ/л против $3,6 \pm 0,02$ мМЕ/л ($p < 0,05$) соответственно, что также соответствовало заданному дизайну исследования.

У пациентов с лабораторными признаками субклинического гипотиреоза в сравнении с контрольной группой статистически значимо выше был удельный вес лиц с гиперхолестеринемией (68,8 % ($n = 22$) против 43,3 % ($n = 13$) ($\chi^2 = 4,07$; $p < 0,05$)) и повышением фракции атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП): 65,6 % ($n = 21$) против 33,3 % ($n = 10$) ($\chi^2 = 6,46$; $p < 0,05$) (рисунок 1).



ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХ — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

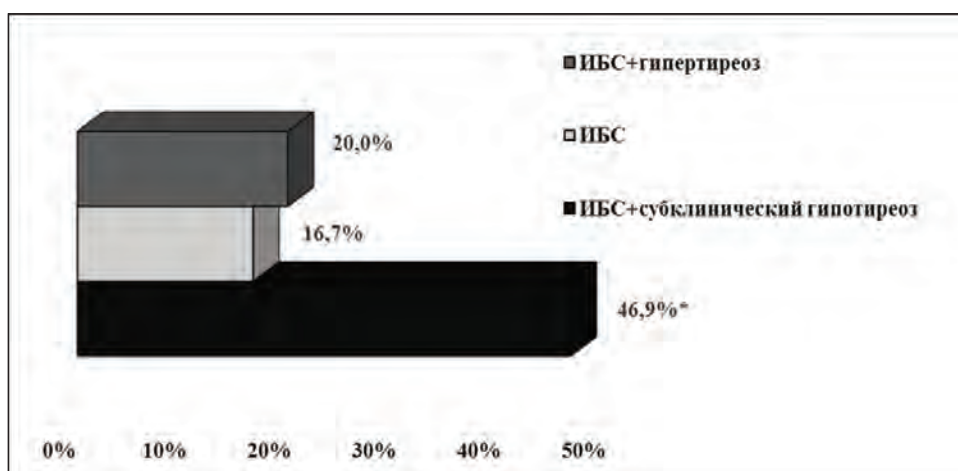
* Достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС без дисфункции щитовидной железы при $p < 0,05$.

** При $p < 0,01$.

Рисунок 1 — Оценка липидного спектра пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы

В группе пациентов с гипофункцией ЩЖ достоверно выше были среднegrupповые значения высокочувствительного СРБ и удельный вес лиц с повышением высокочувствительного СРБ в сравнении с группами пациентов с гипертиреозом и нормальным гормональным статусом щитовидной

железы: 46,9 % ($n = 15$) против 20,0 % ($n = 4$) ($\chi^2 = 5,61$; $p < 0,05$) и 16,7 % ($n = 5$) ($\chi^2 = 8,99$; $p < 0,05$) соответственно (рисунок 2).



* Достоверность различия показателей при сравнении с группами ИБС с гипертиреозом и ИБС без дисфункции щитовидной железы при $p < 0,05$.

Рисунок 2 — Удельный вес лиц с повышением высокочувствительного СРБ в группах пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы

Согласно полученным данным селективной коронароангиографии у пациентов с гипофункцией ЩЖ удельный вес лиц с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением коронарного русла и наличием многососудистого поражения был выше в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ: 62,5 % ($n = 20$) против 23,3 % ($n = 7$) ($\chi^2 = 13,68$; $p < 0,001$) и 43,8 % ($n = 14$) против 16,7 % ($n = 5$) ($\chi^2 = 5,34$; $p < 0,05$).

У пациентов с гиперфункцией ЩЖ в сравнении с группой лиц без эндокринной патологии достоверного различия по указанным выше лабораторным характеристикам, масштабам атеросклеротического поражения коронарного русла (25,0 % ($n = 5$) против 23,3 % ($n = 7$) ($\chi^2 = 0,02$; $p > 0,05$)) получено не было (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы (по данным селективной коронароангиографии)

Показатель	ИБС + субклинический гипотиреоз ($n = 32$)	ИБС ($n = 30$)	ИБС+гипертиреоз ($n = 20$)
Наличие признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий, % (n)	100 (25)	100 (20)	100 (20)
Наличие гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий (> 75 %), % (n)	62,5 (20) **	23,3 (7)	25,0 (5)
Наличие многососудистого поражения (2 сосуда и более), % (n)	43,8 (14) *	16,7 (5)	15,0 (3)

* Достоверность различия показателей при сравнении с группой ИБС при $p < 0,05$.

** При $p < 0,001$.

Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между лабораторно подтвержденной гипофункцией ЩЖ и повышением уровня высокочувствительного С-реактивного протеина ($r = 0,86$; $p < 0,001$), наличием гемодинамически значимого атеросклеротического процесса в коронарном бассейне

($r=0,44$; $p<0,01$), многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий ($r=0,54$; $p<0,01$).

Заключение. У пациентов с гипофункцией щитовидной железы статистически значимо выше удельный вес лиц с гемодинамически значимым, в том числе многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного бассейна, а ишемическая болезнь сердца протекает на фоне повышения высокочувствительного С-реактивного белка, общего холестерина и фракции атерогенного ХС ЛПНП.

Литература

1. Ховасова, Н. О. Сосудистая коморбидность — новый тренд в амбулаторном звене / Н. О. Ховасова, А. Л. Верткин // *Терапия*. — 2015. — № 1. — С. 38–44.
2. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З. Н. Бланкова [и др.] // *РМЖ*. — 2014. — № 13. — С. 980.
3. Thyroid hormone and angiogenesis / M. K. Luidens [et al.] // *Vascular. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 52. — P. 142–145.
4. Levothyroxine Treatment of Subclinical Hypothyroidism, Fatal and Nonfatal Cardiovascular Events, and Mortality / S. Razvi [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2012. — Vol. 172, № 10. — P. 811–817.
5. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism / B. Biondi [et al.] // *Eur. Thyroid. J.* — 2015. — Vol. 4, № 149. — P. 163. DOI: 10.1159/000438750.
6. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement / J. Jonklaas [et al.] // *Thyroid*. — 2014. — Vol. 24, № 12. — P. 1670–1751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
7. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / J. R. Garber [et al.] // *Thyroid*. — 2016. — Vol. 26, № 10. — P. 1343–1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.

Features of atherosclerotic coronary lesions in patients with ischemic heart disease and different functional status of the thyroid gland

Petrova E. B.^{1,2}, Pleshko A. A.^{1, 2}, Valadzko Y. S.¹, Statkevich T. V.¹, Balysh E. M.¹, Kononchuk N. B.³, Kerko E. M.³, Pichugina A. A.⁴, Kozich I. A.⁴, Shishko O. N.⁵, Chernenko A. A.⁶, Mitkovskaya N. P.^{1,2}

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus*

³*Health Care Institution «City Clinical Hospital of Emergency Care», Minsk, Republic of Belarus;*

⁴*Health Care Institution «4th City Clinical Hospital named after N. E. Savchenko», Minsk, Republic of Belarus;*

^{5,6}*Health Care Institution «The City Endocrinological Dispensary», Minsk, Republic of Belarus;*

⁶*Health Care Institution «3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumov», Minsk, Republic of Belarus*

The team of authors conducted a retrospective analysis of 82 cases with first-ever episode of acute coronary syndrome in patients of working age hospitalized in hospitals of Minsk from 2019 to 2021 where they underwent coronary angiography and were diagnosed with different thyroid hormone status. The prevalence of hemodynamically significant multivessel atherosclerotic coronary lesions was higher in the patients with hypothyroidism (43.8 % ($n=14$) versus 16.7 % ($n=5$) ($\chi^2=5.34$; $p<0.05$)), in whom ischemic heart disease



was associated with increased levels of high sensitivity C-reactive protein, total cholesterol and its atherogenic fraction — low-density lipoprotein cholesterol.

Keywords: ischemic heart disease, hypothyroidism, thyroid dysfunction, atherosclerosis.

Поступила 01.07.2021

УДК 616.127-005.8:616.132.2-008.6-06:616.98:578.834.1

Особенности поражения коронарного русла у пациентов с острым инфарктом миокарда и COVID-19

Плешко А. А.^{1,2}, Петрова Е. Б.^{1,2}, Пичугина А. А.³, Козич И. А.³, Смирнова И. В.³, Григоренко Е. А.^{1,2}, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Уже больше года продолжается пандемия COVID-19, за это время было инфицировано более 175 млн человек, число умерших превысило 3,8 млн человек. Широко дискутируемым остается вопрос мультисистемного воздействия SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему. Болезни системы кровообращения (БСК) на протяжении долгого времени сохраняют лидирующие позиции среди причин заболеваемости и смертности во всем мире. Взаимодействие SARS-CoV-2 с макроорганизмом может провоцировать развитие коагулопатии, как следствие, инициировать неблагоприятное течение БСК, в том числе приводить к острому коронарному тромбозу и фатальным кардиоваскулярным осложнениям. Изучение особенностей поражения коронарного бассейна у пациентов с SARS-CoV-2, разработка и внедрение адекватных лечебно-профилактических мероприятий с целью улучшения качества и продолжительности жизни данной категории пациентов находится в фокусе приоритетных направлений научных исследований в здравоохранении.

Проведен ретроспективный анализ 63 карт стационарных пациентов, госпитализированных в период с 1 апреля 2020 г. по 31 мая 2021 г. в инфекционные отделения УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска для лечения пациентов с SARS-CoV-2, которым в текущую госпитализацию выполнялась коронарография (КАГ). Удельный вес лиц, у которых был установлен диагноз COVID-19 накануне развития острого крупноочагового инфаркта миокарда либо непосредственно при госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST, составил 33,3 % ($n = 21$). Удельный вес лиц с признаками тромбоза коронарных артерий по данным КАГ составил 66,7 % ($n = 14$), из них: у 42,6 % ($n = 6$) пациентов определялся тромбоз стента, у 42,6 % ($n = 6$) пациентов выполнялась тромбаспирация.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, коронарный тромбоз.

Введение. Всемирная организация здравоохранения официально объявила о начале пандемии COVID-19 (Coronavirus disease — 2019) в марте 2020 г. По официальным данным, во всем мире более 175 млн человек были инфицированы SARS-CoV-2, а более 3,8 млн человек умерли.

Несмотря на аффинность коронавируса к легочному эпителию, открытым остается вопрос распространенности внелегочных проявлений COVID-19. SARS-CoV-2 может поражать печень, цен-



тральную нервную систему, способен провоцировать нарушения углеводного обмена, дислипидемию, атеротромбоз, микро- и макротромбоз, при этом многие из перечисленных характеристик могут оставаться не диагностированными при рутинном обследовании.

По данным отечественной и зарубежной литературы, среди наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых событий у пациентов с SARS-CoV-2 следует отметить острое повреждение миокарда. По данным D. Wang с соавт., распространенность миокардиального повреждения составляет около 7 % у пациентов с COVID-19 вне зависимости от тяжести течения заболевания и до 22 % у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [1].

Вместе с тем состояние, трактуемое как «острое миокардиальное повреждение», диагностируемое на основании повышения уровня кардиомаркеров, не всегда ассоциировано с развитием острого инфаркта миокарда (ОИМ) и требует дифференциальной диагностики, например с острым миокардитом. По данным проведенного коллективом авторов Y. Zhao с соавт. систематического обзора с метаанализом полученных данных, распространенность ОКС у пациентов с COVID-19 составляет около 1 % [2]. Но нельзя не отметить, что имеющиеся публикации об особенностях течения ОИМ у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 зачастую представляют собой описание клинического случая либо серии случаев [3].

Датированные до начала пандемии SARS-CoV-2 публикации убедительно продемонстрировали у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) повышенный риск развития ОКС, особенно у лиц, имеющих сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. По результатам метаанализа, включившим данные 2657 пациентов, госпитализированных по поводу ВП, частота развития ОКС составила более 5 % [4]. А по данным ретроспективного когортного исследования, риск развития ОКС у пациентов, госпитализированных по поводу ВП, был в 7,3 раза выше в сравнении с пациентами, госпитализированными в стационар по иным причинам [5]. Ввиду отсутствия на сегодняшний день данных многоцентровых исследований о частоте и риске развития ОКС и ОИМ у пациентов COVID-19, общие патогенетические механизмы течения заболевания, по нашему мнению, возможно экстраполировать данные пациентов с ВП на группу лиц с коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Так, ОКС является грозным, нередко фатальным осложнением у пациентов с COVID-19, которое безусловно заслуживает более пристального внимания со стороны медицинского сообщества.

В качестве основных патогенетических механизмов, лежащих в основе сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с COVID-19, можно предположить как прямое повреждающее действие SARS-CoV-2, так и влияние системного воспалительного процесса на сердечно-сосудистую систему, нарушение баланса потребности и доставки кислорода, а также кардиотоксический эффект противовирусной терапии [6].

Ввиду сложившихся обстоятельств доступность интервенционной помощи пациентам с ОИМ и инфекцией SARS-CoV-2 в ряде стран ограничена. Например, в Китае и Иране тромболитическая терапия (ТЛТ) была предложена в качестве альтернативы первичному чрескожному коронарному вмешательству (пЧКВ) у пациентов с SARS-CoV-2, поступающих в течение 12 ч с момента появления симптомов и не имеющих противопоказаний для проведения тромболитика. Данный подход имеет свои преимущества, такие как снижение внутрибольничного распространения инфекции SARS-CoV-2, простота проведения и доступность фибринолитической терапии в большинстве клиник. Вместе с тем анализ представленных серий случаев пациентов с ОИМ и COVID-19, у которых при проведении коронарографии был обнаружен массивный тромбоз коронарных артерий и сохраняющийся тромбоз после проведения тромболитика [3], а также имеющиеся данные о развитии у пациентов с SARS-CoV-2 особого прокоагулянтного состояния — COVID-19 ассоциированной коагулопатии — свидетельствуют в пользу того, что рутинное применение тромболитической терапии у данной группы пациентов не может иметь преимущества перед общепринятым подходом пЧКВ при ОИМ. При выборе интервенционной стратегии следует учитывать баланс между инфекционным риском для медицинского персонала и пользой для пациента от тромболитической терапии. В исследовании STREAM (Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction) было продемонстрировано, что даже один час задержки может повлиять на эффективность пЧКВ по сравнению с тромболитиком [7]. Обзор литературных данных убедительно доказывает, что, несмотря на влияние пандемии COVID-19 на работу интервенционной кардиологической помощи, не следует отказываться от основанной на принципах доказательной медицины стратегии пЧКВ. Инфекция SARS-CoV-2 зачастую протекает бессимптомно, а ОИМ может быть первым проявлением COVID-19, следовательно, медицинский персонал должен исходить из того, что все пациенты потенциально инфицированы

SARS-CoV-2, и в обязательном порядке использовать соответствующие средства индивидуальной защиты.

Цель работы — оценка особенностей поражения коронарного русла у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда и COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 63 медицинских карт стационарных пациентов, госпитализированных в период с 1 апреля 2020 г. по 31 мая 2021 г. в инфекционные отделения УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н. Е. Савченко» г. Минска для лечения пациентов с SARS-CoV-2, которым была выполнена коронарография (КАГ). Удельный вес лиц, у которых был установлен диагноз COVID-19 накануне развития ОИМ либо непосредственно при госпитализации по поводу ОКС, составил 33,3 % ($n = 21$) (таблица 1).

Проанализированы жалобы, анамнез заболевания, клинический статус пациентов, лабораторные показатели: уровни креатинина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), уровни нейтрофилов, лимфоцитов, отношение уровня нейтрофилов к лимфоцитам, показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), уровень фибриногена, D-димера), коморбидные состояния, эффективность тромболитической терапии.

Критериями невключения в исследование было выявление инфекции SARS-CoV-2 после развития ОИМ, нестабильная стенокардия с исходом в стабильную, субэндокардиальный инфаркт миокарда, онкологическая патология, отягощенный анамнез по употреблению психоактивных веществ, хронические респираторные заболевания.

Включенные в исследование лица получали терапию ОКС с подъемом сегмента ST согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 6 июня 2017 г. № 59.

Для оценки состояния коронарного русла проводился ретроспективный анализ протоколов коронарографии, где оценивался характер поражения коронарного русла, наличие признаков тромбоза, состояние кровотока после проведенной тромболитической терапии (ТЛТ).

Соответственно наличию либо отсутствию признаков тромбоза коронарных артерий (КА) при проведении КАГ было сформировано две группы. В группе исследуемых 1 были проанализированы лабораторно-инструментальные показатели 14 пациентов с признаками тромбоза КА, в группе исследуемых 2 — показатели 7 пациентов с отсутствием тромбоза КА под данным КАГ на фоне COVID-19.

Таблица 1 — Характеристики пациентов с COVID-19 с тромбозом и без тромбоза КА по данным КАГ

Признак	Тромбоз КА ($n = 14$)	Отсутствие признаков тромбоза КА ($n = 7$)
Женщины, % (n)	14,3 (2)	14,3 (1)
Мужчины, % (n)	85,7 (12)	85,7 (6)
Возраст, лет Ме (25–75 %)	64,0 (59,0–68,0)	65,0 (58,0–74,0)
Тяжесть течения COVID-19:		
легкое течение, % (n)	14,3 (2)	28,6 (2)
среднетяжелое, % (n)	50,0 (7)	57,1 (4)
тяжелое, % (n)	21,4 (2)	14,3 (1)
Артериальная гипертензия:		
1-я степень, % (n)	14,3 (2)	28,8 (2)
2-я степень, % (n)	71,4 (10)	28,8 (2)
Сахарный диабет 2-го типа, % (n)	21,4 (3)	28,6 (2)
ТЛТ, % (n)	28,6 (4)	57,1 (4)
Успех ТЛТ, % (n)	25,0 (1)	75,0 (3)
Умершие, % (n)	28,6 (4)	28,6 (2)

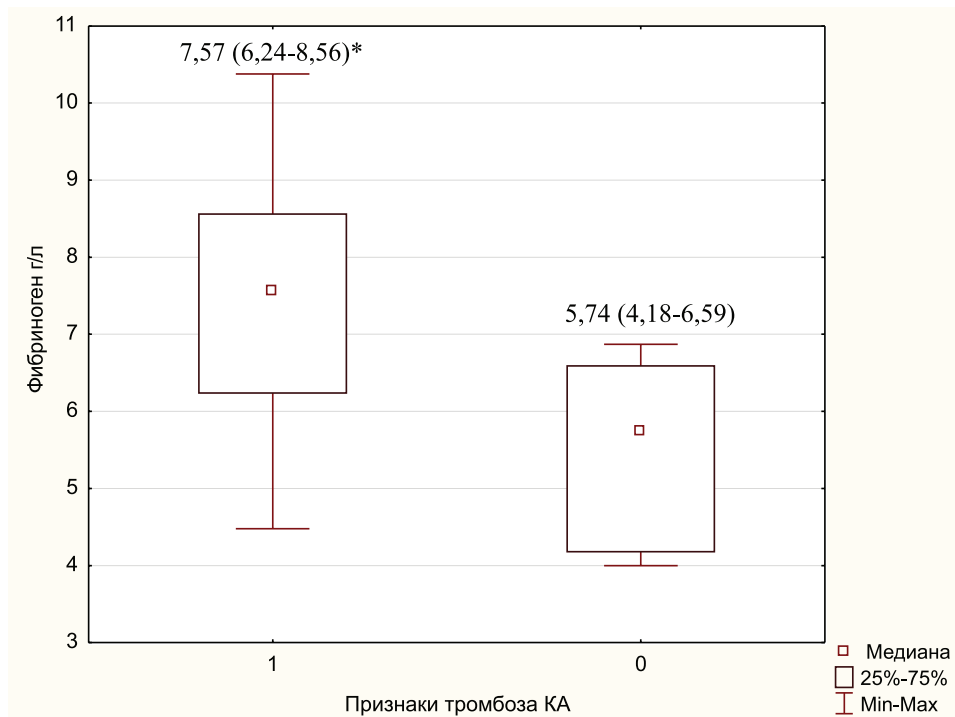
Примечание. Успешность проведения ТЛТ оценивалось согласно Клиническому протоколу диагностики и лечения инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии.



Обработка полученных результатов выполнялась с использованием статистических пакетов Microsoft Excel, Statistica 10. Распределение характеристик пациентов исследуемых групп — отличное от нормального. Для анализа данных и представления результатов исследования использованы медиана и межквартильный размах. Для сравнения двух групп количественных показателей применен Mann – Whitney U-тест.

Результаты и их обсуждение. Для анализируемой выборки пациентов было характерно многосудистое поражение коронарного русла — у 81,0 % (17) отмечалось атеросклеротическое поражение двух и более коронарных артерий. Эпизод ОКС с подъемом сегмента ST развился на 9,0 (8,0–13,0) день от начала инфицирования SARS-CoV-2 (момент инфицирования определялся согласно совокупному анализу анамнеза заболевания, данных экспресс-тестов, ПЦР-теста и результатов компьютерной томографии легких). Удельный вес лиц с признаками тромбоза КА составил 66,7 % (14), из них: у 42,6 % (6) пациентов определялся тромбоз стента, по данным КАГ, у 42,6 % (6) пациентов выполнялась тромбаспирация. В целом ТЛТ проводилась у 33,3 % (7) пациентов, успех при проведении тромболиза был отмечен в 57,1 % (4) случаев. Выбор в пользу первичной ТЛТ был осуществлен в клиниках в связи с отсутствием рентгеноперационной либо в связи с отсутствием разделения потоков для инфицированных SARS-CoV-2 пациентов. Впоследствии осуществлялся перевод пациента в инфекционный стационар. Примечательно, что у 47,6 % (10) пациентов уровень СРБ был ниже 10,0 мг/л на момент развития ОИМ.

В группе лиц с признаками тромбоза КА медианное значение уровня фибриногена превышало соответствующее значение в группе пациентов без тромбоза КА: 7,57 (6,24–8,56) г/л против 5,74 (4,18–6,59) (U= 12,0, p < 0,01) (рисунок 1). По другим проанализированным лабораторным данным, достоверных различий между группами не было. Неблагоприятные исходы чаще наблюдались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (p < 0,01).



1 — присутствие признаков тромбоза КА, 0 — отсутствие признаков тромбоза по данным КАГ соответственно.

* При p < 0,01.

Рисунок 1 — Уровень фибриногена в группах пациентов с ОИМ

Заключение. Удельный вес лиц с признаками тромбоза КА по данным КАГ в проведенном анализе составил 66,7 % (14). В группе пациентов с признаками тромбоза КА медианное значение уровня фибриногена было выше, чем среди пациентов без тромбоза КА: 7,57 (6,24–8,56) г/л против 5,74 (4,18–6,59)

($U = 12,0$, $p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с последними литературными данными о COVID-19 как факторе, дестабилизирующем систему гемостаза. В нашей выборке у 76,2 % (16) пациентов была артериальная гипертензия, у 23,8 % (5) сахарный диабет 2-го типа, которые, как известно, являются неблагоприятными факторами течения как сердечно-сосудистой патологии, так и коронавирусной инфекции. Острое коронарное событие развивалось у пациентов на 9,0 (8,0–13,0) день после установления диагноза COVID-19. По имеющимся данным, в эти сроки у некоторых пациентов развивается «цитокиновый шторм». Согласно результатам проведенного ретроспективного анализа на момент развития ОИМ у 47,6 % пациентов уровни СРБ не превышали 10,0 мг/л, но значительно повышались в остром периоде инфаркта миокарда. Как известно, образование СРБ в печени индуцируется интерлейкином-6 (ИЛ-6), в связи чем необходимо проведение дальнейших исследований с целью изучения динамики уровня ИЛ-6 и других биомаркеров у данной категории пациентов. Поскольку интракоронарная визуализация (оптическая когерентная томография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование) не проводилась, трудно судить о патофизиологических основах тромбоза коронарных артерий у пациентов с COVID-19 и ОИМ. Однако среди пациентов с тромбозом КА у 42,6 % ($n = 6$) был отмечен тромбоз стента, несмотря на адекватную антитромботическую терапию, что свидетельствует в пользу особого гиперкоагулянтного состояния, индуцируемого инфекцией SARS-CoV-2.

Фармакоинвазивный подход в терапии ОКС у пациентов с COVID-19 должен быть использован по показаниям, а не быть компромиссным решением во время пандемии. Патофизиологические основы тромбоза коронарных артерий у пациентов с COVID-19 требуют дальнейшего уточнения с использованием современных методик внутрисосудистой визуализации.

Литература

1. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.] // JAMA. — 2020. — Vol. 323, № 11. — P. 1061.
2. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis / Y.-H. Zhao [et al.] // Rev. in Cardiovascular Medicine. — 2021. — Vol. 22, № 1. — P. 159.
3. Kermani-Alghoraishi, M. A Review of Coronary Artery Thrombosis: A New Challenging Finding in COVID-19 Patients and ST-elevation Myocardial Infarction / M. Kermani-Alghoraishi // Current Problems in Cardiology. — 2021. — Vol. 46, № 3. — P. 100744.
4. Cardiac Complications in Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / V. F. Corrales-Medina [et al.] // PLoS Med. — 2011. — Vol. 8, № 6. — P. e1001048.
5. Acute Bacterial Pneumonia is Associated With the Occurrence of Acute Coronary Syndromes / V. F. Corrales-Medina [et al.] // Medicine. — 2009. — Vol. 88, № 3. — P. 154–159.
6. COVID-19 coronavirus infection (overview of international research data) / N. P. Mitkovskaya [et al.] // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks]. — 2020. — Т. 4, № 1. — С. 784–815.
7. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / P. W. Armstrong [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 368, № 15. — P. 1379–1387.

Features of coronary lesions in patients with acute myocardial infarction and COVID-19

*Pleshko A. A.^{1,2}, Petrova E. B.^{1,2}, Pichugina A. A.³, Kozich I. A.³, Smirnova I. V.³,
Grigorenko E. A.^{1,2}, Mitkovskaya N. P.^{1,2}*

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus;*

*³Health Care Institution «4th City Clinical Hospital named after N. E. Savchenko»,
Minsk, Republic of Belarus*

The team of authors conducted a retrospective analysis of 63 medical records of patients hospitalized between April 1, 2020, and May 31, 2021, in the infectious disease units of the N. E. Savchenko 4th City Clinical



Hospital for patients with SARS-CoV-2 who had undergone coronary angiography (CAG). The proportion of patients diagnosed with COVID-19 before acute myocardial infarction or during hospitalization for acute coronary syndrome was 33.3 % ($n = 21$). The prevalence of patients with signs of coronary artery thrombosis based on CAG findings was 66.7 % (14), in which 42.6 % ($n = 6$) patients had stent thrombosis and 42.6 % ($n = 6$) patients underwent thrombaspilation.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary thrombosis.

Поступила 01.07.2021

УДК 617.52/.53:616.31-002.44-006.6-06:615.849.19

Особенности стоматологического статуса пациентов, получающих лучевое лечение в области головы и шеи

Дегтярёва М. И.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Оральный мукозит является частым осложнением лучевого лечения онкологических заболеваний в области головы и шеи. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить стоматологический статус пациентов с оральным мукозитом и определить дозу радиационного облучения, на которой он возникает. Проведен анализ 130 медицинских карт стационарного пациента и клиническое обследование 26 пациентов.

Стоматологический статус онкологических пациентов с оральным мукозитом характеризуется высоким уровнем интенсивности кариеса, тяжелой степенью поражения тканей периодонта и неудовлетворительной гигиеной полости рта.

Ключевые слова: оральный мукозит, лучевая терапия, стоматологический статус.

Введение. Оральный мукозит относится к эритематозным язвенным поражениям слизистой оболочки полости рта, наблюдаемым у пациентов с раком в области головы и шеи, которым проводится лучевая терапия [1]. По данным большинства исследований, это осложнение встречается у 90 % пациентов, получающих лучевое лечение в суммарной дозе облучения более 40 Гр [1, 2]. Оральный мукозит — это осложнение, которое вызывает боль, дисфагию, изменения вкуса, потерю веса и присоединение вторичных инфекций, что может значительно снизить эффективность лечения основного заболевания, продлить госпитализацию и снизить качество жизни пациента. Возраст старше 65 лет, плохая гигиена полости рта, предшествующие заболевания периодонта, дисфункция слюнных желез, неадекватное питание и сопутствующие заболевания пациента, такие как сахарный диабет, способствуют развитию орального мукозита тяжелой степени [3].

В настоящее время существует несколько моделей, объясняющих развитие орального мукозита и стратегии его профилактики и лечения [4]. Пятиэтапный хронологический процесс объясняет механизм патогенеза: на первом этапе лучевое лечение вызывает повреждение клеток и образование свободных радикалов, что приводит к гибели базальных эпителиальных клеток. За этим следует усиление воспалительных процессов, выброс провоспалительных цитокинов, которые увеличивают гибель клеток, что вызывает образование язв и эрозий слизистой оболочки полости рта. На последней стадии происходит пролиферация эпителия, а также клеточная и тканевая дифференцировка [2, 5].

Первым признаком орального мукозита является эритема (I степень), которая начинается к концу второй недели, появляются очаговые участки десквамации (II степень), развивающиеся в течение третьей недели лучевого лечения и прогрессирующие до образования пленчатого сливного эпителиита (III степень) к четвертой-пятой неделе радиационного облучения (см. таблицу) [6]. Развитие орального мукозита III степени тяжести требует прекращения лучевой терапии, поскольку дальнейшее воздействие облучения приводит к необратимому ее повреждению. Оральный мукозит I степени тяжести обычно протекает бессимптомно, у пациента может проявляться чувство жжения

на острую и горячую пищу. Развитие орального мукозита II и III степеней тяжести приводит к возникновению ярко выраженной симптоматики: у пациента начинается сильная жгучая боль, в результате чего нарушается прием пищи. Ситуация сильно осложняется присоединением вторичных инфекций в виде бактериальной и грибковой флоры, усугубляющих течение орального мукозита. Развитие орального мукозита также вызывает нарушения глотания и речи, что приводит к возникновению системных поражений, таких как слабость, усталость, анемия, анорексия, кахексия, нейрокогнитивные изменения и депрессия. Развитие орального мукозита IV степени тяжести приводит к сильному изъязвлению и некрозу слизистой оболочки полости рта [3]. До сих пор отсутствуют научно обоснованные клинические рекомендации по лечению и/или профилактике возникновения орального мукозита [2].

Таблица — Классификация орального мукозита, рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения

Степень тяжести			
I	II	III	IV
Незначительная гиперемия и отечность СОПР	Болезненная эритема	Сильное изъязвление СОПР	Сильные боли
Безболезненные единичные язвы	Наличие единичных язв	Невозможность употребления твердой пищи	Парентеральное питание
	Процесс употребления пищи безболезненный		

Цель работы — оценка стоматологического статуса пациентов с оральным мукозитом, возникающим на фоне лучевого лечения опухолей в области головы и шеи.

Материалы и методы. Оценка стоматологического статуса пациентов проводилась двумя способами: 1) методом анализа архивных стационарных карт пациентов; 2) методом клинического осмотра. Методом случайной выборки было отобрано 100 медицинских карт стационарных пациентов 2-го радиологического отделения УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» за 2017 г. и 30 медицинских карт стационарных пациентов радиологического отделения № 2 Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова за 2021 г. В клиническом исследовании приняли участие 26 пациентов, находящихся на стационарном лечении радиологического отделения № 2 Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова. У всех пациентов осуществлялся сбор анамнеза, включающий анализ курса проводимой лучевой терапии. Применялось визуально-инструментальное обследование пациента согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: детальная характеристика элементов поражения слизистой оболочки полости рта; индексная оценка стоматологического статуса пациента (упрощенный индекс гигиены рта Грина — Вермиллиона (ОНИ-S, 1964); комплексный периодонтальный индекс; индекс интенсивности кариеса зубов КПУ (Н. Klein, С. E. Palmer, J. W. Knutson, 1930) и методы визуализации (фотографирование). Данные были статистически обработаны с помощью программы Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. На основании проведенного анализа 130 медицинских карт стационарного пациента признаки орального мукозита зафиксированы у 72 пациентов (во всех медицинских картах диагноз «оральный мукозит» отсутствовал, оценка стоматологического статуса осуществлялась у пациентов с диагнозом «лучевой эпителиит»). Частота встречаемости орального мукозита составила 55 % (82 % — лица мужского пола, 18 % — лица женского пола).

Суммарная доза облучения, на которой могут возникнуть первые симптомы орального мукозита может быть различной. В 1,3 % случаев (у одного пациента) первые поражения на слизистой оболочке полости рта были зафиксированы при получении суммарной дозы облучения в 10 Гр. У 70,9 % (51 пациент) первые признаки орального мукозита наблюдались при суммарной дозе 20–30 Гр, у 18,1 % (13 пациентов) — при 31–40 Гр, при суммарной дозе более 41 Гр — первые симптомы орального мукозита возникли у 7 пациентов (9,7 %). Неoadъювантное химиотерапевтическое лечение получили 57 человек (44 %), в качестве химиотерапевтического препарата был использован Цисплатин.

Для оценки стоматологического здоровья использовался листок-вкладыш стоматологического статуса пациента, находящегося на стационарном лечении (приложение к Инструкции о порядке организации стоматологической помощи пациентам, находящимся на стационарном лечении в больничных организациях). Стоматологическое обследование проведено у 51 человека. Индексная оцен-



ка стоматологического статуса пациента осуществлялась с помощью упрощенного индекса гигиены рта Грина — Вермиллиона (ОИ-S, 1964); комплексного периодонтального индекса; индекса интенсивности кариеса зубов КПУ (Н. Klein, С. E. Palmer, J. W. Knutson, 1930). У 21 пациента (41,2 %) индекс гигиены был неудовлетворительным и в среднем составил $2,06 \pm 0,55$ (рисунок 1). Комплексный периодонтальный индекс составил в среднем $3,98 \pm 1,51$, что соответствует тяжелой степени поражения тканей периодонта (рисунок 2). Среднее значение индекса КПУ составило $22,74 \pm 7,44$.

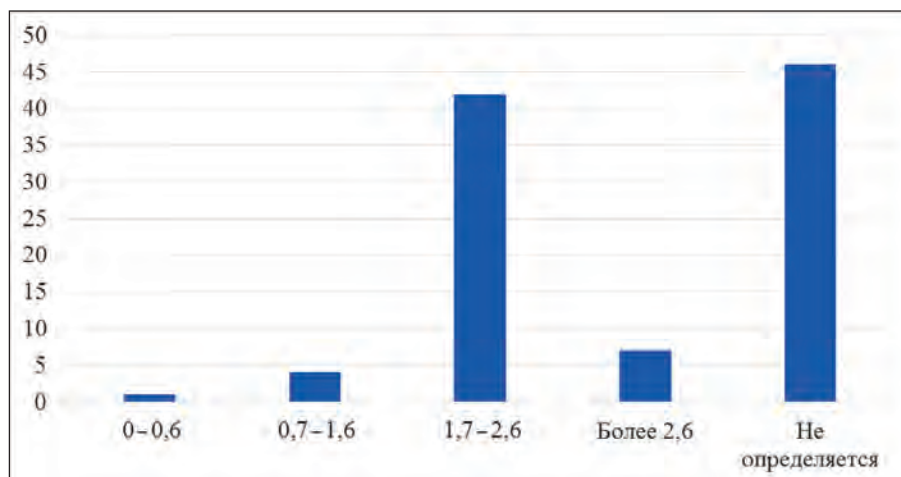


Рисунок 1 — Индекс гигиены полости рта Грина — Вермиллиона у онкологических пациентов до начала лучевого лечения

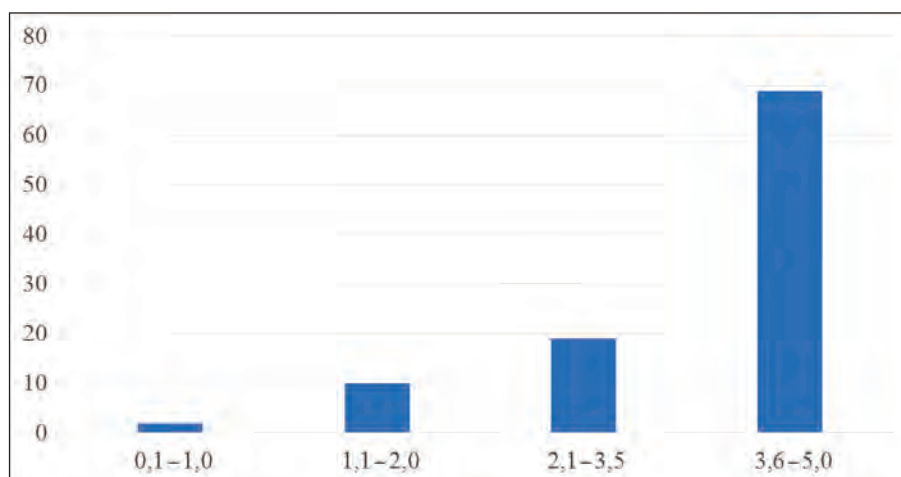


Рисунок 2 — Комплексный периодонтальный индекс у онкологических пациентов до начала лучевого лечения

Клиническая часть исследования была проведена с участием 26 пациентов, находящихся на стационарном лечении в возрасте 53–63 лет (средний возраст $59,4 \pm 3,53$), мужчин — 19 человек (73 %), женщин — 7 (27 %). Все пациенты, принявшие участие в исследовании, имели диагнозы по классификации МКБ-10 из группы заболеваний «Злокачественные новообразования уточненных локализаций, которые обозначены как первичные или предположительно первичные, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей» (C00–C75), в частности «злокачественные новообразования губы, полости рта и глотки» и «злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки», один пациент страдал лимфомой Ходжкина. Одновременно с лучевой терапией 14 пациентов (54 %) получали химиотерапевтическое лечение препаратом Цисплатин.

Осмотр пациентов проводился в три этапа: до начала лучевой терапии, в середине курса в дозе 25–35 Гр и в конце лучевого лечения в дозе 50–70 Гр. Обследование начиналось с изучения анамнеза и жалоб: 11 пациентов из обследованных (42 %) страдали ишемической болезнью сердца, один паци-

ент (4 %) — хроническим гастритом, 17 пациентов (66 %) имели вредную привычку в виде курения, большинство курили более 10 сигарет в день, стаж курения — более 20 лет., 4 пациента страдали алкогольной зависимостью с употреблением алкоголя ежедневно. Жалобы у всех пациентов отсутствовали.

При первом осмотре у всех пациентов был определен стоматологический статус с определением упрощенного индекса гигиены рта Грина — Вермиллиона, комплексного периодонтального индекса, индекса интенсивности кариеса зубов КПУ. Всем пациентам были применены методы визуализации (фотографирование).

Проведена индексная оценка стоматологического статуса пациента. Упрощенный индекс гигиены рта Грина — Вермиллиона (ОНИ-S) свидетельствовал о неудовлетворительной гигиене в 63 % случаев и в среднем составил $1,85 \pm 0,67$. Для оценки состояния тканей периодонта использовался комплексный периодонтальный индекс (КПИ), средний показатель которого составил $3,74 \pm 0,82$, что соответствовало тяжелой степени поражения тканей периодонта. Интенсивность кариеса зубов оценивалась по индексу КПУ и в среднем составила $19,2 \pm 7,52$. Ортопедическое лечение было проведено 14 пациентам, 8 человек (9 %) нуждались в ортопедическом лечении.

Второй осмотр осуществлялся в середине цикла лучевого лечения (доза 25–35 Гр). У 18 пациентов (69 %) были отмечены первые признаки орального мукозита. Оценка степени тяжести орального мукозита осуществлялась на основании классификации ВОЗ (см. таблицу). У 14 пациентов (78 %) был диагностирован оральный мукозит I степени тяжести, у 4 (22 %) — II степени тяжести (рисунок 3).



Рисунок 3 — Пример клинической картины орального мукозита: I степени тяжести (а), II степени тяжести (б), III степени тяжести (в, г)

Показатель индекса ОНИ-S являлся неудовлетворительным в 74 % случаев и в среднем составил $2,34 \pm 0,78$, комплексный периодонтальный индекс (КПИ) в среднем составил $3,86 \pm 0,89$, что соответствует тяжелой степени поражения тканей периодонта.

Третий заключительный осмотр проводился в день получения последней разовой дозы лучевого лечения. К моменту написания статьи полный курс противоопухолевой терапии прошли 14 человек. Все они получили суммарную очаговую дозу более 50 Гр. Пациенты без признаков орального мукозита отсутствовали. Оральный мукозит I степени тяжести развился у одного пациента (7,2 %), II степени тяжести — у 8 пациентов (57,2 %), III степени тяжести — у 5 пациентов (35,6 %) (см. рисунок 3).

Заключение. Лучевая терапия является широко используемым методом нехирургического лечения рака в области головы и шеи, который продлевает жизнь онкологическим пациентам и способен полностью разрушить опухоль. Однако такое лечение вызывает многочисленные побочные эффекты. Наиболее широко распространенным осложнением является оральный мукозит, который, по нашим данным, встречается у 55–100 % пациентов, получающих лучевое лечение в области головы и шеи при лучевой нагрузке более 50 Гр и в 70 % случаев у пациентов с облучением в дозе 35 Гр.

Развитие орального мукозита тяжелой степени (III и IV степени тяжести по классификации ВОЗ) приводит к сильному ухудшению качества жизни онкологических пациентов. На степень тяжести орального мукозита влияют специфические для полости рта факторы, такие как ксеростомия и колонизация условно-патогенной микрофлорой, а также внешние факторы (курение и плохая гигиена полости рта) [7].

На основании данных стоматологического обследования пациентов с оральным мукозитом можно сделать следующие выводы: стоматологический статус пациентов до начала лучевого лечения характеризуется высоким уровнем интенсивности кариеса, тяжелой степенью поражения тканей периодонта и неудовлетворительной гигиеной полости рта, что позволяет сделать вывод о нуждаемости всех пациентов в предварительной санации полости рта и проведении профессиональной гигиены с повышенным вниманием к мотивации и коррекции индивидуальной гигиены полости рта; при повторном осмотре у 69 % пациентов были отмечены первые признаки орального мукозита, что свидетельствует о высокой частоте его встречаемости; заключительный осмотр позволил выявить пациентов с тяжелыми формами орального мукозита в 20 % случаев, что свидетельствует об отсутствии адекватных методов профилактики и лечения орального мукозита.

Литература

1. Osama, M. M. Radiation-induced oral mucositis *Frontiers in Oncology* / M. M. Osama, N. Eliopoulos, T. Muanza // *Front. in Oncology*. — 2017. — Vol. 7(89). — P. 1–23.
2. Barbosa, M. M. Telmisartan modulates the oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters / M. M. Barbosa, A. A. Araujo // *Front. Physiol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 1–12.
3. Lalla, R. V. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer / R. V. Lalla, D. E. Peterson // *Dent. Clin. North. Am.* — 2009. — Vol. 52(1). — P. 61–77.
4. Georgiou, M. Oral Mucositis: understanding the pathology and management / M. Georgiou, G. Patapatiou, S. Domoxoudis // *Hippokratia*. — 2012. — Vol. 6, № 3. — P. 215–216.
5. Kumar, S. Pain management — current issues and opinion / S. Kumar. — InTech: Gabor Racz, 2012. — 554 p.
6. Казеко, Л. А. Оральный мукозит: современные аспекты / Л. А. Казеко, М. И. Дегтярева // *Здравоохранение*. — 2019. — № 4. — С. 12–19.
7. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review / A. Trotti [et al.] // *Radiotherapy Oncology*. — 2003. — Vol. 66(32). — P. 253–263.

Features of the dental status of patients receiving radiotherapy in the head and neck region

Degtyareva M. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Oral mucositis is a frequent complication of radiotherapy of oncological diseases of the head and neck region. The aim of the study was to assess the dental status of patients with oral mucositis and determine the



radiation dose at which it occurs. The analysis of 100 medical cards of patients and a clinical examination of 26 patients were carried out. The dental status of oncological patients with oral mucositis is characterized by a high level of caries intensity, a severe degree of periodontal tissue damage, and poor oral hygiene.

Keywords: oral mucositis, radiotherapy, dental status.

Поступила 09.07.2021

УДК 618.5-08:616.1/8

Особенности экстрагенитальной патологии у женщин с индуцированными родами

Тесакова М. Л.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Индуцированные роды являются распространенной процедурой в современном акушерстве. Оценка факторов риска осложнений для матери и плода в индуцированных родах позволяет улучшить материнские и перинатальные исходы. Хронические экстрагенитальные заболевания у женщин негативно влияют на развитие беременности, нарушают процесс подготовки организма беременной к родам, вызывают осложнения родового процесса. Исследование проведено с целью изучения особенностей экстрагенитальной патологии у беременных с индуцированными родами. Анализ результатов исследования позволил установить, что женщины с индуцированными родами имеют более высокий удельный вес различных экстрагенитальных заболеваний в сравнении с женщинами с физиологическими родами. У женщин с индуцированными родами по сравнению с женщинами с физиологическими родами в 11,9 раза чаще встречается хронический тубулоинтерстициальный нефрит ($p < 0,05$), в 9,7 раза чаще — ожирение ($p < 0,05$). Диффузный (эндемический) зуб, связанный с йодной недостаточностью, достоверно чаще — в 8 раз ($p < 0,05$) — выявлялся в группе женщин с осложненными индуцированными родами в сравнении с самопроизвольными осложненными родами. Гипотиреоз более чем в 11 раз ($p < 0,05$) чаще наблюдался при завершении индуцированных родов кесаревым сечением, чем при осложненных самопроизвольных родах.

Ключевые слова: экстрагенитальная патология, индуцированные роды, физиологические роды, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, ожирение, диффузный (эндемический) зуб, гипотиреоз.

Введение. Индуцированные роды представляют собой роды через естественные родовые пути, инициированные искусственными средствами по показаниям со стороны матери и/или плода. Индукция родов в настоящее время является распространенным акушерским вмешательством. Большинство авторов, занимающихся этой проблемой, считают, что процедура родовозбуждения, предполагающая завершение родов через естественные родовые пути, является более безопасной для беременных и новорожденных в сравнении с выжидательной тактикой до начала спонтанной родовой деятельности [1, 2, 3]. Частота родовозбуждения в последние десятилетия неуклонно растет и составляет в России 10–20 %, в Германии — 12–14 % [2], в Великобритании — 20 % [3], в Австралии — 29,1 % [4], в США — 20–50 % [4].

По данным ряда авторов, беременным высокого перинатального риска, к которым относятся женщины с экстрагенитальной патологией и осложнениями беременности, при доношенном сроке



и отсутствии абсолютных показаний к кесареву сечению, методом родоразрешения, в том числе и досрочного, чаще всего определяются индуцированные роды [2, 3].

Основополагающим фактором успешного родоразрешения при индуцированных родах является готовность организма беременной к родам. Хронические экстрагенитальные заболевания у беременных оказывают негативное влияние не только на развитие беременности, но и нарушают процесс подготовки организма беременной к родам, приводят к необходимости проведения индукции родовой деятельности [5, 6].

Цель работы — изучение особенностей экстрагенитальной патологии у женщин с индуцированными родами в сравнении с женщинами с физиологическими родами.

Материалы и методы. В исследование включены 360 беременных женщин с доношенной беременностью на сроке 37–42 недели (259–294 дня) и рожденные ими дети, с индуцированной или самопроизвольной родовой деятельностью, госпитализированные и родоразрешенные в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» в период с января 2011 г. по декабрь 2015 г. Все включенные в исследование женщины были разделены на три группы — основная группа, группа сравнения и группа контроля. Основную группу (ОГ) составили 215 беременных женщин, которым были определены в качестве метода родоразрешения индуцированные роды. В зависимости от исходов индуцированных родов основная группа (ОГ) разделена на подгруппу I (ОГ I) — индуцированные роды осложненные, в которую вошли 138 беременных, и подгруппу II (ОГ II) — индуцированные роды без осложнений, в которую вошли 77 беременных.

Подгруппа I основной группы индуцированных родов осложненных (ОГ I) в зависимости от видов осложнений разделена на две подгруппы: подгруппа А (ОГ IA, $n = 59$) — индуцированные роды, запланированные через естественные родовые пути вследствие осложнений родового процесса были завершены операцией кесарева сечения (дистресс плода в родах с последующей асфиксией новорожденного или без нее, отсутствие эффекта от родовозбуждения, слабость родовой деятельности) и подгруппа Б (ОГ IB, $n = 79$) — осложнения родового процесса в индуцированных родах не привели к смене плана родоразрешения и роды были завершены через естественные родовые пути: слабость родовой деятельности, травмы мягких родовых путей (разрывы шейки матки, влагалища, промежности, эпизиотомия), асфиксия новорожденного и связанные с ней осложнения раннего неонатального периода, родовой травматизм (кефалогематома, перелом ключицы).

Группа сравнения (ГС, $n = 58$) — самопроизвольные роды осложненные — была разделена по такому же принципу на две подгруппы: ГСА ($n = 41$) — роды, закончившиеся операцией кесарева сечения (осложнения, как и в подгруппе ОГ IA) и ГСБ ($n = 17$), закончившиеся через естественные родовые пути (осложнения, как и в подгруппе ОГ IB).

Группа контроля в исследовании (ГК, $n = 87$) включала беременных с физиологическими родами (доношенная беременность, спонтанное начало родовой деятельности, отсутствие в родах и раннем послеродовом периоде осложнений у матери и плода).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 8, с помощью анализа долей ($p\%$), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для малых выборок — с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возраст беременных в основной группе, группе сравнения и группе контроля составил: 27,0 (25,0–30,0), 26,0 (24,0–28,0), 26,0 (23,0–29,0) лет соответственно. Перечисленные группы были сопоставимы по возрастному составу между собой, $p > 0,05$.

Удельный вес соматической патологии в группах исследования представлен в таблице 1.

Анализ экстрагенитальной патологии в исследуемых группах проводился в соответствии с классами МКБ-10.

При анализе соматических заболеваний в анамнезе у женщин основной, контрольной и группы сравнения в классе IX «Болезни системы кровообращения» по отдельным нозологиям (пролапс митрального клапана 1-й степени, варикозное расширение вен нижних конечностей, существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды, послеродовый период, кардиомиопатия, неспецифический брыжеечный лимфаденит) различий выявлено не было. Исключение составили расстройства вегетативной нервной системы (вегетососудистая дистония), которая более, чем в 4 раза реже встречалась в подгруппе I основной группы, чем в группе сравнения — 7 ($12,1 \pm 4,3\%$) против 4 ($2,9 \pm 1,4\%$), $p = 0,0171$ и в подгруппе А группы сравнения, чем в подгруппе IA основной группы — 1 ($1,7 \pm 1,7\%$) против 6 ($14,6 \pm 5,6\%$), $p = 0,0180$.

Таблица 1 — Соматическая патология в анамнезе у женщин сравниваемых групп, n ($M \pm m$, %)

Соматическая патология (классы МКБ-10)	Основная группа ($n = 215$) ОГ			Группа сравнения (ГС) ($n = 58$)		Группа контроля (ГК) ($n = 87$)	p
	Подгруппа I основной группы (ОГ I) ($n = 138$)		Подгруппа II основной группы (ОГ II) ($n = 77$)	А ($n = 41$)	Б ($n = 17$)		
	IA ($n = 59$)	IB ($n = 79$)					
Класс IX Расстройства вегетативной нервной системы (вегетососудистая дистония)	1* (1,7 ± 1,7)	3 (3,8 ± 2,2)	3 (3,9 ± 2,2)	6 (14,6 ± 5,6)	1 (5,9 ± 5,9)	4 (4,6 ± 2,3)	ОГ I, ГС = 0,0171 IA, A = 0,0180
Класс XIV Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	7* (11,9 ± 4,2)	9 (11,4 ± 3,6)	8 (10,4 ± 3,5)	0 (0 + 2,3)	2 (11,8 ± 8,1)	5 (5,8 ± 2,5)	IA, A = 0,0210

* Различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе А группы сравнения, $p < 0,05$.

В классе XI «Болезни органов пищеварения» по отдельным нозологиям (хронический гастрит, хронический гастродуоденит, язва двенадцатиперстной кишки, дискинезия желчевыводящих протоков, камни желчного пузыря с холециститом) различий между основной группой, группой сравнения и группой контроля не выявлено.

При анализе патологии в сравниваемых группах в классе XIV «Болезни мочеполовой системы» (хронический тубулоинтерстициальный нефрит, камни почки и мочеточника, диффузный мезангиокапиллярный гломерулонефрит, острый цистит) достоверные различия были определены для хронического тубулоинтерстициального нефрита в анамнезе, который наблюдался статистически значимо чаще у пациентов подгруппы IA основной группы 7 (11,9 ± 4,2 %) в сравнении подгруппой А группы сравнения 0 (0 + 2,3 %) — в 11,9 раза, $p = 0,0210$.

По двум нозологическим единицам класса XII «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (псориаз и узловатая эритема) различий между основной, контрольной и группой сравнения не выявлено.

По заболеваниям класса XIII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (узлы (грыжа) Шморля, остеохондроз позвоночника, полиартрит, сколиоз грудного отдела позвоночника) достоверных различий между тремя группами в исследовании не выявлено.

В классе X «Болезни органов дыхания» (хронический тонзиллит, хронический фарингит, пневмония уточненная, острый бронхит) достоверных различий между всеми группами в исследовании не выявлено.

В классе I «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (энтерит, вызванный *Yersinia enterocolitica*, острый гепатит А, хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С) различия в сравниваемых группах были недостоверны.

При сравнительном анализе основной, группы сравнения и группы контроля по заболеваниям класса VII «Болезни глаза и его придаточного аппарата» различия были недостоверны (миопия слабой степени, миопия высокой степени, астигматизм, болезни сосудистой оболочки сетчатки (ангиопатия сетчатки), гиперметропия).

Женщины основной группы, группы сравнения и группы контроля были сопоставимы по заболеваниям класса III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» (анемия и тромбоцитопения).

В связи с тесным взаимоопределяющим функционированием репродуктивной и эндокринной систем в организме женщины, влиянием заболеваний эндокринных органов на беременность, роды и лактацию эндокринная патология проанализирована отдельно. Заболевания органов эндокринной системы представлены таблице 2.



Таблица 2 — Заболевания органов эндокринной системы в анамнезе у женщин сравниваемых групп, $n (M \pm m, \%)$

Соматическая патология	Основная группа ($n = 215$) ОГ			Группа сравнения ($n = 58$) (ГС)	Группа контроля ГК ($n = 87$)		p	
	подгруппа I основной группы (ОГ I) ($n = 138$)		подгруппа II основной группы (ОГ II) ($n = 77$)		А ($n = 41$)	Б ($n = 17$)		
	IA ($n = 59$)	IB ($n = 79$)						
Класс IV и нарушения обмена веществ	Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	7 ⁽²⁾ (11,9 ± 4,2)	4 (5,1 ± 2,5)	5 (6,5 ± 2,8)	0 (0 + 2,3)	0 (0 + 5,0)	2 (2,3 ± 1,6)	ГС, ОГ I = 0,0186 IA, A = 0,0213
	Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	0 (0 + 1,6)	1 (1,3 ± 1,3)	1 (1,3 ± 1,3)	0 (0 + 2,3)	0 (0 + 5,0)	0 (0 + 1,1)	—
	Тиреотоксикоз	0 (0 + 1,6)	0 (0 + 1,2)	1 (1,3 ± 1,3)	0 (0 + 2,3)	0 (0 + 5,0)	1 (1,1 ± 1,1)	—
	Гипотиреоз	2 (3,4 ± 2,4)	7 (8,9 ± 3,2)	1 (1,3 ± 1,3)	0 (0 + 2,3)	0 (0 + 5,0)	1 (1,1 ± 1,1)	ГС, ОГ I = 0,0393
	Аутоиммунный тиреоидит	3 (5,1 ± 2,9)	2 (2,5 ± 1,8)	0 (0 + 1,3)	0 (0 + 2,3)	1 (5,9 ± 5,9)	0 (0 + 1,1)	—
	Ожирение	6 (10,2 ± 4,0)	7 (8,9 ± 3,2)	10 (13,0 ± 3,9)	2 (4,9 ± 3,4)	3 (17,7 ± 9,5)	1 ^(1,3) (1,1 ± 1,1)	Б, ГК = 0,0134 ОГ, ГК = 0,0023
	Гиперпролактинемия	0 (0 + 1,6)	0 (0 + 1,2)	0 (0 + 1,3)	0 (0 + 2,3)	0 (0 + 5,0)	1 (1,1 ± 1,1)	—

Примечание. ⁽¹⁾ — различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в основной группе, $p < 0,05$; ⁽²⁾ — различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе А группы сравнения, $p < 0,05$; ⁽³⁾ — различия статистически значимы в сравнении с соответствующим показателем в подгруппе Б группы сравнения, $p < 0,05$.

При анализе анамнеза пациентов сравниваемых групп по классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» у женщин основной группы (ОГ) ожирение встречалось в 9,7 раза чаще, чем в группе контроля — соответственно 23 (10,7 ± 2,1 %) и 1 (1,1 ± 1,1 %), $p = 0,0023$. Также ожирение достоверно чаще встречалось в подгруппе Б группы сравнения, чем у женщин группы контроля — 3 (17,7 ± 9,5 %) и 1 (1,1 ± 1,1 %), $p = 0,0134$. Также следует отметить, что патология щитовидной железы, определяющая ее гипофункцию (диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью, и гипотиреоз) достоверно чаще выявлялась соответственно в ОГ I=11(8,0 ± 2,3 %) в сравнении с ГС=0 (0 + 1,6 %), $p = 0,0186$, касаясь гипотиреоза — в подгруппе IA=7 (11,9 ± 4,2 %) в сравнении с подгруппой A=0 (0 + 2,3 %), $p = 0,0213$ и в подгруппе ОГ I=9 (6,5 ± 2,1 %) против группы сравнения ГС=0 (0 + 1,6 %), $p = 0,0393$.

Заключение. В ходе исследования экстрагенитальной патологии у женщин с индуцированными родами было выявлено:

- наибольший удельный вес в структуре экстрагенитальной патологии у женщин с индуцированными родами занимают болезни мочеполовой системы и болезни эндокринной системы, расстройства питания;
- в структуре болезней мочеполовой системы достоверные различия были определены для хронического тубулоинтерстициального нефрита в анамнезе, который наблюдался статистически значи-



мо чаще у пациентов подгруппы IA основной группы 7 ($11,9 \pm 4,2 \%$) в сравнении подгруппой A группы сравнения 0 ($0 + 2,3 \%$) — в 11,9 раза ($p = 0,0210$);

- в классе болезней эндокринной системы, расстройств питания у женщин основной группы с индуцированными родами в 9,7 раза чаще, чем в группе контроля встречалось ожирение — соответственно 23 ($10,7 \pm 2,1 \%$) и 1 ($1,1 \pm 1,1 \%$) $p = 0,0023$. Также достоверно чаще ожирение встречалось в подгруппе Б группы сравнения, чем у женщин группы контроля — 3 ($17,7 \pm 9,5$) и 1 ($1,1 \pm 1,1$) $p = 0,0134$;

- патология щитовидной железы в структуре класса болезней эндокринной системы, расстройств питания, определяющая ее гипофункцию, — диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью, достоверно чаще — в 8 раз — выявлялся соответственно в ОГ I=11 ($8,0 \pm 2,3 \%$) в сравнении с ГС=0 ($0 + 1,6 \%$), $p = 0,0186$, касаясь гипотиреоза — в основной группе подгруппе IA=7 ($11,9 \pm 4,2 \%$) в сравнении с группой сравнения подгруппой A=0 ($0 + 2,3 \%$), $p = 0,0213$ в 11,9 раза и в подгруппе ОГ I=9 ($6,5 \pm 2,1 \%$) против группы сравнения ГС=0 ($0 + 1,6 \%$) более, чем в 6 раз чаще, $p = 0,0393$.

Таким образом, был изучен удельный вес различных заболеваний в структуре экстрагенитальной патологии у женщин с индуцированными родами, негативно влияющих на процессы дородовой перестройки в организме беременной, что приводит к неудовлетворительному уровню готовности к родам. Все перечисленное выше определяет у этого контингента беременных необходимость проведения индуцированных родов.

Литература

1. Methods of classification for women undergoing induction of labour: a systematic review and novel classification system / T. A. Nippita [et al.] // BJOG. — 2015. — Vol. 122, № 10. — P. 1284–1293.
2. Induction of labour indications and timing: A systematic analysis of clinical guidelines / D. Coates [et al.] // Women and Birth. — 2020. — Vol. 33, № 3. — P. 219–230.
3. Induction of Labor: An Overview of Guidelines / I. Tsakiridis, A. Mamopoulos, A. Athanasiadis, T. Dagklis // Obstet. Gynecol. Surv. — 2020. — Vol. 75, № 1. — P. 61–72.
4. Тесакова, М. Л. Готовность к родам: научные перспективы и практические возможности диагностики / М. Л. Тесакова // Охрана материнства и детства. — 2020. — № 1. — С. 78–90.
5. Характеристика различных методов индукции родов / С. Л. Воскресенский [и др.] // Охрана материнства и детства. — 2012. — № 1. — С. 29–35.
6. Новикова, О. Н. Индуцированные роды: исходы беременностей и родов, влияние на состояние новорожденных / О. Н. Новикова // Фундам. и клин. медицина. — 2018. — Т. 3, № 3. — С. 59–64.

Features of extragenital pathology in women delivered by induction of labor

Tesakova M. L.

*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

Chronic extragenital diseases in women negatively affect the development of pregnancy, disrupt the process of preparing the body of a pregnant woman for childbirth, and cause complications of the birth process. In women with induced labor, compared with women with physiological labor, chronic tubulointerstitial nephritis is 11.9 times more common ($p < 0.05$), and obesity is 9.7 times more common ($p < 0.05$). Diffuse (endemic) goiter associated with iodine deficiency was significantly more frequent—8 times ($p < 0.05$) — in the group of women with complicated induced labor compared to spontaneous complicated labor. Hypothyroidism was more than 11 times ($p < 0.05$) more often observed at the end of induced labor by caesarean section than in complicated spontaneous labor.

Keywords: extragenital pathology, induced labor, physiological labor, chronic tubulointerstitial nephritis, obesity, diffuse (endemic) goiter, hypothyroidism.

Поступила 23.06.2021



УДК 616.366-002-036.11-06:616.13-005.6

Оценка показателей атеротромбоза у пациентов с острым калькулезным холециститом

Герасименко Д. С.¹, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проводилось исследование динамики маркеров системного воспаления, атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым калькулезным холециститом. В ходе месячного наблюдения уровень аполипопротеина β не изменялся в группах наблюдения, имелась лишь тенденция к более низким уровням у пациентов с хирургическим лечением, получавших статины. Уровень гомоцистеина за время наблюдения увеличился у пациентов всех наблюдаемых групп, что может свидетельствовать о некотором повышении риска атеротромботических событий в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе и при отсутствии хирургического лечения. Отсутствие аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты в программе терапии у пациентов, перенесших холецистэктомию, не было ассоциировано с изменениями в профиле исследуемых биологических маркеров системного воспаления, атеротромбоза и дисфункции эндотелия по сравнению с результатами пациентов, получавших это лечение.

Ключевые слова: кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, холецистэктомия, маркеры атеротромбоза.

Введение. Современные подходы в профилактической кардиологии все больше выходят за рамки одной специальности. Эффективность методов предупреждения сердечно-сосудистых осложнений все больше зависит от оценки возможных влияний коморбидности на течение сердечно-сосудистой патологии. Сегодня в мире около 100 млн человек ежегодно подвергаются некардиологическим хирургическим вмешательствам и около половины из них относятся к группе старшего возраста [1, 3]. Каждый год от 500 тыс. до 900 тыс. человек переносят нефатальный инфаркт миокарда, остановку сердца или умирают от коронарной патологии в интра- или раннем послеоперационном периодах [1].

В настоящее время в кардиологической практике используется определенное количество валидизированных биомаркеров, которые с большой долей достоверности предсказывают неблагоприятные сердечно-сосудистые события [2, 3, 4, 5]. Но в то же время идет поиск дополнительных биологических предикторов, которые могут дать дополнительную информацию в специализированной практике и обеспечить более точную оценку сердечно-сосудистого риска в специфических подгруппах пациентов с умеренным, необычным или неопределяемым уровнями риска (например, у пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости). Исследование биомаркеров, предсказывающих неблагоприятные сердечно-сосудистые события в случае экстренной холецистэктомии, поможет разработать и внедрить дополнительные превентивные меры по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Цель работы — изучение динамики биохимических маркеров активности атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с острым калькулезным холециститом.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с умеренным, высоким и очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений согласно рекомендациям *European Society of Cardiology* [2]. Основную группу составляли пациенты с острой патологией гепатобилиарной системы (острый калькулезный холецистит), имеющие умеренный или высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у которых применялась кардиопротективная терапия (КПТ) и была выполнена экстренная холецистэктомия. Первая группа сравнения сформирована из пациентов с острым калькулезным холециститом, имеющих умеренный или высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у которых не при-



менялась кардиопротективная терапия, но выполнялась экстренная холецистэктомия. Вторая группа сравнения сформирована из пациентов с острым калькулезным холециститом, имеющих умеренный или высокий риск кардиоваскулярных осложнений, у которых применялась кардиопротективная терапия, но не выполнялась экстренная холецистэктомия. В качестве медицинских лекарственных средств кардиопротективной терапии в исследовании использовался аторвастатин и ацетилсалициловая кислота. Для оценки маркеров атеротромбоза исследовались концентрации в крови таких молекул, как высокочувствительный СРБ (ВЧСРБ), межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), матриксная металлопротеиназа — 9 (ММР-9), концентрации гомоцистеина и аполипопротеин β . Исследование проводилось при поступлении (Визит 1) в стационар и через 40 ± 5 дней после выписки из стационара (Визит 2).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования у пациентов основной группы были получены следующие результаты (таблица 1).

Таблица 1 — Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов основной группы до и через месяц после холецистэктомии

Показатель ($M \pm m$), (Ме (25-й; 75-й процентиля))	Визит 1 ($n = 40$)	Визит 2 ($n = 40$)
ВЧСРБ, мг/л	9,6 (3,8; 15)	1,6 (0,88; 3,56)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,6 (8,6; 16,3)	14,9 (12,9; 19,2)*
Аполипопротеин β , мг/дл	64,4 (30; 118)	30,1 (24,6; 89)
sVCAM-1, нг/мл	720 (610; 915)	875 (725; 1170)*
ММР-9, нг/мл	119,2 (116; 1430)	108,5 (84,4; 575)*
ICAM-1, нг/мл	420 (298; 482)	434,5 (340; 580)

* Достоверность различия показателей в динамике ($p < 0,05$).

В момент госпитализации пациенты имели статистически значимые более высокие уровни таких показателей как высокочувствительный СРБ, а также основного маркера дестабилизации атеросклеротической бляшки — матриксной металлопротеиназы — 9. К концу 30-дневного амбулаторного наблюдения уровни ВЧСРБ, ММР-9 снизились у пациентов после холецистэктомии. В то же время концентрации факторов тромбоза и эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин, sVCAM-1) значимо повысились.

Наличие более высоких уровней ВЧСРБ и ММР-9 до выполнения холецистэктомии, свидетельствовало о высоком воспалительном ответе на обострение калькулезного холецистита. С учетом негативного влияния данных биомаркеров на стабильность атеросклеротической бляшки, агрегационной функции тромбоцитов и повышения сердечно-сосудистых рисков в целом [5], данные изменения в биологическом профиле могли способствовать обострению и усугублению течения атеросклеротической патологии у пациентов с активным холециститом. Спустя месяц после выполнения холецистэктомии данные биомаркеры достоверно уменьшились, что свидетельствовало о положительном влиянии холецистэктомии на системный воспалительный ответ и снижении сердечно-сосудистых рисков.

Оценка динамики биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и тромбоза (гомоцистеин, sVCAM-1) продемонстрировала значимый прирост концентрации этих показателей к концу месяца после холецистэктомии, что могло свидетельствовать о сохраняющемся повреждении интимы сосудов с активацией эндотелиальных клеток. Согласно литературным данным гомоцистеин в крови легко подвергается процессу окисления, в результате которого освобождаются свободные радикалы в виде супероксида кислорода и перекиси водорода, напрямую повреждающие эндотелий [1].

Результаты оценки биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов из первой группы сравнения представлены в таблице 2.

У пациентов после холецистэктомии, но без КПП также наблюдалось достоверное снижение воспалительного ответа в результате более низких концентраций ВЧСРБ и ИЛ-6 в крови, определенных на втором визите. В то время как гомоцистеин и сосудисто-клеточная молекула адгезии продолжили рост своих концентраций, повышая риск сосудистых событий. Несмотря на тенденцию к снижению концентраций ММР-9 к концу 30 суток наблюдения, достоверных изменений эта тенденция так и не смогла достичь, что могло указывать на потенциальную опасность дестабилизации атеросклеротических бляшек у пациентов из группы ОП.



Таблица 2 — Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов первой группы сравнения (ОП) до и через месяц после холецистэктомии

Показатель ($M \pm m$), (Ме (25-й; 75-й процентиля))	Визит 1 ($n = 40$)	Визит 2 ($n = 40$)
ВЧСРБ, мг/л	23,7 (5,6; 15,5)	3,06 (1,38; 4,74)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,25 (6,85; 14,10)	19,4 (13,70; 22,20)*
Аполипопротеин β , мг/дл	41,59 (32; 130)	89,1 (27,00; 125,00)
sVCAM-1, нг/мл	750,25 (425; 817)	883,81 (705; 1130)*
ММР-9, нг/мл	675,03 (117; 1420)	419,72 (98,80; 670,00)
ICAM-1, нг/мл	438,90 (232,50; 569,00)	467,65 (320,00; 576,00)

* Достоверность различия показателей в динамике ($p < 0,05$).

Результаты оценки биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов из второй группы сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов второй группы сравнения (КТ) при госпитализации и через месяц после выписки

Показатель ($M \pm m$), (Ме (25-й; 75-й процентиля))	Визит 1 ($n = 20$)	Визит 2 ($n = 20$)
ВЧСРБ, мг/л	21,11 (4,90; 18,20)	5,94 (1,87; 9,63)
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,04 (6,80; 10,00)	15,51 (14,10; 18,25)*
Аполипопротеин β , мг/дл	98,50 (70,00; 131,00)	84,10 (57,00; 115,00)
sVCAM-1, нг/мл	809,09 (420; 1010)	780,63 (635,00; 977,50)
ММР-9, нг/мл	991,36 (690; 1450)	800,90 (465,00; 1310,00)
ICAM-1, нг/мл	564,27 (280,00; 920,00)	277,75 (240,00; 306,00)

* Достоверность различия показателей в динамике ($p < 0,05$).

В результате оценки динамики показателей биологических маркеров у пациентов, которым не выполнялась холецистэктомия, не было выявлено достоверных изменений уровня ВЧСРБ, наряду с остальными маркерами эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза (ICAM-1, ММР-9). Возможно, причиной этому служила ситуация с неразрешенным хирургическим заболеванием — острым калькулезным холециститом. Неблагоприятная динамика у пациентов данной группы наблюдалась в отношении уровня гомоцистеина, который по аналогии с пациентами в других группах имел статистически значимый прирост к моменту второго визита.

Далее мы провели комплексное сравнение концентрации биомаркеров между группами пациентов. Полученные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов при поступлении в стационар

Показатель ($M \pm m$), (Ме (25-й; 75-й процентиля))	Группа ОКТ ($n = 40$)	Группа ОП ($n = 40$)	Группа КТ ($n = 20$)
ВЧСРБ, мг/л	9,6 (3,8; 15)	23,7 (5,6; 15,5)	21,11 (4,90; 18,20)
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,6 (8,6; 16,3)	11,25 (6,85; 14,10)*	9,04 (6,80; 10,00)*
Аполипопротеин β , мг/дл	64,4 (30; 118)	41,59 (32; 130)	98,50 (70,00; 131,00)
sVCAM-1, нг/мл	720 (610; 915)	750,25 (425; 817)*	809,09 (420; 1010)
ММР-9, нг/мл	119,2 (116; 1430)	675,03 (117; 1420)	991,36 (690; 1450)
ICAM-1, нг/мл	420 (298; 482)	438,90 (232,50; 569,00)	564,27 (280,00; 920,00)

* Достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы ($p < 0,05$).

Как показал сравнительный анализ исходных концентраций, исследуемых биомаркеров, у пациентов основной группы были самые высокие уровни гомоцистеина среди исследуемого континген-

та, в то время как уровень сосудисто-клеточной молекулы адгезии был ниже, чем у пациентов из группы сравнения 1.

Сравнительный анализ концентраций биомаркеров на втором визите представлен в таблице 5.

Таблица 5 — Сравнение концентраций биологических маркеров сердечно-сосудистого риска у пациентов на втором визите

Показатель ($M \pm m$), (Me (25-й; 75-й процентиля))	Группа ОКТ ($n = 40$)	Группа ОП ($n = 40$)	Группа КТ ($n = 20$)
ВЧСРБ, мг/л	1,6 (0,88; 3,56)	3,06 (1,38; 4,74)	5,94 (1,87; 9,63)*
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,9 (12,9; 19,2)	19,4 (13,70; 22,20)	15,51 (14,10; 18,25)
Аполипопротеин β , мг/дл	30,1 (24,6; 89)	89,1 (27,00; 125,00)	84,10 (57,00; 115,00)
sVCAM-1, нг/мл	875 (725; 1170)	883,81 (705; 1130)	780,63 (635,00; 977,50)
ММР-9, нг/мл	108,5 (84,4; 575)	419,72 (98,80; 670,00)	800,90 (465,00; 1310,00)*
ICAM-1, нг/мл	434,5 (340; 580)	467,65 (320,00; 576,00)	277,75 (240,00; 306,00)*

* Достоверность различия показателей в сравнении с пациентами основной группы ($p < 0,05$).

Наличие кардиопротективной терапии у пациентов основной группы не повлияло статистически значимо на концентрацию основных маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и атеротромбоза. Полученные результаты лишь свидетельствуют о тенденции к снижению активности процессов, способствующих дестабилизации атеросклеротической бляшки, дисфункции эндотелия и атеротромбоза без статистически значимых явлений. В то время как отсутствие хирургического лечения острого калькулезного холецистита привело к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, нестабильности атеросклеротической бляшки — ММР-9 и более низким уровням молекулы межклеточной адгезии — ICAM-1.

Таким образом, консервативное ведение пациентов с острым калькулезным холециститом сопровождалось более высокими концентрациями биомаркеров воспаления и атеротромбоза в сравнении с пациентами, которым выполнялась срочная холецистэктомия.

Заключение. Все пациенты имели показатели концентрации аполипопротеина β менее 100 мг/дл, что соответствует целевым значениям у пациентов с умеренным сердечно-сосудистым риском по отношению к рекомендуемым [3]. В ходе месячного наблюдения уровень аполипопротеинов не изменялся в группах наблюдения, имела лишь тенденция к более низким уровням у пациентов основной группы. Уровень гомоцистеина во время наблюдения увеличился у пациентов всех наблюдаемых групп, что может свидетельствовать о некотором повышении риска атеротромботических событий в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе при отсутствии хирургического лечения. Отсутствие аторвастатина и ацетилсалициловой кислоты в программе терапии у пациентов первой группы сравнения не было ассоциировано с изменениями в профиле исследуемых биологических маркеров системного воспаления, атеротромбоза и дисфункции эндотелия по сравнению с результатами пациентов основной группы. Отсутствие хирургического лечения острого калькулезного холецистита приводило к достоверно более высоким концентрациям маркеров воспаления ВЧСРБ, нестабильности атеросклеротической бляшки — ММР-9 и более низким уровням молекулы межклеточной адгезии — ICAM-1.

Литература

1. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации / Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. — М., 2011. — 28 с.
2. ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary / Lee A. Fleisher [et al.] // *Circulation*. — 2014. — Vol. 130. — P. 2215–2245.
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk/ Francois Mach [et al.] // *European Heart J.* — 2020. — Vol. 41. — P. 111–188.
4. Cardiac Risk of Noncardiac Surgery/ Akshar Y. Patel [et al.] // *J. of the American College of Cardiology*. — 2015. — Vol. 66, № 19 — P. 2140–2148.
5. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot [et al.] // *European Heart J.* — 2013. — Vol. 34 — P. 2949–3003.



Assessment of atherothrombosis markers in patients with acute calculus cholecystitis

Gerasimionak D. S.¹, Mitkovskaya N. P.^{1,2}

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus*

We studied the dynamics of markers of systemic inflammation, atherothrombosis and endothelial dysfunction in patients with acute calculous cholecystitis. During the monthly follow-up, the level of apolipoprotein β did not change in the observation groups, there was only a trend towards lower levels in patients with surgical treatment receiving statins. The homocysteine level during the observation period increased in patients of all observed groups, which may indicate the persistent increased risks of atherothrombotic events in the long-term postoperative period, as well as in the absence of surgical treatment. The absence of atorvastatin and acetylsalicylic acid in the therapy program in patients who underwent cholecystectomy was not associated with profile changes of the studied biological markers of systemic inflammation, atherothrombosis and endothelial dysfunction compared with the results of patients whom received this treatment.

Keywords: cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, atherothrombosis markers.

Поступила 24.06.2021

УДК 616-009.8: 616.8 –07:616 –0.92

Патогенетические аспекты лечения вестибулярной дисфункции при васкулярной компрессии преддверно-улиткового нерва

Марьенко И. П., Лихачев С. А.

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Исследования последних лет демонстрируют, что головокружение может быть обусловлено механическим повреждением корешка преддверно-улиткового нерва прилежащим сосудом. Диагностика и лечение вестибулярной дисфункции (ВД), обусловленной васкулярной компрессией преддверно-улиткового нерва (ВК ПУН), затруднены в связи с множеством противоречий в трактовке клинических данных.

Обследовано 80 пациентов с пароксизмальным головокружением и установленной ВК ПУН передней нижней мозжечковой артерией по данным МРТ, из них 59 женщин и 21 мужчина, средний возраст $42,13 \pm 12,44$ года. Средняя длительность заболевания у пациентов с ВД при ВК ПУН составила 3,4 [2,0; 5,4] года. Использовались анализ вестибулометрических данных, мультимодальных вызванных потенциалов, электроэнцефалография, стабиллография.

Анализ нейрофизиологических данных установил признаки отека, воспаления и демиелинизации преддверно-улиткового нерва под влиянием васкулярной компрессии. Выявлены статокINETические нарушения и повышение синхронизации нейронов головного мозга. Установлены факторы перехода нейроваскулярного взаимодействия в васкулярную компрессию нерва.

Для оптимального выбора консервативного или хирургического методов лечения у пациентов с вестибулярной дисфункцией при васкулярной компрессии преддверно-улиткового нерва необходимо выявить наличие и степень выраженности эндотелиальной дисфункции, по-

вышение пиковой систолической скорости кровотока позвоночных артерий, признаки демиелинизации ствола преддверно-улиткового нерва по показателям ВВМП (вестибулярные вызванные миогенные потенциалы), АСВП (акустические стволовые вызванные потенциалы), вестибулометрии и гиперсинхронизации активности нейронов головного мозга по данным ЭЭГ.

Ключевые слова: вестибулярная дисфункция, васкулярная компрессия преддверно-улиткового нерва, вестибулометрия, стабิโลграфия, акустические стволовые вызванные потенциалы, вестибулярные вызванные миогенные потенциалы, патогенетическая терапия.

Введение. За последние годы разработаны и используются классификации вестибулярных расстройств, основанных только на клинических диагностических критериях головокружения [1, 2, 3, 4, 5]. Появились данные и о новых нозологических формах ВД, выявление которых стало возможным с появлением и использованием в клинической практике новых диагностических методов требуют дальнейших исследований. Исследования последних лет демонстрируют, что головокружение может быть обусловлено механическим повреждением корешка преддверно-улиткового нерва (ПУН) прилежащим сосудом.

С появлением новых программ нейровизуализационных исследований методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) с постоянным магнитным полем 3,0 Тесла и выполнением 3D-реконструкций взаимодействий структур головного мозга (ГМ) позволяет выявить тонкие взаимодействия ПУН со структурами и сосудами основания ГМ. Считают, что при васкулярной компрессии (ВК) ПУН в зоне входа нерва в ствол ГМ приводит к распространению патологической импульсации и развитию его пароксизмальной функциональной активности, а также с возможной локальной демиелинизацией нервных волокон ПУН [6, 7]. Диагностика ВД, обусловленной ВК ПУН, затруднена в связи с множеством противоречий в трактовке клинических данных. На основе возможностей современных исследовательских методик накапливается все больше данных о вовлечении в патологический процесс, обуславливающий ВД при ВК ПУН не только периферического отдела вестибулярного анализатора (ВА), но и центральных вестибулярных путей коркового представительства и вестибулоспинальных путей [8, 9].

Среди консервативных и инвазивных методов лечения ВД при ВК ПУН патогенетически обоснованным подходом является васкулярная декомпрессия [10, 11, 12]. Однако успешность васкулярной декомпрессии при ВК ПУН невысока [13, 14]. Считают, что эффективность декомпрессии ПУН зависит от выраженности компрессии и длительности заболевания [12]. При этом до настоящего времени нет диагностических критериев для проведения васкулярной декомпрессии ПУН при установлении ее только по данным МРТ. В настоящее время используются условия проведения васкулярной декомпрессии при ушном шуме: выявление признаков нейроваскулярного конфликта на МРТ, отсутствие другой отологической патологии и неэффективность консервативной терапии (кортикостероиды, антиконвульсанты, лекарственные средства, улучшающие микроциркуляцию) [15]. Таким образом, без наличия соответствующих клинических проявлений и нейрофизиологических критериев считать анатомо-топографическое прилегание сосуда к нерву по данным МРТ ВК ПУН не представляется возможным. До настоящего времени не получены диагностические нейрофизиологические критерии процесса перехода контакта сосуда с нервом в ВК с повреждением волокон ПУН.

Цель работы — разработка патогенетической терапии ВД при ВК ПУН на основе установления ее патофизиологических механизмов и диагностических критериев в период субкомпенсации.

Материалы и методы. Для исследования нейрофизиологических критериев ВД, обусловленной ВК ПУН, были включены 80 пациентов с пароксизмальным головокружением и установленной ВК ПУН передней нижней мозжечковой артерией по данным МРТ, из них 59 женщин и 21 мужчина, средний возраст $42,13 \pm 12,44$ года. Средняя длительность заболевания у пациентов с ВД при ВК ПУН составила 3,4 [2,0; 5,4] года.

Для объективизации ВД и уточнения ее этиологии, дифференциальной диагностики с другими пароксизмальными состояниями использованы нейрофизиологические и инструментальные методы исследования: вестибулометрия с регистрацией СН и ПН методом электронистагмографии (ЭНГ) на АПК «Электронистагмограф» (НПФ «Статокин», Россия). АСВП исследовали с помощью диагностического комплекса «НейроМВП-4» (Россия). Методом ВВМП исследовали сакуло-цервикальный рефлекс на аппарате модуля EP 25 фирмы InterAcoustics (Дания). Спонтанную электрическую активность ГМ оценивали по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) АПК «Нейро-МС» (Нейрософт, г. Иваново, Россия). Анализировали динамику амплитуды, мощность альфа-ритма, наличие призна-

ков патологической активности (пики и острые волны), СМ и когерентности ЭЭГ. Состояние СКУ оценивали методом стабильности с биологической обратной связью (Стабилан — 01-2, ОАО «Ритм», Россия) с функциональными тестами. Состояние гемодинамики ГМ определяли методом ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (БЦС) на аппарате экспертного класса VOLUSON 730 EXPERT (Германия) с оценкой структурных изменений и гемодинамических показателей кровотока по ПА и внутренней сонной артерии. С помощью МРТ ГМ исключалась очаговая патология ГМ и уточнялось состояние структур мостомозжечкового угла, соотношение ПУН и сосудов основания мозга с использованием изотропной импульсной последовательности FIESTA-C и ангиографической последовательности TOF (МРТ-аппарат DISCOVERY MR750W 3.0T, GE, США).

Анализ и статистическая обработка полученных в группах обследования результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. При анализе эффективности методик диагностики применяли ROC-анализ с распределением чувствительности и специфичности тестов (MedCalc Software's VAT).

Результаты и их обсуждение. По данным МРТ ГМ, взаимодействие сосуда и ПУН представлены передней нижней мозжечковой артерией (ПНМА). ВК ПУН справа выявлена в 28 (35,0 %) случаях, слева — в 29 (36,25 %), с двух сторон — в 23 (28,75 %), значимой разницы не отмечено ($\chi^2 = 0,71$, $p > 0,05$). Достоверно часто ВК ПУН справа и слева представлена точечным сжатием ($\chi^2 = 0,01$, $p > 0,05$) и преобладает над другими вариантами ВК ПУН. Наиболее редким типом взаимодействия были натяжение и деформация ПУН ($\chi^2 = 22,47$, $p < 0,001$), справа и слева ($\chi^2 = 5,07$, $p < 0,0247$).

По данным экспресс-опросника, внезапное головокружение достоверно чаще выявлено у пациентов с ВК ПУН ($\chi^2 = 9,12$, $p < 0,05$), провоцировалось поворотом головы ($\chi^2 = 12,78$, $p < 0,05$). В равной мере отмечались жалобы на несистемное головокружение ($\chi^2 = 0,09$, $p = 0,761$) и вестибуло-вегетативные жалобы по типу укачивания ($\chi^2 = 2,76$, $p = 0,096$), а также сочетание нескольких вариантов головокружения.

У пациентов с ВК ПУН из сопутствующей патологии статистически достоверно чаще выявлялась артериальная гипертензия в 21 (25,92 %) случае, нейросенсорная тугоухость 1–2-й степени по ВОЗ в 17 случаях.

Результаты вестибулометрии с функциональными тестами установили признаки латентной ВД с различными патофизиологическими механизмами развития у большинства пациентов с ВК ПУН. Спонтанный нистагм (СН) выявляется в 32 (20 %) случаях из 80. Провокационный нистагм (ПН) зарегистрирован при пробе де Клейна справа — 21 (13,125 %), пробе де Клейна слева — 26 (16,25 %), пробе ГВ — 36 (22,50 %), пробе Дикса — Холлпайка слева — 23 (14,37 %), значимо не превышали частоту выявления СН ($p > 0,05$).

Так, ПН при пробе Дикса — Холлпайка справа — 47 (29,37 %), ($\chi^2 = 4,90$, $p = 0,026$), пробе Вальсальвы — 45 (28,12 %), ($\chi^2 = 3,61$; $p = 0,0577$), статистически значимо превышали частоту выявления СН и других видов ПН у пациентов с ВК ПУН. Проведенный анализ влияния стороны ВК ПУН на долю выявления СН и ПН выявил прямую связь различной силы между стороной ВК ПУН и долей выявления ПН. Так установлено, что для СН выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,177$), пробы Дикса — Холлпайка справа ($r = 0,188$), пробы Дикса — Холлпайка слева ($r = 0,138$). На выявление ПН при ГВ, пробе Вальсальвы, пробе де Клейна сторона ВК ПУН значимого влияния не оказывает ($r < 0,1$).

У пациентов с ВК ПУН установлено статистически достоверное увеличение латентности пика N1 слева ($U = 575,5$; $p = 0,03$) и N1 справа ($U = 640$, $p = 0,055$). Выявлено значимое увеличение показателей амплитуды (А) P1–N1 у пациентов с ВК ПУН независимо от стороны ВК ПУН ($U = 340,5$; $p = 0,0001$). Имелась значимая вестибулярная асимметрия: коэффициент вестибулярной асимметрии (КВА) по А P1–N1 19,771 [9,15; 42,98] % при ВК ПУН справа и 36,076 [11,48; 53,38] % при ВК ПУН слева, 28,272 [4,99; 36,44] % при ВК ПУН с двух сторон ($p < 0,05$), КВА по латентности P1 ($U = 518$, $p = 0,002$). Установлено статистически значимое влияние ВК ПУН на КВА латентности пика N1, $U = 26$, $p = 0,010$ (Kruskal-ANOVA). На стороне ВК ПУН, показатели А P1–N1 были статистически значимо ниже, чем на интактной. Отмечены статистически достоверные средние и сильные разнонаправленные корреляции СН и ПН и показателей ВВМП.

Проведен корреляционный анализ Спирмена наиболее значимых показателей СН и ПН и показателей ВВМП. У пациентов с установленной ВК ПУН найдена обратная зависимость между латентным периодом ПН, индуцированного тестом Вальсальвы и межпиковым интервалом P1–N1, $r_s = -0,47$; $p = 0,026$, статистически значима. Между латентным периодом ПН при пробе де Клейна справа и А P1–N1 справа установлена обратная зависимость $r_s = -0,58$, $p = 0,009$, статистически зна-



чима, с А P1-N1 слева обратная зависимость $r_s = -0,84, p = 0,043$, статистически значима, с латентным периодом N1 справа обратная зависимость $r_s = -0,63, p = 0,014$, статистически значима и с латентным периодом N1 слева обратная зависимость $r_s = -0,58, p = 0,046$, статистически значима, а также с межпиковым интервалом P1-N1 слева обратная $r_s = -0,84, p = 0,043$, статистически значима, а также с КВА по латентности P1 обратная зависимость $r_s = -0,72, p = 0,0082$, статистически значима.

Установлены изменения всех показателей СКУ при деривации зрения: средний разброс (СР) ($W, T = 211; Z = 4,89; p < 0,0001$), средняя скорость передвижения центра давления (ССП ЦД) ($W, T = 39; Z = 6,851; p < 0,0001$), коэффициент резкого изменения направления движения (КРИНД) ($W, T = 19; Z = 6,416; p < 0,0001$), площадь эллипса (ПЭ) ($W, T = 222,5; Z = 4,694; p < 0,0001$), что привело к статистически достоверному снижению качества функции равновесия (КФР) ($W, T = 258; Z = 4,517; p < 0,0001$). При усложненной проприоцептивной афферентации увеличился СР ($W, T = 20; Z = 5,242; p < 0,0001$), увеличилась ССП ЦД ($W, T = 30; Z = 5,108; p < 0,0001$), КРИНД снизился ($W, T = 124,50; Z = 3,837; p < 0,0001$), ПЭ увеличилась ($W, T = 26; Z = 5,161; p < 0,0001$), что привело к статически достоверному ухудшению состояния СКУ со снижением КФР ($W, T = 2,0; Z = 5,484; p < 0,0001$). Поворот головы вправо достоверно ухудшил КФР ($W, T = 251,0; Z = 4,112; p = 0,0001$), влево — КФР ($W, T = 66,0; Z = 5,749; p = 0,0001$). При незначительных колебаниях ПЭ показатели ССП ЦД при горизонтальной оптокинетической стимуляции (ОКС) были статистически достоверно снижены, при ОКС в вертикальной плоскости статистически достоверно увеличены по сравнению с показателями при фоновой записи, будучи наиболее чувствительными к изменению режимов стимуляции ВА-пациентов, отражая высокое напряжение системы регуляции СКУ для поддержания устойчивых показателей КФК, составляя при ОКС вверх КФР — 93,260 [93,260; 93,260] %, при ОКС вниз КФР 86,420 [86,420; 86,420] %, при ОКС вправо КФР — 89,7 [70,27; 89,4] % и при ОКС влево КФР — 89,9 [71,27; 89,14] %. Также установлены признаки ограничения произвольных позных движений объективизируют латентную ВД в период субкомпенсации. Выявлены корреляционные связи СКУ и показателей ВВМП: прямая зависимость между латентностью периода N1 справа $r_s = 0,417, p = 0,035$ и слева $r_s = 0,422, p = 0,032$ и КРИНД при тестировании с депривацией зрения (статистически значима). Также найдена прямая зависимость между межпиковым интервалом P1-N1 и ССП ЦД $r_s = 0,421, p = 0,045$ и обратная зависимость между А ВВМП $r_s = -0,481, p = 0,019$ при ОКС в вертикальной плоскости.

Проведена оценка влияния гемодинамических и морфологических изменений БЦС на процесс перехода нейроваскулярного контакта в ВК ПУН и патофизиологию ВД. У пациентов с ВК ПУН толщина КИМ справа составила 0,90 [0,40; 1,12] мм, слева 0,8 [0,4; 1,08] мм, $p > 0,05$. Показатели пиковой линейной скорости кровотока (ПЛСК) ПА в сегменте V2 справа составили 50,0 [40,0; 56,0] см/с, слева 55,0 [43,0; 56,0] см/с без статистически значимой асимметрии кровотока ($p > 0,05$). При сравнении ПЛСК ПА установлена тенденция повышения данного показателя обоих ПА, $U = 879,5, p = 0,06$. Корреляционный анализ показал прямую связь между КИМ и возрастом пациентов, $r_s = 0,273, p = 0,032$, статистически значима. Найдена зависимость средней силы между КИМ справа и диаметром ПА справа, $r_s = 0,42, p = 0,0007$, статистически значима, между ПЛСК справа и ПЛСК слева, $r_s = 0,39, p = 0,001$, статистически значима. Обнаружена отрицательная связь между концентрацией холестерина и ПЛСК ПА, $r_s = -0,31, p = 0,021$, между уровнем триглицеридов и ПЛСК ПА $r_s = -0,37, p = 0,018$, статистически значима. По данным ROC-анализа установлена высокая диагностическая эффективность оценки показателей ПЛСК ПА в диагностике ВД, обусловленной ВК ПУН: ПЛСК ПА справа $> 40,0$ см/с (AUC 0,810, SE — 0,04), чувствительность 70,3 % и специфичность 98,8 %, слева ПЛСК ПА $> 44,0$ см/с (AUC 0,840, SE — 0,04), чувствительность 75,0 %, специфичность 98,8 %.

При анализе биоэлектрической активности ГМ установлено отчетливое изменение СМ в тета-диапазоне частот, в бета-1 и бета-2-диапазоне частот. Так, при оценке показателей тета-ритма выявлено отчетливое статистически достоверное преобладание СМ тета-ритма по всем отведениям ($p < 0,05$). При анализе СМ бета-1-ритма установлены статистически достоверно высокие показатели в центральных, лобных, височных, теменных и затылочных отведениях билатерально ($p < 0,05$). При оценке СМ бета-2-ритма установлено усиление СМ в большинстве отведений лобной (F3, F4, Fz, F7, F8), центральной (C3, C4, Cz), теменной (P3, P4, Pz), височной (T4, T3, T5, T6) и затылочной (O1, O2) областей ($p < 0,05$), в переднелобных отведениях (Fp1, Fp2) отмечена тенденция к повышению СМ бета-2-ритма у пациентов с ВД при ВК ПУН. Выявлено статистически достоверное усиление СМ в альфа-диапазоне частот по всем отведениям ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об усилении синхронизации активности нейронов ГМ у пациентов с ВД при ВК ПУН. При проведении

корреляционного анализа установлены прямые связи между показателями АСВП, свидетельствующие об изменении проведения на медулло-понтинном уровне, и СМ в тета-диапазоне частот, а также между изменениями на понтомезенцефальном уровне по данным АСВП и СМ в бета-диапазоне частот ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, при патологическом воздействии ПНМА на прилегающий ствол ПУН в период субкомпенсации выявляются паттерны изменения ВВМП, СН и ПН, характерные для процесса демиелинизации ПУН, с изменением проведения в структуры ГМ, мотонейроны вестибуло-лопинального тракта, при котором наблюдается наибольшее увеличение показателей латентности пиков ВВМП [16,17,18] и подтверждают гипотезу воспаления, отека нерва, демиелинизации, а также вторичного повреждения самих нейронов ПУН и проводящих вестибуло-лопинальных путей как одного из ведущих патофизиологических механизмов ВД при ВК ПУН. В свою очередь увеличение АР1-N1 у пациентов с ВК ПУН в ответ на звуковой стимул может свидетельствовать о формировании саккулярной дисфункции с повышением чувствительности саккулы пациентов к звуковым стимулам. Следовательно, целесообразно применять лекарственные средства, действие которых направлено на уменьшение отека ствола ПУН и на процессы ремиелинизации ПУН.

Установленные статокINETические нарушения демонстрируют вовлечение проводящих вестибуло-лопинальных путей в патологический процесс, обусловленный ВК ПУН, характеризующийся изменением как ВВМП, так и СКУ, и объективизирует единый патофизиологический механизм латентной ВД, обусловленной ВК ПУН в период субкомпенсации. Полученные данные об усилении синхронизации активности нейронов ГМ у пациентов с ВД при ВК ПУН объясняют эффективность антиконвульсантов в профилактике пароксизмов головокружения при ВК ПУН.

Использование при головокружениях УЗИ БЦС, исследование показателей липидного спектра выявило предикторы ВД, обусловленной ВК ПУН, в виде наличия артериальной гипертензии, повышения ПЛСК ПА, что позволит позитивно влиять на показатели церебрального кровотока и предупредить травмирующее воздействие сосуда на ПУН с применением лекарственных средств, способствующих увеличению эластических свойств артериальной стенки, прерывающих функционирование нейроваскулярного конфликта.

Таким образом, для оптимального выбора консервативного или хирургического методов лечения у пациентов с ВД при ВК ПУН необходимо выявить наличие и степень выраженности эндотелиальной дисфункции, повышение ПЛСК ПА, признаки демиелинизации ствола ПУН по данным ВВМП, АСВП, вестибулометрии и гиперсинхронизации активности нейронов ГМ по данным ЭЭГ.

Литература

1. Благовещенская, Н. С. Отоневрологические симптомы и синдромы / Н. С. Благовещенская. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Медицина, 1990. — 432 с.
2. Брандт, Т. Головокружение / Т. Брандт, М. Дитерих, М. Штрупп ; пер. с англ. Н. А. Тимониной; ред. пер. М. В. Замерград. — М.: Практика, 2009. — 200 с.
3. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria consensus document of the Committee for the Classification of vestibular disorders of the Bárány Society / M. von Brevern [et al.] // Acta. Otorrinolaringol. Esp. — 2017. — Vol. 68, № 6. — P. 349–360.
4. Brandt, T. Vestibular paroxysmia: a treatable neurovascular cross-compression syndrome / T. Brandt, M. Strupp, M. Dieterich // J. of Neurol. — 2016. — Vol. 263, № 1. — P. 90–96.
5. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders / A. Bisdorff [et al.] // J. of Vestib. Res. — 2009. — Vol. 19, № 1–2. DOI: 10.3233/VES-2009-0343.
6. Нейроваскулярный конфликт преддверно-улиткового нерва. Этиология, диагностика, методы хирургического и консервативного лечения / А. И. Крюков [и др.] // Вестн. оториноларингологии. — 2015. — Т. 80, № 5. — С. 93–97.
7. Myelin-containing corpora amylacea in vestibular root entry zone / A. Sbarbati [et al.] // Ultrastruct. Pathol. — 1996. — Vol. 20, № 5. — P. 437–442.
8. Choi, S. Y. The nystagmus of vestibular paroxysmia / S. Y. Choi, J. H. Choi, K. D. Choi // J. of Neurol. — 2018. — Vol. 265, № 7. — P. 1711–1713.
9. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential / T. Murofushi [et al.] // Arch. of Otolaryngol. Head and Neck Surg. — 2001. — Vol. 127, № 9. — P. 1069–1072.
10. Эндоскопическая ассистенция при васкулярной декомпрессии черепных нервов / В. Н. Шиманский [и др.] // Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 2012. — № 2. — С. 3–10.



11. Эндоскопическая ассистенция при васкулярной декомпрессии черепных нервов / В. Н. Шиманский [и др.] // *Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко*. — 2012. — Т. 76, № 2. — С. 3–10.
12. Monstad, P. Microvascular decompression as a treatment for cranial nerve hyperactive dysfunction — a critical view / P. Monstad // *Acta. Neurol. Scand. Suppl.* — 2007. — Vol. 187. — P. 30–33.
13. Hornibrook, J. Is microvascular compression of the vestibulocochlear nerve a cause of unilateral hearing loss? / J. Hornibrook, M. MacFarlane // *The Ann. of Otol. Rhinol. and Laryngol.* — 2008. — Vol. 117, № 5. — P. 395–396.
14. Indications and results of neurovascular decompression of the eighth cranial nerve for vertigo, tinnitus and hearing disturbances / H. Ryu [et al.] // *Adv. in Otorhinolaryngol.* — 1988. — Vol. 42. — P. 280–283.
15. De Ridder D. Is the root entry/exit important in microvascular compression syndromes? / D. De Ridder, A. Moller, J. Verlooy // *J. of Neurosurgery.* — 2002. — № 51. — P. 427–433.
16. Гнездицкий, В. В. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений) / В. В. Гнездицкий, О. С. Корепина. — Иваново: ПресСто, 2011. — 532 с.
17. Гнездицкий, В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 264 с.
18. Зенков, Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней: рук. для врачей / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 492 с.

Pathogenetic aspects of vestibular dysfunction treatment in vascular compression of the vestibular-cochlear nerve

Maryenko I. P., Likhachev S. A.

*State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery»,
Minsk, Republic of Belarus*

Recent studies show that vertigo can be caused by mechanical trauma to the root of the vestibular-cochlear nerve by the adjacent vessel. Diagnosis and treatment of vestibular dysfunction (VD) caused by vascular compression (VC) of the vestibular-cochlear nerve (VCN) is difficult due to many contradictions in the interpretation of clinical data. A total of 80 patients with paroxysmal vertigo and established to VD of VCN by the anterior inferior cerebellar artery were examined according to MRI data, including 59 women and 21 men, with average age 42.13 ± 12.44 years. The average diseases's duration in patients with VD in VC of VCN was 3.4 [2.0; 5.4] years. The analysis of vestibulometry data, multimodal evoked potentials, electroencephalography, and stabilography were used.

The analysis of neurophysiological data revealed the signs of edema, inflammation, and demyelination of the VCN under the influence of VC. Statokinetic disorders and increased synchronization of brain neurons were detected. The factors of transition of neurovascular interaction to vascular decompression of the nerve were established.

For the optimal choice of conservative or surgical treatments methods in patients with VD in VC of VCN, it's necessary to identify the presence and severity of endothelial dysfunction, increased vestibular evoked myogenic potentials, and acoustic brachiocephalic evoked potentials, the signs of demyelination of the VCN trunk according to VEMP, ASEP, vestibulometry and hypersynchronization of the activity of brain neurons according to EEG data.

Keywords: vestibular dysfunction, vascular compression of the vestibular-cochlear nerve, vestibulometry, electroencephalography, stabilography, vestibular evoked myogenic potentials, and acoustic brachiocephalic evoked potentials pathogenetic therapy.

Поступила 14.06.2021



УДК 618.36-008.64:618.33-007]-036/1-06

Плацентарная недостаточность с задержкой роста плода: течение беременности и коморбидные состояния

Небышинец Л. М.¹, Воскресенский С. Л.¹, Жданович С. Д.²

¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Задержка роста плода является патофизиологическим состоянием, многократно увеличивающим риски перинатальной заболеваемости и смертности. В ходе проведенной работы были изучены особенности течения беременности, анамнестические данные и коморбидная заболеваемость при ранней и поздней формах ЗРП. Ранняя форма ЗРП чаще сопровождалась развитием преэклампсии, наличием отягощенного акушерского-гинекологического анамнеза и сопутствующих заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: задержка роста плода, дисплазия соединительной ткани, большие акушерские синдромы.

Введение. Известно, что плацентация во время беременности ассоциируется с уникальным процессом сосудистого ремоделирования. Нормальная глубокая плацентация включает почти полную трансформацию децидуальных и миометральных сегментов приблизительно 120–150 спиральных артерий, что обеспечивает постоянный приток материнской крови, богатой кислородом, в межворсинчатое пространство. Неполноценная глубокая плацентация впервые была описана при преэклампсии и задержке роста плода и характеризовалась отсутствием или неполным ремоделированием спиральных артерий переходной-соединительной зоны, снижением притока крови и недостаточным поступлением кислорода. В последние годы неполноценная глубокая плацентация ассоциируется также и с другими акушерскими осложнениями, включая поздний самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и преждевременный разрыв плодных оболочек [1].

Таким образом, гестационная трансформация спиральных артерий является неотъемлемым компонентом физиологической беременности, обеспечивающим нарастание маточного кровотока в межворсинчатом пространстве, способствующего удовлетворению потребностей развивающегося плода.

Плацентарная недостаточность как синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями, возникает в результате сложной реакции плаценты и плода в ответ на различные патологические состояния материнского организма. В патогенезе плацентарной недостаточности играют роль нарушения, происходящие в плодово-маточном и маточно-плацентарном комплексах с изменением компенсаторно-приспособительных реакций на молекулярном, тканевом и клеточном уровнях [2]. Информативным методом диагностики плацентарной недостаточности является доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях и сосудах плода.

Задержка роста плода (ЗРП) — патофизиологическое состояние, значительно увеличивающее риски перинатальной смертности при данной и даже при последующих беременностях у матери [3]. ЗРП обозначают как отставание размеров и/или массы плода (менее 10-го перцентиля) по сравнению с нормативными показателями для данного срока беременности [4].

Так, ЗРП считается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Кроме того, крайне малая масса тела при рождении довольно часто выступает в качестве основного заболевания при мертворождении. В настоящее время принято выделять «раннюю» ЗРП с манифестацией до 32 недель гестации и «позднюю» — с манифестацией после 32 недель гестации [4]. Данное разделение обусловлено формированием ранней ЗРП вследствие нарушения плацентации в первом



и/или втором триместре беременности из-за неадекватной инвазии цитотрофобласта и отсутствия/частичного ремоделирования спиральных артерий [1]. При поздней ЗРП плацентарные нарушения, как правило, менее выражены и развиваются на более поздних сроках беременности [4].

Коморбидность — сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Хроническая патология у молодых пациентов часто связана с диспластическим синдромом, т. е. дисплазией соединительной ткани. При этом выделяют ряд синдромов, ассоциированных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, таких как клапанный, сосудистый, аритмический синдромы, синдром неврологических нарушений, висцеральный синдром, синдром патологии органа зрения, вертеброгенный синдром и другие. Таким образом, дисплазия соединительной ткани выступает в качестве основной причины многих экстрагенитальных заболеваний: миопия, малые аномалии развития сердца, варикозное расширение вен, дискинезия желчевыводящих путей с развитием желчнокаменной болезни, птозы внутренних органов, геморрой и т. д. [5].

Цель работы — изучение особенностей течения беременности, анамнестических данных и коморбидной заболеваемости у женщин с ранней и поздней формами ЗРП.

Материалы и методы. Тип исследования — исследование методом поперечного среза (*cross-sectional study*). Объект исследования — беременные женщины, родоразрешенные в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» в 2020 г. Метод выборки — сплошной. Критерии включения: наличие ЗРП (рубрика МКБ-10 — O36.5 недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери), установленной по данным ультразвуковой фетометрии и явившейся показанием к досрочному родоразрешению путем операции кесарева сечения. Критерии исключения: острые инфекционные заболевания, тяжелая соматическая патология, аденомиоз, онкологические заболевания, психические заболевания, беременность вследствие вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, преждевременные роды и преэклампсия в анамнезе.

Таким образом, с учетом указанных критериев для анализа было отобрано 34 истории родов, из которых в I группу были включены 20 историй родов с ЗРП, развившейся до 32 недель беременности, а во II группу — 14 историй родов с ЗРП, манифестировавшей после 32 недель гестации.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0. Учитывая количество переменных в каждой группе ($n < 30$), для анализа данных использовались непараметрические методы математической статистики. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (процентных) величин. Значимость различий качественных признаков оценивалась при использовании критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при частоте встречаемости менее 5). Для анализа количественных признаков применяли *U*-критерий Манна – Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Женщины, вошедшие в исследование, были сопоставимы по возрасту: медиана возраста женщин I группы, составила 30 (21–40) лет, во II группе — медиана возраста 31 (20–36) лет; $p > 0,05$ (*U*-критерий Манна – Уитни). 80 % ($n = 16$) женщин первой группы и 78,6 % ($n = 11$) пациентов второй группы были повторнобеременными; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). При изучении паритета родов оказалось, что большинство женщин в обеих группах были повторнородящими: 60 % ($n = 12$) в первой группе и 50 % ($n = 7$) во второй группе; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона).

При сравнении акушерско-гинекологического анамнеза было установлено, что возраст менархе не различался между группами, составляя в I группе — $14,25 \pm 2,12$ лет, во II группе — $13,9 \pm 1,14$ лет; $p > 0,05$ (*U*-критерий Манна – Уитни). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у женщин I группы встречался чаще, чем у беременных II группы: I группа — 75 % ($n = 15$), II группа — 42,8 % ($n = 6$); $p = 0,058$ (критерий χ^2 Пирсона). В структуре осложнений у пациентов первой и второй группы преобладали самопроизвольные выкидыши: 40 % ($n = 8$) в I группе и 28,6 % ($n = 4$) во II группе; $p > 0,05$ (критерий Фишера). Аборты в анамнезе имели 20 % ($n = 4$) женщин с ЗРП до 32 недель беременности и 7,1 % ($n = 1$) женщин с ЗРП после 32 недель; $p > 0,05$ (критерий Фишера). Плацентарная недостаточность и перинатальные потери в предыдущей беременности отмечены у 15 % ($n = 3$) и 5 % ($n = 1$) женщин первой группы и у 14,3 % ($n = 2$) и 7,1 % ($n = 1$) пациентов второй группы соответственно; $p > 0,05$ (критерий Фишера). На наличие воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей (кольпит, цервицит) в анамнезе достоверно чаще указывали женщины с ранней ЗРП — 35 % ($n = 7$) пациентов первой группы, у беременных второй группы данные осложнения в анамнезе не регистрировались; $p = 0,014$ (критерий Фишера).

Достоверных различий по наличию сопутствующей патологии, не являвшейся критерием исключения, у женщин обеих групп не установлено: такая патология отмечалась у 90 % ($n = 18$) женщин I группы и у 78,6 % ($n = 11$) женщин во II группе; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). У каждой второй беременной имелось сочетание нескольких заболеваний: I группа — 57 % ($n = 8$), II группа — 45 % ($n = 9$); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). При этом патология, ассоциирующаяся с дисплазией соединительной ткани, выявлена у 70 % ($n = 14$) женщин первой группы и у 64,3 % ($n = 9$) пациентов во второй группе ($p > 0,05$, критерий χ^2 Пирсона). При анализе частоты встречаемости патологии, связанной с диспластическим синдромом, статистически значимых различий между группами не установлено (таблица 1).

Таблица 1 — Частота встречаемости патологии, ассоциирующейся с дисплазией соединительной ткани, n

Показатель	Группа I ($n = 20$)	Группа II ($n = 14$)	p (критерий Фишера)
Малые аномалии развития сердца	5 (25 %)	5 (35,7 %)	$p > 0,05$
Нефроптоз	5 (25 %)	4 (28,6 %)	$p > 0,05$
Миопия	7 (35 %)	3 (21,4 %)	$p > 0,05$
Варикозное расширение вен	1 (5 %)	2 (14,3 %)	$p > 0,05$
Желчнокаменная болезнь	2 (10 %)	4 (28,6 %)	$p > 0,05$
Расстройство вегетативной нервной системы	2 (10 %)	0	$p > 0,05$

Существенных различий в течение беременности (таблица 2) у женщин обеих групп отмечено не было за исключением преэклампсии, которая чаще регистрировалась у беременных с ЗРП, развившейся до 32 недель беременности ($p = 0,059$, критерий Фишера).

Полученные результаты согласуются с современными данными литературы о том, что нарушения инвазии цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий являются патологической основой и раннего начала ЗРП, и преэклампсии, и ряда других больших акушерских синдромов (БАС), объединяющих акушерские осложнения беременности, обуславливающие высокую материнскую и перинатальную заболеваемость/смертность. Известно, что к большим акушерским синдромам относят преэклампсию, задержку роста плода, преждевременные роды и преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), преждевременную отслойку плаценты и поздние самопроизвольные выкидыши [1].

Таблица 2 — Осложнения настоящей беременности у женщин изучаемых групп, n

Осложнение	Группа I ($n = 20$)	Группа II ($n = 14$)	p
Угрожающий выкидыш	9 (45 %)	8 (57,1 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Рвота беременных	0	1 (7,1 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Анемия беременных	6 (30 %)	5 (35,7 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Острая респираторная инфекция	3 (15 %)	3 (21,4 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Маловодие	6 (30 %)	3 (21,4 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Гестационный сахарный диабет	1 (5 %)	0	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Кольпит	4 (20 %)	2 (14,3 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3 (15 %)	0	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Преэклампсия	7 (35 %)	1 (7,1 %)	$p = 0,059$ (критерий Фишера)

Родоначальниками концепции БАС в 2009 г. стали G. C. Di Renzo и R. Romero. Ими были предложены основные характеристики БАС: 1) множественная этиология; 2) длительная доклиническая стадия; 3) частое вовлечение плода; 4) предрасположенность к определенному синдрому, зависящая от взаимодействия генов и окружающей среды и/или комплексного ген-ген взаимодействия материнского и/или фетального генотипов; 5) клинические проявления, часто являющиеся адаптивными по своей природе. Основной замысел понятия «большие акушерские синдромы» заключается в том, что



патогенез у этих синдромов общий, а непосредственные причины, запускающие его, могут быть совершенно различными. К основным этиологическим факторам БАС относятся дефектная плацента, оксидативный и нитрозативный стресс, воспаление специфической и неспецифической этиологии, иммунологическая дизреактивность, гормональные отклонения, генетические и эпигенетические факторы [6].

В связи с изложенным выше можно предположить, что достоверно более высокое наличие в анамнезе воспалительных заболеваний половых путей у женщин первой группы являются факторами риска развития у них ранней ЗРП.

В первом триместре беременности происходит инвазия вневорсинчатого трофобласта в стенку децидуальных сосудов, и эндотелий «покрывается» слоем эндovasкулярного трофобласта. На данном этапе происходит ремоделирование материнских спиральных артерий, в результате которого они превращаются из узкопросветных высокорезистентных сосудов в низкорезистентные сосуды с широким просветом, лишаясь при этом автономной иннервации. В ходе данного процесса происходит также замещение гладкомышечных волокон и эластичной ткани на соединительную [1], что в случае неполноценности соединительной ткани у пациентов с дисплазией соединительной ткани будет приводить к нарушениям процессов инвазии и сосудистого ремоделирования.

Трофобластозависимая стадия ремоделирования спиральных артерий или «вторая волна» инвазии трофобласта происходит, как правило, после этапа «отдыха» — 4-недельной фазы присутствия трофобластных клеток в децидуальной оболочке и характеризуется высокой частотой эндovasкулярной инвазии в переходной-соединительной зоне (ПСЗ) миометрия [1]. ПСЗ — внутренняя часть миометрия (переходная зона), которая характеризуется наличием функциональных различий с внешним миометрием и функциональным сходством с эндометрием. При магнитно-резонансной томографии здоровой матки ПСЗ визуализируется как темный слой толщиной в среднем около 5 мм. Утолщение ПСЗ, имеющее место, например, при аденомиозе (наличие которого являлось критерием исключения из исследования), обуславливает повышение частоты невынашивания беременности, преждевременных родов и других больших акушерских синдромов [6]. Учитывая изложенное выше, более частые внутриматочные вмешательства в связи с самопроизвольными и искусственными абортами у женщин I группы (75 % в структуре отягощенного акушерского анамнеза в данной группе) могли привести к изменению ПСЗ и, соответственно, способствовать формированию ранней ЗРП как одного из больших акушерских синдромов.

«Вторая волна» инвазии трофобласта осуществляется за счет продвижения клеток трофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий. Следствием полноценной инвазии клеток трофобласта являются морфологические изменения сосудов, проявляющиеся увеличением их диаметра и возникновением автономности (отсутствием реакции на влияние вазопрессорных медиаторов). Недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта считается основным звеном в нарушении маточно-плацентарного кровотока. Нарушение лизиса гладкомышечных элементов спиральных артерий, неполноценная эндovasкулярная инвазия и развитие дефективных маточно-плацентарных артерий приводят к неадекватному приросту объема маточно-плацентарного кровотока, формированию плацентарной недостаточности и развитию задержки роста плода [7].

Гемодинамические нарушения в системе мать—плацента—плод были зафиксированы у 80 % ($n = 16$) пациентов в первой группе и у 71,4 % ($n = 10$) — во второй; $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). У 50 % ($n = 13$) женщин из обеих групп были отмечены нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока II степени, нарушения III степени были отмечены только у беременных с ранней ЗРП — 33,3 % ($n = 2$). Статистически значимых различий по результатам доплерометрии между группами установлено не было.

Распределение ЗРП по степени представлено на рисунке 1.

Так, ЗРП I степени чаще диагностировалась у женщин с поздней ЗРП в сравнении с беременными из первой группы: соответственно у 64,3 % ($n = 9$) и 35 % ($n = 7$); $p = 0,093$ (критерий χ^2 Пирсона). Среди женщин с ЗРП II степени статистически значимо преобладали беременные из первой группы: 69,2 % ($n = 9$) в сравнении с 30,8 % ($n = 4$) пациентами из второй группы; $p = 0,049$ (критерий Фишера). В группе беременных с ЗРП III степени также преобладали пациенты с ранней ЗРП: 80 % ($n = 4$) в сравнении с 20 % ($n = 1$); $p = 0,099$ (критерий Фишера). Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что при поздней ЗРП плацентарные нарушения, как правило, менее выражены и развиваются на более поздних сроках беременности. В связи с чем ЗРП с поздним началом характеризуется более благоприятными перинатальными исходами [4].



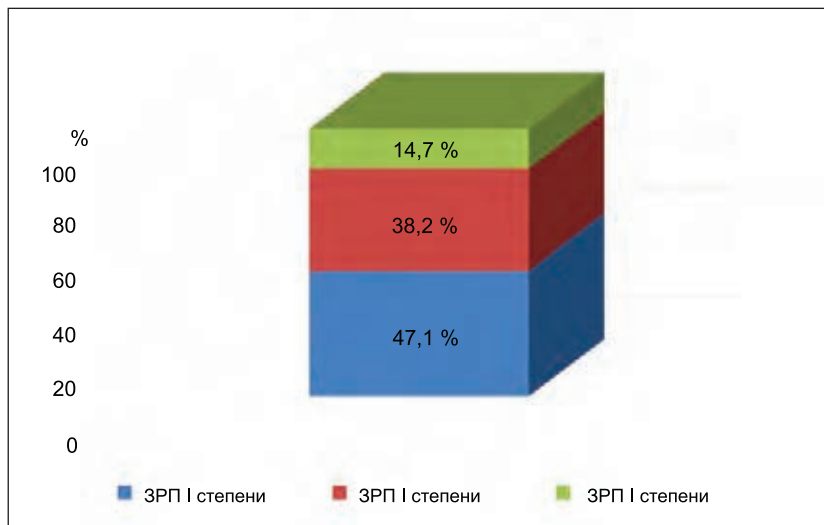


Рисунок 1 — Структура задержки роста плода по степени

Сочетание нескольких больших акушерских синдромов у одного пациента (ЗРП и преэклампсия, ЗРП и преждевременный разрыв плодных оболочек) было отмечено у 50 % ($n = 10$) женщин первой группы, что оказалось статически значимо больше по сравнению с беременными второй группы, где данное сочетание наблюдалось только у 7,1 % ($n = 1$) женщин; $p = 0,009$ (критерий Фишера) (рисунок 2).

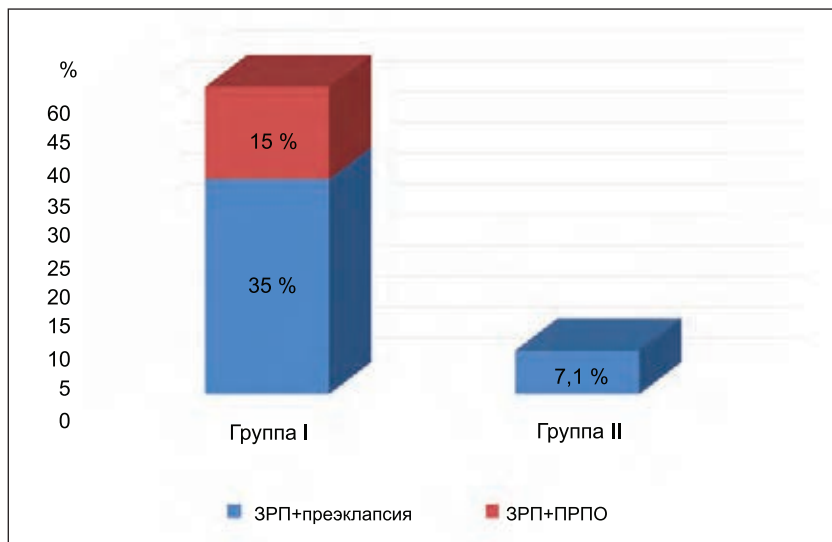


Рисунок 2 — Сочетание больших акушерских синдромов у женщин с ранней и поздней ЗРП

Полученные результаты в полной мере подтверждаются данными литературы, что в патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности, сегодня относящихся к большим акушерским синдромам, функциональное состояние плаценты играет ключевую роль. Нарушение формирования и развития фетоплацентарного комплекса является ранним и общим этапом формирования указанных осложнений гестации [1].

Представляют интерес также данные о том, что у женщин I группы, имевших несколько больших акушерских синдромов, чаще регистрировалась сопутствующая патология, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), чем у женщин, имевших только изолированную ЗРП: 90 % ($n = 9$) и 50 % ($n = 5$) соответственно; $p = 0,065$ (критерий Фишера). Структура больших акушерских синдромов у женщин с ранней ЗРП и заболеваниями, обусловленными диспластическим синдромом, представлена на рисунке 3.

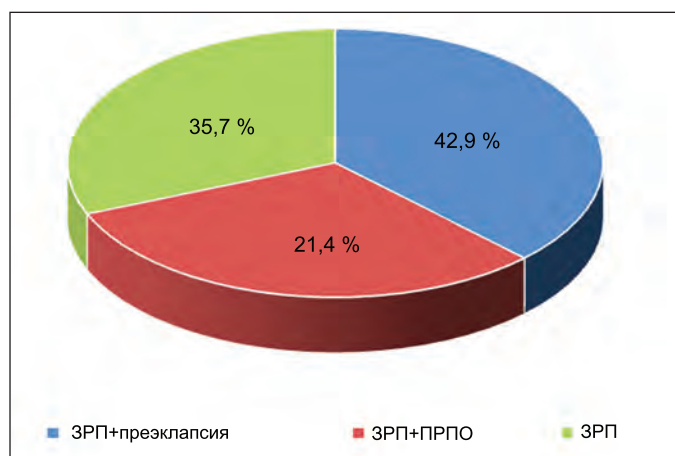


Рисунок 3 — Структура больших акушерских синдромов у беременных I группы с заболеваниями, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани

В последние годы большое внимание уделяется дисплазии соединительной ткани, относящейся к значимым медико-социальным проблемам. Основной характеристикой ДСТ является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической картины: ДСТ может проявляться локомоторными и висцеральными симптомами, аномалии развития внутренних органов достаточно часто сочетаются с внешними проявлениями. Помимо этого, ДСТ служит предрасполагающим фактором развития большого количества заболеваний [5]. Полисистемность и полиорганность поражения при ДСТ обусловлена «вездесущностью» соединительной ткани: она составляет около 50 % всей массы тела, скрепляет все ткани организма и формируется с первых дней жизни плода. Высокое представительство соединительной ткани в матке предопределено большим количеством соединительнотканых перегородок между мышечными пучками и сосудами. Полученные нами данные позволяют предположить, что изменения функционирования и метаболизма соединительной ткани, обусловленные ДСТ, могут способствовать нарушениям инвазии цитотрофобласта и сосудистого ремоделирования и являться одним из этиологических факторов формирования ранней ЗРП и других больших акушерских синдромов.

Заключение. У 75 % женщин с ранней задержкой роста плода имеется отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Беременные с задержкой роста плода, развившейся до 32 недель беременности, достоверно чаще указывают на наличие в анамнезе воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей. Течение беременности с ранним развитием задержки роста плода в 35 % случаев сопровождается развитием преэклампсии. В целом при манифестации задержки роста плода до 32 недель гестации у каждой второй женщины встречается сочетание ЗРП с другими большими акушерскими синдромами. В то время как задержка роста плода после 32 недель беременности характеризуется более благоприятными исходами: у таких пациентов в 1,8 раза чаще диагностируется ЗРП I степени. У женщин с ранней задержкой роста плода в сочетании с другими большими акушерскими синдромами чаще регистрируются сопутствующие заболевания, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани.

Литература

1. The «Great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204 (3). — P. 193–201.
2. Зефирова, Т. П. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / Т. П. Зефирова, М. Е. Железова // *Consilium Medicum.* — 2018. — № 20(6). — С. 46–49.
3. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study / J. Gardosi [et al.] // *BMJ.* — 2013. — Vol. 346. DOI: 10.1136/bmj.f108
4. Степанова, Ю. А. Патогенетические механизмы и основные подходы доплерографической диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода / Ю. А. Степанова, В. И. Семина // *Практическая медицина.* — 2020. — Т. 18, № 2. — С. 21–27.
5. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани: национальные клинические рекомендации / авт.-разраб.: Е. Л. Трисветова [и др.] // М-во здравоохранения.

ранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: Доктор-Дизайн, 2015. — 59 с.

6. Носенко, Е. Н. Этиопатогенетические принципы профилактики больших акушерских синдромов / Е. Н. Носенко, Г. Дж. А. Карп, Д. Г. Коньков // Медични аспекти зоров'я жінки. — 2017. — № 1(105). — С. 28–36. — Режим доступа: [https://mazg.com.ua/ru/archive/2017/1\(105\)/pages-28-36](https://mazg.com.ua/ru/archive/2017/1(105)/pages-28-36). — Дата доступа: 29.05.2021.

7. Особенности второй волны инвазии цитотрофобласта у беременных с осложненной и нормально протекающей беременностью / И. М. Ордянец [и др.] // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — 2012. — № 6. — С. 193–197. — Режим доступа: <http://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3691>. — Дата доступа: 29.05.2021.

Placental insufficiency with fetal growth retardation: the course of pregnancy and comorbid conditions

Nebyshynets L. M.¹, Voskresenskiy S. L.¹, Zhdanovich S. D.²

¹State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Republic of Belarus;

²Health Care Institution «Clinical Maternity Hospital of the Minsk region», Minsk, Republic of Belarus

Fetal growth retardation is a pathophysiological condition that multiplies the risks of perinatal morbidity and mortality. In the course of the conducted work, the features of the course of pregnancy, anamnestic data and comorbid morbidity in early and late forms of FGR were studied. The early form of FGR was more often accompanied by the development of preeclampsia, the presence of a burdened obstetric and gynecological history and concomitant diseases associated with connective tissue dysplasia.

Keywords: fetal growth retardation, connective tissue dysplasia, great obstetrical syndromes.

Поступила 23.06.2021

УДК 616.24-002.182

Показатели функционального состояния легких у пациентов с саркоидозом

Мановицкая Н. В., Кривошеева Ж. И., Кончак В. В., Солонец К. М.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Обследовано 215 пациентов с внутригрудным саркоидозом. Обструктивные нарушения на уровне мелких дыхательных путей были обнаружены у 33,8 % (51 из 151) пациентов с впервые диагностированным саркоидозом и у 75,0 % (48 из 64) пациентов с длительно текущим прогрессирующим саркоидозом.

Выраженные фиброзные изменения в легких с наличием участков «сотное легкое» имелись у 12,5 % (8 из 64) пациентов. Бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких были выполнены у 34 пациентов с прогрессированием саркоидоза, среди них 6 пациентов с выраженными признаками пневмофиброза. Рестриктивные нарушения выявлены у 5 пациентов из 34 (14,7 %). Медиана диффузионной способности легких была снижена и со-

ставила 68 % от нормы [52 %; 79 %]. Снижение диффузионной способности легких определялось у 26 пациентов из 34 (76,5 %; 95 % ДИ 62,2–90,7).

Ключевые слова: саркоидоз, обструктивные нарушения, рестриктивные нарушения, диффузионная способность легких.

Введение. Саркоидоз — системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием в пораженных органах гранулематозного воспаления. Более чем в 90 % случаев при саркоидозе поражаются легкие. Саркоидоз относится к заболеваниям с непредсказуемым течением. У половины пациентов заболевание заканчивается выздоровлением в ближайшие 2 года, примерно у 40 % — отмечается затяжное многолетнее течение болезни. В 10–15 % случаев саркоидоза легких формируется медленно прогрессирующий легочный фиброз. Течение и клинические проявления саркоидоза различаются в популяциях [1, 2]. Известно, что расстройства функции внешнего дыхания у пациентов с саркоидозом свидетельствуют о наличии патологических изменений в бронхолегочной ткани, что подтверждается морфологически наличием в стенках бронхов и в альвеолярной ткани мелких формирующихся гранул, а также развитием пневмофиброза [2, 3]. Результаты исследований функции внешнего дыхания (ФВД) при саркоидозе весьма неоднородны. Представляет интерес определение диффузионной способности легких (ДСЛ). Нарушения ДСЛ встречаются у пациентов со II–IV стадиями заболевания, с диссеминацией саркоидозных очагов и развитием пневмофиброза [2, 4].

Цель работы — анализ показателей функционального состояния легких у пациентов с впервые выявленным и прогрессирующим длительно текущим саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов.

Материалы и методы. Обследовано 215 пациентов с саркоидозом легких и внутригрудных лимфоузлов, находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, из которых 151 пациент — с впервые установленным диагнозом, 64 пациента — с прогрессированием ранее выявленного саркоидоза. В группе пациентов с впервые выявленным саркоидозом было 84 мужчины и 67 женщин, в возрасте 33 года [22 года; 48 лет] (от 18 лет до 63 лет). Курили 45 пациентов (29,8 %). Среди 64 пациентов с прогрессирующим течением саркоидоза было 35 мужчин и 29 женщин, медиана возраста 39 лет [29 лет; 49 лет] (от 22 лет до 64 лет). Длительность анамнеза заболевания в среднем составила 4,0 года [3,0 года; 7,0 лет] (от 2,0 до 14,0 лет). Курили 9 пациентов (14,0 %).

Критерии включения в исследование: подтверждение диагноза саркоидоза методом морфологической верификации или наличие специфичных для саркоидоза синдромов Лефгрена или Хеерфорда — Вальденстрема.

У всех пациентов анализировались клинические данные, результаты компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК), а также основные показатели вентиляции легких по данным спирограммы — жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФV₁), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 50 % ФЖЕЛ (МОС₅₀), максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС₇₅).

Бодиплетизмография с исследованием диффузионной способности легких (ДСЛ) методом одионочного вдоха по оценке степени поглощения окиси углерода была выполнена у 34 пациентов с прогрессированием длительно текущего саркоидоза, у 16 мужчин и 18 женщин, возраст 39 лет [31 год; 48 лет] (от 27 лет до 64 лет), длительность анамнеза заболевания 3,5 года [2,0 года; 6,5 лет] (от 2,0 лет до 12,0 лет). Из исследования были исключены пациенты со стажем курения более 10 лет в анамнезе, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями органов дыхания. Анализировались данные бодиплетизмографии — спирометрические показатели, остаточный объем легких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ).

Статистический анализ проводился с использованием пакетов программного обеспечения Excel 2016 (Microsoft, США), Statistica 10 (StatSoft, США). Рассчитывалась медиана в виде Me [25; 75], а также минимальное и максимальное значения. Для показателей, характеризующих качественные признаки, определялось абсолютное число и относительная величина в процентах. Для сравнения групп по качественному признаку применялся точный критерий Фишера (двусторонний тест). Принятым критическим уровнем значимости являлось $p = 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе пациентов с впервые выявленным саркоидозом (151 пациент) острое начало заболевания с наличием синдромов Лефгрена или Хеерфорда — Вандельстрема

наблюдалось у 27 пациентов (18,0 %), малосимптомное начало с наличием неспецифических клинических проявлений — у 45 (30,0 %). У 79 пациентов (52,0 %) клинические проявления саркоидоза отсутствовали, заболевание было выявлено при профилактическом флюорографическом обследовании. Медиастинальная форма саркоидоза была диагностирована в 25 случаях (16,6 %), легочно-медиастинальная форма — в 124 случаях (82,1 %), легочная форма — у 2 пациентов (1,3 %).

При исследовании ФВД не было выявлено отклонений от нормы медиан основных количественных показателей, но при этом диапазон полученных значений был достаточно широкий. Медиана ЖЕЛ составила 95 % [86 %; 104 %] (от 65 % до 128 %), у 25 пациентов (16,5 %; 95% ДИ 10,6–22,5) определялось снижение показателей ЖЕЛ < 80 % от должных; ФЖЕЛ — 98 % [88 %; 108 %] (от 68 % до 131 %); ОФВ₁ — 94% [85 %; 101 %], (от 53 % до 124 %), снижение ОФВ₁ < 80 % отмечалось у 23 пациентов (15,0 %; 95% ДИ 9,5–21,0); МОС₅₀ — 82 % [65 %; 94 %], (от 42 % до 115 %), снижение МОС₅₀ < 60 % определялось у 24 пациентов (16,0 %; 95% ДИ 10,1–21,7).

Медиана МОС₇₅ составила 67 % [50 %; 76 %] (от 35 % до 85 %). Проявления бронхиальной обструкции со снижением МОС₇₅ < 60 % от должных величин отмечались у большего количества пациентов (51 пациент; 33,8 %; 95% ДИ 26,2–41,3), среди них преобладали пациенты с незначительно и умеренно выраженными обструктивными нарушениями (рисунок 1).

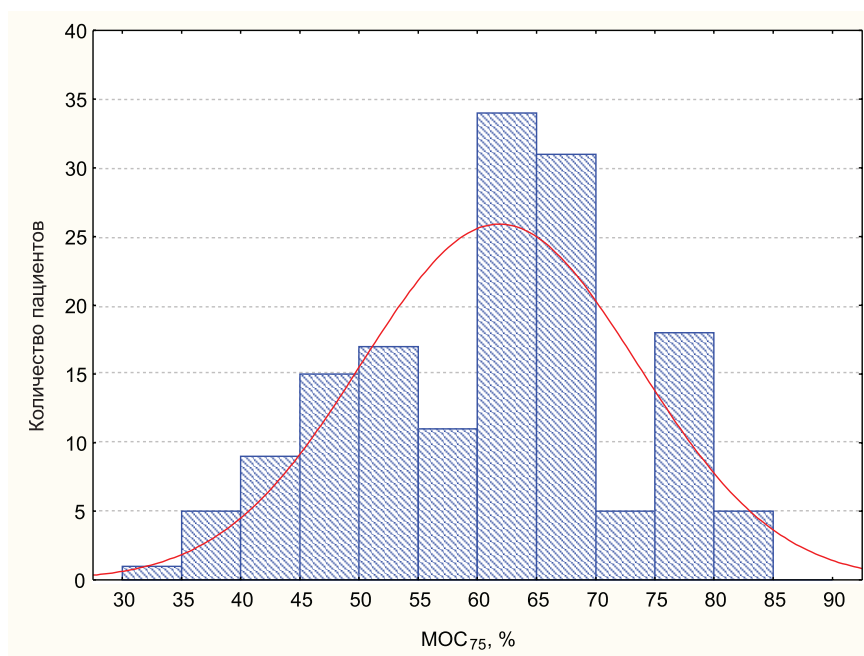


Рисунок 1 — Показатели МОС₇₅ у пациентов с впервые выявленным саркоидозом

Снижение МОС₇₅ определялось у 4 из 27 пациентов с острым началом саркоидоза (14,8 %; 95% ДИ 1,4–28,2). В то же время у пациентов с бессимптомным началом заболевания (79 пациентов) снижение МОС₇₅ наблюдалось чаще — у 35 пациентов (44,3 %; 95% ДИ 33,3–55,3; $p = 0,006$), что может свидетельствовать о более поздней диагностике саркоидоза у пациентов без выраженных клинических проявлений. У всех пациентов с обструктивными нарушениями бронходилатационный тест с бронхолитиком короткого действия был отрицательным.

Таким образом, на ранних стадиях саркоидоза органов дыхания преобладают обструктивные нарушения на уровне периферических отделов дыхательных путей, что происходит вследствие перибронхиально расположенных гранулем и поражения преимущественно мелких бронхов [3].

При обследовании 64 пациентов с прогрессирующим длительно текущим саркоидозом легочно-медиастинальная форма была установлена у 59 пациентов (92,2 %), легочная форма — у 5 пациентов (7,8 %). Жалобы на одышку при физической нагрузке предъявляли 37 пациентов (57,8 %), на сухой кашель — 10 пациентов (15,6 %), слабость и снижение трудоспособности отмечали 27 пациентов (42,2 %), 16 пациентов (25,0 %) жалоб не предъявляли. У всех пациентов по данным КТВР ОГК определялась отрицательная динамика патологического процесса в легких в сравнении с предыдущим исследованием в виде нарастания мелкоочаговой диссеминации и появления участков инфильтрации

в результате слияния очагов, в некоторых случаях определялось утолщение интерстиция, в том числе внутридолькового. Признаки пневмофиброза, преимущественно в средних и верхних отделах легких, имелись у 26 (40,6 %) пациентов. Чаще всего определялись слабовыраженные изменения в виде ограниченных участков фиброзной трансформации легочного рисунка. Однако у 8 пациентов были выявлены значительные проявления фиброза — уменьшение верхних долей легких в объеме, грубая деформация легочного рисунка с наличием участков «сотое легкое», у 2 пациентов имелись признаки эмфиземы легких.

Результаты исследования ФВД у пациентов с прогрессированием длительно текущего саркоидоза представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели ФВД у пациентов с прогрессированием саркоидоза

Показатель	Ме [25; 75]	Диапазон значений (минимальное–максимальное), %	Количество пациентов со снижением показателя, абс. (%)	95% ДИ
ЖЕЛ	92 % [81 %; 105 %]	61–120	13 (20,3)	10,4–30,1
ФЖЕЛ	95 % [84 %; 107 %]	63–14	13 (20,3)	10,4–30,1
ОФВ ₁	78 % [69 %; 90 %]	50–100	33 (51,6)	39,3–63,8
МОС ₅₀	62 % [65 %; 94 %]	31–111	26 (49,6)	28,6–52,6
МОС ₇₅	44 % [30 %; 60 %]	14–84	48 (75,0)	64,4–85,6

Как показано в таблице 1, медиана ЖЕЛ находилась в пределах нормальных значений и составила 92 % [81 %; 105 %] (от 61 % до 120 %), у 13 пациентов (20,3 %; 95% ДИ 10,4–30,1) определялось снижение ЖЕЛ. Медиана ФЖЕЛ составила 95 % [84 %; 107 %].

В структуре нарушений вентиляционной функции легких преобладали нарушения по обструктивному типу, определяемые на уровне МОС₇₅, без снижения ОФВ₁. У обследованных пациентов показатели ОФВ₁ составили 78 % [69 %; 90 %] (от 50 % до 100 %), МОС₅₀ — 62 % [65 %; 94 %] (от 31 % до 111 %). Медиана МОС₇₅ была снижена — 44 % [30 %; 60 %] (от 14 % до 84 %). Снижение показателя МОС₇₅ определялось у большего количества пациентов с прогрессирующим течением саркоидоза (у 48 пациентов (75,0 %; 95% ДИ 64,4–85,6) при сравнении с пациентами с впервые установленным диагнозом ($p < 0,0001$). Преимущественно определялось умеренное и значительное снижение МОС₇₅ (рисунок 2).

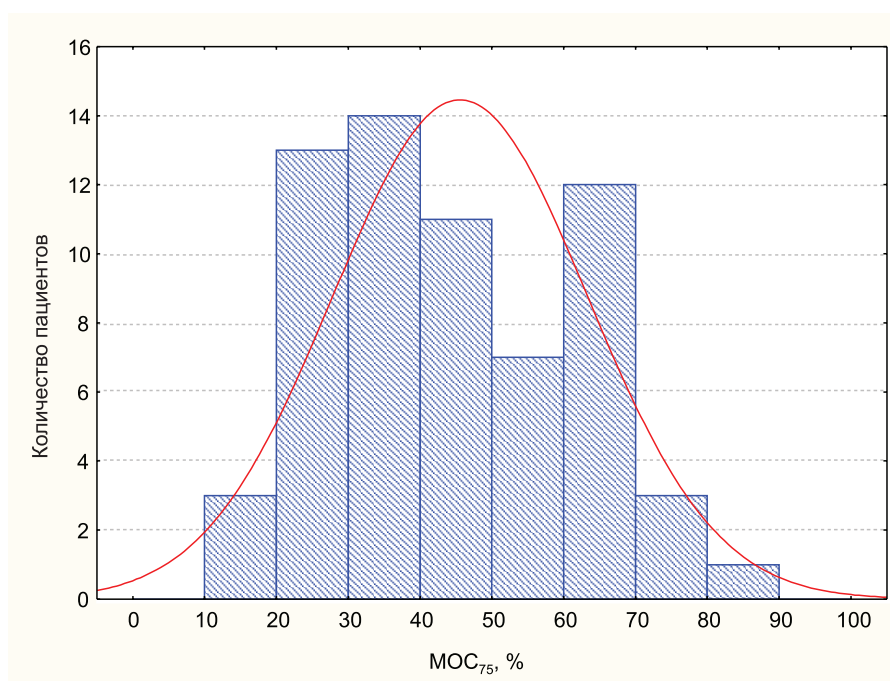


Рисунок 2 — Показатели МОС₇₅ у пациентов с прогрессирующим саркоидозом

Определялись показатели ЖЕЛ и МОС₇₅ у пациентов с длительностью анамнеза заболевания до 5 лет (42 пациента) и 5 и более лет (22 пациента), представленные на рисунке 3.

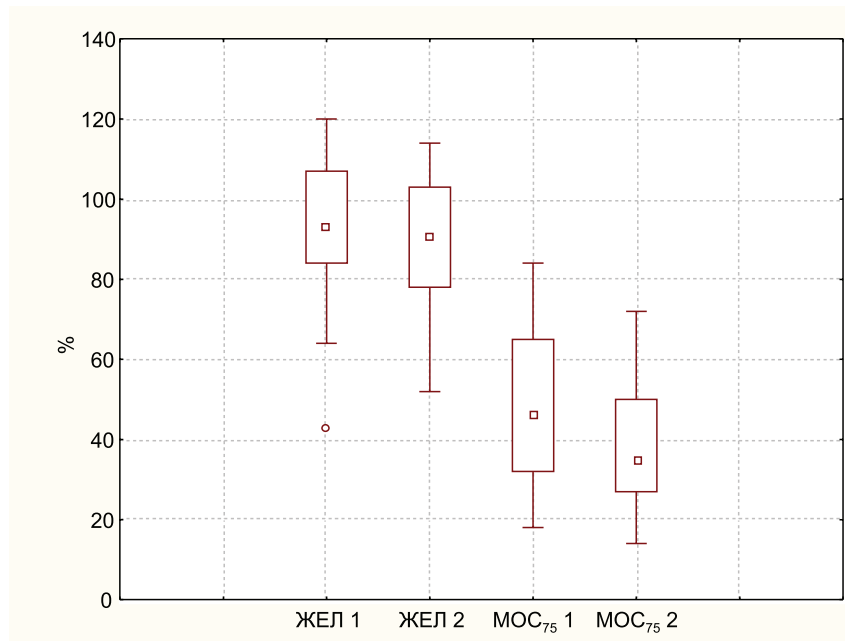


Рисунок 3 — Показатели ЖЕЛ и МОС₇₅ у пациентов с различной длительностью анамнеза саркоидоза: 1 — анамнез саркоидоза менее 5 лет; 2 — анамнез саркоидоза 5 и более лет

Медианы значений ЖЕЛ у всех пациентов оставались в пределах нормы. Медианы МОС₇₅ были ниже должных значений — 46 % [32 %; 65 %] у пациентов, страдающих саркоидозом менее 5 лет и 34 % [27 %; 50 %] — 5 и более лет. Снижение данного показателя определялось соответственно у 28 человек из 42 (66,7 %) и у 20 человек из 22 (90,9 %, $p = 0,03$). Была выявлена обратная корреляция показателей МОС₇₅ и длительности течения саркоидоза ($r = -0,03711$, $p = 0,04$).

Частота развития пневмофиброза у пациентов с прогрессирующим саркоидозом также увеличивалась при более длительном течении заболевания: у 7 из 42 пациентов с анамнезом саркоидоза до 5 лет (16,7 %; 95% ДИ 5,4–27,9) и у 19 из 22 пациентов при длительности заболевания 5 и более лет (86,4 %; 95% ДИ 72,0–100,7), $p = 0,001$. Из 8 пациентов (12,5 %; 95% ДИ 4,4–20,6) с выраженными признаками пневмофиброза — у 2 диагноз был установлен 4 года назад, 6 пациентов страдали саркоидозом от 7 до 12 лет.

Таким образом, по мере увеличения длительности течения саркоидоза увеличивалось количество пациентов с обструктивными нарушениями легочной вентиляции. Не определялось снижение медианы ЖЕЛ, которая оставалась в норме у большей части обследованных пациентов. Признаки выраженного пневмофиброза по данным КТВР ОГК были выявлены у 12,5 % пациентов.

Для более точной диагностики нарушений респираторной функции легких у 34 пациентов с прогрессирующим длительно текущим саркоидозом была выполнена бодиплетизмография с определением ДСЛ. Все пациенты жаловались на одышку разной степени выраженности при физической нагрузке, 8 пациентов (23,5 %) — на сухой кашель. По данным КТВР ОГК у 6 пациентов (17,6 %; 95% ДИ 4,8–30,4) определялись значительные фиброзные изменения с наличием участков «сотовое легкое». Результаты бодиплетизмографии и исследования ДСЛ представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели бодиплетизмографии у пациентов с саркоидозом

Показатель	Me [25; 75]
ЖЕЛ	92 % [80 %; 107 %]
ФЖЕЛ	95 % [83 %; 109 %]
ОФВ ₁	79 % [70 %; 90 %]
ОЕЛ	94 % [89 %; 102 %]

Окончание табл. 2

Показатель	Me [25; 75]
ООЛ	95 % [86 %; 112 %]
МОС ₅₀	65 % [48 %; 80 %]
МОС ₇₅	39 % [30 %; 47 %]
ДСЛ	68 % [52 %; 79 %]

Как показано в таблице 2, по данным бодиплетизмографии, медиана ОЕЛ у обследованных пациентов составила 94 % [89 %; 102 %], что соответствует нормальным значениям. При этом не было выявлено снижения медианных показателей ЖЕЛ (92 % [80 %; 107 %]) и увеличения ООЛ (95 % [86 %; 112 %]) как признака динамической гиперинфляции.

Рестриктивные нарушения в виде снижения количественных показателей ЖЕЛ, ОЕЛ и ООЛ были подтверждены только у 5 пациентов из 34 (14,7 %; 95% ДИ 2,8–26,6). Снижение МОС₇₅ имелось у 29 из 34 пациентов (85,3 %; 95% ДИ 73,4–97,2).

Снижение ДСЛ было выявлено у большей части обследованных пациентов — у 26 пациентов из 34 (76,5 %; 95% ДИ 62,2–90,7). Медиана ДСЛ была снижена и составила 68 % [52 %; 79 %], значения распределились в диапазоне от 26 % до 92 % должных величин. У всех пациентов с выраженным пневмофиброзом показатель ДСЛ был менее 60 %. Распределение показателей бодиплетизмографии и ДСЛ показаны на рисунке 4.

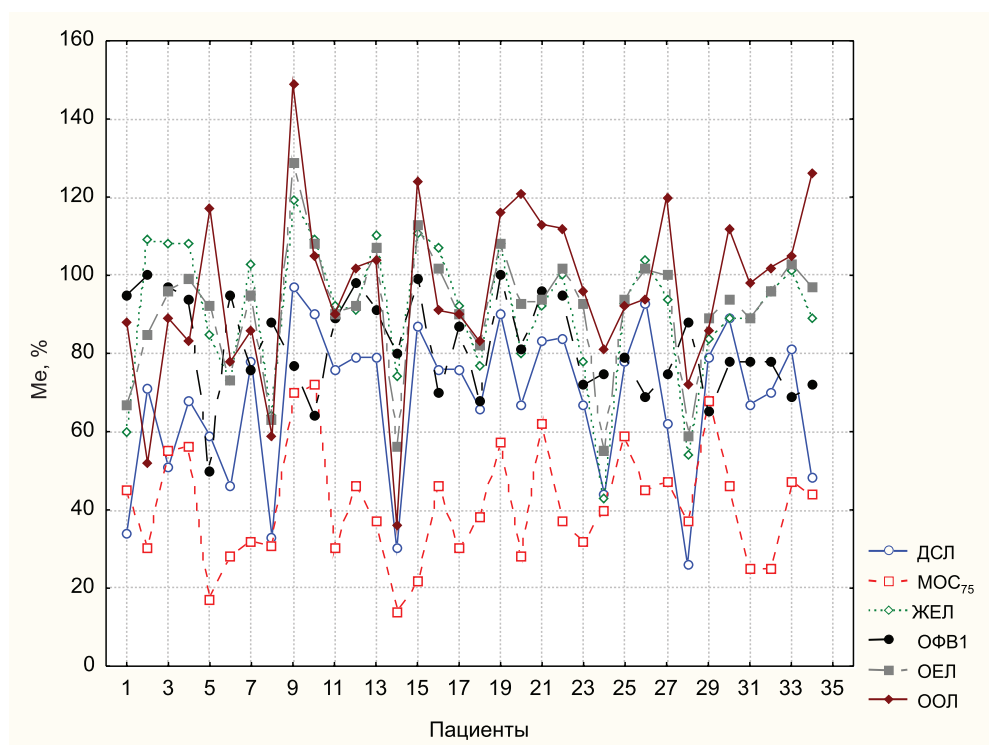


Рисунок 4 — Показатели бодиплетизмографии и ДСЛ у пациентов с саркоидозом

По данным литературы, снижение ДСЛ при саркоидозе легких может быть обусловлено как развитием фиброза, так и нарастанием воспалительных изменений в легочной ткани в случаях прогрессирования гранулематозного поражения и наличия отека периферического внутريدолькового интерстиция. При этом деформируется капиллярное русло, что приводит к нарушению газообмена. Следовательно, при прогрессировании воспалительного процесса снижение ДСЛ является обратимым, а назначение адекватной медикаментозной терапии может приводить к улучшению газообмена [2, 3].

Снижение ДСЛ наряду с клинико-рентгенологической картиной (появление или усиление одышки, сухого кашля, слабости; нарастание очаговой диссеминации в легких) и наличием обструктивных нарушений на спирограмме может служить важным признаком прогрессирования саркоидоза.

за легких и показанием к назначению лекарственных средств (в первую очередь глюкокортикостероидов). Увеличение же ДСЛ в процессе лечения и наблюдения может свидетельствовать о положительной динамике воспалительного процесса при саркоидозе легких и эффективности лечебных мероприятий.

Заключение. В 82,1 % случаев впервые выявленного внутригрудного саркоидоза была диагностирована легочно-медиастинальная форма. Снижение бронхиальной проходимости, определяемой на уровне MOC_{75} , установлено у 33,8 % (95% ДИ 26,2–41,3) впервые выявленных пациентов, чаще с бессимптомным началом заболевания.

У пациентов с длительно текущим саркоидозом (от 2 до 14 лет) признаки пневмофиброза, преимущественно слабовыраженные, выявлялись в 40,6 % случаев. При этом у 12,5 % пациентов имелись выраженные фиброзные изменения в легких с наличием грубых нарушений архитектоники легочного рисунка с участками «сотовое легкое» по данным КТВР ОГК. По мере увеличения длительности течения саркоидоза увеличивалось количество пациентов с обструктивными нарушениями легочной вентиляции и признаками пневмофиброза. Снижение MOC_{75} и наличие пневмофиброза у пациентов с длительностью анамнеза заболевания 5 лет и более определялись чаще, чем у пациентов с анамнезом до 5 лет (соответственно $p = 0,03$ и $p = 0,0001$).

У пациентов с прогрессированием длительно текущего саркоидоза медианы объемных показателей легочной вентиляции находились в границах нормальных значений: ОЕЛ — 94 % [89 %; 102 %], ЖЕЛ — 92 % [80 %; 107 %], ООЛ — 95 % [86 %; 112 %]. Случаев увеличения ООЛ как признака гиперинфляции установлено не было. В результате исследования было выявлено снижение медианы ДСЛ — 68 % [52 %; 79 %] (от 26 % до 92 %). Снижение ДСЛ определялось у 26 пациентов из 34 (76,5 %; 95% ДИ 62,2–90,7). При этом рестриктивные вентиляционные нарушения (5 пациентов из 34, 14,7 %; 95% ДИ 2,8–26,6) и выраженный пневмофиброз (6 пациентов, 17,6 %; 95 % ДИ 4,8–30,4) у обследованных пациентов наблюдались редко. Снижение ДСЛ при саркоидозе может являться одним из признаков прогрессирования воспалительного процесса в легких.

Литература

1. Визель, А. А. Саркоидоз: основные положения проекта Федеральных клинических рекомендаций // А. А. Визель, И. Ю. Визель // Терапия. — 2019. — № 5. — С. 20–26.
2. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. I. Классификация, этиопатогенез, клиника / А. Г. Чучалин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — Т. 7, вып. 4. — С. 62–70.
3. Лучевая диагностика редких форм саркоидоза органов дыхания // А. А. Сперанская [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2018. — № 99(4) — С. 175–183.
4. Неклюдова, Г. В. Диагностические возможности исследования диффузионной способности легких / Г. В. Неклюдова, А. В. Черняк // Медицинский алфавит. — 2020. — Т. 25. — С. 22–25.

Indicators of lung functional state in patients with sarcoidosis

Manavitskaya N. V., Kryvasheyeva Zh. I., Kanchak V. V., Salanets K. M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A total of 215 patients with intrathoracic sarcoidosis were examined. The obstructive disorders at the level of the small airways was detected in 33.8 % (51 out of 151) patients with newly diagnosed sarcoidosis and in 75.0 % (48 out of 64) patients with progressive sarcoidosis (history of the disease 4 years [3 years; 7 years]). 12.5 % (8 out of 64) patients had pronounced fibrotic changes in the lungs with the presence of areas of «cellular lung». Bodyplethysmography and lung diffusion test were performed in 34 patients with progression of sarcoidosis, including 6 patients with severe signs of pulmonary fibrosis. Restrictive disorders were detected in 5 out of 34 patients (14.7 %; 95% CI 2.8–26.6). The median diffusion lung capacity was reduced — 68 % [52 %; 79 %] (from 26 % to 92 %). A decrease in diffusion lung capacity was determined in 26 out of 34 patients (76.5 %, 95% CI 62.2–90.7).

Keywords: sarcoidosis, obstructive disorders, restrictive disorders, diffusion lung capacity.

Поступила 24.06.2021



УДК 616.24-053-055:[616.98:578.834.1]

Половозрастная и клиническая характеристика госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2

Левченко К. В.¹, Гопоняко С. В.¹, Буйневич И. В.¹, Кравченко А. М.², Семёнова Л. Н.²

¹Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

Реферат. Пандемия 2019–2021 гг. направила усилия исследователей всего мира на изучение клинических особенностей течения новой коронавирусной инфекции. Определение детерминант тяжелого течения инфекции COVID-19 и выделение групп пациентов с высоким риском неблагоприятного развития заболевания является одной из приоритетных задач. Такие пациенты должны в первоочередном порядке быть охвачены вакцинацией: медицинская помощь пациентам из групп высокого риска должна оказываться с учетом прогнозируемой тяжести — вероятность прогрессирования инфекции должна учитываться при определении показаний для госпитализации, при определении сроков нетрудоспособности, при разработке индивидуальных программ реабилитации. Имеются убедительные данные, что у мужчин чаще регистрируются тяжелые формы инфекции COVID-19, в том числе с летальным исходом. Вместе с тем есть данные о том, что в старших возрастных группах различия в процессе заболевания в зависимости от пола стираются. Таким образом, изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекцией в зависимости от пола и возраста у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями является актуальной задачей.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, пневмония, половозрастная характеристика.

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) уже сейчас стала историческим фактом глобального масштаба. На момент начала исследования известно о более чем 170 млн заболевших и 4,7 млн умерших [1].

Пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, в настоящее время является одной из основных проблем здравоохранения во всем мире и в Республике Беларусь в частности [2].

Усилия многих ученых направлены на исследование клинических особенностей течения новой коронавирусной инфекции. Отмечается, что в тяжелой форме инфекцией COVID-19 чаще болеют мужчины. Такая же тенденция наблюдалась во время недавних эпидемий, вызванных SARS-CoV в 2002 г. и MERS-CoV в 2012 г. [3]. В некоторой степени это может быть обусловлено тем, что женщины обычно чаще ведут здоровый образ жизни по сравнению с мужчинами. Женщины реже являются злостными курильщиками и злоупотребляют алкоголем. Сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет в молодом возрасте развиваются также чаще у мужчин. Среди мужчин значительно чаще распространены хронические заболевания легких [3, 4]. Женщины в среднем уделяют больше внимания состоянию своего здоровья, более тщательно соблюдают медицинские рекомендации, хронические заболевания у них чаще, чем у мужчин, протекают компенсировано. Очевидно, что все перечисленное является значимым фактором более высокого риска тяжелого течения инфекции COVID-19 среди мужчин [3]. Однако имеются убедительные доказательства роли и биологических факторов [3, 4]. Ключевое различие между женщинами и мужчинами в риске тяжелого течения и смертности от инфекции COVID-19 заключается в их гормональных особенностях. Есть основания полагать, что женские половые гормоны могут влиять на иммунологическую реактивность организма в ответ на инфекцию [3]. Роль половых гормонов и возрастно-половые различия длительно изучаются и уже доказаны для развития такого инфекционного заболевания легких, как туберкулез [5, 6]. На



примере этого заболевания можно четко увидеть иммуно-гормональные взаимодействия при развитии противоинфекционной защиты: половые гормоны являются модуляторами всех компонентов иммунитета, влияют на развитие неспецифической защиты, также и на формирование антиген-специфических гуморальных и клеточных реакций [5].

В рамках независимой исследовательской инициативы *Global Health* был представлен обзор данных с разбивкой по полу по странам всего мира. Мужчины и женщины практически одинаково подвержены заболеванию инфекцией COVID-19, однако уровень летальности отмечается выше среди мужчин [6].

Таким образом, дифференцированное изучение эпидемиологических показателей и факторов риска с учетом возраста и пола может позволить выявить группы пациентов с прогностически неблагоприятным течением инфекции SARS-CoV-2 и будет очень полезным для разработки мероприятий противодействия новой инфекции в Республике Беларусь в координации с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

Цель работы — оценка половозрастной структуры пациентов с пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19, особенности клинического течения, данные о сопутствующих заболеваниях, сравнение объема поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) у мужчин и женщин.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ случаев пневмонии, вызванной инфекцией COVID-19, среди пациентов, проходивших лечение в пульмонологических отделениях УЗ «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в 2020–2021 гг. (специализированных для лечения преимущественно пациентов с тяжелыми формами пневмонии и потребностью в кислородотерапии). Использованы данные медицинских карт стационарных пациентов, рентгенологическая документация.

Сформирована группа исследования методом случайной выборки на основе критериев включения/исключения. Критерии включения в исследование: подтвержденные случаи инфекции COVID-19 (обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР / антигена SARS-CoV-2 / антител IgG и IgM к коронавирусу иммунохроматографическим методом при характерной для инфекции COVID-19 клинической и рентгенологической картине, по данным КТ ОГК). Критериями исключения служили наличие других заболеваний органов дыхания, сопровождающихся сходными респираторными симптомами и рентгенологической картиной (туберкулез, идиопатический легочный фиброз и др.). Также в группу исследования не могли быть включены женщины, заболевшие инфекцией COVID-19 во время беременности, в связи с тем, что госпитализация данного контингента пациентов в УЗ «Гомельская областная туберкулезная больница» не осуществлялась.

Группа исследования составила 86 человек (46 женщин и 40 мужчин). Изучена половозрастная структура пациентов, клиническая характеристика заболевания, данные о сопутствующих заболеваниях, объем поражения по компьютерной данным КТ ОГК. У всех пациентов, включенных в группу исследования, имел место благоприятный исход заболевания (выписаны с улучшением).

Статистическая обработка данных производилась при помощи программы Microsoft Excel (2016) с использованием стандартных методов описательной статистики. Средние величины представлены в виде $M \pm \sigma$. Для относительных значений определялся 95 % доверительный интервал (95% ДИ min-max) методом Клоппера – Пирсона. Для сравнения несвязанных совокупностей использовался критерий χ^2 . Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В группе исследования 46/86 52,3 % (35,6–57,6) составили мужчины и 40/86 47,7 % (42,4–64,3) женщины. Средний возраст пациентов составил 58,8 лет \pm 12,21. Данные о половозрастной структуре пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Половозрастная характеристика пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией SARS-CoV-2

Показатель	Мужчины	Женщины
Средний возраст, лет	56,2 \pm 12,76	61,7 \pm 10,99
Минимальный возраст, лет	33	42
Максимальный возраст, лет	75	84
Распределение пациентов по возрасту, 95% ДИ (min-max), %		
Моложе 40 лет	17,4 (7,8–31,4)	0,0 (0,0–8,8)



Окончание табл. 1

Показатель	Мужчины	Женщины
40–49 лет	17,4 (7,8–31,4)	15,1 (5,7–29,8)
50–59 лет	21,7 (10,9–36,3)	25,1 (12,6–41,1)
60–69 лет	21,7 (10,9–36,3)	37,5 (22,7–54,1)
70–79 лет	19,6 (9,4–33,9)	12,5 (4,1–26,8)
80 лет и старше	2,2 (0,1–11,5)	9,8 (2,7–23,7)

Таким образом, среди госпитализированных пациентов молодого возраста (до 40 лет) встречались только мужчины ($p < 0,05$). В остальных возрастных категориях количество пациентов статистически не отличалось ($p > 0,05$).

Клинически среднетяжелая и тяжелая пневмония, ассоциированная с инфекцией COVID-19, проявлялась повышением температуры тела, прогрессирующей одышкой, кашлем, часто сухим, иногда со скудным отделением мокроты. Тремя основными жалобами у пациентов, проходивших лечение в стационаре, были лихорадка — у 93,0 % (85,4–97,3) пациентов, одышка инспираторного характера у 82,5 % (72,9–89,9) заболевших и кашель у 27,9 % (18,8–38,7).

Клиническая характеристика течения пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19 у мужчин и женщин с наличием факторов риска тяжелого течения представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Клиническая характеристика течения пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19

Клинические данные (симптомы и сопутствующие заболевания)	Мужчины	Женщины
	95% ДИ (min-max), %	
Температура тела выше 38 °С более 5 дней	98,2 (85,1–99,4)	96,3 (86,8–99,9)
Одышка	85,0 (71,1–93,7)	80,0 (64,4–90,9)
Кашель	24,4 (4,9–26,2)	40,3 (29,2–61,5)

Отмечено, что женщины достоверно чаще, чем мужчины, жаловались на кашель. ($p < 0,05$). Частота остальных симптомов у мужчин и женщин без статистически значимой разницы ($p > 0,05$).

Структура сопутствующих заболеваний, которые встречались у пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура сопутствующих заболеваний у пациентов, госпитализированных с пневмонией, вызванной инфекцией SARS-CoV-2

Сопутствующее заболевание	Мужчины	Женщины
	95% ДИ (min-max), %	
Артериальная гипертензия	44,1 (25,0–54,6)	56,3 (40,8–72,9)
Ишемическая болезнь сердца	55,2 (21,3–52,9)	45,3 (18,5–49,1)
Ожирение	21,7 (10,9–36,3)	71,2 (45,4–74,9)
Сахарный диабет	46,1 (21,3–50,2)	54,1 (27,0–59,1)
ХОБЛ	6,5 (4,9–26,2)	0,0 (0,0–8,8)
Бронхиальная астма	0,0 (0,0–7,7)	2,5 (0,6–3,1)

Ожирение у женщин встречалось достоверно чаще, чем у мужчин, во всех возрастных группах ($p < 0,05$). Сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца наблюдались у мужчин и женщин без статистически значимого различия по частоте ($p > 0,05$). Среди пациентов, имевших сердечно-сосудистые заболевания, не было тех, кто принимал варфарин или другие пероральные антикоагулянты. В этой связи имеются основания предполагать, что медикаментозная гипокоагуляция предупреждает развитие тяжелых пневмоний. Это в очередной раз подтверждает значимость гиперкоагуляционного компонента в патогенезе тяжелого повреждения легких при коронавирусной инфекции. Среди сопутствующих заболеваний ХОБЛ и бронхиальная астма у пациентов встречались редко, что указывает на то, что эти заболевания не являются значимыми факторами ри-

ска. У 44,2 % (33,5–55,3) пациентов из группы исследования имелись два и более сопутствующих заболевания.

Особый интерес представляет собой вопрос о наличии предрасполагающих факторов у самых молодых пациентов. Как показано выше, все пациенты моложе 40 лет в группе исследования были мужчины. Выявление факторов, предрасполагающих к развитию тяжелых форм инфекции COVID-19, представляется крайне важным. В частности, отмечено, что все эти пациенты имели индекс массы тела более 30. У 5/7 71,4 % (29,0–96,3) молодых мужчин в группе исследования из сопутствующих заболеваний присутствовало ожирение. Артериальная гипертензия наблюдалась у 1/7 14,3 % (0,4–57,9) молодых пациентов. У 1/7 14,3 % (0,4–57,9) молодого мужчины сопутствующим заболеванием являлся сахарный диабет. Два и более сопутствующих заболевания имели 2/7 28,0 % (3,7–70,9) молодых пациентов мужского пола.

Опрос пациентов мужского пола моложе 40 лет показал, что у их родственников, как мужского, так и женского пола, не отмечалось развития тяжелых пневмоний, не было случаев течения заболевания с летальным исходом, т. е. предположение о высокой семейной восприимчивости к данной инфекции не нашло подтверждения.

Более половины пациентов в группе исследования имели объем поражения легких, по данным КТ ОГК, 50 % и более, что соответствует тяжелой пневмонии.

Данные об объеме поражения легких у мужчин и женщин, по данным КТ ОГК, представлены на диаграммах (рисунок 1).

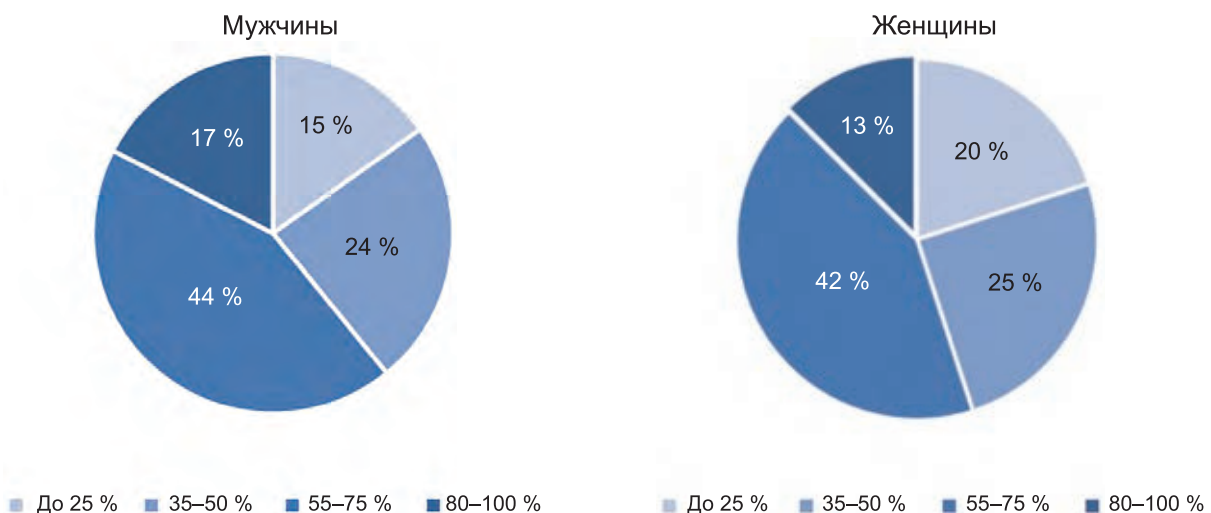


Рисунок 1 — Объем поражения легких у мужчин и женщин с инфекцией COVID-19

Объем поражения легких среди у мужчин и женщин в возрастных группах статистически не различался ($p > 0,05$). У мужчин в возрасте до 40 лет объем поражения не превышал 50 %, независимо от наличия сопутствующих заболеваний.

Средняя длительность госпитализации была закономерно большей у пациентов с объемом поражения легких 50 % и более — $24,4 \pm 7,60$ дней по сравнению с $12,3 \pm 3,90$ дней при поражении легких менее 50 %. При поражении легких до 50 % потребность в кислородотерапии развилась у 13,9 % (4,7–29,5) пациентов, средняя длительность составила $4,8 \pm 1,62$ суток. Все пациенты с поражением легких 50 % и более нуждались в кислородотерапии (при объеме поражения 55–75 % длительность составила $13,9 \pm 2,55$ суток, при 80 % и выше — $25,4 \pm 3,99$ суток). Длительность кислородотерапии статистически не различалась у мужчин и женщин ($p > 0,05$).

Кроме необходимости в кислородотерапии, длительность госпитализации также была обусловлена состояниями, усугублявшими тяжесть течения инфекции COVID-19, такими как тромботические осложнения — у 4,7 % (1,3–11,5) пациентов, декомпенсация сахарного диабета — у 20,9 % (12,9–31,0), острое нарушение мозгового кровообращения — у 2,3 % (0,3–8,1), нестабильная стенокардия — у 5,8 % (1,9–13,0), присоединение бактериальной инфекции — у 33,7 % (23,9–44,7) пациентов. Перечисленные состояния достоверно чаще встречались в возрасте 60 лет и старше ($p < 0,05$), без статистически значимого различия у мужчин и женщин ($p > 0,05$).

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Среди пациентов, госпитализированных в связи с среднетяжелой и тяжелой формой пневмонии, вызванной SARS CoV-2, доли мужчин и женщин были равными.
2. В возрасте до 40 лет тяжелое поражение легких развивалось только у мужчин. Наиболее значимым фактором риска было ожирение.
3. Из сопутствующих заболеваний у женщин достоверно чаще, чем у мужчин, встречалось ожирение. Частота других заболеваний у мужчин и женщин старше 40 лет статистически не различалась.
4. Объем поражения легких у мужчин и женщин в группе исследования статистически не различался. Присоединение бактериальной инфекции наиболее часто обуславливало длительность госпитализации.

Литература

1. COVID-19 weekly epidemiological update 1 June 2021 // World Health Organization (2021) [Electronic resource]. — Mode of access: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341622/>. — Date of access: 07.06.2021.
2. Статистика развития пандемии коронавируса COVID-19 в Беларуси [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info/country/belarus/>. — Дата доступа: 07.06.2021.
3. Pirhadi, R. Could estrogen protect women from COVID-19? [Electronic resource] / R. Pirhadi, T. V. Sinai, J. Onwude, I. Manyonda // Clin. Med. Res. — 2020. — Oct;12(10). — P. 634–639. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029269/> — Date of access: 06.06.2021.
4. Jian-Min, J. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality [Electronic resource] / J. Jian-Min, B. Peng, H. Wei // Frontiers in Public Health Published online. — 2020. — Apr 29. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201103/>. — Date of access: 07.06.2021.
5. McClelland, E. E. Gender specific differences in the immune response to infection [Electronic resource] / E. E. McClelland, J. M. Smith // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2011. — Vol. 59, №3. — P. 203–213. Doi: 10.1007/s00005–011–0124–3. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21442309/> — Date of access: 07.06.2021.
6. Zhao, Y. Tuberculosis and sexual inequality: the role of sex hormones in immunity [Electronic resource] / Y. Zhao, H. Ying, J. Demei, J. Xie // Crit. Rev. Eukaryot. Gene. Expr. — 2012. — Vol. 22(3). — P. 233–41. DOI: 10.1615/critrevukargeneexpr.v22.i3.60. PMID: 23140164. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140164/>. — Date of access: 07.06.2021.

Sex-age and clinical characteristics of hospitalised patients with SARS CoV-2 pneumonia

Levchenko K. V.¹, Goponyako S. V.¹, Buinevich I. V.¹, Kravchenko A. M.², Semenova L. N.²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus;

*²Health Care Institution «Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital»
Gomel, Republic of Belarus*

The pandemic 2019–2021 directed efforts of the world science to studying clinical course of the new coronavirus infection. One of the priorities is to find determinants of severe COVID-19 progression and high risk groups of patients. The patients are to be primarily covered by vaccination and managed considering the high risk of severe progression when determining hospitalisation tactics, temporary inability to work and individual rehabilitation. There was shown strong evidence that males are more predisposed to develop severer COVID-19 and lethal cases, however, in older ages the sex differences of the disease tend to blur. Thus, it is important to investigate the peculiarities of new coronavirus disease which depend on sex and age.

Keywords: coronavirus infection COVID-19, lung damage, gender, age, accompanying illnesses.

Поступила 09.07.2021



УДК: 618.145-007.21:618.177:618.2:602.9

Предикторы наступления беременности у пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия

Царева Н. В.¹, Курлович И. В.¹, Царева С. Н.²

¹Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. С учетом высокой стоимости методик вспомогательных репродуктивных технологий актуальны разработки методов прогнозирования наступления беременности, учитывающих индивидуальные характеристики пациенток. Это позволяет увеличить точность отбора пациенток для целенаправленной терапии маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия.

В результате корреляционного анализа и построения регрессионной модели путем последовательного включения переменных нами определены следующие предикторы неэффективности применения стандартной терапии (гормональной и/или ЭКО) маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия: наличие в анамнезе безуспешных попыток ЭКО, величина экспрессии интегрина $\alpha\upsilon\beta 3$ и гена $HOXA10$ в строме эндометрия, маркера $SUSD2$ в железах эндометрия. Разработана математическая модель, позволяющая с чувствительностью 92,6 % и специфичностью 72,6 % проводить отбор пациенток с гипоплазией эндометрия для лечения по протоколам маточного бесплодия. Показано, что при значениях вероятности наступления беременности $p > 0,5$ предполагается успех стандартной терапии, а при значениях $p \leq 0,5$ — определяется необходимость применения клеточной заместительной терапии в лечении маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия.

Ключевые слова: маточное бесплодие, гипоплазия эндометрия, эндометральные мезенхимальные стволовые клетки, предикторы наступления беременности.

Введение. До настоящего времени проблема недостаточной эффективности практического использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остается нерешенной. По данным разных авторов, результативность первой попытки ЭКО, например, составляет от 8,6 до 46,2 % [1], а повторное применение этого метода еще больше снижает вероятность успешной беременности [2]. При этом у 60 % женщин с повторными неэффективными имплантациями диагностируют гипоплазию эндометрия (ГпЭ). Значительные различия в эффективности методов ВРТ при множественных рисках их практического использования диктуют необходимость прогнозирования вероятности наступления беременности. Поэтому, наряду с высокой стоимостью современных методик ВРТ, требует разработки новых подходов к определению возможных исходов лечения маточного бесплодия (МБ) при ГпЭ. Основной целью подобных разработок должно быть повышение эффективности самих процедур.

При прогнозировании эффективности ВРТ у пациенток с МБ в литературе принято выделять две основные группы исходных критериев (переменных): 1) клиничко-анамнестические данные; 2) маркеры рецептивности эндометрия, установленные в период «имплантационного окна». Очевидно, что возраст половых партнеров, индекс массы тела и используемые схемы суперовуляции влияют на овуляцию и качество эмбрионов [3, 4]. Однако при нивелировании особенно не поддающихся коррекции клиничко-анамнестических критериев предполагаемая результативность отбора пациенток для лечения МБ при ГпЭ в программах ВРТ напрямую будет определяться правильным выбором наиболее подходящей прогностической модели, основанной на специфичности и информативности биомаркеров, используемых для диагностики рецептивности эндометрия и дальнейшей коррекции выявленных репродуктивных нарушений.



Из всех существующих методов многомерного статистического анализа (кластерный, регрессионный и дискриминантный) при построении прогностических моделей в медицине особенно часто применяются метод дискриминационного анализа и логистическая регрессия. Логистический регрессионный анализ для прогнозирования наступления беременности у пациенток, страдающих маточным бесплодием (МБ) при гипоплазии эндометрия (ГпЭ) можно использовать при наличии маркеров рецептивности эндометрия, имеющих наиболее важное значение для прогнозирования наступления беременности. Результат достигается путем применения многофакторной логистической регрессии, в которой используются переменные (т. е. признаки), имеющие максимальную положительную корреляционную связь с характеристиками фертильных женщин в период «окна имплантации». Метод бинарной логистической регрессии [5] позволяет путем определения связи между несколькими независимыми и зависимой переменными устанавливать вероятность наступления события (бесплодие или беременность) для каждой новой пациентки, страдающей МБ. Данный вид статистического исследования характеризуется наглядностью, а применение ROC-анализа позволяет не только сравнивать модели, но и выбирать оптимальный прогностический вариант, определять их чувствительность и специфичность, порог отсечения.

По данным литературы и собственных исследований, практически важными критериями отбора для лечения МБ, обусловленного патологией эндометрия, могут служить такие признаки рецептивности и «окна имплантации», как оптимальная толщина внутреннего слоя матки, наличие на его поверхности необходимого количества пиноподий, уровень экспрессии и соотношение рецепторов к эстрогенам и прогестерону, а также достаточная продукция интегринов, лейкопения ингибирующего фактора (ЛИФ) и уровень экспрессии гена НОХА-10 в эндометрии. При этом большая часть перечисленных маркеров (ЛИФ, интегрин $\alpha v \beta 3$, Е-катгерины, НОХА- гены, пиноподии) регулируются прямым или опосредованным влиянием половых гормонов через их рецепторы.

Мы обратили внимание на идентифицированный в последние годы новый маркер для предполагаемой изоляции высококлоногенных эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (эмСК) — SUSD2 (суши домен). Этот маркер экспрессируется на эмСК, а также на некоторых раковых и опухолевых клеточных линиях, но не обнаруживается на кроветворных клетках периферической крови и костного мозга. SUSD2 представляет собой трансмембранный белок типа I, который может взаимодействовать с галектином-1 и потенциальным цитокином C10orf99, через который он может влиять на рост клеток и иммунную реакцию. У него есть большая внеклеточная область, которая содержит домен суши (консервативная последовательность, которая часто связана с белками системы комплемента). SUSD2 является маркером, который используется для идентификации и выделения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) из костного мозга и ткани эндометрия. Эти МСК могут быть активированы для дифференциации в широкий спектр типов клеток. Изменяющиеся уровни экспрессии SUSD2 могут коррелировать либо с подавлением, либо с усилением роста различных типов опухолевых клеток, предположительно с помощью различных прямых и косвенных механизмов [6, 7]. Клетки экспрессирующие SUSD2 в норме составляют до 4 % в ткани эндометрия, располагаются в основном периваскулярно и распределены относительно равномерно [7]. Именно эмСК в условиях физиологического менструального цикла отвечают за регенерацию функционального слоя эндометрия.

Цель работы — определение предикторов неэффективности применения стандартной терапии МБ при ГпЭ и разработка математической модели, позволяющей проводить отбор пациенток для лечения.

Материалы и методы. Для определения предикторов наступления беременности после лечения по протоколам МБ при ГпЭ использованы клинико-anamnestические данные и данные ИГХ исследования эндометрия 61 женщины. Все обследованные были разделены на три группы:

- 1) пациентки с ГпЭ, у которых стандартная терапия по протоколам МБ (гормональная и/или ЭКО) не дала результата (основная группа) — 27 женщин;
- 2) пациентки, страдавшие МБ при ГпЭ, у которых после стандартной терапии наступила беременность (группа сравнения) — 11 женщин;
- 3) соматически здоровые фертильные женщины без заболеваний репродуктивной системы (контрольная группа) — 23 женщины.

Критерии включения в исследование: добровольное согласие женщины; фертильный возраст; маточное бесплодие, обусловленное гипоплазией эндометрия; отсутствие приема гормональных препаратов на протяжении трех месяцев перед началом исследования.



Критерии исключения из исследования: наличие других причин бесплодия кроме гипоплазии эндометрия; гипер- или гипогонадотропная недостаточность функции яичников; гиперандрогенемия любого происхождения; синдром поликистозных яичников.

Обследованные женщины были в возрасте от 20 до 43 лет. Средний возраст в основной группе, группах сравнения и контрольной составил $34,63 \pm 5,75$ лет, $34,45 \pm 4,98$ лет и $34,67 \pm 5,49$ лет соответственно. Достоверных различий по возрасту обследованных в группах не выявлено.

Изучался анамнез жизни и заболевания, акушерско-гинекологический. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза оценивали жалобы пациенток, время наступления менархе, характер менструальной функции, гинекологические заболевания в анамнезе, наличие медицинских аборт, паритет беременности, наличие невынашивания беременности, другие репродуктивные потери, длительность бесплодия, состояние репродуктивного здоровья мужа. Состояние гениталий оценивали с помощью данных гинекологического исследования и УЗИ на 5–7-й день менструального цикла, наличие гипоплазии эндометрия подтверждалось данными гистологического исследования.

Всем женщинам на 20–22-й день менструального цикла выполнялась пайпель-биопсия с целью последующего анализа характера ИГХ экспрессии таких биомолекулярных маркеров рецептивности, как рецепторы к эстрагенам α (ЭР α), рецепторы к прогестерону (ПР), интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$, лейкемия ингибирующий фактор (ЛИФ), ген *HOXA10* и маркер ЭМСК *SUSD2*.

С учетом дихотомического (имеющего лишь два возможных значения ожидаемого события — беременность или ее отсутствие) характера прогнозирования в данной работе мы использовали бинарную логистическую регрессию. Этот метод позволяет в полном объеме использовать высокоинформативные клинико-анамнестические данные и ИГХ критерии рецептивности эндометрия для целенаправленного использования стандартного лечения МБ согласно протоколам комплексного лечения с включением регенераторной клеточной терапии ЭМСК. Сформулированный подход в перспективе позволит рационально использовать дорогостоящие методики ВРТ, что даст несомненный экономический эффект.

В качестве независимых переменных в пошаговый регрессионный анализ были включены показатели значимо влияющие на возможность зачатия: возраст пациенток, их индекс массы тела, наличие или отсутствие гипоменструального синдрома, ранних репродуктивных потерь и неэффективных попыток ЭКО в анамнезе, количество соматических и гинекологических заболеваний, толщина эндометрия по данным УЗИ, данные ИГХ исследования маркеров рецептивности эндометрия (экспрессия ЭР α , ПР, интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$, ЛИФ, гена *HOXA10*) и поверхностного маркера ЭМСК *SUSD2*.

При определении вероятности наступления (или ненаступления) беременности у пациенток с МБ при ГпЭ использовали метод последовательного добавления переменных («Форвард»), когда программа пошаговой логистической регрессии по очереди рассматривает все возможные варианты включения в формулу новой переменной и/или удаления уже добавленных. Те переменные, добавление или удаление которых не улучшает или незначительно улучшает прогноз отсеиваются и анализ останавливается. Таким образом осуществляется удобное для математических расчетов включение в модель минимального количества прогностически информативных переменных.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica10.0 и SPSS Statistics (версия 17.0, SPSS Incorporation, США). Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова и критерий Шапиро – Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25 % — q1, процентиль 75 % — q3). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна – Уитни. При сравнении нескольких групп переменных использовали *H*-критерий Краскела – Уоллиса. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Программой представлена таблица вероятности прогнозируемых исходов (классификации в группы отсутствия или наступления беременности) при МБ у пациенток с ГпЭ включающая 4 шага. Из таблицы 1 видно, что на четвертом шаге после того, как в качестве предикторов наступления беременности при МБ у пациенток с ГпЭ были отобраны четыре переменные (безуспешные попытки ЭКО в анамнезе, величины экспрессии интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ и гена *HOXA10* в строме эндометрия, маркера *SUSD2* в железах эндометрия), при точке отсечения на

уровне 0,500 (т. е. при 50%-м соотношении чувствительности и специфичности) разработана модель, которая позволяет правильно классифицировать неблагоприятный исход (отсутствие беременности в 92,6 % случаев, а благоприятный (беременность) — 72,7 % случаев.

Таблица 1 — Процент правильной классификации отсутствия или наступления беременности на различных этапах логистического регрессионного анализа у пациенток с МБ при ГпЭ

Этапы анализа	Наблюдения	Количество предсказанных исходов		Процент правильных определений
		Бесплодие	Беременность	
Шаг 1	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	7	4	36,4
	Общая доля правильных определений в процентах			76,3
Шаг 2	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	5	6	54,5
	Общая доля правильных определений в процентах			81,6
Шаг 3	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	7	4	63,6
	Общая доля правильных определений в процентах			84,2
Шаг 4	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	7	4	72,7
	Общая доля правильных определений в процентах			86,8

Представляет интерес характеристики предикторов наступления беременности, включенных пошагово в прогностическую модель (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика включенных в регрессионную модель предикторов наступления беременности на каждом из этапов анализа

Этапы анализа	Предикторы наступления беременности, включенные в анализ	Коэффициенты для расчета по формуле (1)	Среднеквадратичная ошибка	Экспонента В
Шаг 1	Экспрессия гена НОХА10 в строме эндометрия	4,908	2,241	136,349
	Константа для формулы (1)	-3,398	1,278	0,033
Шаг 2	Экспрессия гена НОХА10 в строме эндометрия	6,639	2,667	764,638
	Экспрессия SUSD2 в железах эндометрия	11,619	5,656	111175,116
	Константа для формулы (1)	-5,360	1,815	0,005
Шаг 3	Экспрессия интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ в строме эндометрия	-52,882	26,901	0,000
	Экспрессия гена НОХА10 в строме	8,327	3,151	4132,122
	Экспрессия SUSD2 в железах эндометрия	14,628	5,772	2253211,295
	Константа для формулы (1)	-5,606	1,936	0,004
Шаг 4	Количество ЭКО в анамнезе	-4,985	2,499	0,007
	Экспрессия интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ в строме эндометрия	-94,520	44,232	0,000
	Экспрессия гена НОХА10 в строме эндометрия	14,492	5,947	1966704,167
	Экспрессия SUSD2 в железах эндометрия	18,988	8,511	176426726,9
	Константа для формулы (1)	-7,357	2,941	0,001

Включение в модель на третьем и четвертом шаге регрессии таких предикторов, как безуспешные попытки ЭКО в анамнезе и экспрессия интегрина $\alpha\upsilon\beta 3$ в строме эндометрия не увеличивало точность прогнозирования классификации новых случаев по исходам, но существенно повышало достоверность и правдоподобие разработанной математической модели. В результате модель прошла более строгий отбор многомерности связи с эффектами взаимодействия, поэтому конечная модель имеет лучшую объяснительную способность. Если обратить внимание на экспоненту «В» (величину, характеризующую значимость включенных в анализ предикторов для определения чувствительности и специфичности прогностической модели) — хорошо видно, что экспрессия маркера SUSD2 в железах эндометрия обладает особенно выраженным влиянием на прогноз результатов стандартной терапии МБ.

Полученные для данной модели межгрупповые отличия по критерию хи-квадрат составили 27,253 при значении $p = 0,000$ (таблица 3).

Таблица 3 – Пошаговые значения межгрупповых отличий по критерию хи-квадрат

Этапы анализа	Универсальные критерии коэффициентов модели		
	Хи-квадрат	Степень свободы	Значения p
Шаг 1			
Шаг	6,065	1	0,014
Блок	6,065	1	0,014
Модель	6,065	1	0,014
Шаг 2			
Шаг	6,333	1	0,012
Блок	12,398	2	0,002
Модель	12,398	2	0,002
Шаг 3			
Шаг	4,963	1	0,26
Блок	17,361	3	0,01
Модель	17,361	3	0,01
Шаг 4			
Шаг	9,892	1	0,002
Блок	27,253	4	0,000
Модель	27,253	4	0,000

Для определения вероятности наступления беременности у каждой новой пациентки, страдающей МБ, при ГпЭ, нами использована формула

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

где P — вероятность наступления беременности у пациенток с ГпЭ после стандартной терапии МБ; e — основание натуральных логарифмов; z — величина линейной регрессии.

Величина линейной регрессии z рассчитывается программой по формуле

$$z = 18,988 \cdot C1 + 14,492 \cdot C2 - 94,52 \cdot C3 - 4,985 \cdot C4 - 7,357,$$

где $C1$ — величина экспрессии маркера SUSD2 в железах эндометрия; $C2$ — величина экспрессии гена HOXA10 в строме эндометрия; $C3$ — величина экспрессии интегрина $\alpha\upsilon\beta 3$ в строме эндометрия; $C4$ — количество неэффективных попыток ЭКО в анамнезе.

Качество и предсказательная точность разработанной модели оценивалась при помощи ROC-анализа. По полученным данным площадь под ROC-кривой составила 0,932 при $p = 0,044$ (рисунок).

Интерпретация результатов прогнозирования: при значениях $p > 0,5$ предполагается высокая вероятность успеха стандартной терапии МБ у пациенток, страдающих ГпЭ, а при значениях $p \leq 0,5$ — отсутствие эффекта.



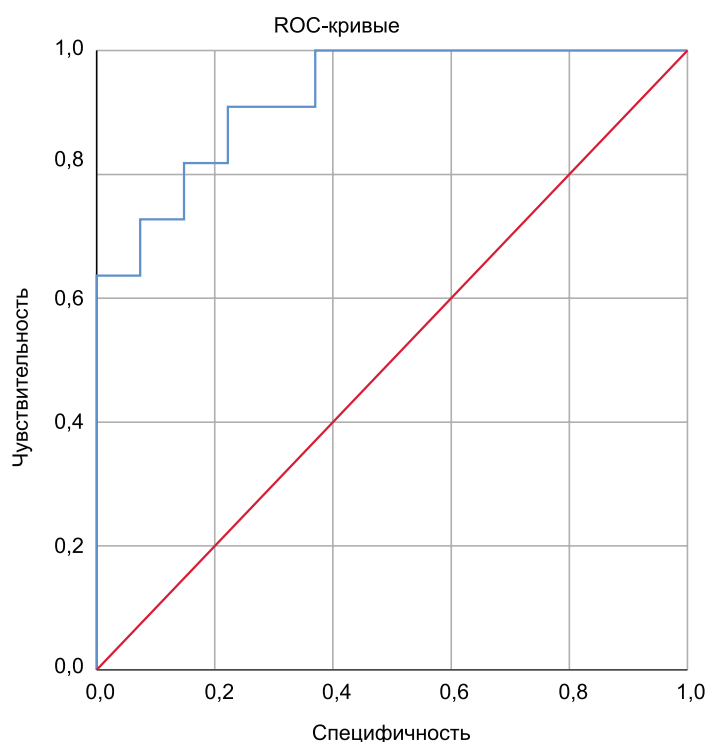


Рисунок — ROC-кривая оценки вероятности наступления беременности у пациенток с МБ при ГпЭ

Таким образом, при предложенной программой регрессии точке отсечения 0,500 полученная математическая модель обладает достаточно высокой чувствительностью (92,6 %) и специфичностью (72,6 %) для прогнозирования неэффективности стандартной терапии по протоколам МБ при ГпЭ, что предполагает необходимость применения иного способа терапии.

Заключение. Представленные в работе результаты логистического регрессионного анализа данных клинико-anamнестического обследования и ИГХ исследования маркеров рецептивности эндометрия позволяют сделать следующие выводы:

1. У пациенток с ГпЭ установлены предикторы неэффективности стандартной терапии (гормональной и/или ЭКО) МБ, которыми являются наличие в анамнезе безуспешных попыток ЭКО, величина экспрессии интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ и гена $HOXA10$ в строме эндометрия, маркера $SUSD2$ в железах эндометрия.

2. Разработана математическая модель, позволяющая с чувствительностью 92,6 % и специфичностью 72,6 % проводить отбор пациенток с ГпЭ для лечения по протоколам МБ с включением гормональной терапии и/или ЭКО.

Литература

1. Багдасарян, Л. А. Толщина эндометрия: предиктор эффективности программ ЭКО/ICSI (обзор литературы) / Л. А. Багдасарян, И. Е. Корнеева // Гинекология. — 2018. — Т. 20, № 1. — С. 113–116.
2. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием / Н.Ф. Абдурахманова [и др.] // Гинекология. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 23–27.
3. Эффективность ЭКО и частота многоплодной беременности в зависимости от числа и качества переносимых эмбрионов у женщин разного возраста / О. Л. Тишкевич [и др.] // Проблемы репродукции. — 2008. — № 2. — С. 22–28.
4. Maheshwari, A. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology — a systematic review / A. Maheshwari, L. Stofberg, S. Bhattacharya // Human Reproduction Update. — 2007. — Vol. 13, № 5. — P. 433–444.
5. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.

6. Усольцева, Е. О. Перспективы клинического использования стволовых клеток эндометриального происхождения / Е. О. Усольцева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2015. — Т. 64, № 6. — С. 68–77.

7. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells / H. Masuda [et al.] // Cell. Transplant. — 2012. — Vol. 21. — P. 2201–2214.

Predictors of pregnancy in patients with uterine infertility with endometrial hypoplasia

Tsareva N. V.¹, Kurlovich I. V.¹, Tsareva S. N.²

¹ State Institution «The Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”», Minsk, Republic of Belarus;

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

As a result of correlation analysis and regression modeling, we determined the following predictors of ineffectiveness of conventional standard therapy (hormonal and/or EKO) for infertility in endometrial hypoplasia: a history of unsuccessful IVF attempts, the expression value of $\alpha\beta3$ integrin and NOHA10 gene in the endometrial stroma, SUSD2 marker in endometrial glands. A mathematical model was developed that allows selecting patients with endometrial hypoplasia for treatment according to uterine infertility protocols with a sensitivity of 92.6 % and specificity of 72.6 %. It was shown that with the probability of pregnancy (P) values >0.5 , the success of standard therapy is assumed; with P values ≤ 0.5 , the necessity of using cell replacement therapy in the treatment of uterine infertility with endometrial hypoplasia is determined.

Keywords: uterine infertility, endometrial hypoplasia, endometrial mesenchymal stem cells, predictors of pregnancy.

Поступила 31.05.2021

УДК 615.37:616.62-006.6(047.31)(476)

Применение биомедицинского клеточного продукта на основе моноцитарных дендритных клеток в лечении пациентов, страдающих раком мочевого пузыря: результаты клинического исследования

Гончаров А. Е.¹, Прохоров А. В.², Тимохина О. В.¹, Антонец Н. Г.¹, Минич Я. С.¹, Рьнда Е. Г.¹, Прохоров В. А.²

¹ Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Рак мочевого пузыря (РМП) является достаточно распространенным заболеванием органов мочеполовой системы и преимущественно выявляется в возрасте 60–80 лет. Несмотря на достигнутые успехи в части ранней диагностики РМП, у 20 % пациентов при установлении диагноза РМП обнаруживают регионарные и отдаленные метастазы. В последние два десяти-

летия во многих странах мира проводят клинические испытания метода иммунотерапии онкологических заболеваний, основанного на использовании дендритных клеток (ДК). Результаты многих проведенных исследований обнадеживающие, показана безопасность применения ДК, активация иммунной системы в ответ на проводимую терапию и неплохой клинический эффект.

В статье изложены результаты исследований по оценке безопасности и эффективности применения моноцитарных дендритных клеток у пациентов, страдающих РМП.

Ключевые слова: дендритные клетки, иммунотерапия, рак мочевого пузыря, проточная цитометрия.

Введение. В Республике Беларусь ежегодно выявляется около 40 тыс. новых случаев злокачественных новообразований и регистрируется порядка 19 тыс. смертельных исходов от онкозаболеваний. РМП является достаточно распространенным заболеванием органов мочеполовой системы и преимущественно выявляется в возрасте 60–80 лет. В Республике Беларусь ежегодно регистрируют 1000–1200 новых случаев РМП. На долю РМП приходится до 3 % от общего числа злокачественных новообразований и 30–50 % опухолей мочеполовых органов. Несмотря на достигнутые успехи в части ранней диагностики РМП, у 20 % пациентов при установлении диагноза РМП выявляют регионарные и отдаленные метастазы.

Хотя достигнуты заметные успехи в области ранней диагностики, хирургического лечения, лучевой, химио- и гормонотерапии, создания и применения новых лекарственных средств для таргетной терапии, по-прежнему актуальной задачей остается поиск новых методов лечения, направленных на предотвращение метастазирования и в целом развития рецидива заболевания, а также для стабилизации опухолевого процесса.

Активно развивающимся и перспективным направлением является создание биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе ДК персонифицированного или универсального применения для лечения онкологических заболеваний. ДК — профессиональные антигенпрезентирующие клетки, главной функцией которых являются интернализация антигенов, их процессинг и представление наивным Т-лимфоцитам для инициации адаптивного иммунного ответа. Впервые ДК были описаны П. Лангергансом в 1868 г. как особая популяция отростчатых клеток кожи человека [1], а в 1973 г. Р. Стайнман и З. Кон впервые применили термин «дендритная клетка» [2]. Способность ДК стимулировать антигенспецифический иммунный ответ лежит в основе их применения в иммунотерапии онкозаболеваний и хронических инфекций. С этой целью активно разрабатываются методы культивирования, дифференцировки и созревания клеток, создания безопасных генно-инженерных конструкций для получения клеток с заданными иммунофенотипическими и функциональными свойствами.

В международных базах данных имеется три публикации и три протокола клинических испытаний, которые описывают доклинические и клинические исследования иммунотерапии РМП при помощи ДК. Данные исследования были выполнены в различных медицинских учреждениях США, Китая и Республики Корея. Публикации и исследования датированы 2001–2017 гг.

В Беларуси первая инъекция ДК выполнена в декабре 2008 г. для лечения пациента, страдающего хроническим гепатитом В [3]. С тех пор на базе научных медицинских организаций проведено 6 клинических исследований, разработаны методы применения ДК для лечения рака молочной железы, рака поджелудочной железы, иных химиорезистентных опухолей, а также — туберкулеза легких и хронического гепатита В. Данные методы активно используются на практике, в частности, в работе отделения клеточной терапии Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси. Однако в Республике Беларусь разработка методов клеточной иммунотерапии РМП ранее не выполнялась.

Цель работы — оценка эффективности применения моноцитарных ДК у пациентов, страдающих РМП.

Материалы и методы. *Выделение моноцитов и получение ДК.* Моноциты, выделенные градиентным центрифугированием из 50 мл периферической крови, получали методом адгезии с последующим культивированием в течение 5 сут в питательной среде AIM-V, содержащей 1 % АВ0-сыворотки и рекомбинантные человеческие цитокины (50 нг/мл ГМ-КСФ и 25 нг/мл ИЛ-4), в увлажненной атмосфере с 5 % CO₂ при 37 °С. На 5-е сут производили индукцию созревания дифференцированных ДК (50 нг/мл ФНО-α и 50 мкг/мл дб-ц АМФ) и праймирование ДК1 мг/мл синтетическими пептидами MUC1 и WT1 в течение одних суток.

Определение иммунного статуса. Иммунофенотип лейкоцитов крови определяли стандартными методами [4]. Для определения субпопуляций клеток разработана панель антител (таблица 1). Алгоритм гейтирования изложен ниже.



Таблица 1 — Панели антител исследования иммунного статуса пациентов, страдающих раком мочевого пузыря

Панель антител	Канал флуоресценции							
	BV421	BV510	FITC	PE	PerCP	PC7	APC	APC-A750
Миелоидные супрессорные клетки	CD16	CD45	Lin	CD15	CD14	CD33	CD11b	HLA-DR
CD3 ⁺ Т-клетки памяти, дифференцированные и истощенные	CD8	CD45	CD4	CD62L	—	CD279	CD45RA	CD3
Т-регуляторные / активированные клетки	CD25	CD45	CD4	HLA-DR	—	CD127	Tim-3	CD3
Естественные киллерные клетки	CD336	CD45	CD16	CD335	—	CD57	CD3	CD56

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica версии 12 (StatSoft, США). Значения показателей представлены в виде Me (25–75), где Me — медиана, а 25 и 75 — интерквартильный размах. Для сравнения выборок использовали непараметрические методы: U-критерий Манна — Уитни и W-критерий Уилкоксона. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. С августа 2019 г. по декабрь 2020 г. на базе МГКОД проведены клинические испытания метода аутоиммунотерапии РМП с использованием ДК. Для участия в клинических испытаниях сотрудниками кафедры онкологии БГМУ отобрано 17 пациентов с РМП после проведенного оперативного вмешательства для включения в основную группу исследования (таблица 2).

Таблица 2 — Краткая характеристика пациентов РМП основной группы

№	Идентификационный номер	Год рождения	Пол	Диагноз
1	РМП-01Б	1961 (58)	М	Рак мочевого пузыря. T1mN0M0G3. Стадия 1. 3 клин. гр.
2	РМП-02Л	1958 (61)	М	Рак мочевого пузыря. T1mN0M0G3. Стадия 1. 3 клин. гр.
3	РМП-03Л	1950 (69)	Ж	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G1. Стадия 1. 3 клин. гр.
4	РМП-04Г	1973 (46)	М	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G2. Стадия 1. 3 клин. гр.
5	РМП-06В	1953 (66)	М	Рак мочевого пузыря. TaN0M0G2. Стадия 0а. 2 клин. гр.
6	РМП-07Ч	1959 (59)	М	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G3. Стадия 1. 3 клин. гр.
7	РМП-08Т	1959 (60)	Ж	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G1. Стадия 1. 3 клин. гр.
8	РМП-09М	1976 (43)	М	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G2. Стадия 1. 2 клин. гр.
9	РМП-11К	1974 (45)	М	Рак мочевого пузыря. TaN0M0G2. Стадия 0а. 2 клин. гр.
10	РМП-12С	1960 (59)	М	Рак мочевого пузыря. TaN0M0G1. Стадия 0а. 3 клин. гр.
11	РМП-13Д	1970 (49)	М	Рак мочевого пузыря. T1N0M0. Стадия 1. 3 клин. гр.
12	РМП-14К	1963 (59)	М	Рак мочевого пузыря. T1mN0M0G3. Стадия 1. 2 клин. гр.
13	РМП-15Ф	1961 (58)	Ж	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G1. Стадия 1. 2 клин. гр.
14	РМП-16С	1961 (59)	Ж	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G2. Стадия 1. 3 клин. гр.
15	РМП-17Б	1949 (70)	М	Рак мочевого пузыря. T1mN0M0G2. Стадия 1. 3 клин. гр.
16	РМП-18Г	1973 (47)	М	Рак мочевого пузыря. TaN0M0G2. Стадия 0а. 3 клин. гр.
17	РМП-19Г	1952 (68)	М	Рак мочевого пузыря. T1N0M0G1. Стадия 1. 3 клин. гр.

У пациентов осуществлялся забор крови с соблюдением временного и температурного режимов. Подготовку аутологичных БМКП на основе ДК проводили на базе Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси. Этап подготовки занимал 6 сут, в течение которых осуществлялась дифференцировка ДК, их праймирование опухолевыми антигенами, индукция созревания и весь аналитический контроль для последующей иммунотерапии. Курс иммунотерапии состоял из не менее 5 инъекций ДК (не менее $1 \cdot 10^6$ клеток/доза), интервал между инъекциями составлял 2–4 недели.

В клинических испытаниях метода иммунотерапии РМП участвовало 17 пациентов, из них 8 пациентов (РМП-02Л, РМП-03Л, РМП-04Г, РМП-07Ч, РМП-09М, РМП-11К, РМП-12С, РМП-13Д)



получили 3 курса (1 курс — 5 введений) терапии ДК, 4 пациента (РМП-01Б, РМП-14К, РМП-16С, РМП-18Г) — 2 курса, 5 пациентов (РМП-06В, РМП-08Т, РМП-15Ф, РМП-17Б, РМП-19Г) — один курс.

Среднее количество ДК в единице дозы БМКП, введенных пациентам, составило $3,1 (1,9–4,35) \cdot 10^6$ клеток/мл. Медианное количество введенных клеток пациентам составило $40,0 (32,6–51,4) \cdot 10^6$ клеток/мл. Жизнеспособность клеток, оцениваемая с помощью проточной цитометрии с использованием 7-ААД, составляла более 96,3 (94,2–97,7) %.

С целью контроля иммунофенотипа ДК, полученных от пациентов с РМП, исследовали экспрессию молекул CD83, CD209. Относительное число БМКП на основе ДК, экспрессировали молекулу CD209 — 99,1 (98,4–99,6) % и молекулу CD83 — 75,7 (63,85–84,75) %.

Иммунологическая эффективность. Для оценки иммунологической эффективности в процессе лечения проводили исследование показателей иммунного статуса. Исследования включали определение в периферической крови некоторых минорных субпопуляций лейкоцитов, играющих важную роль в патогенезе онкозаболеваний (МЛСК гранулоцитарного и моноцитарного происхождения, субпопуляций Т-клеток, активированных Т-клеток, регуляторных Т-клеток, Т-клеток памяти, истощенных Т-клеток, ЕК-клеток, ЕКТ-клеток).

Миелоидные супрессорные клетки представляют собой крайне гетерогенную популяцию активированных незрелых клеток миелоидного происхождения, которая обладает способностью подавлять эффекторный иммунный ответ [5]. Наиболее часто иммунофенотип Г-МЛСК описывают как Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD11b⁺CD15⁺, а иммунофенотип М-МЛСК как Lin⁻HLA-DR⁻CD14⁺ (рисунок 1).

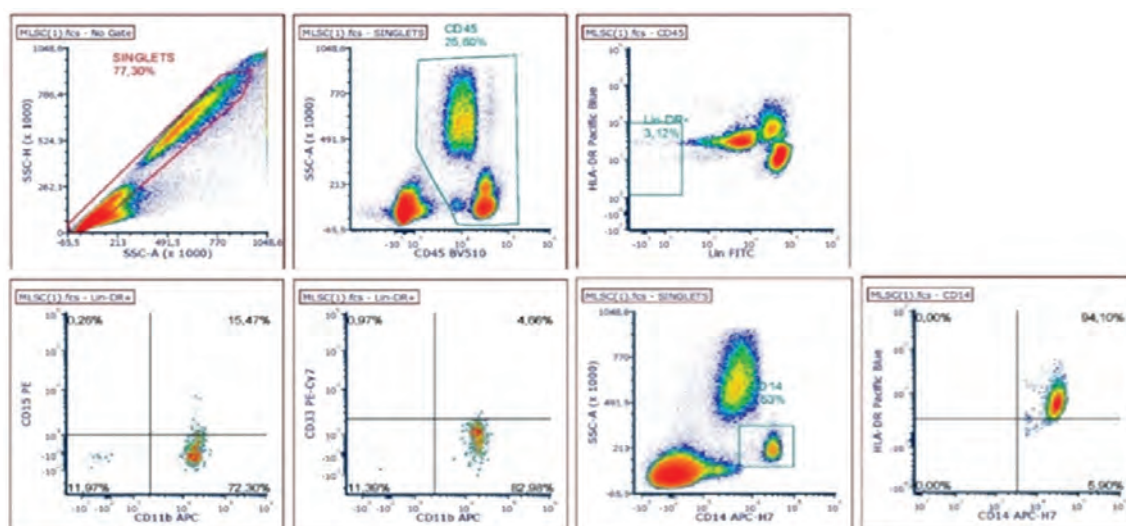


Рисунок 1 — Гейтирование МЛСК

В результате проведенных исследований в процессе лечения ДК достоверно уменьшилось относительное (до — 0,253 (0,108–0,898) %, после — 0,085 (0,020–0,130) %, $p = 0,001$) и абсолютное (до — $0,016 (0,006–0,048) \cdot 10^6$ клеток/мл, после — $0,003 (0,001–0,006) \cdot 10^6$ клеток/мл, $p = 0,002$) содержание CD15⁺ Г-МЛСК, в то время как таковые показатели CD33⁺ Г-МЛСК и М-МЛСК достоверно не изменились.

Субпопуляции Т-клеток. В зависимости от корцептора и выполняемых функций различают два основных типа Т-клеток. Т-хелперы — популяция Т-лимфоцитов, главной функцией которых является усиление адаптивного иммунного ответа. Основным признаком Т-хелперов служит наличие на поверхности клетки молекулы корцептора CD4. Цитотоксические Т-лимфоциты — популяция Т-лимфоцитов, главной функцией которых является уничтожение поврежденных клеток собственного организма, в том числе опухолевых клеток. Основным признаком цитотоксических Т-лимфоцитов служит наличие на поверхности клетки молекулы корцептора CD8. Экспрессия корцепторов двух основных типов Т-лимфоцитов показана на рисунке 2.

Силу и выраженность иммунного ответа можно определить по экспрессии HLA-DR — маркер поздней активации, показатель гиперреактивности иммунитета. Фенотип активированных Т-лимфоцитов определяли как CD3⁺HLA-DR⁺ (рисунок 2).

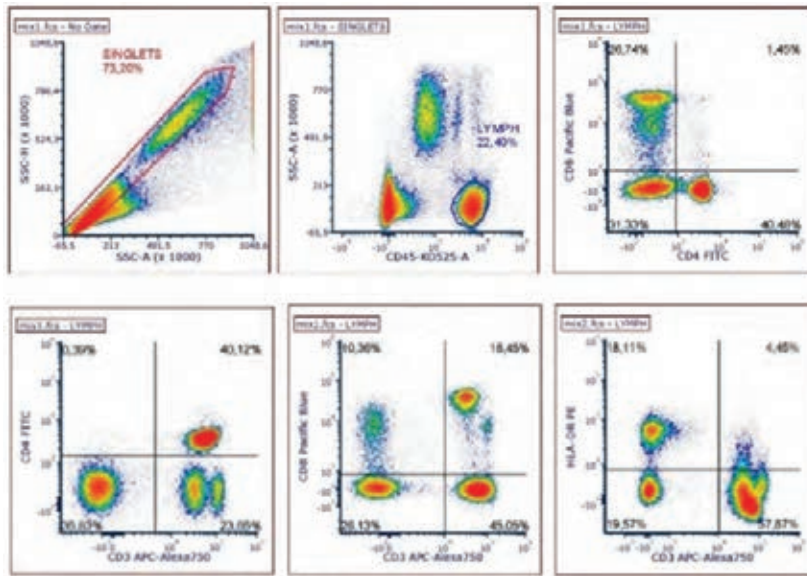


Рисунок 2 — Гейтирование CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и активированных Т-лимфоцитов

При исследовании субпопуляционного состава Т-клеток периферической крови в процессе лечения ДК установлено достоверное уменьшение абсолютного содержания CD4⁺ Т-клеток (до — 0,692 (0,529–0,817)·10⁶ клеток/мл, после — 0,439 (0,365–0,523)·10⁶ клеток/мл, $p = 0,013$) и CD8⁺ Т-клеток (до — 0,451 (0,255–0,702)·10⁶ клеток/мл, после — 0,246 (0,099–0,458)·10⁶ клеток/мл, $p = 0,030$), в то время как таковые показатели активированных CD3⁺ Т-клеток достоверно не изменилось. Также установлено, что относительное содержание CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также активированных CD3⁺ Т-клеток достоверно не изменилось в процессе лечения ДК (рисунки 3, 4).

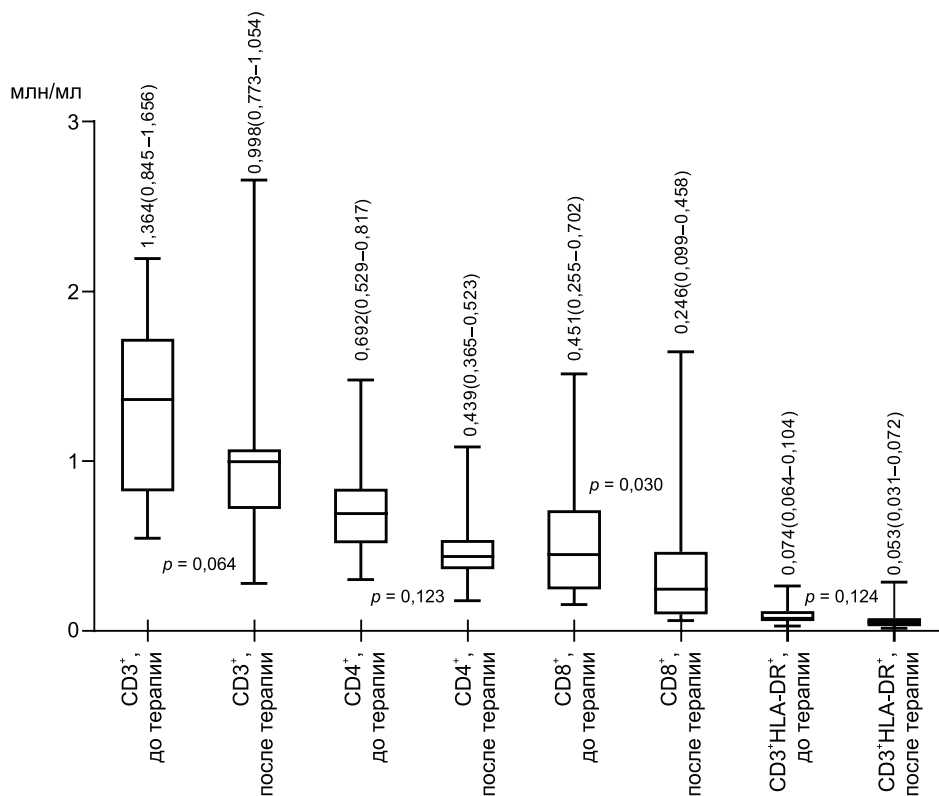


Рисунок 3 — Содержание Т-клеток до и после иммунотерапии ДК у пациентов с РМП (относительное)

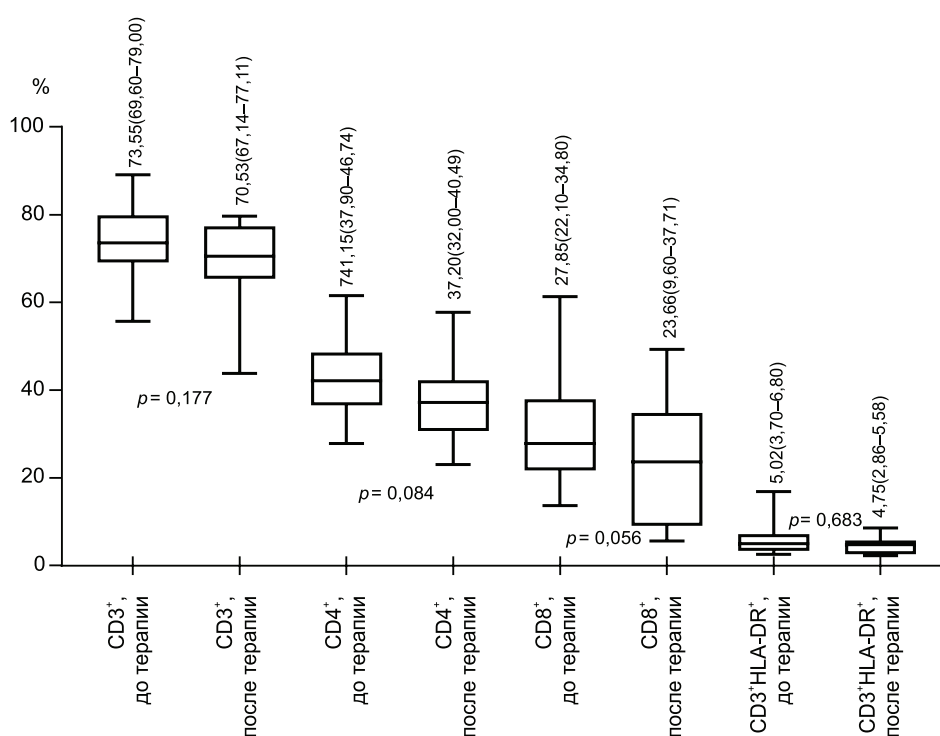


Рисунок 4 — Содержание Т-клеток до и после иммунотерапии ДК у пациентов с РМП (абсолютное)

T-регуляторные клетки — основные клетки периферической крови, выполняющие регуляторную функцию и опосредующие периферическую иммунологическую толерантность. Эти клетки способны подавлять аутоиммунные и аллергические реакции, отторжение трансплантата, но, вместе с тем, существенно уменьшают резервы противоопухолевого и противои инфекционного иммунитета [6].

T-регуляторные клетки определяли как клетки, экспрессирующие CD4⁺CD25^{hi} и не экспрессирующие CD127 (рисунок 5).

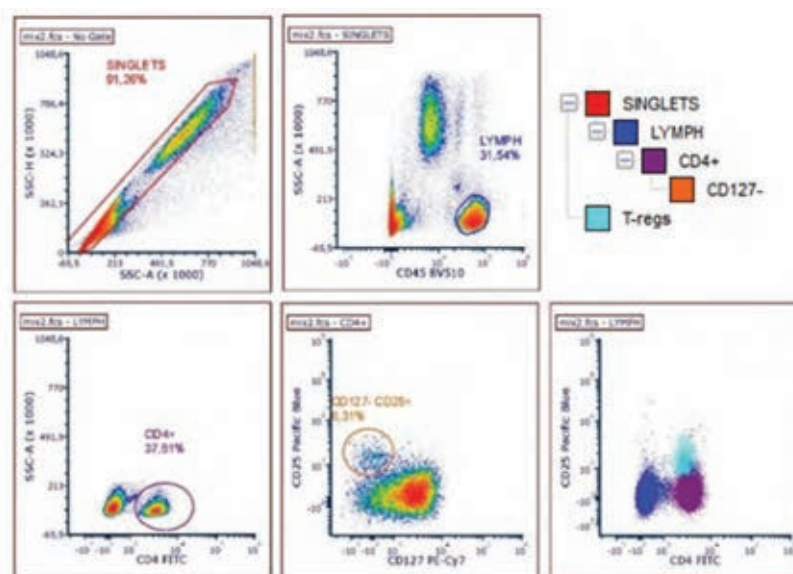


Рисунок 5 — Гейтирование Т-регуляторных клеток

В процессе лечения зарегистрировано достоверное снижение относительного содержания Т-регуляторных клеток (до — 1,35 (0,90–2,00) %, после — 0,78 (0,45–1,04) %, $p = 0,041$), что указы-

вает на усиление иммуногенного потенциала системы иммунитета. Однако установлено, что абсолютное содержание Т-регуляторных клеток достоверно не изменилось в процессе лечения ДК ($p = 0,101$).

Т-клетки памяти — популяция Т-лимфоцитов, хранящая информацию о ранее действовавших антигенах и формирующая вторичный иммунный ответ. Большая доля представлений основана на исследованиях цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺), однако сходные популяции, как представляется, существуют как для Т-хелперов (CD4⁺), так и для цитотоксических Т-лимфоцитов.

Т-клетки памяти подразделяются на четыре основные популяции, отличающиеся по экспрессии поверхностных маркеров, а именно молекулы CD45RA, хемокинового рецептора CCR7(CD197) и адгезионной молекулы CD62L (L-селектин). Эти популяции обозначены как наивные клетки (Naïve), центральные клетки памяти (TCM), эффекторные клетки памяти (TEM) и терминально дифференцированные эффекторные клетки памяти (TEMRA) [7]. Фенотип четырех основных субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти, можно представить следующим образом: Naïve (CCR7⁺, CD62L⁺, CD45RA⁺, CD45RO⁻), TCM (CCR7⁺, CD62L⁺, CD45RA⁻, CD45RO⁺), TEM (CCR7⁻, CD62L⁻, CD45RA⁻, CD45RO⁺) и TEMRA (CCR7⁻, CD62L⁻, CD45RA⁺, CD45RO^{+/-}) (рисунок 6).

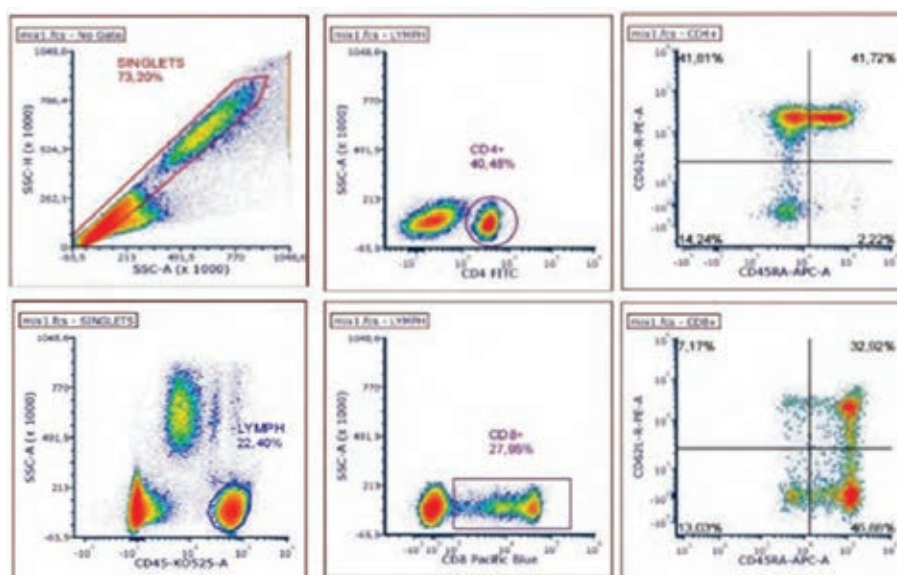


Рисунок 6 — Гейтирование Т-клеток памяти

Результаты относительного и абсолютного содержания Т-клеток памяти до и после иммунотерапии ДК у пациентов с РМП представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Содержание Т-клеток памяти до и после иммунотерапии ДК у пациентов с РМП (относительное и абсолютное)

Субпопуляции Т-клеток памяти	Содержание		
	до терапии	после терапии	<i>p</i>
CD4 ⁺ Naïve, %	14,40 (10,24–19,40)	9,89 (7,64–15,65)	0,005
CD4 ⁺ Naïve, ×10 ⁶ клеток/мл	0,299 (0,170–0,288)	0,128 (0,109–0,141)	0,004
CD4 ⁺ TCM, %	15,85 (12,78–17,60)	15,98 (13,30–18,68)	0,638
CD4 ⁺ TCM, ×10 ⁶ клеток/мл	0,254 (0,201–0,363)	0,187 (0,164–0,212)	0,064
CD4 ⁺ TEM, %	8,00 (6,87–8,61)	6,80 (4,48–11,03)	0,730
CD4 ⁺ TEM, ×10 ⁶ клеток/мл	0,159 (0,067–0,207)	0,070 (0,056–0,155)	0,033
CD4 ⁺ TEMRA, %	2,25 (1,10–2,80)	0,97 (0,42–1,65)	0,001
CD4 ⁺ TEMRA, ×10 ⁶ клеток/мл	0,041 (0,014–0,065)	0,013 (0,006–0,029)	0,001
CD8 ⁺ Naïve, %	9,10 (7,80–11,60)	8,995 (5,61–10,89)	0,345
CD8 ⁺ Naïve, ×10 ⁶ клеток/мл	0,153 (0,101–0,198)	0,090 (0,046–0,151)	0,078

Окончание табл. 3

Субпопуляции Т-клеток памяти	Содержание		
	до терапии	после терапии	<i>p</i>
CD8 ⁺ TCM, %	2,75 (1,71–3,20)	1,25 (1,14–2,41)	0,033
CD8 ⁺ TCM, ×10 ⁶ клеток/мл	0,037 (0,024–0,074)	0,022 (0,009–0,040)	0,026
CD8 ⁺ TEM, %	2,40 (1,60–3,50)	1,75 (0,83–2,36)	0,005
CD8 ⁺ TEM, ×10 ⁶ клеток/мл	0,037 (0,025–0,056)	0,018 (0,008–0,031)	0,002
CD8 ⁺ TEMRA, %	18,40 (7,80–28,00)	8,80 (3,69–20,23)	0,002
CD8 ⁺ TEMRA, ×10 ⁶ клеток/мл	0,224 (0,112–0,481)	0,098 (0,037–0,283)	0,001

Истощенные (exhausted) Т-клетки развиваются в условиях постоянного воздействия антигена — опухолевых клеток или микроорганизма. Истощенные Т-клетки экспрессируют различные коингибиторные рецепторы. Экспрессия маркеров CD279 и CD366 показана на рисунке 7.

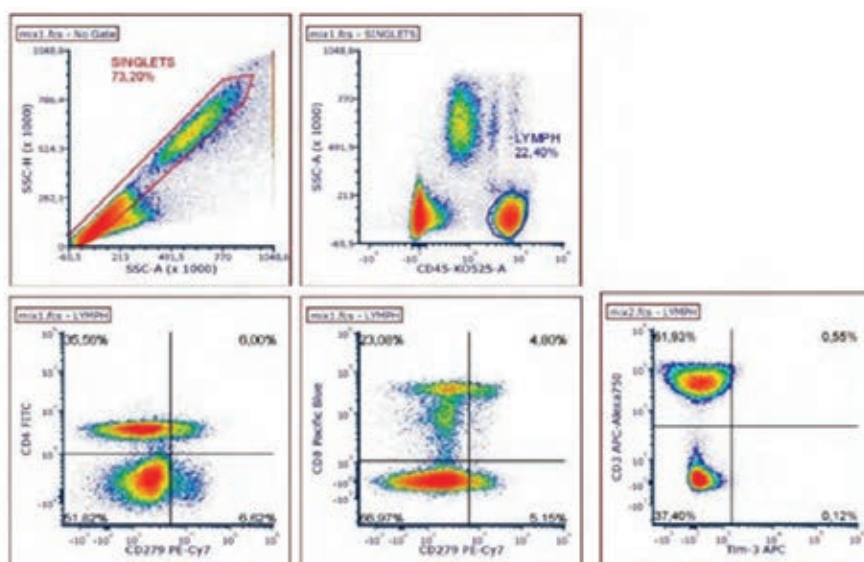


Рисунок 7 — Гейтирование истощенных Т-клеток

У пациентов с РМП в процессе лечения ДК относительное и абсолютное содержание PD-1⁺ «истощенных» Т-клеток достоверно уменьшились (до — 8,82 (8,25–11,33) %, после — 5,35(3,13–7,93) %, *p* = 0,003; до — 0,117 (0,096–0,251) · 10⁶ клеток/мл, после — 0,040(0,030–0,096) · 10⁶ клеток/мл, *p* = 0,001). Также установлено, что в процессе лечения относительное содержание Tim-3⁺ «истощенных» Т-клеток достоверно увеличилось (до — 0,14 (0,09–0,20) %, после — 0,18 (0,14–0,34) %, *p* = 0,033), в то время как абсолютное содержание данной субпопуляции Т-клеток в периферической крови пациентов с РМП достоверно не отличалось в процессе лечения.

Естественные киллерные клетки (ЕК-клетки) и естественные киллерные Т-клетки (ЕКТ-клетки) являются важными составляющими врожденного иммунитета и играют роль первой линии защиты от онкологических заболеваний. Данные популяции отличаются высокой гетерогенностью и разделяются на несколько субпопуляций, отличающихся по степени экспрессии маркеров CD56, CD57 и CD16 и функциональной активностью. В отличие от ЕКТ-клетки ЕК-клетки не имеют Т-клеточных рецепторов и маркера CD3. На поверхности ЕК-клеток имеются рецепторы NCR1 (CD335) и NCR2 (CD336), активирующие клеточную токсичность, способствующая повышению эффективности активированных ЕК-клеток. Фенотип ЕК-клеток определяли как CD3⁻CD16⁺, а ЕКТ-клеток — как CD3⁺CD16⁺ (рисунок 8).

Отмечено достоверное снижение относительного и абсолютного количества ЕК-клеток (до — 11,37 (8,93–14,50) %, после — 7,19 (5,72–8,74) %, *p* = 0,028; до — 0,203 (0,120–0,232) · 10⁶ клеток/мл, после — 0,118(0,088–0,150) · 10⁶ клеток/мл, *p* = 0,003), в то время как таковые показатели ЕКТ-клеток в периферической крови пациентов с РМП достоверно не изменились в процессе лечения.

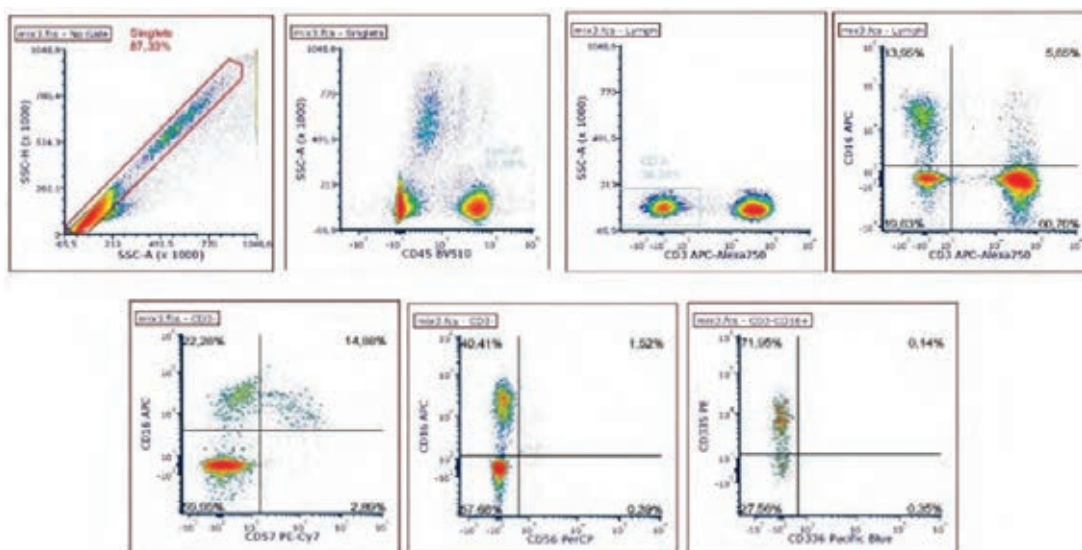


Рисунок 8 — Гейтирование ЕК- и ЕКТ-клеток

Клиническая эффективность. В результате мониторинга за пациентами с РМП, проходящих иммунотерапию ДК, не выявил побочных эффектов терапии: аллергических реакций, гриппоподобных симптомов, анемии, тромбоцитопении, нарушения функции почек и печени, выраженных местных постинъекционных реакций, лейко- и лимфопении, снижения числа Т- и В-лимфоцитов. Таким образом, анализ клинических наблюдений за пациентами в совокупности с результатами динамического лабораторного обследования указывает на хорошую переносимость и безопасность аутологичных ДК у пациентов с РМП.

Общая выживаемость в основной группе ($n = 16$) за период наблюдения составила 100 %. По результатам контрольного обследования у 12 пациентов признаков прогрессирования не выявлено, из них 7 пациентам выполнено 3 курса (15 введений) иммунотерапии ДК, 5 пациентам — 1–2 курса ДК (5–10 введений). У трех пациентов диагностировано прогрессирование заболевания, из них пациентам РМП-06В и РМП-17Б выполнено 8 введений ДК, пациенту РМП-12С — 15 введений. Пациент РМП-14К исключен из статистического анализа, так как у данного пациента выявлены признаки прогрессирования РМП до начала иммунотерапии, что расценено как ошибка диагноза.

Для сравнительной оценки эффективности клеточной иммунотерапии было сформировано две группы пациентов: основная группа ($n = 16$) и группа сравнения, ретроспективная ($n = 50$). Пациенты контрольной группы имели аналогичную стадию заболевания с наличием одиночных и мультифокальных форм роста опухоли, которые получали как хирургическое, так и лекарственное лечение согласно протоколам диагностики и лечения злокачественных новообразований. Диагностика локального рецидива и прогрессирования проводилась на основании клинических признаков, УЗИ области брюшной полости и мочевого пузыря, КТ.

Клиническая эффективность на основании оценки безрецидивной выживаемости в течение года составила 81,3 % по сравнению с 68,0 % в группе сравнения.

Результаты исследования показали, что дополнительное использование метода лечения при помощи БМКП на основе ДК (в объеме не менее трех курсов) на фоне стандартного лечения (согласно клиническим протоколам) РМП в адъювантном режиме позволяет достоверно увеличить годовую безрецидивную выживаемость после радикального лечения у 81,3 % пациентов по сравнению с 68,5 % контрольной группы. Метод лечения с использованием БМКП на основе аутологичных ДК рекомендуется в комплексном лечении рецидивного РМП.

По результатам проведенных исследований разработана и утверждена инструкция «Метод лечения пациентов, страдающих рецидивом мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, с применением биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных дендритных клеток» (рег. № 190–1220, утв. 28 января 2021 г.).

Заключение. С августа 2019 г. по декабрь 2020 г. на базе МГКОД проведены клинические испытания метода аутоиммунотерапии РМП с использованием ДК. Для участия в клинических испытаниях сотрудниками кафедры онкологии БГМУ отобрано 17 пациентов с РМП после проведенного опе-

ративного вмешательства (трансуретральной резекции) для включения в основную группу исследования. Подготовлено и выполнено подкожное введение 195 единиц БМКП/663,5 млн клеток для 17 пациентов.

До и после проведения иммунотерапии исследованы минорные субпопуляции лейкоцитов, играющих важную роль в патогенезе (МЛСК гранулоцитарного и моноцитарного происхождения, субпопуляций Т-клеток, активированных Т-клеток, регуляторных Т-клеток, Т-клеток памяти, истощенных Т-клеток, ЕК-клеток, ЕКТ-клеток). Выполнено определение АСК периферической крови до и после иммунотерапии. Показана высокая иммунологическая эффективность лечения, что проявилось в снижении содержания Т-регуляторных клеток, PD-1⁺ «истощенных» Т-клеток у пациентов с РМП после лечения при помощи ДК.

Мониторинг клинических и клинико-лабораторных показателей состояния пациентов с РМП, проходивших иммунотерапию, не выявил побочных эффектов терапии, применение БМКП на основе ДК было безопасным и хорошо переносимым.

Результаты исследования показали, что дополнительное использование метода лечения при помощи БМКП на основе ДК (в объеме не менее трех курсов) на фоне стандартного лечения (согласно клиническим протоколам) РМП в адъювантном режиме позволяет достоверно увеличить годовую безрецидивную выживаемость после радикального лечения у 81,3 % пациентов ($n = 16$), по сравнению с 68,5 % контрольной группой ($n = 50$). Метод лечения с использованием БМКП на основе аутологических ДК рекомендуется в комплексном лечении рецидивного РМП.

Литература

1. Langerhans, P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut / P. Langerhans // Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie, und fur Klinische Medicin. — Berlin, 1868. — Bd. 44. — P. 325–337.
2. Steinman, R. M. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice / R.M. Steinman, Z.A. Cohn // J. Exp. Med. — 1973. — Vol. 137, № 5. — P. 1142–1162.
3. Safety and short term efficacy of dendritic cell immune therapy in patients with chronic hepatitis B / L. P. Titov [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 125, № 2. — Suppl. — P. AB13.
4. Показатели Т-клеточного иммунитета у взрослых пациентов с опоясывающим лишаем и ветряной оспой / А. Е. Гончаров [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека [Электронный ресурс]: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. Л.П. Титова. — Минск: ГУ РНМБ, 2016. — Вып. 9. — С. 198–202. — 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).
5. Comparative analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cell subsets in patients with gastrointestinal malignancies / A. Duffy [et al.] // Cancer Immunol. Immunother. — 2013. — Vol. 62. — P. 299–307.
6. Roles of regulatory T cells in cancer immunity / Y. Takeuchi, H. Nishikawa // Int. Immunol. — 2016. — Vol. 28, № 8. — P. 401–409.
7. Sallusto, F. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance / F. Sallusto, J. Geginat, A. Lanzavecchia // Annu. Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 22 — P. 745–763.

The use of a biomedical cell product based on monocytic dendritic cells in the treatment of bladder cancer patients: results of a clinical research

Hancharou A. Y.¹, Prokhorov A. V.², Timohina O. V.¹, Antonevich N. G.¹, Minich Y. S.¹, Rynda A. G.¹, Prokhorov V. A.²

¹ State Scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Bladder cancer is a fairly common disease of the genitourinary system and is mainly detected at the age of 60–80 years. Despite the advances achieved in the early diagnosis of bladder cancer, regional and distant



metastases are revealed in 20 % of patients upon diagnosis of bladder cancer. In the last two decades, in many countries of the world clinical trials of the method of immunotherapy of oncological diseases based on the use of dendritic cells. The studies have shown the safety, tolerability, immunological and clinical efficacy of the use of dendritic cells.

This article describes the results of studies evaluating the immunological and clinical efficacy of monocyte-derived dendritic cell-based treatment of bladder cancer.

Keywords: dendritic cells, immunotherapy, bladder cancer, flow cytometry.

Поступила 21.07.2021

УДК: 616.853-053-08:615.874

Применение кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей

Лихачев С. А., Зайцев И. И., Куликова С. Л.

Государственное учреждение

*«Республиканский научно-практический центр неврологии нейрохирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь.*

Реферат. Прием противоэпилептических лекарственных средств не позволяет достичь контроля над припадками у 30 % детей с эпилепсией. Сохраняющиеся на фоне приема антиконвульсантов припадки наносят урон физическому и ментальному здоровью детей, существенно повышают риск преждевременной смерти, а также значительно ухудшают качество жизни пациента и его семьи. Устойчивые к лечению припадки являются критерием к применению альтернативных методов лечения, одним из которых является кетогенная диета. В настоящее время наличие у кетогенной диеты (КД) противосудорожного эффекта не вызывает сомнений, но срок лечения, позволяющий достоверно оценить эффективность лечения остается спорным.

Прием основанного на жирах рациона позволяет улучшить контроль над припадками посредством изменения обмена веществ. Уровни метаболических показателей (кетонурия, кетонемия, гликемия), сопряженных с хорошим противосудорожным эффектом кетогенной диеты, все еще дискуссионны.

В статье приведены результаты полутора лет применения кетогенной диеты для лечения фармакорезистентной эпилепсии у детей. Продемонстрирована динамика противосудорожного действия метода, а также взаимосвязь метаболизма и терапевтической эффективности кетогенной диеты.

Ключевые слова: кетогенная диета, фармакорезистентная эпилепсия, дети.

Введение. Международная лига по борьбе с эпилепсией определяет эпилепсию как расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам, а также нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния. Отдельное место занимает проблема устойчивости эпилепсии к лечению с применением противоэпилептических лекарственных средств (ПЭЛС): примерно у 30 % детей, страдающих эпилепсией, отмечается фармакорезистентная эпилепсия (ФРЭ). Наличие у пациента детского возраста ФРЭ является показанием к применению немедикаментозных методов лечения, одним из которых является кетогенная диета (КД) [1]. Технически КД представляет собой полную перестройку рациона: основу составляют жиры, резко снижено потребление углеводов, а поступление белка ограничено до минимального уровня, необходимого для поддержания роста и развития ребенка. Наиболее распространены КД 3:1 и 4:1, которые подразумевают соотношение в рационе массы жиров к суммарной массе белков и углеводов 3:1 или 4:1. Кардинальная перестройка привычного рациона пациента, запускает многогранные биохимические процессы, которые в свою очередь активируют эндогенные противосудорожные механизмы, позволяющие достичь успеха там, где оказалась бессильна

классическая медикаментозная терапия. Считается, что изменения в обмене веществ на фоне КД способны активировать ряд эндогенных противосудорожных реакций, большинство из которых все еще не доступно современной фармакологии: основным общепринятым действующим началом принято являются кетоновые тела (β -гидроксibuтират, ацетоацетат и ацетон), оказывающие свой противосудорожный эффект в синергизме со свободными жирными кислотами и сниженным уровнем гликемии [1].

За последние полвека применения КД был проведен ряд исследований, демонстрирующих наличие у КД достоверного противосудорожного эффекта, особенно при применении у детей. При этом большинство авторов сходится во мнении, что прием КД позволяет достичь снижения частоты припадков на 50 % примерно у половины пациентов [1]. Остается спорным вопрос о времени в течение которого КД достоверно проявляет свое противосудорожное действие. Несмотря на то что в настоящее время рекомендована оценка терапевтической эффективности КД в диапазоне 3–6 месяцев, за последнее десятилетие было выполнено несколько научных трудов, результаты которых указывают на отсутствие статистически достоверных отличий по противосудорожному действию КД между I и II кварталами лечения [1]. Нет единого мнения и о влиянии на противосудорожное действие КД таких факторов, как пол и возраст пациента, а также сопутствующий прием ПЭЛС [2]. Показатели кетоза и гликемии (кетонемия и гликемия), позволяющие достичь целевого снижения припадков на 50 %, до сих пор остаются дискуссионными [1, 3]. Измерение содержания кетоновых тел в моче является общепринятым методом для оценки уровня кетоза, при применении КД для лечения ФРЭ [3]. Рекомендуемым уровнем кетонурии считается диапазон 3–4 «+» [4]. Одним из первых достоверную взаимосвязь между содержанием кетоновых в крови и противосудорожным действием КД выявил в 2000 г. D. L. Gilbert, в исследуемой выборке средний уровень кетонемии составил $5,2 \pm 2,3$ ммоль/л, а для достижения снижения частоты припадков >50 % был рекомендован уровень кетонемии >4 ммоль/л [4]. Так, E. Neal с соавт. в 2008 г. также получили достоверную корреляцию между содержанием кетоновых тел в крови снижением частоты припадков, диапазон кетонемии достоверно сопряженный с противосудорожным действием КД был $4,2 \pm 1,7$ ммоль/л [1]. В исследованиях, выполненных за последнее десятилетие, приводятся более умеренные числа кетонемии, ассоциированные с достоверным противосудорожным действием КД. В 2013 г. R. van Deft и в 2016 г. C. Suo в своих работах подтвердили гипотезу о взаимосвязи кетонемии и снижения частоты припадков на фоне КД [3]. R. van Deft определил целевой противосудорожный уровень кетонемии как 3–3,5 ммоль/л, а C. Suo как 3,7 ммоль/л [3]. Открытие противосудорожных механизмов, непосредственно активируемых при снижении содержания глюкозы в крови, сделало уровень гликемии одним из показателей, влияющих на эффективность диетотерапии ФРЭ. В 2005 г. в своем исследовании Н. Н. Pfeifer продемонстрировал, что у пациентов, принимающих данную диету и достигших снижения частоты припадков >90 %, средний уровень гликемии составил 4,0 ммоль/л [4].

Цель работы — изучение противосудорожного действия КД, установление уровней метаболических показателей (кетонурия, кетонемия, гликемия), сопряженных с достоверным снижением частоты припадков более чем на 50 %.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 24 пациента, принимающих КД для лечения ФРЭ. Критерием включения в исследование было наличие у пациента ФРЭ, письменного информированного согласия законных представителей пациента, а также отсутствие соматических противопоказаний (согласно рекомендациям Международной группы, исследующей КД) [4]. Все пациенты получали КД 3:1, разработанную для них врачом-диетологом. Этап инициации КД происходил на базе РНПЦ неврологии нейрохирургии, с последующим переходом на амбулаторный этап лечения.

Первоначальный анализ данных осуществлялся при помощи методов описательной статистики и проверки нормальности распределения. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерию Шапиро — Уилка и визуального анализа гистограмм и графиков нормальной вероятности. Полученные в ходе исследования данные не имели нормального распределения, вследствие чего для статистического анализа были применены непараметрические методы статистического анализа: критерий Манна — Уитни (U-критерий) для независимых групп, критерий Вилкоксона (t-критерий) для зависимых групп, критерий Краскела — Уоллиса (H-критерий) для сравнения между несколькими группами, точный критерий Фишера — для оценки качественного признака, метод ранговой корреляции Спирмена (r_s) — для оценки взаимосвязи между показателями. Количественные результаты исследования приведены согласно рекомендации для ненормального распределения: медиана, нижний (25 перцентиль) и верхний (75 перцентиль) квартили.



Пороговое значение уровня значимости (p) при проверке статистических гипотез было принято за 0,05. Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.

Результаты и их обсуждение. *Противосудорожное действие кетогенной диеты.* У всех пациентов были получены данные о частоте припадков до начала лечения. Были проанализированы дневники припадков за квартал до начала применения кетогенной диеты, полученные результаты выступили в качестве исходной точки для оценки противосудорожного действия КД. Полученные в ходе лечения данные были проанализированы относительно исходной частоты припадков. В ходе исследования КД была успешно инициирована у 24 пациентов, все они продолжили прием КД на амбулаторном этапе. Нами получена достоверная динамика относительно исходных данных: за первый квартал лечения медиана снижения частоты припадков составила 48 % [24,1; 86,5] ($p < 0,05$), за второй 44,2 % [23,9; 85,9] ($p < 0,05$), за третий 48 % [24,5; 84,5] ($p < 0,05$), за четвертый квартал 49,5 % [24,8; 84,3] ($p < 0,05$) и за шестой квартал 50 % [23; 81] ($p < 0,05$) (рисунок 1).

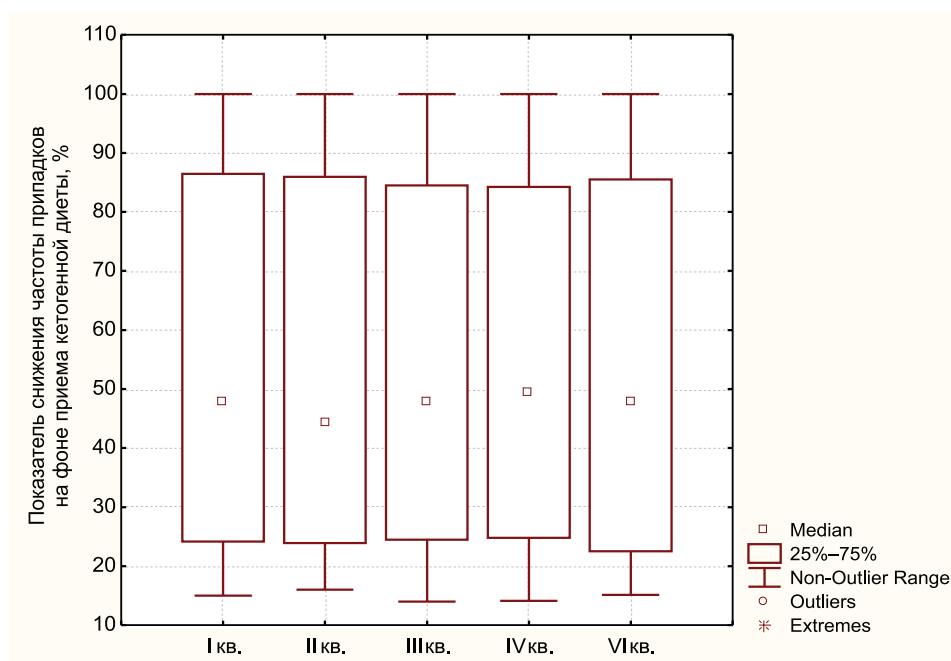


Рисунок 1 — Динамика частоты припадков на фоне лечения

При этом достоверных отличий по противосудорожному действию КД между всеми кварталами наблюдения не получено (Kruskal — Wallis test, $p = 0,9$). Полученные данные свидетельствуют о том, что КД проявляет свой терапевтический потенциал уже за первый квартал приема, и не изменяет противосудорожное действие в дальнейшем. Это потенциально делает трехмесячный срок наблюдения достаточным временным промежутком для оценки эффективности применения КД для лечения ФРЭ.

В исследовании приняло участие 14 девочек и 10 мальчиков. В обеих гендерных группах было достигнуто достоверное снижение частоты припадков. При этом последующий статистический анализ не выявил наличия достоверных отличий по снижению частоты припадков между группами девочек и мальчиков, таблица 1.

Таблица 1 — Сравнительный анализ динамики частоты припадков на фоне приема КД в зависимости от пола пациента, Ме % [LQ; UQ]

Группа	I кв.	II кв.	III кв.	IV кв.	VI кв.
Мальчики	48 [35,1; 93,7]	42 [38; 95]	49,1 [37; 90]	49,5 [39; 92]	49,5 [38,2; 93]
Девочки	45 [24; 80]	50 [21; 79]	48 [24; 79]	48,2 [21; 76]	49,5 [22; 70]
Различия между группами, p	0,61*	0,8*	0,64*	0,46*	0,7*

* Нет достоверных отличий между группами по U -критерию Манна — Уитни, $p > 0,05$.

Указанные выше данные свидетельствуют о том, противосудорожное действие КД не зависит от пола пациента.

Медиана возраста исходной выборки составила 7 лет [LQ 5; UQ 10,5]. При проведении корреляционного анализа между возрастом пациента и противосудорожным действием КД (показатель снижения частоты припадков) нами не установлено статистически достоверной взаимосвязи за первый ($r_s = 0,08$; $p > 0,05$), второй ($r_s = 0,05$; $p > 0,05$), третий ($r_s = 0,06$; $p > 0,05$), четвертый ($r_s = 0,12$; $p > 0,05$) и шестой кварталы лечения ($r_s = 0,13$; $p > 0,05$). Из чего следует, что противосудорожное действие КД не зависит от возраста пациента.

Медиана продолжительности заболевания составила 4 года [LQ 1,5; UQ 7]. В ходе проведения корреляционного анализа нами установлена статистически значимая, умеренная, обратная взаимосвязь между продолжительностью заболевания и снижением частоты припадков на фоне приема КД за первый ($r_s = -0,43$, $p < 0,05$), второй ($r_s = -0,38$; $p < 0,05$), третий ($r_s = -0,35$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = -0,34$; $p < 0,05$) и шестой кварталы лечения ($r_s = -0,35$; $p < 0,05$). Учитывая, что за двухлетний период у пациента, страдающего ФРЭ, завершается формирование новых патологических нейронных связей (вовлечение в эпилептогенез нейронов, ранее имевших нормальную функциональную активность), исследуемая выборка была подразделена на две группы.

В первую группу вошли пациенты, имевшие анамнез заболевания менее двух лет, а во вторую группу соответственно вошли лица с анамнезом заболевания более двух лет. У пациентов первой группы медиана показателя снижения частоты припадков за первый квартал составила 86,9 % [58,2; 97,6], за второй 87 % [59; 97,8], за третий 84,5 % [58; 95,5], за четвертый 84,6 % [55,3; 96] и 81 % [54; 97] за шестой квартал лечения, достоверных отличий между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,9$).

Среди пациентов второй группы медиана показателя снижения частоты припадков за первый квартал составила 33,9 % [20,5; 58] за второй 38,4 % [22,4; 49,6], за третий 38,5 % [21,5; 52,1], за четвертый 39 % [21,6; 52,2] и 40 % [21,5; 51,5] за шестой квартал лечения, достоверных отличий между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,95$). При сравнении медиан снижения частоты припадков у пациентов первой группы и второй групп, было установлено, что у пациентов первой группы уровень снижения частоты припадков был достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый $p = 0,012$; второй $p = 0,01$; третий $p = 0,018$; четвертый $p = 0,015$; шестой кварталы $p = 0,019$).

В исследуемой выборке медиана количества ПЭЛС, принимаемых на момент начала КД, составила 2 [LQ 1,5; UQ 3]. Стоит отметить, что с целью сохранения чистоты исследования, с момента инициации КД, коррекция схемы приема антиконвульсантов не производилась. В ходе проведения корреляционного анализа нами не выявлено статистически значимой взаимосвязи между количеством ПЭЛС, принимаемых совместно с КД, и снижением частоты припадков на фоне приема КД за первый ($r_s = 0,19$; $p > 0,05$), второй ($r_s = 0,09$; $p > 0,05$), третий ($r_s = 0,14$; $p > 0,05$), четвертый ($r_s = 0,15$; $p > 0,05$) и шестой ($r_s = 0,22$; $p > 0,05$) кварталы лечения. Из чего следует, что противосудорожное действие КД не зависит от количества ПЭЛС, принимаемых совместно с кетогенным рационом.

Целевой уровень кетонурии, обеспечивающий противосудорожный эффект кетогенной диеты. В исследуемой выборке медиана уровня кетонурии за первый квартал составила 3,9+ [3,8; 4], за второй квартал 3,9+ [3,85; 4], за третий квартал 3,9+ [3,8; 4], за четвертый 3,9+ [3,85; 4] и 3,9+ [3,8; 4] за шестой квартал лечения. При этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (H-критерий, $p = 0,98$). Установлена умеренная, прямая, статистически значимая связь между уровнем кетонурии и величиной снижения частоты припадков: за первый ($r_s = 0,65$; $p < 0,05$), второй ($r_s = 0,69$; $p < 0,05$), третий ($r_s = 0,59$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = 0,54$; $p < 0,05$) и шестой ($r_s = 0,58$; $p < 0,05$) кварталы лечения.

Учитывая указанные выше данные, была выдвинута гипотеза, что стабильный уровень кетонурии в 4+ и является той самой величиной, при которой КД проявляет свою терапевтическую эффективность. Для подтверждения данной гипотезы был выполнен анализ распределения пациентов по уровням кетонурии 4+ и менее 4+ среди группы лиц достигших целевого снижения частоты припадков на ≥ 50 % и нет. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков ≥ 50 %, количество пациентов со средним уровнем кетонурии в 4+ было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД, что указано в таблице 2.



Таблица 2 — Распределение пациентов по уровню кетонурии в зависимости от терапевтического эффекта КД

Период исследования	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	Кетонурия 4+	Кетонурия <4+	Кетонурия 4+	Кетонурия <4+	
I кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
II кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
III кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
IV кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
VI кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$

* Имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, $p < 0,05$.

Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что именно стабильный уровень кетонурии в 4+ свидетельствует о наличии в организме пациента кетоза, достоверно позволяющего достичь большего контроля над припадками, чем уровень кетонурии менее 4+. Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что пациенту с ФРЭ для достижения терапевтического эффекта КД необходим стабильный уровень кетонурии 4+.

В исследуемой выборке медиана уровня кетонемии за первый квартал составила 2,75 ммоль/л [2,3; 3,6], за второй квартал 2,8 ммоль/л [2,4; 3,5], за третий квартал 2,8 ммоль/л [2,45; 3,5], четвертый 2,7 ммоль/л [2,5; 3,5] и 2,8 ммоль/л [2,45; 3,5] за шестой кварталы лечения (рисунок 2).

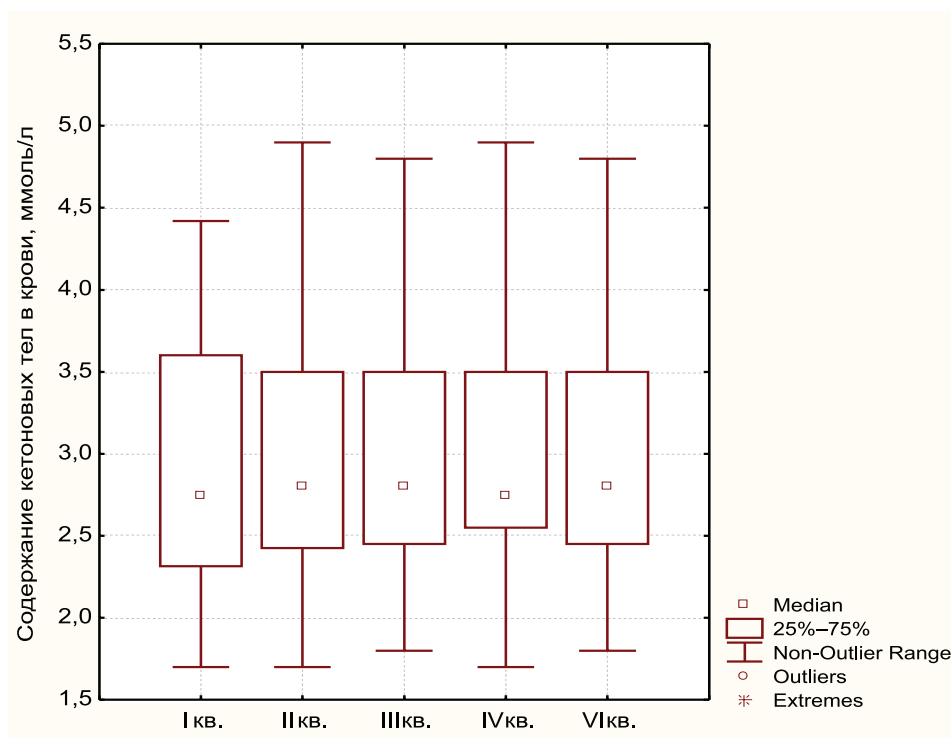


Рисунок 2 — Динамика содержания кетоновых тел в крови на фоне приема кетогенной диеты

При этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (Kruskal – Wallis test, $p = 0,97$). Установлена сильная, прямая, статистически значимая взаимосвязь между уровнем кетонемии и величиной снижения частоты припадков: за первый ($r_s = 0,89$; $p < 0,05$), второй ($r_s = 0,87$; $p < 0,05$), третий ($r_s = 0,86$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = 0,85$; $p < 0,05$) и шестой ($r_s = 0,87$; $p < 0,05$) кварталы.

Для определения уровня кетонемии, сопряженного с достаточным противосудорожным эффектом КД, исследуемая выборка была подразделена на две группы. В первую группу вошли пациенты, достигшие целевого снижения частоты припадков на 50 % и более, а во вторую группу — соответственно лица с недостаточным противосудорожным действием КД.

У пациентов первой группы медиана показателя кетонемии за первый квартал составила 3,6 ммоль/л [3; 3,9], за второй 3,5 ммоль/л [3,1; 3,9], за третий 3,5 ммоль/л [3,2; 3,9], за четвертый 3,5 ммоль/л [3; 3,9] и 3,5 ммоль/л [3,15; 3,9] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню кетонемии между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,98$).

Среди пациентов второй группы медиана уровня кетонемии за первый квартал была 2,3 ммоль/л [2,2; 2,7] за второй 2,5 ммоль/л [2,2; 2,7], за третий 2,4 ммоль/л [2,3; 2,65], за четвертый 2,6 ммоль/л [2,2; 2,7], и 2,45 ммоль/л [2,2; 2,7] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню кетонемии между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,95$).

При сравнении показателей содержания кетоновых тел в крови у пациентов первой группы и второй группы было установлено, что в ходе лечения уровней кетонемии у пациентов первой групп были достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый $p = 0,00015$; второй $p = 0,00013$; третий $p = 0,0001$; четвертый $p = 0,0001$; шестой $p = 0,0001$ кварталы наблюдения).

За весь период наблюдений медиана уровня кетонемии в исследуемой выборке составила 3 ммоль/л [2,4; 3,5]. Учитывая, что нами не было получено достоверных отличий между уровнями кетонемии между кварталами, а также наличие прямой, достоверной корреляции между снижением частоты припадков и уровнем кетоновых тел в крови, данный показатель был использован как критерий для сравнения по точному тесту Фишера. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков $\geq 50\%$, количество пациентов с уровнем кетонемии в ≥ 3 ммоль/л было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД (таблица 3).

Таблица 3 — Распределение пациентов по уровню кетонемии в зависимости от терапевтического эффекта КД

Период исследования	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	Кетонемия ≥ 3 ммоль/л	Кетонемия < 3 ммоль/л	Кетонемия ≥ 3 ммоль/л	Кетонемия < 3 ммоль/л	
I кв.	10	2	1	11	$p = 0,0003^*$
II кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
III кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
IV кв.	10	2	1	11	$p = 0,0003^*$
VI кв.	10	2	1	11	$p = 0,0003^*$

* Имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, $p < 0,05$.

Целевой уровень гликемии, обеспечивающий противосудорожный эффект кетогенной диеты. В исследуемой выборке медиана уровня гликемии за первый квартал составила 4,25 ммоль/л [4; 4,5], за второй квартал 4,2 ммоль/л [3,95; 4,4], за третий квартал 4,25 ммоль/л [3,95; 4,4], за четвертый 4,2 ммоль/л [4; 4,5] и 4,2 ммоль/л [4; 4,4] за шестой квартал лечения, при этом за весь период наблюдения не выявлено статистически достоверных отличий между кварталами (Kruskal – Wallis test, $p = 0,2$).

Установлена обратная, статистически значимая связь между уровнем гликемии и величиной снижения частоты припадков: за первый ($r_s = -0,89$; $p < 0,05$), второй ($r_s = -0,56$; $p < 0,05$), третий ($r_s = -0,74$; $p < 0,05$), четвертый ($r_s = -0,65$; $p < 0,05$) и шестой ($r_s = -0,69$; $p < 0,05$).

Для определения уровня гликемии, сопряженного с достаточным противосудорожным эффектом КД, исследуемая выборка была подразделена на две группы. В первую группы вошли пациенты, достигшие целевого снижения частоты припадков на 50 % и более, а во вторую группу соответственно вошли лица с недостаточным противосудорожным действием КД. У пациентов первой группы медиана показателя гликемии за первый квартал составила 4 ммоль/л [4; 4,1], за второй 4 ммоль/л [3,9; 4], за третий 3,95 ммоль/л [3,9; 4,1], за четвертый 4 ммоль/л [3,9; 4] и 4 ммоль/л [3,9; 4,1] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню гликемии между кварталами не обнаружено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,74$). Среди пациентов второй группы медиана уровня гликемии за первый квартал был 4,5 ммоль/л [4,4; 4,55] за второй 4,4 ммоль/л [4,2; 4,5], за третий 4,4 ммоль/л [4,3; 4,55], за четвертый 4,4 ммоль/л [4,3; 4,6] и 4,4 ммоль/л [4,25; 4,5] за шестой квартал лечения, достоверных отличий по уровню гликемии между кварталами не получено (Kruskal – Wallis test, $p = 0,41$). При сравнении показателей гликемии крови у пациентов первой

группы и второй группы было установлено, что в ходе лечения медианы уровней гликемии у пациентов первой групп были достоверно выше, чем у пациентов второй группы (Mann – Whitney test, первый $p = 0,000032$; второй $p = 0,0014$; третий $p = 0,00019$; четвертый $p = 0,0001$; шестой $p = 0,0004$ кварталы наблюдения).

За весь период наблюдений медиана уровня гликемии в исследуемой выборке составила 4,2 ммоль/л [4; 4,5]. Учитывая, что нами не было получено достоверных отличий между уровнями гликемии между кварталами, а также наличие обратной, достоверной корреляции между снижением частоты припадков и уровнем глюкозы в крови, данный показатель был использован как критерий для сравнения по точному тесту Фишера. Применение точного критерия Фишера выявило, что среди группы пациентов, достигших снижения частоты припадков $\geq 50\%$, количество пациентов с уровнем гликемии $\leq 4,2$ ммоль/л было достоверно больше, чем среди группы пациентов, не достигших целевого терапевтического эффекта КД (таблица 4).

Таблица 4 — Распределение пациентов по уровню гликемии в зависимости от терапевтического эффекта КД

Период исследования	Эффект достигнут		Нет эффекта		p
	Гликемия $\leq 4,2$ ммоль/л	Гликемия $>4,2$ ммоль/л +	Гликемия $\leq 4,2$ ммоль/л	Гликемия $> 4,2$ ммоль/л	
I кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
II кв.	9	3	1	11	$p = 0,0014^*$
III кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$
IV кв.	8	4	2	10	$p = 0,018^*$
VI кв.	9	3	2	10	$p = 0,0061^*$

* Имеются достоверные отличия между группами по точному критерию Фишера, $p < 0,05$.

Заключение. Установлено, что КД проявляет достоверное противосудорожное действие уже за первый квартал приема ($p < 0,05$). При этом статистически значимых отличий по терапевтическому действию КД за полтора года наблюдения не выявлено ($p = 0,9$). Таким образом, трехмесячный курс приема КД, продемонстрирован как достаточный срок наблюдения, позволяющий оценить противосудорожную эффективность при применении КД для лечения ФРЭ у пациентов детского возраста.

Выявлено, что возраст и пол ребенка, а также количество ПЭЛС, применяемых совместно с КД, не оказали статистически значимого влияния на противосудорожное действие КД, поэтому данные факторы не могут являться предикторами эффективности при применении КД для лечения ФРЭ у пациентов детского возраста.

Получена достоверная корреляция ($r_s = -0,43$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,38$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,35$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,34$; $p < 0,05$ / $r_s = -0,35$; $p < 0,05$), свидетельствующая о том, что чем больше у пациента анамнез заболевания, тем ниже будет ожидаемое противосудорожное действие КД. При этом установлено, что у лиц с продолжительностью заболевания менее двух лет противосудорожное действие КД достоверно сильнее, чем у лиц с продолжительностью заболевания свыше двух лет ($p = 0,012$ / $p = 0,01$ / $p = 0,018$ / $p = 0,015$ / $p = 0,019$). Это свидетельствует о целесообразности раннего применения КД для лечения ФРЭ у детей.

Установлена статистически значимая связь между уровнем кетонурии и величиной снижения частоты припадков ($r_s = 0,65$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,69$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,59$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,54$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,58$; $p < 0,05$). Выявлено, что уровень кетонурии в 4+ свидетельствует о наличии изменений метаболизма, достоверно позволяющих достичь большего контроля над припадками, чем уровень кетонурии менее 4+ ($p = 0,0061$ / $p = 0,0014$ / $p = 0,0014$ / $p = 0,0061$ / $p = 0,0014$). Стабильный уровень кетонурии у лиц, получающих КД, необходим для обеспечения хорошего противосудорожного эффекта диетотерапии.

Установлена статистически значимая связь между уровнем кетонемии и величиной снижения частоты припадков ($r_s = 0,89$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,87$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,86$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,85$; $p < 0,05$ / $r_s = 0,87$; $p < 0,05$). Выявлено, что уровень кетонемии >3 ммоль/л свидетельствует о наличии изменений метаболизма, достоверно позволяющих достичь большего контроля над припадками, чем уровень кетонемии <3 ммоль/л ($p = 0,0003$ / $p = 0,0014$ / $p = 0,0061$ / $p = 0,0003$ / $p = 0,0003$). При применении КД для обеспечения хорошего противосудорожного эффекта необходимо достичь уровня кетонемии >3 ммоль/л.



Установлена статистически значимая связь между уровнем гликемии и величиной снижения частоты припадков ($r_s = -0,89; p < 0,05 / r_s = -0,56; p < 0,05 / r_s = -0,74; p < 0,05 / r_s = -0,65; p < 0,05 / r_s = -0,69; p < 0,05$). Выявлено, что уровень гликемии $\leq 4,2$ ммоль/л свидетельствует о наличии изменений метаболизма, достоверно позволяющих достичь большего контроля над припадками, чем уровень гликемии $> 4,2$ ммоль/л ($p = 0,0061 / p = 0,0014 / p = 0,0061 / p = 0,018 / p = 0,0061$). При применении КД для обеспечения хорошего противосудорожного эффекта необходимо достичь уровня гликемии $\leq 4,2$ ммоль/л.

Литература

1. Kossoff, E. H. Worldwide use of the ketogenic diet / E. H. Kossoff, J. R. Mc Grogan // *Epilepsia*. — 2005. — Vol. 46(2). — P. 280–289.
2. Seizure resistance is dependent upon age and calorie restriction in rats fed a ketogenic diet / K. J. Bough [et al.] // *Epilepsy Res.* — 1999. — Vol. 35(1). — P. 21–28.
3. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children / C. Suo [et al.] // *Seizure*. — 2013. — Vol. 22(3). — P. 174–178.
4. Hartman, A. L. Clinical aspects of the ketogenic diet / A. L. Hartman, E. P. Vining // *Epilepsia*. — 2007. — Vol. 41(1). — P. 31–42.
5. Gilbert, D. L. The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones / D. L. Gilbert, P. L. Pyzik, J. M. Freeman // *J. Child. Neurol.* — 2000. — Vol. 15(12). — P. 787–790.

The use of a ketogenic diet for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy in children

Likhachev S. A., Zaitsev I. I., Kulikova S. L.

*State Institution «Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery»,
Minsk, Republic of Belarus*

Taking antiepileptic drugs does not allow to achieve control over seizures in 30 % of children with epilepsy. Seizures that persist against the background of taking anticonvulsants cause damage to the physical and mental health of children, significantly increase the risk of premature death, as well as significantly worsen the quality of life of the patient and his family. Treatment-resistant seizures are a criterion for the use of alternative therapies, one of which is the ketogenic diet. Currently, the presence of an anticonvulsant effect in the ketogenic diet is not in doubt, but the duration of treatment that allows us to reliably assess the effectiveness of treatment remains controversial. Taking a fat-based diet can improve seizure control by altering your metabolism. The loss of metabolic parameters (ketonuria, ketonemia, glycemia) associated with a good anticonvulsant effect of the ketogenic diet is still debatable. The article presents the results of one and a half years of using the ketogenic diet for the treatment of pharmaco-resistant epilepsy in children. The dynamics of the anticonvulsant effect of the method, as well as the relationship between the metabolism and the therapeutic effectiveness of the ketogenic diet, are demonstrated.

Keywords: ketogenic diet, pharmaco-resistant epilepsy, children.

Поступила 11.06.2021



УДК 616.22-006.6-031.84-08:[615.277.3.015.2:615.849.2]-06-036.87

Развитие рецидивов после химиолучевой терапии местнораспространенного рака гортани

Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Основной причиной неудач после конвенциональной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространенным раком гортани является появление локорегионарных рецидивов, которые регистрируются чаще всего в первые два года наблюдения после завершения специального лечения. Развитие рецидивов приводит к смерти пациентов, так как лечение рецидивного рака гортани также представляет большую проблему. Это связано с уже проведенным лечением первичной опухоли и развитием в нормальных тканях этой области лучевых реакций, а также со значительным снижением чувствительности клеток рецидивной опухоли к лечению. Поэтому выбор методов лечения в данном случае достаточно ограничен. Для повышения эффективности химиолучевой терапии, и в частности снижения частоты развития рецидивов и повышения безрецидивной выживаемости пациентов с местнораспространенным раком гортани, в проспективном рандомизированном исследовании был разработан новый метод химиолучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.

Ключевые слова: местнораспространенный рак гортани, химиолучевая терапия в режиме нетрадиционного фракционирования, безрецидивная выживаемость.

Введение. Достижения современной онкологии позволили добиться значительных успехов в лечении местнораспространенного плоскоклеточного рака гортани [1, 2]. Однако результаты стандартного лечения данной категории пациентов остаются неудовлетворительными. В первую очередь это связано с недостаточным ответом опухоли на проводимое лечение. Однако и у пациентов с полным ответом часто в первые два года после лечения возникают рецидивы как первичной опухоли, так и регионарных метастазов в шейных лимфатических узлах [3, 4].

В целях повышения эффективности конвенционального лучевого лечения пациентов с местнораспространенным плоскоклеточным раком гортани изучаются новые режимы фракционирования дозы излучения, приводящие к увеличению повреждающего действия на опухоль с сохранением приемлемой терапевтической токсичности. Для плоскоклеточного рака органов головы и шеи, включая гортань, радиобиологически обоснованными, с доказанной эффективностью в клинических испытаниях, являются режимы гиперфракционирования и ускоренного фракционирования дозы излучения [5].

При лучевой терапии в режиме гиперфракционирования используют две фракции в день с 6-часовым перерывом и разовой очаговой дозой (РОД) меньшей, чем при классическом режиме фракционирования, благодаря чему снижается вероятность развития поздних лучевых осложнений. Однако при такой схеме общее время лечения остается таким же, как и при конвенциональной лучевой терапии, что приводит к ускоренной репопуляции в опухоли во время курса. Для элиминации новой популяции опухолевых клеток, возникшей во время курса лучевой терапии, необходимо увеличить суммарную очаговую дозу (СОД) на опухоль. Но практически выполнить это невозможно из-за превышения допустимой толерантной дозы для окружающих нормальных тканей. Чтобы нивелировать эффект ускоренной опухолевой репопуляции используют методики ускоренного фракционирования для максимального повреждения быстро делящихся клеток рака.

Данные международных клинических испытаний [6, 7] подтверждают улучшение результатов (локорегионарный контроль и безрецидивная выживаемость) лучевой терапии в различных вариантах нетрадиционного фракционирования дозы излучения у пациентов с местнораспространенным раком гортани.



В нашем исследовании поиск путей повышения эффективности специального лечения у пациентов с местнораспространенным раком гортани явился основанием для разработки нового режима фракционирования дозы излучения.

Цель работы — повышение эффективности химиолучевого лечения пациентов с местнораспространенным раком гортани путем применения нового метода химиолучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.

Материалы и методы. *Дизайн исследования.* Рандомизированное проспективное клиническое исследование было проведено на базе ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» и УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» в 2009–2013 гг., в рамках которого изучались результаты химиолучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом местнораспространенного рака гортани.

Критерии включения в исследование: морфологическое заключение плоскоклеточного рака гортани; III или IV A, B стадии; наличие измеряемой опухоли (по данным КТ и/или МРТ с контрастированием); показатель функционального состояния по шкале Карновского не менее 70 %; отсутствие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, отсутствие в анамнезе лучевой терапии области головы и шеи и/или курсов химиотерапии по поводу другого злокачественного новообразования.

Пациенты. В исследование включены 150 пациентов мужского пола в возрасте от 31 до 71 года после комплексного обследования с установлением стадии заболевания и общего состояния. Обязательным условием являлось подписание пациентом письменного информированного согласия. После рандомизации в контрольную и основную группы вошло по 75 пациентов.

Лечение. В основной группе пациентам проводили дистанционную конформную лучевую терапию в течение 5 недель. В первые 3 недели курса использовали режим гиперфракционирования с подведением к опухоли и регионарным лимфатическим узлам шеи разовую очаговую дозу 1,2 Гр дважды в день через 6 часов. В течение следующих двух недель применяли режим ускоренного фракционирования с сопутствующим бустом и подведением РОД 1,8 Гр на вышеописанную зону в первую дневную фракцию, и через 6 ч во вторую фракцию — РОД 1,6 Гр локально на опухолевые очаги. Суммарная очаговая доза на зоны субклинического распространения составила 54 Гр и на опухоль — 70 Гр. На фоне лучевой терапией в первый и 22-й дни облучения внутривенно вводили Цисплатин в дозе 100 мг/м².

В контрольной группе дистанционная конформная лучевая терапия проводилась в режиме классического фракционирования в течение 7 недель, один раз в день, 5 раз в неделю, РОД 2 Гр до СОД 70 Гр на первичный очаг и в СОД 50–60 Гр на регионарные лимфатические узлы с введением Цисплатина в первый, 22-й и 43-й дни облучения.

Конечные точки исследования. Первичной переменной исследования выбрана безрецидивная выживаемость (БРВ), конечной точкой которой являлось такое событие, как регистрация местного рецидива, регионарного рецидива или смерть от прогрессирования. Случай цензурировался при отсутствии у пациента к моменту завершения наблюдения данных за локорегионарный рецидив либо если пациент выбыл из-под наблюдения. Цензурировались случаи смерти от второго рака или не связанная с раком смерть. Не учитывались случаи с отдаленными метастазами. Расчет проводился от даты включения пациента в исследование до момента установления первого оцениваемого события. Вторичные конечные точки включали безопасность лечения, степень регрессии опухоли и частоту рецидивов.

Сроки наблюдения за пациентами были определены как период от включения пациента в клиническое исследование до летального исхода или другого интересующего события — рецидива или отдаленного метастазирования (завершенное наблюдение); если пациент оставался жив — до даты последнего визита перед закрытием базы данных (цензурированное исследование). Дата закрытия базы данных — 29 ноября 2017 г. Расчет длительности наблюдения производился в месяцах. Оценка локорегионарного контроля проводилась согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST, 2000). Ответ опухоли считался полным при исчезновении всех целевых поражений после завершения химиолучевого лечения. При неполном ответе опухоли на консервативное лечение и возможности проведения хирургического вмешательства выполнялось удаление резидуальной опухоли.

Статистические методы. Описательные характеристики групп исследования представлены частотами и процентами в группах, сравнение проводилось по точному критерию Фишера.

Показатели выживаемости рассчитаны по методу Каплан — Майера и представлены процентами и стандартной ошибкой (SE).



Сравнение выживаемости в группах исследования проводилось по лог-ранг критерию.

Кумулятивная инцидентность причин смерти рассчитана по методу конкурирующих рисков с оценкой по критерию Грея.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.2 с использованием библиотек *survival* [URL: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>] и *cmprsk*. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>].

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Контрольную группу составили пациенты от 41 года до 70 лет. Средний возраст составил 57 лет (SD = 8). В основной группе возраст пациентов варьировал от 31 до 71 года со средним значением 58 лет (SD = 7). В трудоспособном возрасте (до 60 лет) находилось около 60 % пациентов в обеих группах. Более 80 % пациентов имели III стадию болезни. Размеры опухоли, соответствующие T3-категории, наблюдались в обеих группах в большинстве случаев (>80 %).

Полная характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки двух групп исследования

Показатель	Группы исследования		p
	контрольная, n = 75	основная, n = 75	
Возраст, n (%)			
31–49 лет	15 (20,0)	8 (10,7)	0,696
50–59 лет	31 (41,3)	37 (49,3)	
60–70 лет	29 (38,7)	30 (40,0)	
Категория T, n (%)			
T2	2 (2,7)	5 (6,7)	0,31
T3	68 (90,6)	61 (81,3)	
T4	5 (6,7)	9 (12,0)	
Категория N, n (%)			
N0	48 (64,0)	52 (69,3)	0,592
N1	18 (24,0)	17 (22,7)	
N2	7 (9,3)	6 (8,0)	
N3	2 (2,7)	0	
Стадия, n (%)			
III	62 (82,7)	62 (82,7)	0,941
IV	13 (17,3)	13 (17,3)	
Степень дифференцировки G, n (%)			
G1	16 (21,3)	13 (17,3)	0,954
G2	54 (72,0)	56 (74,7)	
G3	5 (6,7)	6 (8,0)	
Дополнительная характеристика морфологии рака, n (%)			
Ороговевающий	53 (70,7)	40 (54,1)	0,667
Неороговевающий	22 (29,3)	34 (45,9)	
Локализация первичной опухоли в отделах гортани, n (%)			
Вестибулярный	9 (12,0)	10 (13,3)	0,509
Средний	36 (48,0)	29 (38,7)	
Вестибулярный+средний	30 (40,0)	36 (48,0)	

Исследуемые группы пациентов полностью сопоставимы по возрасту, стадии заболевания, размерам первичной опухоли (T-категория), распространению на регионарные лимфатические узлы (N-категория), степени дифференцировки опухоли и локализации ее в вестибулярном и среднем отделе гортани.

Для анализа локорегионарных рецидивов и безрецидивной выживаемости были включены 119 пациентов с полным ответом опухоли на химиолучевую терапию или резекцией остаточной опухоли после химиолучевой терапии.

Анализ регрессии опухоли. Анализ регрессии первичной опухоли и метастатических лимфатических узлов проводился в ходе динамического наблюдения через 1,5 и 3 месяца после окончания химиолучевой терапии, по данным МРТ с контрастированием.

В контрольной группе у 45 (63,3 %) пациентов была достигнута полная резорбция первичной опухоли или выполнено хирургическое удаление остаточной опухоли. Из них у 26 (36,6 %) пациентов полный ответ зафиксирован при первом контрольном осмотре через 1,5 месяца после лечения, у 17 (23,9 %) — при последующих контрольных осмотрах (через 3 месяца после окончания лечения). В двух случаях датой полного ответа опухоли на лечение считалась дата хирургического удаления опухоли.

В основной группе при первом контрольном осмотре полная резорбция первичной опухоли зафиксирована в 87,8 %. Одному пациенту (1,4 %) была выполнена резекция гортани, а в 10,8 % случаев полный ответ был достигнут при последующих контрольных осмотрах.

Анализ частоты рецидивов. В контрольной группе из 45 пациентов с отсутствием опухоли после специального лечения у 18 (40,0 %) наблюдались рецидивы первичной опухоли, у 4 (8,9 %) — локорегионарные рецидивы и у одного (2,1 %) — регионарный рецидив. Один пациент на момент установления диагноза не имел клиничко-рентгенологических данных о наличии метастазов в шейных лимфатических узлах (N0), но после проведенного лечения у него был выявлен регионарный рецидив.

В основной группе после достижения полной резорбции как первичного очага ($n = 74$), так и метастатических лимфатических узлов ($n = 22$) при дальнейшем клиническом наблюдении у 9 (12,1 %) пациентов был выявлен местный рецидив опухоли, у одного (1,4 %) — локорегионарный и у одного (1,4 %) регионарный рецидив.

Таким образом, при использовании разработанного метода химиолучевой терапии удалось снизить количество рецидивов в 3,4 раза (с 51,1 до 14,9 %).

Лечение рецидивов. При выявлении локального рецидива в контрольной группе в 7 случаях рецидивная опухоль удалена, в 5 случаях пациенты отказались от операции, в 10 случаях из-за нерезектабельности опухолевого процесса выполнена трахеостомия или назначена полихимиотерапия. Пациентам с регионарными рецидивами в 4 случаях выполнена шейная лимфодиссекция (в том числе пациенту с первоначальной стадией N0); в одном случае проводилась полихимиотерапия ввиду нерезектабельности опухолевого процесса; один пациент отказался от операции.

В основной группе в случаях с локальными рецидивами ($n = 10$) 5 пациентам выполнены радикальные операции, в трех случаях была наложена трахеостомия из-за нерезектабельности процесса, один пациент отказался от лечения, у одного пациента диагностирована острая сердечно-сосудистая патология (направлен на лечение по месту жительства). Двум пациентам с регионарными рецидивами была выполнена шейная лимфаденэктомия.

Анализ безрецидивной выживаемости. При изучении безрецидивной выживаемости пациентов медиана наблюдения в контрольной группе составила 68 месяцев, в основной — 47 месяцев. Медиана дожития в контрольной группе составила 11 месяцев, а в основной группе за 5 лет она не была достигнута (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели безрецидивной выживаемости

Показатель	Группы исследования		Лог-ранг критерий
	Контрольная, $n = 45$	Основная, $n = 74$	
Медиана выживаемости, месяцев	11	Не достигнута	<0,001
Однолетняя, % (SE)	47 (8)	90 (4)	
Трехлетняя, % (SE)	36 (7)	78 (5)	
Пятилетняя, % (SE)	27 (6)	—	

Как видно из представленных данных, режим фракционирования оказал влияние на безрецидивную выживаемость, приводя к статистически значимым различиям. Безрецидивная выживаемость оказалась существенно выше в основной группе ($p < 0,001$). В этой же группе не была достигнута 5-летняя БРВ, так как рецидивы выявлены в первые два года от установления полного исчезновения всех опухолевых очагов (из 11 рецидивов только в двух случаях рецидив зафиксирован через 3 и 4 года).

При изучении всей когорты пациентов с плоскоклеточным раком гортани в зависимости от метода лечения выявлено, что на их показатели БРВ не повлияло наличие или отсутствие регионарных метастазов ($p = 0,255$) (рисунок 1)



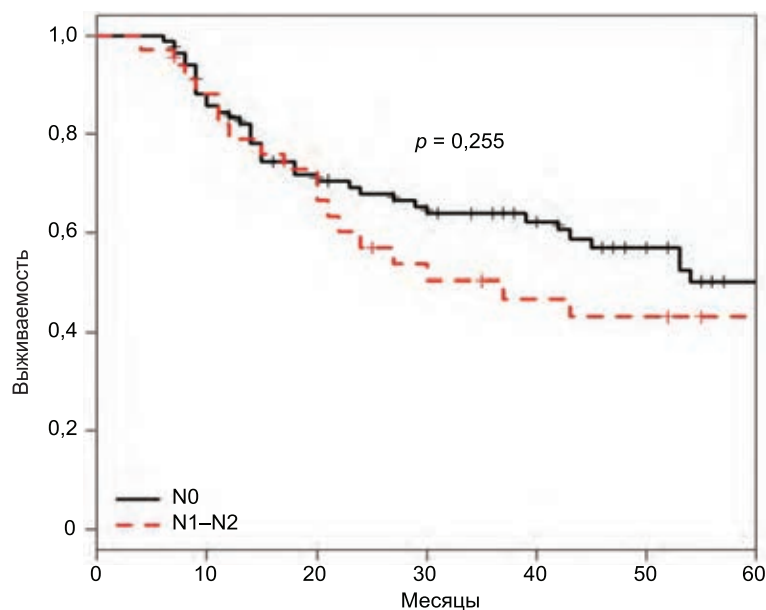


Рисунок 1 — Безрецидивная выживаемость пациентов с местнораспространенным раком гортани в зависимости от наличия регионарных метастазов

Причем полная резорбция регионарных метастазов наблюдалась только при N1–N2. Пациенты с N3 не имели полный ответ опухоли.

Также не было статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости в зависимости от размеров первичной опухоли ($p = 0,167$), дифференцировки опухоли ($p = 0,678$) и количества введенных Цисплатина на фоне курса лучевого лечения ($p = 0,891$).

Безопасность. Все пациенты основной группы завершили полный курс лучевой терапии. В контрольной группе у 4 пациентов курс специального лечения не был завершён из-за выраженных лучевых реакций слизистых оболочек III степени, не купируемых противовоспалительным лечением.

Ранние лучевые реакции были оценены по международной шкале EORTC/RTOG критериев острой токсичности. Для контрольной группы характерно развитие мукозита III степени, для основной — I степени. Лучевые реакции кожи II степени чаще наблюдались в контрольной группе, а реакции 0–I степени — в основной группе. В обеих группах не было ни одного случая смерти от лучевых осложнений (V степень) и не было выявлено лучевых реакций IV степени.

Заключение. На основании результатов проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- Низкие показатели выживаемости и высокие показатели смертности пациентов с местнораспространенным раком гортани при конвенциональной лучевой или химиолучевой терапии, а также частое и быстрое появление локорегионарных рецидивов являются серьезной причиной для разработки новых методов лучевой терапии как в самостоятельном виде, так и сочетании с химиотерапией.
- В связи с этим был разработан и применен в клинической практике новый метод химиолучевого лечения в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования с сопутствующим бустом.
- Разработанный метод химиолучевой терапии является безопасным и приводит к снижению частоты и тяжести ранних лучевых реакций слизистой оболочки полости рта и кожи.
- Применение разработанного метода лечения способствует статистически значимому увеличению частоты полных ответов опухоли.

Благодаря использованию разработанного метода ХЛТ снизилась частота локорегионарных рецидивов с 51,1 до 14,9 % и повысились показатели 3-летней безрецидивной выживаемости с $36,0 \pm 7\%$ до $78,0 \pm 5\%$ у пациентов с местнораспространенным раком гортани.

Литература

1. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer / A. A. Forastiere [et al.] // The N. Engl. J. of Med. — 2003. — Vol. 349, № 22. — P. 2091–2098.

2. Larynx preservation for patients with locally advanced laryngeal cancer / J. Corry [et al.] // J. of Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 840–844.
3. T3 and T4 true vocal cord squamous carcinomas treated with external beam irradiation: a single institution's 35-year experience / R. W. Hinerman [et al.] // Am. J. of Clin. Oncol. — 2007. — Vol. 30, № 2. — P. 181–185.
4. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer / J. J. Beitler [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2014. — Vol. 89, № 1. — P. 13–20.
5. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis / J. Bourhis [et al.] // Lancet. — 2006. — Vol. 368, № 9538. — P. 843–854.
6. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer / A. A. Forastiere [et al.] // J. of Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, № 7. — P. 845–852.
7. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis / B. Lacas [et al.] // The Lancet. Oncol. — 2017. — Vol. 18, № 9. — P. 1221–1237.

Development of releases after chemoradiotherapy for locally advanced larynx cancer

Parkhomenko L. B., Krutilina N. I.

*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

The main reason for failures after conventional chemoradiotherapy for locally advanced laryngeal cancer is locoregional relapses, which develop most often in the first two years of follow-up after completion of special treatment. The development of relapses leads to the death of patients, since the treatment of relapse is a big problem. This is associated with the previous treatment of the primary tumor and the development of radiation damage in normal tissues, and with a significant decrease in the sensitivity of the recurrent tumor to treatment. In this case, the choice of treatment methods is rather limited. To increase the effectiveness of chemoradiotherapy and, in particular, to reduce the incidence of relapses and increase the relapse-free survival of patients with locally advanced laryngeal cancer, a new method of chemoradiotherapy by dynamic accelerated hyperfractionation with concomitant boost was developed in a prospective randomized study.

Keywords: locally advanced laryngeal cancer, chemoradiotherapy with altered fractionation, disease-free survival.

Поступила 09.06.2021

УДК 616.833.24-007.271:616.832.14]-089-06

Ранние и поздние осложнения хирургического лечения полифакторной одноуровневой компрессии поясничных спинномозговых корешков

Олизарович М. В.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Проведен анализ вариантов и частоты возникновения ранних и поздних осложнений в группе из 144 пациентов, перенесших декомпрессию поясничных спинномозговых корешков при сочетанной дегенеративно-дистрофической патологии на одном позвоночно-



двигательном сегменте (ПДС). Доля пациентов с осложнениями составила 14,6 %; 95% ДИ 9,7–21,3.

Установлено 7 разновидностей компьютерно-томографических вариантов визуализации патологических изменений в позвоночном канале после декомпрессии поясничных корешков.

Доля пациентов с осложнениями в раннем послеоперационном периоде составила 6,3 %; 95% ДИ 3,2–11,6, при этом повторное хирургическое вмешательство потребовалось в 2,1 %; 95% ДИ 0,4–6,2 случаев.

Общее число пациентов с осложнениями в позднем послеоперационном периоде было 10 (6,9 %; 95% ДИ 3,7–12,5). В этой подгруппе повторное хирургическое лечение проведено 6 (4,2 %; 95% ДИ 1,7–9,0) пациентам.

Ключевые слова: вертеброгенная радикулопатия; осложнение поясничной секвестрактомии; рецидив грыжи межпозвонкового диска.

Введение. Частой причиной вертеброгенных болей в поясничной области является дегенеративно-дистрофическая патология поясничного отдела позвоночника, которая составляет до 80 % от всех заболеваний периферической нервной системы [1, 2, 3].

Грыжа является одним из наиболее серьезных осложнений дистрофического поражения межпозвонковых дисков (МПД). В настоящее время ее хирургическое лечение является общепризнанным и наиболее эффективным методом [1, 4].

В нейрохирургии распространены операции по удалению грыжи МПД из заднего доступа, которые являются наименее травматичными, но при этом высокоэффективными [4].

Хирургическое удаление грыжи МПД из заднего доступа имеет ряд типичных осложнений, которые подразделяют на интраоперационные, послеоперационные и общехирургические [4, 5, 6].

На современном этапе развития диагностики для верификации осложнений поясничной дискэктомии применяют такие методы, как компьютерная рентгеновская томография и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ) [4, 6].

Частота рецидивов грыж межпозвонковых дисков, развившихся в разные сроки после первой операции, составляет 5–11 %. Средний срок, через который проявляется рецидив, составляет 4–5 лет после операции. В 75 % случаев грыжа выпадала с этой же стороны, в 25 % — с противоположной [6].

Установлено, что в отдаленном послеоперационном периоде возможно сохранение или возникновение корешкового синдромов вследствие рецидива либо образования грыжи смежных дисков, нестабильности ПДС [4, 6].

К послеоперационным осложнениям также относят раневую инфекцию (нагноение раны, дисцит, спондилодисцит) [5]. Кроме того, при нарушении кровоснабжения корешка или конского хвоста может развиваться неврологический дефицит в зоне их иннервации. Это приводит к появлению парезов либо параличей различных мышечных групп и развитию зон гипо- и анестезии [4, 7].

Общехирургическими осложнениями являются: тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебиты, пневмония, обострения сопутствующих заболеваний [5].

Таким образом, изучение типов и частоты послеоперационных осложнений при декомпрессии поясничных нервных корешков позволит скорректировать тактику ведения пациента в послеоперационном периоде и уточнить при необходимости показания к реоперации.

Цель работы — анализ вариантов и частоты встречаемости осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде после хирургического лечения одноуровневой полифакторной компрессии поясничных спинномозговых корешков.

Материалы и методы. Проведен анализ ранних и поздних осложнений, развившихся в группе из 144 пациентов с различными видами полифакторных одноуровневых компрессий поясничных спинномозговых корешков (грыжа МПД, стеноз, остеофит, варикоз вен позвоночного канала), оперированных в нейрохирургическом отделении № 1 УЗ «Гомельская областная клиническая больница» в 2007–2015 гг. Средний возраст оперированных составил Me 43 [35, 53] лет.

Ранний послеоперационный период оценивался в срок до 30 суток после хирургического вмешательства.

Для полноты оценки позднего послеоперационного периода в анализ включены новообразованные грыжи МПД на другом уровне или с противоположной от хирургического вмешательства стороны, которые формально не являются осложнениями дискэктомии, но при этом имеют важное клиническое значение при наблюдении за оперированным пациентом и могут потребовать повторного хирургического вмешательства.

В данной группе среди оперированных были следующие сочетания компримирующих факторов: комбинация грыжи МПД со стенозом — 70 (48,6 %; 95% ДИ 40,6–56,7) человек, с остеофитом — 27 (18,8 %; 95% ДИ 13,2–26,0), в сочетании грыжи МПД с варикозом вен позвоночного канала (случаи, при которых интраоперационно обнаруживалось компримирующее воздействие эпидуральных вен на спинномозговую корешок) — 15 (10,4 %; 95% ДИ (6,3–16,6)) человек. У двух (1,4 %; 95% ДИ 0,06–5,2) пациентов отмечено сочетание стеноза с остеофитом. У 30 (20,8 %; 95% ДИ 15,0–28,2) пациентов диагностирована множественная (три и более факторов) одноуровневая компрессия.

В результате анализа выявлен 21 (14,6 %; 95% ДИ 9,7–21,3) пациент с ранними и поздними послеоперационными осложнениями. Среди них первичное хирургическое вмешательство было выполнено в связи со следующими вариантами корешковой компрессии: в сочетании грыжи МПД со стенозом — 8 (38,1 %; 95% ДИ 20,7–59,2) человек; с остеофитом — 5 (23,8 %; 95% ДИ 10,2–45,5); в сочетании с варикозом — 1 (4,8 %; 95% ДИ <0,0001–24,4) человек. У 7 (33,3 %; 95% ДИ 17,0–54,8) пациентов до операции были диагностированы три фактора компрессии.

Для диагностики осложнений в послеоперационном периоде проведено 17 томографических исследований, из них 10 (58,8 %) МРТ и 7 (41,2 %) КТ поясничного отдела позвоночника.

В двух случаях интраоперационных осложнений патология верифицирована визуально в ходе вмешательства, у двух пациентов с послеоперационной радикулоишемией диагноз установлен по клиническим признакам. У некоторых пациентов диагностировано сочетание нескольких видов патологии.

При статистической обработке для качественных данных проведена точечная и интервальная оценка долей с использованием 95% ДИ. Учитывались также абсолютные числа и относительные величины в процентах.

Результаты и их обсуждение. Установлены особенности половозрастного состава в группе с осложнениями, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов с осложнениями по возрасту и полу

Возраст	Количество пациентов, <i>n</i> = 21	Процент (95% ДИ)	Пациенты			
			Мужчины	%	Женщины	%
До 29 лет	2	9,5 (1,5–30,1)	1	4,8	1	4,8
30–39 лет	3	14,3 (4,1–35,5)	1	4,8	2	9,5
40–49 лет	10	47,6 (28,3–67,6)	4	19,0	6	28,6
50–59 лет	4	19,1 (7,1–40,6)	4	19,0	0	0
60 лет и старше	2	9,5 (1,5–30,1)	1	4,8	1	4,8
Всего	21	100	11	52,4	10	47,6

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что среди пациентов, страдающих осложнениями после декомпрессии поясничных нервных корешков, преобладали лица трудоспособного возраста от 40 до 59 лет (14 человек — 66,7 %; 95% ДИ 45,2–83,0), с небольшим превалированием мужчин (52,4 %; 95% ДИ 32,4–71,7).

Виды грыж МПД на пояснично-крестцовом уровне в изученной группе представлены на рисунке 1.

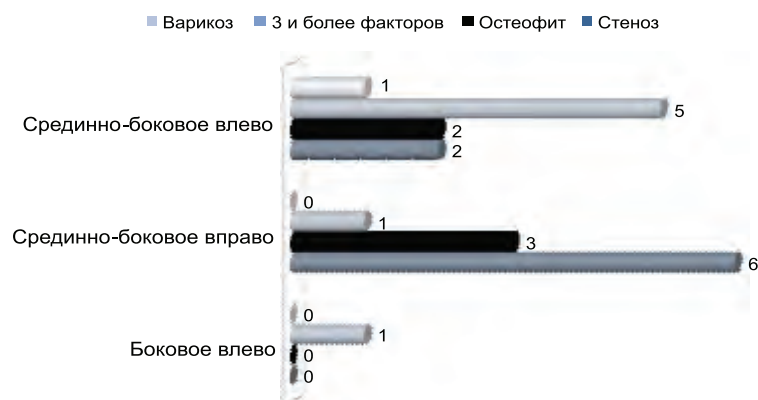


Рисунок 1 — Виды выпадений грыж межпозвоночного диска у оперированных

Как следует из рисунка 1, наиболее часто в двух подгруппах встречался срединно-боковой вправо вариант выпадения (со стенозом — 75,0 %, с остеофитом — 60,0 %). При трех факторах компрессии чаще диагностирована срединно-боковая влево грыжа МПД (71,4 %).

В связи с наличием у пациентов нескольких факторов компрессии корешка, при анализе локализации оперированного ПДС учитывались каждый из этих факторов (стеноз, остеофит, варикоз вен позвоночного канала и их сочетание) для данного пациента, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Уровни локализации сочетанной компрессии спинномозговых корешков

Оперированный ПДС	Подгруппа							
	Грыжа и стеноз		Грыжа и остеофит		Грыжа и варикоз вен канала		Множественная компрессия	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
L _{II} –L _{III}	0	0	0	0	0	0	1	4,8
L _{III} –L _{IV}	1	4,8	0	0	0	0	1	4,8
L _{IV} –L _V	1	4,8	1	4,8	1	4,8	3	14,2
L _V –S _I	6	28,5	4	19,0	0	0	1	4,8
L _V –L _{VI}	0	0	0	0	0	0	1	4,8
Всего	8	38,1	5	23,8	1	4,8	7	33,3

Как следует из таблицы 2, наиболее часто операции при сочетании грыжи со стенозом и грыжи с остеофитом подвергался ПДС L_V–S_I (соответственно 80,0 % и 75,0 %). При множественной компрессии превалировало поражение на уровне L_{IV}–L_V (42,9 %).

Использованные у пациентов способы оперативного лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Типы хирургических доступов в группе с осложнениями

Вид доступа	Подгруппа							
	Грыжа и стеноз		Грыжа и остеофит		Грыжа и варикоз вен канала		Множественная компрессия	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Частичная гемилэминэктомия	8	38,1	0	0	0	0	6	28,5
Фенестрация	0	0	4	19,0	1	4,8	1	4,8
Интерламинарный доступ	0	0	1	4,8	0	0	0	0
Всего	8	38,1	5	23,8	1	4,8	7	33,3

Как следует из таблицы 3, среди видов доступа при операциях с сочетанием грыжи МПД и дистрофического стеноза всем пациентам выполнялась частичная гемилэминэктомия (100 %), такой же тип доступа превалировал при остеофитах и множественной компрессии (соответственно 80,0 % и 85,7 %).

Результаты 17 томографических исследований в раннем и позднем послеоперационном периоде, которые визуализировали осложнения, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Патология в послеоперационном периоде по данным томографии

Патология	Количество случаев	
	<i>n</i> = 17	процент (95% ДИ)
Истинный рецидив грыжи МПД	8	47,1 (26,2–69,0)
Появление грыжи МПД с другой стороны на ранее оперированном уровне	1	5,9 (<0,0001–28,9)
Формирование грыжи МПД на новом, ранее не оперированном уровне	5	29,4 (13,0–53,4)
Отек ткани диска с протрузией в канал	2	11,8 (2,0–35,6)



Окончание табл. 2

Патология	Количество случаев	
	<i>n</i> = 17	процент (95% ДИ)
Кровоизлияние в позвоночном канале	2	11,8 (2,0–35,6)
Спондилодисцит	1	5,9 (<0,0001–28,9)
Рубцовый процесс в позвоночном канале на уровне секвестрэктомии	1	5,9 (<0,0001–28,9)

Данные таблицы 4 свидетельствуют о наличии большого числа вариантов патологических изменений в позвоночном канале после декомпрессии поясничных корешков (7 разновидностей), что служит причиной жалоб и изменения ортопедо-неврологического статуса в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Наиболее часто при томографии визуализировался истинный рецидив грыжи МПД на месте ранее бывшей операции (8 случаев — 47,1 %; 95% ДИ 26,2–69,0) и сформированная грыжа на новом, ранее не оперированном уровне (5 пациентов — 29,4 %; 95% ДИ 13,0–53,4).

Пример КТ-томограммы при позднем (через год) срединно-боковом влево рецидиве грыжи МПД L_{IV-V} представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 — КТ поясничного отдела позвоночника, визуализирующая рецидив грыжи МПД на уровне L_{IV-V} слева (стрелка)

Интраоперационные осложнения. Согласно проведенному анализу регистрировались следующие интраоперационные осложнения: выраженное кровотечение из варикозных вен позвоночного канала и повреждение манжетки спинномозгового корешка — по одному (0,7 %; 95% ДИ <0,0001–4,2) случаю.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде. Общее число пациентов, у которых диагностированы осложнения в раннем послеоперационном периоде, составило 9 (6,3 %; 95% ДИ 3,2–11,6) человек.

При анализе клинической картины выявлено 6 (4,2 %; 95% ДИ 1,7–9,0) пациентов с ранними осложнениями, у которых было эффективно консервативное лечение.

Данная подгруппа была неоднородной: у одной (0,7 %; 95% ДИ <0,0001–4,2) оперированной пациентки развилась радикулоишемия с умеренным парезом сгибателей стопы стойкого характера. При этом показаний к реоперации не выявлено.

У 4 (2,8 %; 95% ДИ 0,8–7,2) пациентов отмечались послеоперационные радикулярные боли длительностью до 10 суток, которые купировались на фоне консервативного лечения.

В одном (0,7 %; 95% ДИ <0,0001–4,2) случае диагностирован спондилодисцит, также леченный консервативно.

Другая подгруппа пациентов (3 человека — 2,1 %; 95% ДИ 0,4–6,2) с ранними осложнениями потребовала повторного хирургического вмешательства в связи с истинным рецидивом грыжи МПД.

Симптомы, характеризующие травматичность операции (у некоторых пациентов было несколько симптомов одновременно), даны в таблице 5.

Таблица 5 — Симптомы в раннем послеоперационном периоде (до 30 суток), связанные с травматичностью операции

Симптомы	Мужчины		Женщины	
	<i>n</i>	Процент (95% ДИ)	<i>n</i>	Процент (95% ДИ)
Ятрогенные парезы разгибателей (сгибателей) стопы	1	0,7 (<0,0001–4,2)	1	0,7 (<0,0001–4,2)
Ятрогенные парезы разгибателей (сгибателей) первого пальца стопы	2	1,4 (0,06–5,2)	3	2,1 (0,4–6,2)
Появление или расширение зон гипестезии или анестезии на нижней конечности	8	5,6 (2,7–10,7)	11	7,6 (4,2–13,3)

При анализе данных таблицы 5 установлено, что ятрогенные парезы стопы были редким ранним осложнением (2 случая — 1,4 %; 95% ДИ 0,06–5,2). Наиболее частым маркером травматичности операции выступало появление или расширение зон гип-, анестезии, что встретилось в данной группе в 13,2 % (95% ДИ 8,5–19,8) случаев. Ятрогенные нарушения функции тазовых органов не выявлялись.

Осложнения в позднем послеоперационном периоде. Общее число пациентов с диагностированными осложнениями в позднем послеоперационном периоде составило 10 (6,9 %; 95% ДИ 3,7–12,5) человек.

В подгруппе без повторного хирургического вмешательства было 4 (2,8 %; 95% ДИ 0,8–7,2) пациента. У 2 (1,4 %; 95% ДИ 0,06–5,2) — диагностирована грыжа на другом уровне с радикулопатией, эффективно леченная консервативно. Также выявлено по одному (0,7 %; 95% ДИ < 0,0001–4,2) случаю грубого рубцового процесса и истинного рецидива грыжи, при которых пациенты от повторной операции отказались.

Среди пациентов, потребовавших повторного хирургического вмешательства, было 6 (4,2 %; 95% ДИ 1,7–9,0) человек, из которых у 4 (2,8 %; 95% ДИ 0,8–7,2) был диагностирован истинный рецидив грыжи и выявлено по одному (0,7 %; 95% ДИ < 0,0001–4,2) случаю формирования новой грыжи МПД на другом уровне и грыжи на противоположной стороне ранее удаленной грыжи.

Осложнения общехирургические. Среди рассмотренных групп пациентов не встречалось случаев тромбоэмболии легочной артерии или пневмонии.

Отдельно проведен анализ послеоперационных осложнений, потребовавших повторного хирургического вмешательства. Случаи реопераций как в раннем, так и позднем послеоперационном периоде были разделены на две группы:

1. Варианты, при которых повторная операция проводилась по поводу истинного рецидива грыжи МПД на месте ранее удаленного секвестра (7 реопераций — 4,9 %; 95% ДИ 2,2–9,9).

2. Случаи, при которых истинного рецидива не было, а выявлялась грыжа диска другой локализации. При этом выделяли выпадение ранее оперированного диска, но с другой стороны (один случай — 0,7 %; 95% ДИ <0,0001–4,2) и вариант, при котором выпадала грыжа МПД на ранее не оперированном уровне (один пациент — 0,7 %; 95% ДИ < 0,0001–4,2).

Вариант выпадения вправо новой срединно-боковой грыжи МПД (в сторону противоположную ранее удаленной) на уровне L_v–S₁, представлен на рисунке 3.

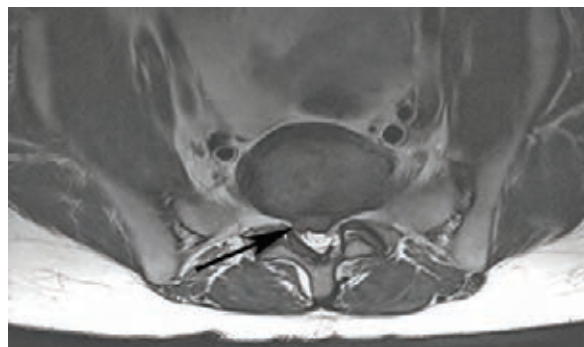


Рисунок 3 — МРТ на уровне L_v–S₁, отображающая выпадение грыжи ранее оперированного МПД на противоположную сторону (стрелка)

Заключение. Из 144 пациентов, перенесших декомпрессию поясничных нервных корешков при сочетанной патологии на одном позвоночно-двигательном сегменте, у 14,6 %; 95% ДИ 9,7–21,3 диагностированы ранние или поздние послеоперационные осложнения. Среди лиц с осложнениями незначительно преобладали мужчины (52,4 %; 95% ДИ (32,4–71,7)).

Установлено наличие значительного числа компьютерно-томографических вариантов визуализации патологических изменений в позвоночном канале после декомпрессии поясничных корешков (7 разновидностей). Наиболее часто визуализировался истинный рецидив грыжи МПД (8 случаев — 5,6 %; 95% ДИ 2,7–10,7) и формирование грыжи на новом, ранее не оперированном диске (5 случаев — 3,5 %; 95% ДИ 1,3–8,1).

Интраоперационные осложнения возникли в 1,4 %; 95% ДИ 0,06–5,2 случаев.

Доля пациентов, у которых диагностированы осложнения в раннем послеоперационном периоде, составила 6,3 %; 95% ДИ 3,2–11,6, при этом повторное хирургическое вмешательство потребовалось в 2,1 %; 95% ДИ 0,4–6,2 случаев.

Общее число пациентов с диагностированными осложнениями в позднем послеоперационном периоде составило 10 (6,9 %; 95% ДИ 3,7–12,5). В этой подгруппе повторное оперативное лечение проведено 6 (4,2 %; 95% ДИ 1,7–9,0) пациентам.

Литература

1. Кузнецов, В. С. Вертеброневрология: клиника, диагностика, лечение заболеваний позвоночника / В. С. Кузнецов. — Минск: Книжный дом, 2004. — 640 с.
2. Рачин, А. П. Дорсопатии: актуальная проблема практикующего врача / А. П. Рачин, С. Ю. Анисимова // Рус. мед. журн. — 2012. — № 19. — С. 964–967.
3. Болевые синдромы в неврологической практике / М. В. Вейн [и др.]; под общ. ред. М. В. Вейна. — М.: МЕД пресс, 1999. — С. 93–108.
4. Берснев, В. П. Хирургия позвоночника, спинного мозга и периферических нервов / В. П. Берснев, Е. А. Давыдов, Е. Н. Кондаков. — СПб.: Специальная литература, 1998. — 368 с.
5. Спондилодисцит — взгляд на консервативное и хирургическое лечение / И. Аксикс [и др.] // Вопр. нейрохир. — 2003. — № 3. — С. 21–24.
6. Recurrent Lumbar Disc Herniation Results of Operative Management / Suk Kyung-Soo [et al.] // Spine. — 2001. — Vol. 26, № 6. — P. 672–676.
7. Effects of nerve root retraction in lumbar discectomy / C. Feltes [et al.] // Neurosurg. Focus. — 2002. — Vol. 13, № 2. — P. 6.

Early and late complications of surgical treatment of multifactorial single-level compression of the lumbar spinal roots

Olizarovich M. V.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Variants and incidence of early and late complications were analyzed in a group of 144 patients who underwent decompression of the lumbar spinal roots with combined degenerative-dystrophic pathology in one vertebral level. The proportion of patients with complications was 14.6 %; 95% CI (9.7–21.3). Seven varieties of computed tomographic variants of visualization of pathological changes in the spinal canal after decompression of the lumbar roots were established. The proportion of patients with complications in the early postoperative period was 6.3 %; 95% CI (3.2–11.6), reoperation required in 2.1 %; 95% CI (0.4–6.2) of cases. The total number of patients with complications in the late postoperative period was 10 (6.9 %; 95% CI (3.7–12.5)). In this subgroup, repeated surgical treatment was performed in 6 (4.2 %; 95% CI (1.7–9.0)) patients.

Keywords: vertebral radiculopathy; complication of lumbar sequestrectomy; recurrent herniated disc.

Поступила 07.07.2021



УДК 617-089.844

Результаты лечения и экспертная оценка пациентов после колопроктологических хирургических операций

Дегтярев Ю. Г.¹, Голикова В. В.², Новицкая С. К.^{2,3}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

³Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Цель исследования заключалась в том, чтобы оценить результаты лечения для экспертной оценки пациентов с врожденной патологией прямой и толстой кишки.

Было проведено комплексное клиничко-функциональное и клиничко-экспертное исследование 62 детей с недержанием кала органической и неорганической природы в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Выполнена сфинктероманометрия 17 детям с недержанием кала в возрасте от 6 до 15 лет. Всем детям в связи с каломазанием проводился курс электростимуляции анальных сфинктеров, состоящий из 10 сеансов. До первого и после последнего сеанса проводили сфинктероманометрию.

В первой группе после электростимуляции давление в покое выросло на 42 %, во второй на 50,4 %, в третьей на 40 %. Средние значения всех измеряемых параметров после проведения процедуры возросли. После стимуляции с биологической обратной связью в первой группе давление в покое выросло на 50,4 %, во второй на 59,4 %, в третьей — на 55 %. Давление при произвольном сокращении выросло незначительно: в первой группе выросло на 6,7 %, во второй на 2,9 %, в третьей на 6,5 %. Волевое удержание в первой группе выросло на 13 %, во второй на 4 %, в третьей на 27 %.

Метод сфинктероманометрии дает возможность объективно оценить процессы функционирования мышечного аппарата прямой кишки, конкретизировать характер патологических изменений и определить индивидуальную степень анальной дисфункции конкретного пациента. Данное исследование с учетом изучения литературных источников и анализа результатов проведенного клиничко-функционального и клиничко-экспертного исследования детей со стойким недержанием кала позволило сформировать критерии оценки ограничения жизнедеятельности у детей с недержанием кала.

Ключевые слова: нормальная континенция, инконтиненция (недержание кала), псевдоинконтиненция, аппендикостома, биологическая обратная связь.

Введение. Оценка результатов лечения пациентов с врожденной патологией прямой и толстой кишки (ВПР АРО, болезни Гиршпрунга) сводятся в основном к качеству удержания кала. Исследователи оценивают результаты как хорошие, удовлетворительные или плохие. У пациентов с хорошим результатом, как правило, отмечалась социальная континенция. Это означает, что пациенты могут ухаживать за собой, не нуждаются в получении инвалидности.

Обращает на себя внимание большая разница в результатах исследования: процент неудовлетворительных результатов (что означало полное недержание) варьировал от 10 до 70 %. Маловероятно, что такой широкий разброс отражает истинные значения при оценке долгосрочных результатов. Объяснение столь значительной разницы в полученных данных состоит в различной интерпретации результатов.

По нашему мнению, это связано с тем, что: 1) отсутствует единая и унифицированная методика оценки функциональных результатов, учитывающая разные варианты заболеваний, пороков; 2) при



оценке отдаленных результатов учитывалась информация из опросников, а не в ходе клинического обследования, что уменьшало объективную достоверность информации, так как носило субъективный характер; 3) отсутствует объективность при интерпретации таких проявлений, как наличие или отсутствие запора, каломазания, что носит субъективный и неопределенный характер; 4) исследования проводились хирургами, выполнявшими операции и поэтому отсутствовала независимая экспертная оценка результатов операции; 5) чрезмерная заинтересованность родителей (иногда родители хотели приукрасить результаты, чтобы «не обидеть» хирурга, чаще, наоборот, отмечали неудовлетворительные результаты, что необходимо для получения и продления инвалидности).

Цель работы — оценка результатов лечения для экспертной оценки пациентов с врожденной патологией прямой и толстой кишки.

Материалы и методы. Было проведено комплексное клиничко-функциональное и клиничко-экспертное исследование 62 детей с недержанием кала органической и неорганической природы в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Так, 17 детям с недержанием кала в возрасте от 6 до 15 лет проведена синктероманометрия. Причинами недержания кала были: у 7 детей — функциональный мегаколон (1-я группа), у 5 — состояние после хирургического лечения болезни Гиршпрунга (2-я группа) и у 5 — состояние после оперативного лечения аноректальных пороков развития (3-я группа).

Результаты исследования статистически обработаны пакетом прикладных программ Statistica, лицензионный № AXXR012E829129FA. Частоты встречаемости признаков описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для анализируемых показателей проводили вычисление средней арифметической [$M \pm m$] и стандартного отклонения [$M \pm \sigma$]. Клиническую эффективность сравниваемых параметров оценивали с использованием показателей «абсолютный риск» (АР), «шанс» (Ш), показателя «отношение шансов» ОШ и его доверительного интервала [95 % ДИ].

Результаты и их обсуждение. Для оценки результатов лечения с помощью синктероманометрии определяли объективные функциональные показатели состояния мышц наружного анального комплекса до выполнения первой процедуры и после окончания курса стимуляции с биологической обратной связью.

Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели давления анальных сфинктеров до электростимуляции, мм водн. ст.

Параметр	1-я группа, <i>n</i> = 12	2-я группа, <i>n</i> = 5	3-я группа, <i>n</i> = 5
Давление в покое	125,00 ± 24,71	111,71 ± 35,10	100,7 ± 26,41
Давление при произвольном сокращении	208,86 ± 26,90	206,14 ± 52,74	178,13 ± 32,74
Волевое удержание	315,50 ± 90,52	275,75 ± 41,55	228,14 ± 52,74

По данным, полученным из литературных источников, у здоровых детей давление сфинктеров в покое равно 387,6 ± 13,7 мм водн. ст., а давление при произвольном сокращении — 731,7 ± 39,4 мм водн. ст. [1]. После определения давления в покое (мм водн. ст.), давления при произвольном сокращении (мм водн. ст.), волевого удержания (мм водн. ст.) с помощью шприца Жане в прямую кишку вводили 50 мл воздуха. При этом у трех детей с функциональным мегаколоном наблюдался положительный ректоанальный рефлекс. У детей 2-й и 3-й групп реакция внутреннего анального сфинктера на введение воздуха отсутствовала.

После проведения курса электростимуляции проводили аналогичные измерения (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели давления анальных сфинктеров после электростимуляции, мм водн. ст.

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Давление в покое	178,6 ± 45,82	167,1 ± 23,62	140,7 ± 34,44
Давление при произвольном сокращении	216,3 ± 26,90	210,4 ± 23,74	154,13 ± 22,54
Волевое удержание	334,4 ± 40,23	287,8 ± 38,49	276,14 ± 48,43

По данным таблицы 2, у обследованных нами детей давление в покое, давление при произвольном сокращении и волевое удержание выросли, но нормальных значений не достигали. Наибольший



эффект отмечен у детей после операции по поводу болезни Гиршпрунга. В 1-й группе давление в покое выросло на 42 %, во 2-й — на 50,4 %, в 3-й — на 40 % (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели давления анальных сфинктеров после БОС-терапии, мм водн. ст.

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Давление в покое	188,4 ± 34,71	177,78 ± 37,61	155,7 ± 34,78
Давление при произвольном сокращении	222,4 ± 34,03	212,67 ± 39,42	167,4 ± 23,46
Волевое удержание	356,0 ± 49,93	286,8 ± 48,92	290,8 ± 66,36

Средние значения всех измеряемых параметров после проведения процедуры возросли. В 1-й группе давление в покое выросло на 50,4 %, во 2-й — на 59,4 %, в 3-й — на 55 %. Давление при произвольном сокращении выросло незначительно: в 1-й группе — на 6,7 %, во второй — на 2,9 %, в третьей — на 6,5 %. Волевое удержание в 1-й группе выросло на 13 %, во 2-й — на 4 %, в 3-й — на 27 %.

По результатам исследований отдаленных результатов после оперативной коррекции пороков 80–90 % не имеют нормальной континенции, хотя 84 % лиц имели (подбор диеты, использование клизмы) социально приемлемые способы дефекации, уменьшающие инконтиненцию [2]. Обследуемые нами пациенты (после ВПР АРО) имели более низкий уровень образования и здоровья: 12 % чувствовали себя социально ограниченными из-за своего недуга, 24 % никогда не имели длительных взаимоотношений с другими людьми. Большинство пациентов имели недержание с каломасанием как минимум один раз в день. Современные методы лечения (задняя сагиттальная анопластика) дают хороший эстетический результат, но больные никогда не будут иметь нормальное удержание [3, 4].

В настоящее время эксперт-методом в оценке функции анального удержания, все чаще применяемый в детской колопроктологии, является аноректальная манометрия. Это функциональный метод исследования дистальных отделов толстой кишки и мышц тазового дна. В клинике метод активно используется в комплексном обследовании детей старше четырех лет после хирургической коррекции пороков.

Метод используется индивидуально и интерпретируется так же индивидуально с указанием следующих параметров:

- Внутрианальное давление покоя. Регистрируется при заведении манометрического датчика в анальный канал в покое. Косвенно характеризует тонус анальных сфинктеров. Снижение тонуса анальных сфинктеров у детей с АРМ нередко обусловлено формой порока (недоразвитием мышц таза). Нарушение функции мускулатуры малого таза и анальная недостаточность может развиваться при благоприятных в функциональном отношении вариантах пороков, что регистрируется при многократных операциях на промежности и осложнениях после них.

- Давление сжатия. Косвенно характеризует степень возможности сокращения мышц таза, направленных на удержание кала. Пациента просят максимально сильно сжать анальный сфинктер. На графике проба будет отражаться повышением внутрианального давления. Необходимо отметить, что в хороший косметический результат аноректопластики не всегда сопровождается удовлетворительной работой наружного анального сфинктера и леваторов ануса.

- Проба с повышением внутрибрюшного давления. Косвенно характеризует сохранность наружного анального сфинктера и мышц, поднимающих анус. При повышении внутрибрюшного давления (пациента просят покашлять) в норме отмечается сокращение наружного анального сфинктера и леваторов, что отображается повышением внутрианального давления. Практически у всех пациентов с АРМ отмечается положительный кашлевой рефлекс.

- Выдавливание. Косвенно характеризует динамику дефекации у пациента. Пациенту предлагают имитировать дефекацию. В норме показатели давления в ампуле прямой кишки увеличиваются, а в анальном канале (или дистальном участке низведенной кишки) снижаются, так как расслабляется наружный анальный сфинктер. Парадоксальное повышение давления в проекции наружного анального сфинктера при натуживании свидетельствует о диссинергической (обструктивной) дефекации. У детей с АРМ данная ситуация может встретиться в случае сохранной мускулатуры анальных сфинктеров на фоне запора после операции и формирования анальных трещин, приводящих к боли и стойкому спазму мышц таза при дефекации.

- Ректоанальный ингибиторный рефлекс (РАИР). Косвенно характеризует сохранность внутреннего анального сфинктера, а также нервных связей ампулы прямой кишки (или ее аналога) с анальным каналом (или его аналогом). Баллон, заведенный в прямую кишку заполняется воздухом. Давление в проекции дистальных отделов кишки в норме снижается более, чем на 20 % от базового через 3–5 с после заполнения баллона (расслабление внутреннего анального сфинктера). Рефлекс длится порядка 10–15 с, после чего давление возвращается к базовому уровню. Рефлекс необходим для нормального процесса дефекации. У пациентов с АРМ после операций РАИР нередко изменен (замедлен или укорочен, возникает только на больших объемах баллона, процент расслабления недостаточный).

- Ректальная чувствительность. В большинстве случаев ректальная чувствительность у детей с АРМ снижена, иногда полностью отсутствует. Во время теста баллон в прямой кишке постепенно заполняют воздухом и фиксируют объем, когда появилось первое ощущение нахождения баллона в прямой кишке, первый непродолжительный позыв на дефекацию, интенсивный позыв и максимально переносимый объем. У детей с АРМ в большинстве случаев первый позыв на дефекацию возникает на большом объеме баллона (порядка 60–100 мл), нередко позыв отсутствует на объеме 150–200 мл, после чего тест прекращается, учитывая риск повреждения слизистой прямой кишки.

- Экспульсия (выдавливание) баллона. Тест оценивает возможность пациента осуществить дефекацию. В прямую кишку заводится баллон и заполняется воздухом. Пациенту предлагают испражниться. Тест регистрирует динамику дефекации и является более точным, чем тест на выдавливание, дает возможность выявить наличие признаков обструктивной дефекации у ребенка. При отсутствии выталкивания баллона из прямой кишки через одну минуту, проба считается отрицательной.

После коррекции аноректальных аномалий запоры отмечены у 62 % девочек и 60 % мальчиков. Запоры являются «обычными явлениями» для детей, перенесших операции по поводу коррекции врожденных пороков аноректальной области и должны лечиться консервативно, устранение запоров должно быть направлено на достижение «социальной адаптации».

Проведен анализ отдаленных результатов после хирургической коррекции бесвишневых форм атрезии прямой кишки. Для анализа отобраны дети с низкими формами атрезии после переднесагиттальной прктопластики и заднесагиттальной прктопластики. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Отдаленные результаты после коррекции бесвишневых форм атрезии прямой кишки

Характеристика		Описание	ППП (n = 10)	ЗСПП (n = 8)
Неоанус	Внешний вид	Круглое	10	8
		Овальное	—	—
	Месторасположение	Правильное	9	8
		Неправильное	1	
	Размер	Адекватный	10	8
		Стеноз	—	—
Частота дефекации (в день)		1–2 раза	8	6
		2–3 раза	2	2
Консистенция		Нормальная	7	7
		Плотная	3	1
		Жидкая	—	—
Запор		Отсутствует	9	6
		Присутствует	1	2
Каломазание		Отсутствует	8	8
		Присутствует	2	—
Недержание		Отсутствует	9	8
		Присутствует	1	—
Реакция родителей		Удовлетворены	9	7
		Не удовлетворены	1	1

Как видно из представленной таблицы, данный порок имеет достаточно хороший функциональный прогноз. Несмотря на наличие запоров, которые хорошо купируются клизмами, родители довольны результатами лечения. Кроме этого, у детей отмечено каломазание и недержание кала, кото-

рое требует особого внимания. Недержание кала (анальная инконтиненция) — заболевание, характеризующееся той или иной степенью слабости замыкательного аппарата прямой кишки с нарушением произвольного удержания содержимого толстой кишки.

Недержанием кала принято называть такие состояния, при которых белье и кожа вокруг заднего прохода пачкаются слизью и калом или не удерживаются газы и/или кал [5]. Недержание кала — особое состояние, практически полностью лишаящее ребенка пребывания в коллективе. С первых лет осознанной жизни дети начинают ощущать свою неполноценность, становятся объектом насмешек сверстников, у ребенка появляется чувство вины, что приводит к существенным изменениям психики. По данным некоторых авторов, недержание кала у мальчиков отмечается в 5–6 раз чаще, чем у девочек. Недержание кала, как и недержание мочи, является преимущественно «мужской» болезнью, но встречается в 10–15 раз реже, чем недержание мочи. В 30,0 % случаев эти нарушения сочетаются [5].

Недержание кала у ребенка представляет, помимо медицинской, большую социальную проблему. Императивные позывы, несформированность навыков опрятности по удержанию кала в соответствии с возрастными нормами развития, каломазание, создающие соответствующий запах от ребенка являются самыми неприятными в этическом и социальном плане симптомами. Они ухудшают качество жизни ребенка, приводя к нарушению биосоциального функционирования и социальной адаптации, в том числе создавая крупные психологические проблемы как в семье, так и в личностной сфере ребенка [5, 6]. При проведении экспертной оценки надо дифференцировать инконтиненцию и функциональное недержание кала. Основными потенциальными факторами, вызывающими функциональное недержание кала, являются стрессовые воздействия (испуг, неблагоприятная семейная атмосфера, насильственное обучение навыкам дефекации в культурно-приемлемой форме), систематическое подавление позывов на дефекацию, перенесенная кишечная инфекция, запоры, болезненная дефекация, которые приводят к нарушению психоневрологического контроля над адаптационной способностью прямой кишки и условно рефлекторных связей акта дефекации, что способствует ослаблению герметизации запирающего аппарата прямой кишки [6].

Учитывая все изложенное, было проведено комплексное клиничко-функциональное и клиничко-экспертное исследование 62 детей с недержанием кала органической и неорганической природы в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. Анализ результатов комплексного клиничко-функционального обследования, учитывая патогенетические механизмы формирования недержания кала, показал, что среди детей в $75,8 \pm 5,5$ % случаев недержание кала было обусловлено органической природой. При этом в $57,4 \pm 7,3$ % случаев была диагностирована врожденная патология кишечника ($29,0 \pm 5,8$ %), что доказывает его ведущую роль в формировании нормального акта дефекации. Неорганическая природа недержания кала была выявлена всего у $24,2 \pm 5,5$ % детей.

Анализ результатов исследования показал, что среди детей-инвалидов со множественными нарушениями развития наиболее часто к формированию недержания кала приводил детский церебральный паралич ($54,8$ %; 95% ДИ 37,8–70,8). Далее следовали множественные врожденные пороки развития, один из которых был врожденной аномалией кишечника ($45,2$ %; 95% ДИ 29,2–62,2). Кроме того, выявлено, что у детей с недержанием кала часто ($54,8 \pm 6,4$ %) встречаются сопутствующие эмоциональные и поведенческие расстройства.

Клиничко-функциональное исследование показало, что в большинстве случаев недержание кала было обусловлено нарушением функций выделения ($83,9$ %; 95% ДИ 72,8–91,0), а у $53,2$ % (95% ДИ 41,0–65,1) выявлены нарушения психических функций.

В ходе исследования сделан вывод, что степень выраженности нарушений функций по удержанию кала должна базироваться на оценочной шкале с учетом нормальной частоты дефекации у детей различных возрастных периодов. Так, зная нормальную частоту испражнений у детей различных возрастных периодов можно судить о степени тяжести симптомов недержания (таблица 5) [5].

Таблица 5 — Нормальная частота дефекации у детей различных возрастных периодов

Возраст	Количество эпизодов в неделю (± 2 эпизода)	Количество эпизодов в день (среднее значение)
0–3 месяца, грудное вскармливание	5–40 (± 2)	2,9
0–3 месяца, искусственное вскармливание	5–28 (± 2)	2,0
6–12 месяцев	5–28 (± 2)	1,8
1–3 года	4–21 (± 2)	1,4
Старше 3 лет	3–14 (± 2)	1,0

В соответствии с законодательством Республики Беларусь всем детям, признанным инвалидами, определяется степень утраты здоровья (СУЗ) (первая, вторая, третья, четвертая). Первая СУЗ устанавливается детям с легкими ограничениями жизнедеятельности, вторая — с умеренными, третья — с выраженными, а четвертая СУЗ — с резко выраженными ограничениями жизнедеятельности [7].

Результаты медико-социальной оценки ограничения категорий жизнедеятельности позволили определить первую СУЗ у 21,0 % (95% ДИ 12,7–32,6) детей, вторую СУЗ — у 27,4 % (95% ДИ 17,9–39,6), третью СУЗ — у 3,2 % (95% ДИ 0,9–11,0) и четвертую СУЗ — у 48,4 % (95% ДИ 36,4–60,6) детей с недержанием кала, что отражает тяжесть данной патологии и выраженное ее влияние на социализацию ребенка в общество — социальную недостаточность.

Заключение. Метод сфинктероманометрии дает возможность объективно оценить процессы функционирования мышечного аппарата прямой кишки, конкретизировать характер патологических изменений и объективно индивидуальную степень анальной дисфункции конкретного пациента. Большая реакция воздействия электростимуляции на анальное давление в покое указывает, что мышцы внутреннего сфинктера, отвечающие за его поддержание, более активно реагируют на электростимуляцию.

Данное исследование с учетом изучения литературных источников и анализа результатов проведенного клинико-функционального и клинико-экспертного исследования детей со стойким недержанием кала позволило сформировать критерии оценки ограничения жизнедеятельности у детей с недержанием кала.

Литература

1. Rao, S. S. Disorders of the Pelvic Floor and Anorectum. Preface / S. S. Rao // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2008. — Vol. 37, № 3. — P. XIII–XIV.
2. 10-year outcome of children born with anorectal malformation, treated by posterior sagittal anorectoplasty, assessed according to the Krickbeck classification / S. Hassett [et al.] // J. Pediatr. Surg. — 2009. — Vol. 44, № 2. — P. 399–403.
3. Critical factors affecting quality of life of adult patients with anorectal malformations or Hirschsprung's disease / E. E. Hartman [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99, № 5. — P. 907–913.
4. Factors affecting quality of life of children and adolescents with anorectal malformations or Hirschsprung disease / E. E. Hartman [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2008. — Vol. 47, № 4. — P. 463–471.
5. What is the impact of fecal incontinence on quality of life? / J. Rothbarth [et al.] // Dis. Colon Rectum. — 2001. — Vol. 44(1). — P. 67–71.
6. Corazziari, E. Chronic gastrointestinal disorders / E. Corazziari. — Ital., 2000. — P. 367–384.
7. Инструкция о порядке и критериях определения группы и причины инвалидности, перечне медицинских показаний, дающих право на получение социальной пенсии на детей-инвалидов в возрасте до 18 лет, и степени утраты их здоровья: утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь от 25.10.07 № 97. — Минск, 2007. — 39 с.

Treatment results and expert evaluation of patients after coloproctologic surgery

Degtyarev Yu. G.¹, Golikova V. V.², Novitskaya S. K.^{2,3}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Republic of Belarus;

³State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery», Minsk, Republic of Belarus

The aim of the study was to evaluate the results of treatment for an expert assessment of patients with congenital pathology of the rectum and colon. A comprehensive clinical-functional and clinical-expert study was carried out in 62 children with organic and inorganic fecal incontinence at the age from 3 months



to 17 years. The sphincteromanometry method makes it possible to objectively assess the functioning of the muscular apparatus of the rectum. This study, taking into account the study of literary sources and the analysis of the results of the clinical-functional and clinical-expert study of children with persistent fecal incontinence, made it possible to formulate criteria for assessing the limitation of life activity in children with fecal incontinence.

Keywords: normal continence, incontinence (fecal incontinence), pseudoincontinence, appendicostoma, biofeedback.

Поступила 21.07.2021

УДК 616.72:616.711-02:616.983

Результаты применения различных вариантов антибиотикотерапии в комплексном лечении артритов, ассоциированных с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*

Шаруба С. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Одной из нерешенных проблем современной ревматологии является терапия артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией. В лечении данной патологии обосновано применение не только иммуносупрессивных и противовоспалительных лекарственных средств, но и антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию артритагенного возбудителя. Однако истинное место антибиотиков в лечении таких заболеваний на сегодняшний день окончательно не определено. В данной статье представлены результаты использования разных схем антибактериальной терапии у пациентов с реактивным артритом, спондилоартритом и ревматоидным артритом, ассоциированными с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*.

Ключевые слова: реактивный артрит, спондилоартрит, ревматоидный артрит, инфекция *Chlamydia pneumoniae*, антибактериальная терапия.

Введение. Реактивный артрит (РеА), спондилоартрит (СпА) и ревматоидный артрит (РА) являются наиболее распространенными ревматическими заболеваниями суставов и позвоночника. Данная патология относится к группе иммуновоспалительных заболеваний, развивающихся у лиц, имеющих генетическую предрасположенность в виде ассоциации преимущественно с антигенами главного комплекса гистосовместимости тканей, из которых HLA-B27 антиген обнаруживается наиболее часто [1].

В отличие от патогенеза этиология РеА, СпА и РА изучена недостаточно. Артритагенная инфекция является одним из факторов, играющих роль в возникновении и прогрессировании этих заболеваний. Многолетний клинический опыт, а также развитие серологических, микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики позволили определить ряд микроорганизмов, которые могут являться триггерными агентами РеА, СпА, РА, а именно: *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella flexneri*. Продолжает изучаться роль *Clostridium difficile*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* в возникновении воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Наиболее многочисленные данные подтверждают причастность инфекции к возникновению РеА, что нашло отражение в результатах консенсуса, достигнутого ревматологами на 4-м Международном рабочем совещании по РеА (Берлин, Германия, 1999 г.) [2]. Это способствовало разработке новых вариантов медикаментозной терапии артритов с обязательным включением антибактериальных лекарственных средств.

На сегодняшний день обоснованным считается использование антибиотиков только у пациентов с РеА, индуцированным урогенитальной хламидийной инфекцией, что нашло отражение в протоко-

лах и рекомендациях как в странах СНГ, так и за рубежом. Антибактериальная терапия пациентов с РеА, ассоциированным с инфекцией *C. trachomatis* в Республике Беларусь регламентирована Клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями от 10 мая 2012 г. № 522. Однако не всегда применение антибиотиков способно привести к эрадикации возбудителя и повлиять на течение заболевания. До настоящего времени не определены наиболее эффективные препараты и режимы их назначения, что вызывает значительные трудности у специалистов, занимающихся лечением данной патологии.

Кроме *C. trachomatis*, индуцировать артрит может и *C. pneumoniae*. Этот возбудитель — причина острых респираторных инфекций, 10–15 % внебольничных пневмоний, а также около 5–10 % острых бронхитов и синуситов. Многочисленные научные исследования выявили ассоциацию микроба с болезнями сердечно-сосудистой системы, нервной системы, дыхательной системы, патологией желудочно-кишечного тракта и некоторыми ревматическими заболеваниями (РеА, СпА, РА) [3, 4]. Наличие инфекции *C. pneumoniae* у пациентов с артритами обосновывает использование антибактериальной терапии. Однако в таких случаях при выборе антибиотика и длительности его назначения ориентироваться можно лишь на результаты немногочисленных клинических исследований, поскольку ни протоколов, ни рекомендаций не существует.

Цель работы — оценка результатов применения различных вариантов антибиотикотерапии в комплексном лечении артритов, ассоциированных с инфекцией *C. pneumoniae*.

Материалы и методы. В исследование были включены 55 пациентов с РеА, СпА и РА, из них 30 (54,5 %) женщин и 25 (45,5 %) мужчин. Возраст пациентов варьировал от 18 до 68 лет. Медиана длительности суставного синдрома до включения в исследование составила 2,0 (0,7–4,0) года. Диагноз РеА устанавливался согласно классификационным критериям РеА, выработанным экспертами по итогам рабочего совещания (Берлин, 1999). СпА диагностировали согласно критериям СпА В. Амор с соавт. (1990). Для верификации РА использовали критерии ACR/EULAR 2010.

Ассоциацию РеА, СпА и РА с инфекцией *C. pneumoniae* подтверждали методом обнаружения ДНК возбудителя в соскобах эпителия из верхних дыхательных путей, уретры, цервикального канала, синовиальной жидкости и/или определением специфических антител IgM, IgA, IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Обнаружение диагностических титров IgM и IgG, а также IgA и IgG подтверждало наличие инфекции *C. pneumoniae*.

Одновременно проводилась дифференциальная диагностика с другими формами артритов (инфекционного и неинфекционного генеза) по следующему плану:

исключалась инфекция *C. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в соскобах эпителия из верхних дыхательных путей, уретры, цервикального канала, образцах синовиальной жидкости, методом ИФА или посевом на среду McCoу;

для диагностики артритогенных возбудителей кишечных инфекций (иерсинии, сальмонеллы, шигеллы) использовался серологический метод, если в анамнезе были указания на диарею или учащение стула и изменение его консистенции, предшествовавшие развитию артрита;

пациенты с укусом клеща в анамнезе обследовались на лайм-боррелиоз методом ИФА;

также участники исследования тестировались на такие инфекции, как *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирус, вирус Эбштейна-Барр, вирус простого герпеса 1–2. При этом бактериальные патогены определялись методом ПЦР в реальном времени в соскобах из уретры, цервикального канала, герпесвирусные инфекции — методом ИФА.

Все пациенты прошли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клиническое обследование включало:

- измерение температуры тела электронным термометром;
- осмотр по органам и системам с целью выявления вовлечения их в патологический процесс основным заболеванием и регистрация проявлений сопутствующей патологии;
- определение выраженности болевого синдрома и активности заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, определение числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС) по методике 66/68, выявление деформации суставов;
- определение изменений периартикулярных тканей (наличие энтезопатий, бурситов, тендинитов или теносиновитов).

Лабораторные исследования включали:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, общий холестерин, АЛТ, АСТ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, глюкоза, антистрептолизин-О, С-реактивный белок) для уточнения активности заболевания и мониторинга за состоянием внутренних органов на фоне последующей терапии;



- определение антител к циклическому цитруллинированному полипептиду и ревматоидного фактора;
- общий анализ мочи;
- посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (пациенты с лейкоцитурией);
- мазок из глотки и зева на флору (пациенты с клиническими признаками воспаления верхних дыхательных путей);
- определение HLA-B27 антигена у лиц со СпА.

Инструментальные исследования включали:

- рентгенографию пораженных суставов и отделов позвоночника;
- сцинтиграфию скелета, КТ, МРТ, УЗИ суставов и внутренних органов с целью уточнения диагноза, электрокардиографию (по показаниям).

После завершения обследования пациента и верификации диагноза назначался курс антибактериальной терапии продолжительностью 20–30 дней. Все антибиотики применялись в среднетерапевтических дозировках. Поскольку лечение инфекции *S. pneumoniae*, ассоциированной с артритами, не разработано, при выборе антибактериальных средств и длительности их назначения руководствовались результатами исследования комбинированной антибиотикотерапии хронического РеА, индуцированного *S. pneumoniae* и *S. trachomatis*, проведенного J. D. Carter с соавт., а также рекомендациями, существующими в странах СНГ, по лечению бронхолегочной патологии, вызываемой данным возбудителем [5, 6]. Согласно этим рекомендациям используются антимикробные средства, обладающие наибольшей активностью в отношении *S. pneumoniae* (макролиды, фторхинолоны, тетрациклины). Продолжительность лечения должна составлять не менее 2–3 недель. Данная терапия была одобрена этическими комитетами УО «Белорусский государственный медицинский университет» и УЗ «9-я городская клиническая больница».

Противовоспалительная и патогенетическая терапия, которую принимали пациенты, была назначена на предшествующих этапах лечения (минимум за 1,5 месяца до включения в исследование) и на протяжении всего периода наблюдения не менялась. В дополнение к основному лечению всем участникам исследования был назначен противогрибковый препарат флуконазол в дозе 150 мг один раз в 4 дня на время антибиотикотерапии.

Длительность наблюдения каждого пациента составила 7–8 месяцев. Этот временной промежуток включал в себя три визита.

Визит 1 (исходная точка) включал в себя следующее:

- клиническое, лабораторное и инструментальное обследование;
- уточнение диагноза;
- назначение антибактериальной терапии.

Визит 2 (контрольная точка T₁) — через 3 месяца от начала курса антибактериальной терапии включал в себя следующее:

- контрольное обследование пациента на наличие инфекции *S. pneumoniae* методом ПЦР;
- клиническое обследование пациента;
- общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи;
- рентгенографию суставов и позвоночника, сцинтиграфию скелета, КТ, МРТ, УЗИ суставов и внутренних органов, электрокардиографию (по показаниям);
- консультации смежных специалистов по показаниям и коррекцию лечения.

Временной отрезок в 3 месяца от начала антибактериальной терапии для проведения визита 2 (точка T₁) был выбран для того, чтобы исключить ложноотрицательный результат контрольного обследования пациентов на наличие инфекции *S. pneumoniae* методом ПЦР после приема антибиотиков. Оценка ремиссии артрита по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) проводится не ранее двух месяцев после лечения.

Визит 3 (контрольная точка T₂) — через 4 месяца после визита 2 проводился по тому же плану, что и предыдущий.

Статистический анализ данных и обработка результатов исследования проводились с использованием программ Microsoft®Office Excel 2010 и Statistica 10 (лицензионный № BXXR207F383402-FA-V).

Результаты и их обсуждение. В зависимости от варианта антибиотикотерапии, назначенного пациентам с артритами, ассоциированными с инфекцией *S. pneumoniae*, было выделено три подгруппы обследуемых. Первую подгруппу (П1) составили 25 пациентов, принимавших азитромицин → фторхинолон → доксициклин, вторую (П2) — 16 пациентов, принимавших джозамицин → фторхинолон →

доксциклин и третью (П3) — 14 пациентов, принимавших эритромицин (спирамицин, мидекамицин) → фторхинолон → доксициклин.

Для выявления наиболее эффективного варианта антибиотикотерапии в данных подгруппах был осуществлен анализ динамики клинических и лабораторных данных с последующим их сравнением исходно и в точках T₁ и T₂.

В итоге в подгруппе пациентов, получавших джозамицин → фторхинолон → доксициклин, установлено значимо большее уменьшение активности заболевания по ВАШ в мм в точках T₁ и T₂, а также уровня С-реактивного белка в точке T₂ в сравнении с обследуемыми, принимавшими азитромицин → фторхинолон → доксициклин. Причем противовоспалительная терапия пациентов обеих групп значимо не отличалась. В динамике других показателей статистической разницы получено не было (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П2 в точке T₁, $M \pm m$, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	П1, n = 25	П2, n = 16	Статистическая значимость различий
Лихорадка	3	2	$F = 0,01; p = 0,659$
Периартрит	5	4	$F = 0,01; p = 0,625$
ЧБС	1,0 (1,0–4,0)	0,5 (0,0–4,0)	$U = 159,0; p = 0,266$
ЧПС	$3,0 \pm 0,95$	$1,5 \pm 0,42$	$p = 0,22$
ВАШ активности заболевания, мм	$45,0 \pm 6,11$	$26,6 \pm 5,71$	$p = 0,045$
СОЭ, мм/ч	$31,0 \pm 6,28$	$23,1 \pm 5,34$	$p = 0,381$
СРБ, мг/л	$20,1 \pm 5,21$	$10,2 \pm 4,48$	$p = 0,193$

Таблица 2 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П2 в точке T₂, $M \pm m$, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	П1, n = 25	П2, n = 16	Статистическая значимость различий
Лихорадка	2	1	$F = 0,01; p = 0,666$
Периартрит	3	3	$F = 0,01; p = 0,434$
ЧБС	1,0 (0,0–6,0)	0,0 (0,0–2,5)	$U = 152,0; p = 0,275$
ЧПС	1,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–2,0)	$U = 157,5; p = 0,347$
ВАШ активности заболевания, мм	$41,0 \pm 6,1$	$21,3 \pm 5,7$	$p = 0,03$
СОЭ, мм/ч	$33,6 \pm 5,41$	$21,3 \pm 5,1$	$p = 0,125$
СРБ, мг/л	12,5 (2,5–50,2)	3,3 (1,9–7,1)	$U = 107,5; p = 0,044$

Сравнение динамики клинико-лабораторных данных у пациентов, получавших азитромицин → фторхинолон → доксициклин и эритромицин (спирамицин, мидекамицин) → фторхинолон → доксициклин, в точке T₁ показала значимо большее уменьшение активности заболевания по ВАШ в мм и ЧБС у пациентов второй подгруппы. В динамике других клинико-лабораторных данных между пациентами указанных групп значимых отличий также получено не было (таблица 3).

Таблица 3 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П3 в точке T₁, $M \pm m$, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	П1, n = 25	П3, n = 14	Статистическая значимость различий
Лихорадка	3	2	$F = 0,01; p = 0,6$
Периартрит	5	–	$F = 0,01; p = 0,408$
ЧБС	1,0 (1,0–4,0)	0,0 (0,0–2,0)	$U = 107,0; p = 0,04$
ЧПС	$3,0 \pm 0,95$	$1,78 \pm 1,0$	$p = 0,398$
ВАШ активности заболевания, мм	$45,0 \pm 6,11$	$22,1 \pm 5,36$	$p = 0,016$
СОЭ, мм/ч	$31,0 \pm 6,28$	$33,8 \pm 3,79$	$p = 0,788$
С-реактивный белок, мг/л	$20,1 \pm 5,21$	$11,3 \pm 3,79$	$p = 0,287$

Через 7 месяцев терапии (точка T₂) в группе пациентов, которые прошли курс лечения эритромицином (спирамицином, мидекамицином) → фторхинолоном → доксициклином, значительно уменьшилась активность заболевания по ВАШ в мм, ЧБС и уровень С-реактивного белка по сравнению с обследуемыми, получавшими азитромицин → фторхинолон → доксициклин (таблица 4).

Таблица 4 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П3 в точке T₂, M ± m, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	П1, n = 25	П3, n = 14	Статистическая значимость различий
Лихорадка	2	0	F = 0,03; p = 0,404
Периартрит	3	4	F = 0,04; p = 0,193
ЧБС	1,0 (0,0–6,0)	0,0 (0,0–0,0)	U = 103,0; p = 0,032
ЧПС	1,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–2,0)	U = 132,5; p = 0,261
ВАШ активности заболевания, мм	41,0 ± 6,1	22,7 ± 5,18	p = 0,044
СОЭ, мм/ч	33,6 ± 5,41	35,3 ± 9,1	p = 0,866
С-реактивный белок, мг/л	27,8 ± 6,42	9,4 ± 3,31	p = 0,038

Заключение. Представленные результаты показывают, что при выборе вариантов антибактериальной терапии для эрадикации инфекции *S. pneumoniae* у пациентов с артритами менее предпочтительно использование схем с включением азитромицина (обнаружено значимое большее уменьшение активности заболевания по ВАШ, ЧБС и уровня С-реактивного белка в контрольных точках в подгруппах пациентов не использовавших азитромицин).

В более ранних исследованиях профессор J. D. Carter с соавт. и профессор А. М. Литвяков с соавт. наоборот показали высокую эффективность курсов антибиотикотерапии с применением азитромицина, однако режимы назначения лекарственных средств были другими (антибиотики назначались в комбинации на протяжении 6 месяцев и более) [7].

Таким образом, проблема антибактериальной терапии хламидийной инфекции, ассоциированной с артритами по-прежнему остается чрезвычайно сложной и далекой от окончательного решения. Необходимо проведение не одного исследования, с большим числом пациентов и использованием более строгих схем назначения антибактериальных лекарственных средств, чтобы получить результаты, которые можно будет обоснованно использовать в повседневной работе практикующему врачу.

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство / Ассоц. мед. о-в по качеству; под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 714 с.
2. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999 / J. Braun [et al.] // The J. of Rheumatol. — 2000. — Vol. 27, № 9. — P. 2185–2192.
3. Лобзин, Ю. В. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение и реабилитация: рук. для врачей / Ю. В. Лобзин, А. Л. Позняк, С. Н. Сидорчук. — СПб.: Фолиант, 2010. — 488 с.
4. Detection of Chlamydia pneumoniae in patients with arthritis: significance and diagnostic value / C. Contini [et al.] // Rheumatol. Int. — 2011. — Vol. 31, № 10. — P. 1307–1313.
5. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial / J. D. Carter [et al.] // Arthritis and Rheum. — 2010. — Vol. 62, № 5. — P. 1298–1307.
6. Манзенюк, И. Н. Chlamydia pneumoniae [Электронный ресурс] / И. Н. Манзенюк, М. С. Воробьева; Гос. науч.-исслед. ин-т стандартизации и контроля мед. иммунобиол. препаратов им. Л. А. Тарасевича // Медико-биол. союз. — Режим доступа: <http://mbu.ru/publikaczii/244.html>. — Дата доступа: 15.05.2021.
7. Эффективность комбинации азитромицина и рифампицина в этиопатогенетическом лечении хламидийного реактивного артрита / А. М. Литвяков [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-й науч. сес. ВГМУ, Витебск, 29–30 янв. 2018 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; под ред.: А. Т. Щастного. — Витебск, 2018. — Ч. 1. — С. 203–206.



The results of using various antibiotic therapy options in the complex treatment of arthritis associated with chlamydia pneumoniae infection

Sharuba S. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

One of the unsolved problems of modern rheumatology is the therapy of arthritis associated with chlamydial infection. In the treatment of this pathology, the use of not only immunosuppressive and anti-inflammatory drugs, but also antibacterial therapy aimed at eradication of the arthritogenic pathogen. However, the true place of antibiotics in the treatment of such diseases is currently not clear. This article presents the results of using different antibiotic therapy regimens in patients with reactive arthritis, spondyloarthritis, and rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia pneumoniae* infection.

Keywords: reactive arthritis, spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, *Chlamydia pneumoniae* infection, antibiotic therapy.

Поступила 23.06.2021

УДК 616.345/351-006.6-033.2-089-06:616.36

Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени

Тур Г. Е.¹, Прохоров А. В.¹, Барьяш В. В.¹, Алехнович В. Ю.², Прохоров В. А.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Колоректальный рак является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Около 25–35 % пациентов на момент установления диагноза имеют метастазы в печени. Хирургический метод лечения остается основным в лечении пациентов с метастазами колоректального рака в печени. В работе проведен ретроспективный анализ результатов лечения 214 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу метастазов колоректального рака в печени. Синхронно, с удалением первичной опухоли, резекция печени произведена у 68,7 %, метакронно — у 31,3 % пациентов. Одногодичная летальность в исследуемой группе составила 33,8 %, трехлетняя выживаемость — 25,9 %, пятилетняя выживаемость — 13,3 %. Медиана выживаемости составила 38 месяцев.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастазы в печени, резекция печени.

Введение. Колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей — ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев заболевания и около 650 тыс. смертей [1]. На протяжении последних двадцати лет отмечается устойчивый рост заболеваемости во всех странах мира. В США ежегодно регистрируется около 150 тыс. новых случаев и 55 тыс. смертей, в Европе — 150 тыс. и 90 тыс. смертей [1, 2].

По данным Белорусского канцер-регистра (БКР), в Республике Беларусь в течение 10 лет, с 2009 по 2018 г., также отмечен рост заболеваемости КРР. Для рака ободочной кишки заболеваемость увеличилась с 25,8/100 тыс. в 2009 г. до 27,1/100 тыс. — в 2013 г. и 33,5/100 тыс. — в 2018 г. У мужчин эти показатели составили 25,0, 26,0 и 34,9 (рост в 1,4 раза), у женщин 26,5, 28,0 и 32,3 (рост в 1,2 раза) на



100 тыс. населения соответственно [3]. Для рака прямой кишки заболеваемость увеличилась с 21,3 в 2009 г. до 22,1 — в 2013 г. и 24,6 — в 2018 г. на 100 тыс. населения, в 1,2 раза. У мужчин эти показатели составили 22,3, 25,1 и 28,4 (рост в 1,3 раза), у женщин 20,3, 19,5 и 21,3 на 100 тыс. соответственно. В структуре заболеваемости в 2018 г. КРП находился на 4 месте у мужчин (после рака предстательной железы, легкого, желудка), на 3 месте у женщин (после рака молочной железы и рака тела матки) [3].

Для рака ободочной кишки распределение пациентов по стадиям заболевания в 2013 г. было следующим: I–II стадии — 53,8 %, III стадия — 23,4 %, IV стадия — 20,0 % пациентов. В 2018 г. I–II стадии были установлены у 51,1 %, III стадия — у 23,0 %, IV стадия — у 22,6 % пациентов. Для рака прямой кишки распределение пациентов по стадиям заболевания в 2013 г. было следующим: I–II стадии — 57,4 %, III стадия — 19,9 %, IV стадия — 19,7 % пациентов. В 2018 г. I–II стадии были установлены у 48,8 %, III стадия — у 25,2 %, IV стадия — у 22,9 % пациентов [3].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в 2018 г. КРП находился на 5 месте у мужчин (после рака легкого, предстательной железы, желудка, полости рта и глотки), на 2 месте у женщин (после рака молочной железы). Смертность на 100 тыс. населения составила в 2009 г. — 12,2, в 2014 г. — 12,2, в 2018 г. — 14,6 для рака ободочной кишки, для рака прямой кишки — 11,2, 10,6, и 11,9 на 100 тыс. соответственно. Одногодичная летальность в Республике Беларусь в 2018 г. составила 26,0 % и 22,5 % для рака ободочной и прямой кишки соответственно [3].

Печень является одной из наиболее частых локализаций отдаленных метастазов у пациентов с КРП. На момент установления диагноза у около 25–35 % пациентов выявляют метастазы в печени, и у 25 % пациентов метастазы в печени выявляют в процессе лечения или диспансерного наблюдения [2]. Для лечения этой категории пациентов применяются различные методы лечения, в том числе хирургический и лекарственный [4]. Основными требованиями для хирургического лечения метастазов КРП в печени являются хирургическая безопасность вмешательства и возможность радикального удаления метастатической опухоли. Однако резектабельность, по данным разных авторов, не превышает 10–25 % [2, 4]. При этом общая 5-летняя выживаемость составляет 25 % (в группах с хорошим прогнозом 35–58 %) после резекции печени, в то время как у пациентов с нелечеными метастазами КРП медиана выживаемости составляет приблизительно 12 месяцев [4, 5]. Причиной отказа от хирургического лечения являются наличие множественного билобарного поражения печени, вовлечение магистральных сосудов и протоков, сопутствующие заболевания, но данные противопоказания не являются абсолютными. Существует так называемый критерий Фонга, который учитывает размер опухоли, количество метастазов, их синхронное появление с первичной опухолью или в течение 12 месяцев с момента ее выявления, наличие метастазов в регионарные лимфоузлы, высокий уровень РЭА [6]. Этот критерий определяет целесообразность выполнения резекции печени и прогноз для пациента. Совершенствование хирургической техники, методов анестезиологического пособия способствовало расширению показаний для хирургического лечения и применению малоинвазивных вмешательств (радиочастотной и микроволновой абляции, химиоэмболизации).

В настоящее время традиционные критерии резектабельности определяются характеристиками удаляемой ткани печени: не более 3 опухолевых очагов, размер не более 5 см и отрицательный край резекции не менее 1 см. Относительными противопоказаниями к резекции печени являются наличие 4 и более метастазов, внепеченочное распространение, размер более 5 см, невозможность достигнуть края резекции ≥ 1 см [2, 5].

Цель работы — оценка результатов хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печени.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 214 пациентов, которым проводилось специальное лечение в УЗ «Минский городской клинический онкологический центр». Среди пациентов было 120 женщин и 94 мужчины. Средний возраст составил $61,4 \pm 10,1$ (24–80) лет.

Диагностика синхронных и метакронных метастазов в печени проводилась стандартными методами: УЗИ органов брюшной полости, КТ и/или МРТ с контрастным усилением, верификация — пункционно-аспирационной или трепанбиопсией под контролем УЗИ.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10 с оценкой медианы выживаемости (Каплан – Майер) и программы Microsoft Excel — описательная статистика.

Результаты и их обсуждение. По локализации первичная опухоль в правом фланге ободочной кишки наблюдалась у 18,4 % пациентов, в левом фланге — у 4,6 %, в сигмовидной кишке — у 29,9 %, в области ректосигмоидного соединения — у 18,4 %, в прямой кишке — у 28,7 %. Средний размер

первичной опухоли составил $7,6 \pm 2,4$ см. Метастазы в лимфоузлы были выявлены у 66,7 % пациентов. При морфологическом исследовании первичной опухоли была верифицирована аденокарцинома различной степени дифференцировки (G1 — 39 %, G2 — 52 %, G3 — 9 %).

Метастазы в левой доле печени были выявлены у 14,9 %, в правой доле — 31 %, в обеих долях — у 55,1 % пациентов. Средний размер метастазов в печени составил $3,7 \pm 5,2$ см. Количество метастазов в печени варьировало от 2 до 12.

Синхронная резекция печени была произведена у 147 (68,7 %) пациентов, метахронная — у 67 (31,3 %). Резекция печени при солитарных метастазах была выполнена у 114 (53,3 %) пациентов, 2 метастаза были удалены у 52 (24,3 %), 3 метастаза — у 25 (11,7 %), более 3 — у 23 (10,7 %) пациентов соответственно (рисунок 1). Виды резекции печени представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Виды резекции печени

Объем хирургического вмешательства на печени	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Атипичная (неанатомичная) резекция	118	55,1
Сегментарная резекция (лобэктомия, бисегментэктомия)	81	37,9
Гемигепатэктомия	15	7



Рисунок 1 — Хирургический препарат удаленной правой доли печени (правосторонняя гемигепатэктомия) с тремя метастазами колоректального рака (собственное наблюдение)

Во время резекции печени соблюдался принцип «радикальности», при котором стремились отступить не менее 1–2 см от макроскопически определяемых границ опухоли. Это являлось принципиально важным с целью профилактики рецидива. При синхронных операциях производилась срединная лапаротомия, при метахронных резекциях печени — лапаротомия по Кохеру или J-образный доступ справа (в зависимости от локализации опухоли). Во время синхронных операций первоначально производилась резекция печени с целью динамического контроля гемостаза и минимизации инфицирования брюшной полости.

С нашей точки зрения, термины «атипичная» или «неанатомическая» резекция печени не совсем соответствует объему выполненного вмешательства. Мы считаем, что целесообразно ввести термин «таргетная» резекция печени (по аналогии с термином «таргетная терапия злокачественных опухолей») (рисунок 2).

При выполнении оперативных вмешательств с синхронной резекцией печени формирование первичного межкишечного анастомоза произведено у 120 пациентов. Виды оперативных вмешательств представлены в таблице 2.

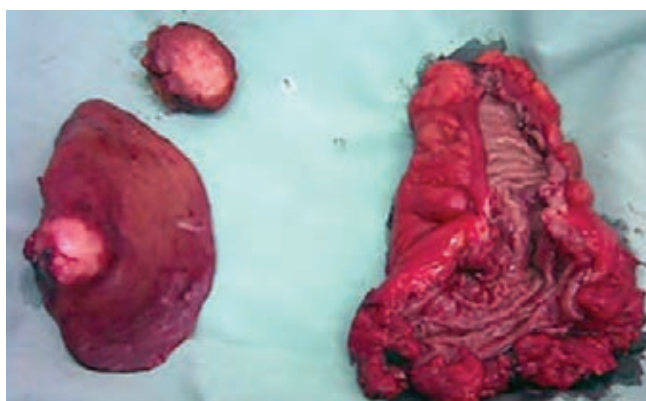


Рисунок 2 — Хирургический препарат: участок сигмовидной кишки с опухолью и два участка печени с метастазами после синхронной «таргетной» резекции (собственное наблюдение)

Таблица 2 — Виды оперативных вмешательств при синхронной резекции печени

Вид операции	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Правосторонняя гемиколонэктомия	49	23
Левосторонняя гемиколонэктомия	11	5,1
Резекция сигмовидной кишки	73	34,1
Внутрибрюшная резекция прямой кишки	53	24,8
Операция Гартмана	14	6,5
Экстирпация прямой кишки	12	5,6
Задняя тазовая экзентерация	1	—
Реконструктивно-восстановительная операция	1	—

На рисунке 3 представлен случай из практики.

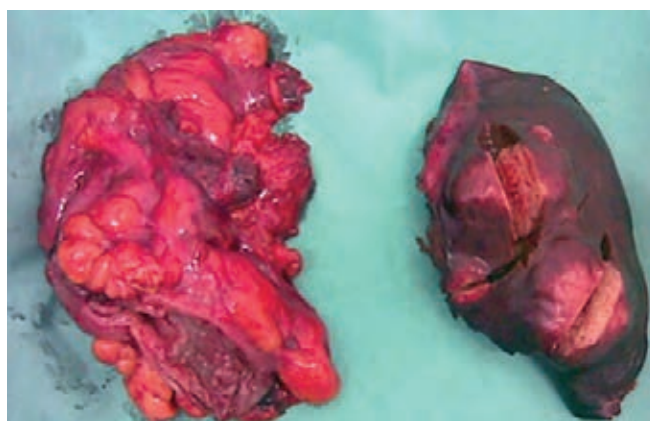


Рисунок 3 — Хирургический препарат после синхронной резекции: участок сигмовидной кишки с опухолью и 2–3-й сегменты печени с множественными метастазами

Интраоперационное переливание препаратов крови (эритроцитная масса и/или свежзамороженная плазма) произведена у 96 пациентов (44,9 %), при атипичных резекциях — у 37 (17,3 %). Следует отметить, что при синхронных операциях гемотрансфузия требовалась в связи с общим объемом кровопотери при комбинированной операции.

Послеоперационные осложнения развились у 31 (14,5 %) пациента. Кровотечение было выявлено у 12 (5,6 %), гематома в зоне резекции печени — у 13 (6,1 %), печеночная недостаточность после расширенной гемигепатэктомии — у 5 (2,3 %), гидроторакс — у 7 (3,3 %) пациентов. При синхронных резекциях печени у 120 пациентов несостоятельность анастомоза в раннем послеоперационном периоде была выявлена у 5 (4,2 %). Другие осложнения (воспаление раны, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, пневмония, мочевого свищ) встретились в 6,9 % наблюдений. Послеоперационная летальность составила 2,8 % ($n = 6$).

Лекарственная терапия в адъювантном режиме с применением капецитабина, 5-фторурацила, фторафура, оксалиплатина, лейковорина применена у 84 % пациентов согласно протоколам лечения.

Динамическое наблюдение за пациентами после хирургического этапа лечения заключалось в выполнении УЗИ органов брюшной полости и малого таза каждые 3 месяца, КТ органов брюшной полости с болюсным усилением каждые 3–4 месяца, рентгенографии органов грудной клетки каждые 6 месяцев, исследовании уровня РЭА, колоноскопии один раз в год. При диагностике метастазов в печени выполнялась метасинхронная резекция печени (рисунок 4).

Среднее время безрецидивного периода составило 9,5 месяцев. Наиболее часто прогрессирование опухолевого процесса проявлялось появлением новых метастазов в печени, легких и перитонеального карциноматоза. Одногодичная летальность в исследуемой группе пациентов составила 33,8 %, трехлетняя выживаемость — 25,9 %, пятилетняя выживаемость — 13,3 %. Медиана выживаемости составила 38 месяцев (рисунок 5).

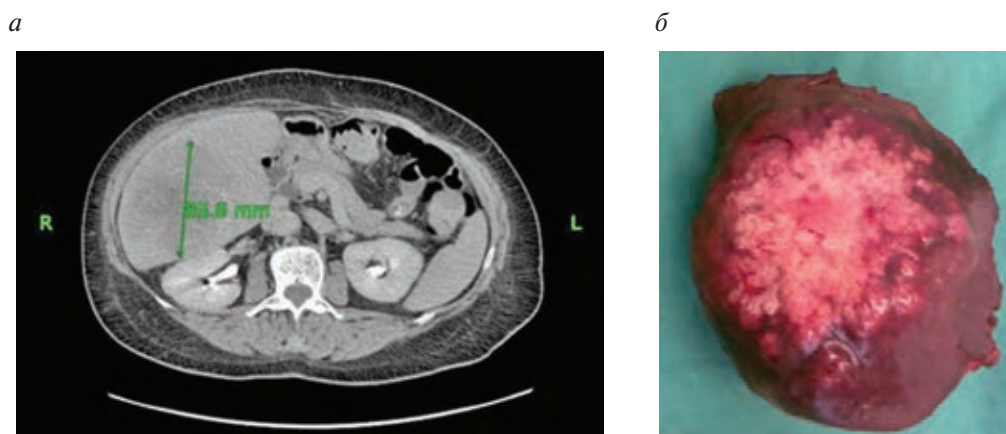


Рисунок 4 — Компьютерная томограмма, выполненная через год после первичной операции: метастаз в правую долю печени (а). Хирургический препарат: резецированная правая доля печени с метастатической опухолью (б)

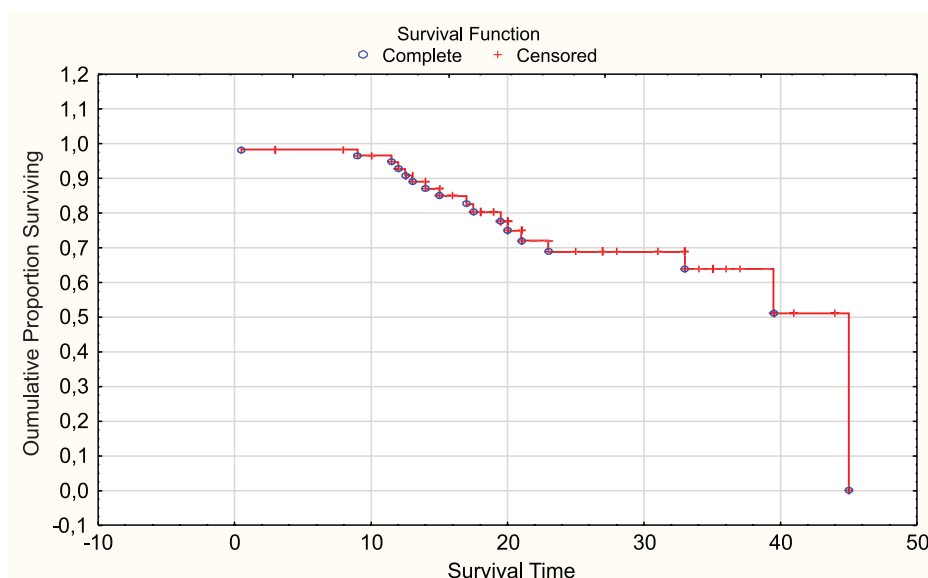


Рисунок 5 — Общая выживаемость пациентов после резекции печени по поводу метастазов колоректального рака

На протяжении длительного периода дискуссионным остается вопрос о тактике хирургического этапа лечения метастазов КРР в печени: выполнять это синхронно или метасхронно [2, 5, 7]. Наши результаты свидетельствуют в первую очередь о безопасности синхронных резекций печени с операциями по удалению первичной опухоли, даже при обширных и билобарных резекциях, что соответствует и данным К. Voudjema с соавт. [7].

Полученные результаты на первый взгляд не выглядят убедительными. Однако в исследуемой группе пациентов были выявлены факторы, негативно влияющие на прогноз: у 46,7 % пациентов было выявлено более 2 метастазов (множественные метастазы), билобарное поражение — у 55,1 %, средний максимальный размер метастатической опухоли превышал 3 см, у 66,7 % пациентов были верифицированы метастазы в регионарные лимфоузлы. К тому же рандомизация пациентов по количеству метастазов в печени, их локализации, размерам и другому не проводилась, что несомненно отражается на результатах статистического анализа безрецидивной и общей выживаемости.

С нашей точки зрения, улучшение результатов лечения, наряду с совершенствованием хирургической техники и расширением показаний к резекции печени, возможно с применением неoadъювантной химиотерапии, адъювантной химиотерапии с изменением схемы лечения с учетом

молекулярно-генетического статуса опухоли, включения в протокол таргетной и метронормной поддерживающей химиотерапии [8].

Заключение. В проведенном нами ретроспективном исследовании хирургического лечения 214 пациентов с метастазами КРП в печени оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения. Резекция печени выполнялась как синхронно с удалением первичной опухоли (68,7 % пациентов), так и метасинхронно в период 6 месяцев. Множественные метастазы в печени были резецированы у 46,7 %, билобарные — у 55,1 % пациентов соответственно. Одногодичная летальность в исследуемой группе пациентов составила 33,8 %, трехлетняя выживаемость — 25,9 %, пятилетняя выживаемость — 13,3 %. Медиана выживаемости составила 38 месяцев. Наши наблюдения позволяют заключить, что улучшение результатов комплексного лечения может быть достигнуто своевременной диагностикой (КТ/МРТ органов брюшной полости согласно протоколу), радикальным удалением метастазов печени, применением дополнительно абляционных методов (РЧА, микроволновая абляция), молекулярно-генетическим анализом определения чувствительности опухоли к химиотерапии, более широким внедрением адъювантной метронормной поддерживающей химиотерапии и клеточной иммунотерапии, проведением неoadъювантной химиотерапии.

Литература

1. Cancer Statistics — 2021/ R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer. J. Clin.* — 2021. — Vol. 71(1). — P. 7–23.
2. Current state of surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer/ R. T. Grundmann [et al.] // *World. J. Gastrointest. Surg.* — 2011. — Vol. 3(12). — P. 183–196.
3. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ Белорусского канцер-регистра за 2009–2018 гг./ А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. — Минск: Национальная библиотека Беларуси, 2019. — 422 с.
4. Sicklic, J. K. Therapeutic treatment of hepatic colorectal metastases/ J. K. Sicklic, T. M. Pawlik // *US Oncolog. Dis.* — 2007. — Vol. 65. — P. 88–91.
5. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases/ L. J. Mekenkamp [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 103(2). — P. 159–167.
6. Fong, Y. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases / Y. Fong [et al.] // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230. — P. 309–318.
7. Boudjema, K. Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: a prospective, open-label, randomized, controlled trial / K. Boudjema [et al.] // *Ann. Surg.* — 2021. — Vol. 273(1). — P. 49–57.

Results of surgical treatment of patients with metastases of colorectal cancer to the liver

Tur G. E.¹, Prokhorov A. V.¹, Baryash V. V.¹, Alekhnovich V. Yu.², Prokhorov V. A.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Health Care Institution «Minsk City Clinical Oncology Center», Minsk, Republic of Belarus

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors. About 25 % of patients at the time of diagnosis have metastases in the liver. The surgical treatment method is widely used to treat patients with colorectal cancer metastases in the liver. A retrospective analysis of the results of treatment of 214 patients who underwent surgical treatment for colorectal cancer metastases in the liver was performed. Simultaneously with the removal of the primary tumor, liver resection was performed in 68.7 %, metachronically-in 31.3 % of patients, respectively. The one-year mortality rate in the study group was 33.8 %, the three-year survival rate was 25.9 %, and the five-year survival rate was 13.3 %. The median survival rate was 38 months.

Keywords: colorectal cancer, metastases to the liver, hepatic resection.

Поступила 15.06.2021



УДК [616.72-002.77+616.711-002]-06:616.24-002:616.983

Роль инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

Федорович С. Е.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Реферат. Цель исследования заключалась в том, чтобы дать оценку роли легочных инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом. В исследовании приняли участие 172 пациента: 82 пациента со спондилоартритами и 90 пациентов с ревматоидным артритом. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц. Пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, методом иммуноферментного анализа определяли наличие в сыворотке крови антител классов G и M к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Присутствие антител класса M к *Chlamydomphila pneumoniae* проявлялось высокой лабораторной активностью по величине СОЭ, СРБ, фибриногена и низкой иммунологической активностью по величине антител к циклическому цитруллинированному пептиду и интерлейкина-10. Присутствие антител класса M к *Chlamydomphila pneumoniae* преимущественно определялось при локальных поражениях легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: спондилоартриты, ревматоидный артрит, поражения легких, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Введение. Среди возбудителей легочных инфекций микроорганизмы *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* занимают особое место вследствие своеобразия своего цикла развития. *Chlamydomphila pneumoniae* является облигатным внутриклеточным патогеном, цикл ее развития состоит из чередования функционально, морфологически и метаболически различных форм — элементарных и ретикулярных телец [1]. *Mycoplasma pneumoniae* представляет собой мембрано-ассоциированный микроорганизм, обладает выраженным полиморфизмом, способна к саморепликации [2]. В настоящее время известно, что *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* могут длительно персистировать в клетках восприимчивого организма [1, 2]. С этой способностью *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* связывают их возможное участие в формировании патологического иммунного ответа при многих, в том числе ревматических болезнях. *Legionella pneumophila* является факультативным внутриклеточным патогеном, широко распространена в природных водоемах и в системах, связанных с циркуляцией воды. В настоящее время для *Legionella pneumophila*, в отличие от *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, отсутствуют данные о способности к носительству и персистенции.

Спондилоартриты (СПА) и ревматоидный артрит (РА) относятся к системным воспалительным заболеваниям суставов и позвоночника. Системное аутоиммунное воспаление, лежащее в основе патогенеза СПА и РА, возникает в восприимчивом организме под воздействием триггерных факторов, которыми в том числе могут служить инфекции [3]. Роль *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* при ревматических болезнях продолжает являться предметом изучения в мировой науке [4, 5]. Интересным представляется анализ особенностей течения и клинических проявлений СПА и РА при обнаружении у пациентов со СПА и РА антител различных классов к вышеперечисленным инфекциям. С учетом факта, что *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* являются респираторными патогенами, необходимо уточнить их роль в развитии поражений легких как системных проявлений заболевания у пациентов со СПА и РА. Все вышеперечисленное выше явилось основанием для проведения данного исследования.



Цель работы — оценка роли легочных инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении легких у пациентов со СпА и РА.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 172 пациента со СпА и РА в возрасте от 18 до 68 лет, из них: 94 — мужчины и 78 — женщины. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц в возрасте от 23 до 70 лет — 12 мужчин и 14 женщин. Характеристика пациентов со СпА, РА и лиц контрольной группы представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов со спондилоартритами ($n = 82$) и ревматоидным артритом ($n = 90$)

Характеристика	СпА, $n = 82$	РА, $n = 90$
Соотношение мужчины: женщины	2:1	1:1,3
Возраст, лет, Ме (25 %–75 %)	43,0 (33,0–53,0)	51,5 (40,0–59,0)
Длительность болезни, лет, Ме (25 %–75 %)	10,0 (5,0–16,0)	6,0 (2,0–13,0)
Форма для СпА, n (%):		
аксиальный	14 (17,1)	—
периферический	68 (82,9)	—
Серовариант для РА, n (%):		
серопозитивный	—	80 (88,9)
серонегативный	—	10 (11,1)
Активность, n (%):		
низкая	6 (7,3)	8 (8,9)
умеренная	27 (32,9)	33 (36,7)
высокая	49 (59,8)	49 (54,4)
Стадия, n (%):		
1-я стадия	0	7 (7,8)
2-я стадия	21 (25,6)	34 (37,8)
3-я стадия	37 (45,1)	23 (25,5)
4-я стадия	24 (29,3)	26 (28,9)

Таблица 2 — Характеристика лиц контрольной группы ($n = 26$)

Характеристика	Значение
Соотношение мужчины : женщины	1 : 1,2
Возраст, лет, Ме (25 %–75 %)	44,0 (34,0–56,0)

Перед включением в исследование все пациенты и лица контрольной группы подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Среди пациентов проводили опрос и объективный их осмотр. Наличие поражений легких у пациентов со СпА и РА определяли при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Исследование проводили на компьютерном томографе Light Speed 32 pro, производства General Electric (США). Характер поражения легких описывали как поражение паренхимы легких, интерстиция, бронхиального дерева, плевры.

У пациентов и лиц контрольной группы наличие маркеров легочных инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* определяли путем проведения иммуноферментного исследования сыворотки крови пациентов на иммуноглобулины G (IgG) и иммуноглобулины M (IgM) к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили с использованием наборов реактивов SeroCP IgM, SeroCP IgG и SeroMP IgM, SeroMP IgG для качественного и полуколичественного определения специфических IgM и IgG антител к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, производства Savyon Diagnostics (Израиль). Для полуколичественного определения специфических IgM и IgG антител к *Legionella pneumophila* использовали наборы Anti-Legionella pneumophila ELISA (IgM) и Anti-Legionella pneumophila ELISA (IgG), производства Euroimmun (Германия). Содержание антител в сыворотке крови измеряли в единицах, указанных в инструкциях производителей. Согласно инструкциям производителей для интерпретации результатов использовали качественную оценку выполненных тестов.



Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. При распределении количественных признаков, отличным от нормального, результаты представляли в виде медиан и межквартильных интервалов 25 и 75 (Ме (25 %–75 %)). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна – Уитни. При сравнении двух и более групп по качественному бинарному признаку применяли построение и анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Методом ИФА в сыворотке крови пациентов со СпА и РА и лиц контрольной группы были обнаружены специфические антитела классов IgM и IgG к *Chlamydomorphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Доли обнаружения положительных антител классов IgM и IgG к *Chlamydomorphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* у пациентов со СпА, РА и лиц контрольной группы представлены на рисунках 1, 2, 3.

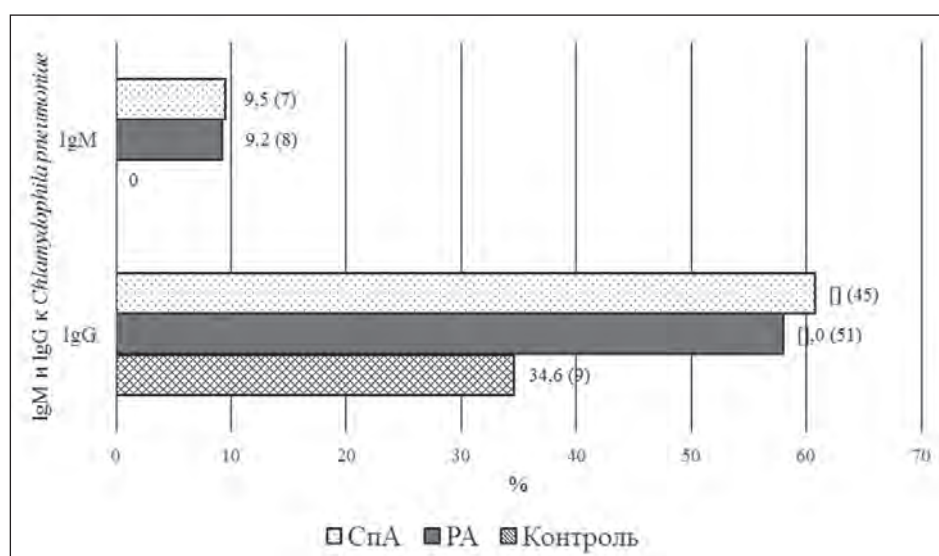


Рисунок 1 — Доли обнаружения IgM и IgG к *Chlamydomorphila pneumoniae* у пациентов со спондилоартритами ($n = 74$), ревматоидным артритом ($n = 87$) и лиц контрольной группы ($n = 26$), % (n)

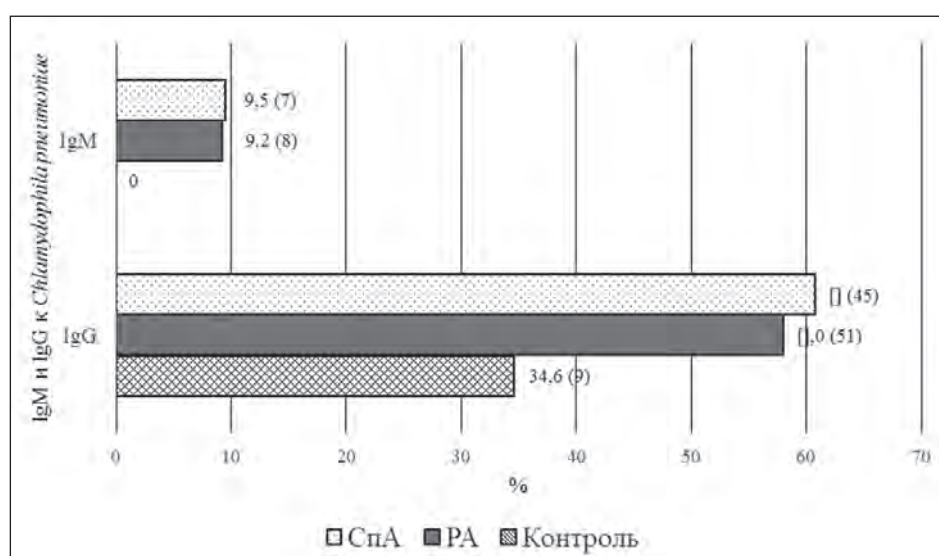


Рисунок 2 — Доли обнаружения IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов со спондилоартритами ($n = 74$), ревматоидным артритом ($n = 87$) и лиц контрольной группы ($n = 26$), % (n)

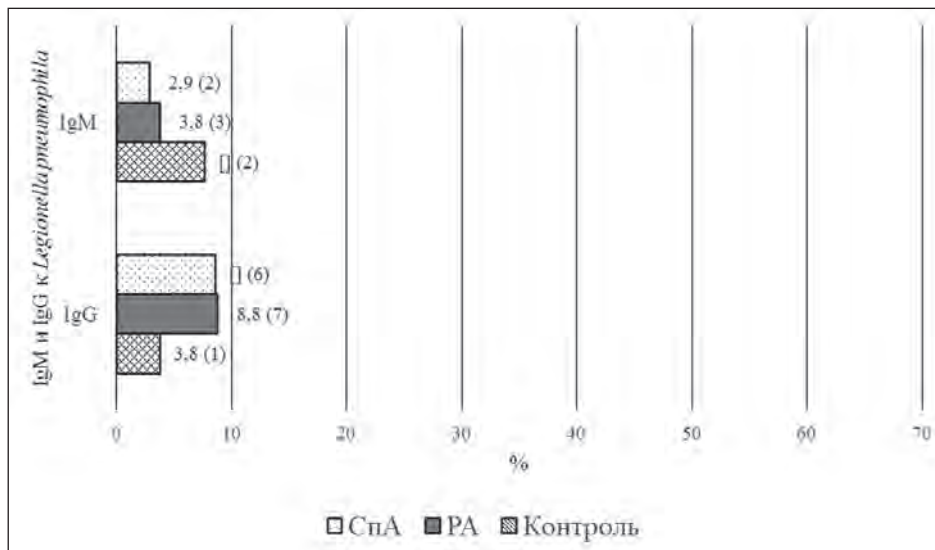


Рисунок 3 — Доли обнаружения IgM и IgG к Legionella pneumophila у пациентов со спондилоартритами (n = 70), ревматоидным артритом (n = 80) и лиц контрольной группы (n = 26), % (n)

Как следует из рисунков 1, 2, 3, в группах пациентов со SpA и РА иммунологические маркеры инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* были обнаружены чаще, чем иммунологические маркеры инфекций *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. Следует отметить также, что антитела класса IgG ко всем определяемым инфекциям были обнаружены чаще, чем антитела класса IgM. Антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* были обнаружены у 7 пациентов со SpA, 8 пациентов с РА и отсутствовали у лиц контрольной группы. Антитела класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены у одного пациента со SpA, у одного пациента с РА и также отсутствовали у лиц контрольной группы. Антитела класса IgM к *Legionella pneumophila* были обнаружены у двух лиц контрольной группы и у 5 пациентов со SpA и РА.

При проведении множественных сравнений в группах пациентов со SpA, РА и контрольной группы были выявлены различия по доле обнаружения антител класса IgG к *Mycoplasma pneumoniae*. У пациентов со SpA антитела IgG к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены значительно чаще, чем у пациентов с РА и лиц контрольной группы: $\chi^2 = 15,57; p < 0,001$; χ^2 с поправкой Йетса равен 8,59; $p = 0,003$; $F = 6,28; p = 0,006$. Различий по доле обнаружения антител классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, а также по доле обнаружения антител IgM к *Mycoplasma pneumoniae* при сравнении групп пациентов со SpA, РА и лиц контрольной группы выявлено не было.

Наличие у пациентов со SpA и РА маркеров перенесенной инфекции антител класса IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* проявлялось некоторыми особенностями суставного синдрома и респираторными жалобами. У пациентов с РА при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно чаще отмечалось вовлечение в воспалительный процесс 5-го пальца стоп: $F = 4,36; p = 0,032$. Пациентов с РА при наличии IgG к *Mycoplasma pneumoniae* значительно реже беспокоило поражение суставов нижних конечностей: $\chi^2 = 12,28; p < 0,001$. Пациентов с РА при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно реже беспокоила боль в горле либо осиплость голоса: $F = 4,86; p = 0,031$.

Пациентов со SpA при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно реже беспокоил кашель: $\chi^2 = 4,65; p = 0,031$. Так же, как и пациентов с РА, пациентов со SpA при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно реже беспокоила боль в горле либо осиплость голоса: $F = 6,56; p = 0,021$. При наличии IgG к *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов со SpA чаще поражались пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей: $\chi^2 = 5,13; p = 0,024$. При наличии IgG к *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов со SpA чаще встречались респираторные жалобы: $\chi^2 = 5,29; p = 0,021$.

Обнаружение у пациентов со SpA и РА маркеров перенесенной инфекции IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* не сопровождалось изменениями лабораторной и иммунологической активности болезни.

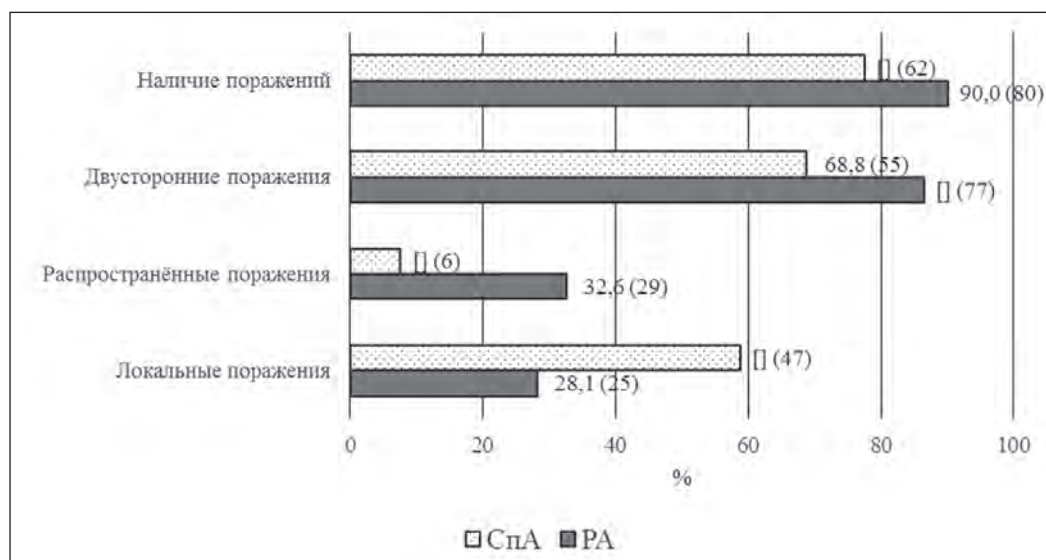


Рисунок 4 — Распространённость поражений легких у пациентов со спондилоартритами (n = 80) и ревматоидным артритом (n = 89), % (n)

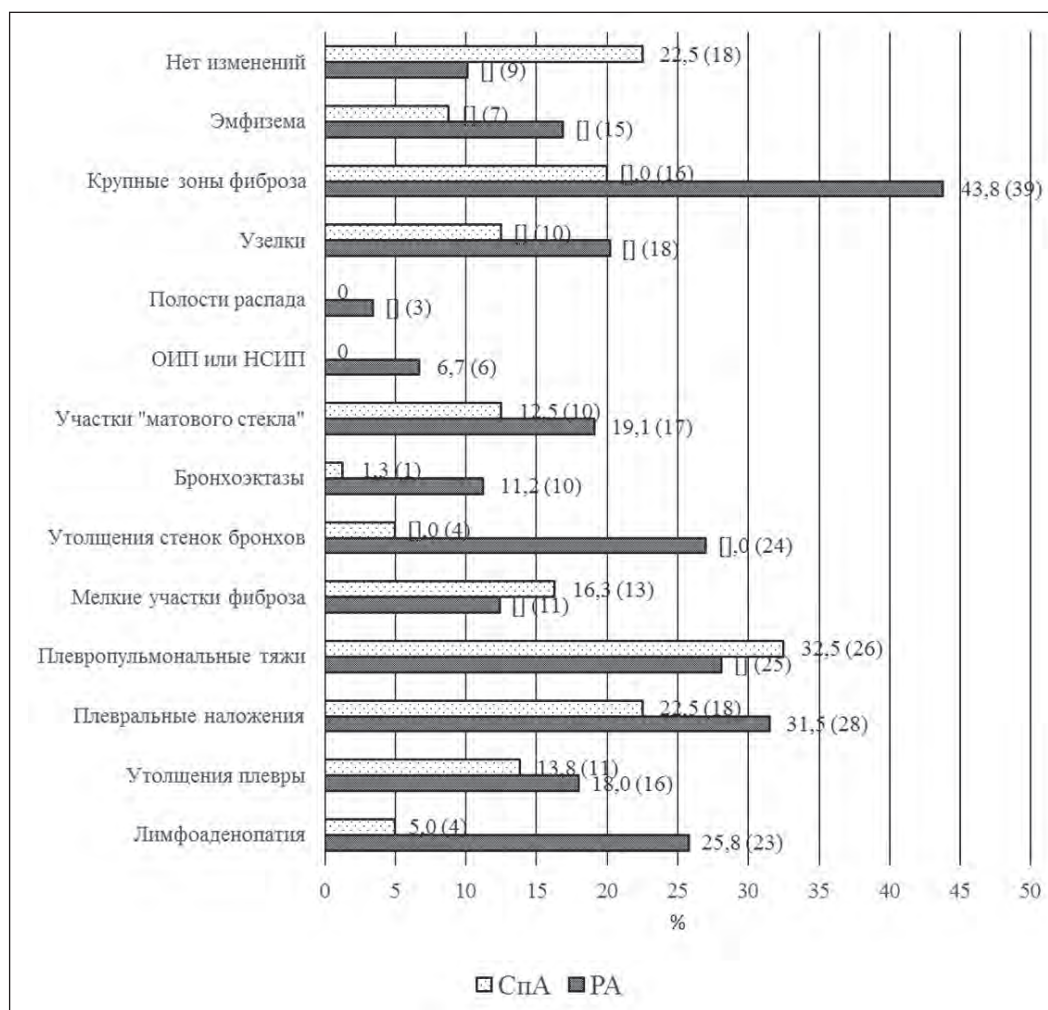


Рисунок 5 — Характер поражений легких у пациентов со спондилоартритами (n = 80) и ревматоидным артритом (n = 89), % (n)

Маркеры острой фазы инфекции антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживались реже, чем антитела класса IgG к данным инфекциям. У пациентов со СпА и РА наличие антител IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* чаще сопровождалось субфебрильной температурой тела: $\chi^2 = 3,92$; $p = 0,048$. Особенностей суставного синдрома, респираторных жалоб при наличии IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* выявлено не было. Однако наличие IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* у пациентов со СпА и РА сопровождалось высокой лабораторной активностью болезни. Так, у пациентов со СпА, РА и наличием антител IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* были отмечены значимо более высокие значения СОЭ (46,0 (33,0–68,0) к 29,0 (14,0–54,0); $U = 672,0$; $p = 0,021$), СРБ (65,4 (7,8–90,0) к 17,1 (6,1–41,1); $U = 650,0$; $p = 0,020$), фибриногена (5,0 (4,4–6,6) к 3,6 (3,3–5,0); $U = 232,0$; $p = 0,011$). Необходимо отметить, что наличие у пациентов со СпА и РА IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* сопровождалось более низкой иммунологической активностью болезни. Так, у пациентов с РА был отмечен значимо более низкий уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП): 4,1 (0,5–100,0) к 131,8 (20,5–200,0); $U = 184,5$; $p = 0,007$. У пациентов со СпА и РА отмечен также значимо более низкий уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10): 5,0 (4,0–6,0) к 10,2 (5,6–13,9); $U = 87,5$; $p = 0,038$. Интересным представляется и тот факт, что у пациентов с РА антитела IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще обнаруживались при серонегативном варианте РА ($F = 5,86$; $p = 0,046$) и значимо реже при серопозитивном варианте РА при одновременном наличии у пациентов ревматоидного фактора и АЦЦП ($F = 9,21$; $p = 0,006$). Антитела класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены только у двух пациентов со СпА и РА, поэтому провести сравнительный анализ особенностей, связанных с их наличием у пациентов, не представлялось возможным.

По данным МСКТ, поражения легких были обнаружены у 90,0 % пациентов с РА и 77,5 % пациентов со СпА. Распространенность и характер поражения легких у пациентов со СпА и РА представлены на рисунках 4, 5.

Как следует из рисунков 4, 5, у пациентов со СпА и РА были обнаружены различные варианты поражений легких, такие как эмфизема легких, мелкие фиброзные изменения и крупные зоны фиброза, поражения бронхиального дерева в виде утолщения стенок бронхов и бронхоэктазов, поражения паренхимы легких в виде узелков, плотностей по типу «матовое стекло», различные варианты поражений плевры. Только у пациентов с РА были обнаружены полости распада в легких, изменения, свойственные обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии (ОИП или НСИП). Исходя из приведенных данных, у пациентов с РА чаще встречались распространенные варианты поражений легких, в то время как у пациентов со СпА чаще были обнаружены локальные варианты поражений легких.

Анализ обнаружения антител классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* при различных вариантах поражений легких у пациентов со СпА и РА продемонстрировал, что ни один из вариантов поражений легких не ассоциируется с наличием у пациентов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Установлено, что IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще выявляются при локальном характере поражения легких у пациентов со СпА и РА: $F = 5,01$; $p = 0,025$.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

- Доля обнаружения антител классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, оказалась сравнима у пациентов со спондилоартритами, ревматоидным артритом и у лиц контрольной группы. Различия коснулись только обнаружения антител класса IgG к *Mycoplasma pneumoniae*, у пациентов со спондилоартритами они были обнаружены чаще.

- Наличие у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом антител классов IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* проявлялось некоторыми особенностями суставного синдрома и респираторными жалобами, а именно: более частым поражением суставов кистей у пациентов со спондилоартритами и более редким поражением суставов нижних конечностей у пациентов с ревматоидным артритом. Пациентов со спондилоартритами и с ревматоидным артритом при наличии данных антител значимо реже беспокоила боль в горле либо осиплость голоса.

- Наличие у пациентов со спондилоартритами и с ревматоидным артритом антител классов IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* проявлялось более высокой лабораторной активностью болезни по уровню СОЭ, СРБ, фибриногена и более низкой иммунологической активностью по уровню АЦЦП и интерлейкина-10. У пациентов с ревматоидным артритом антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще обнаруживались при серонегативном варианте ревматоидного артрита и значимо реже — при серопозитивном варианте ревматоидного артрита при одновременном наличии у пациентов ревматоидного фактора и АЦЦП.

Антитела классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* не ассоциировались ни с одним из вариантов поражений легких у пациентов со спондилоартритами и с ревматоидным артритом. Антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще были обнаружены при локальном характере поражений легких у данной категории пациентов.

Литература

1. Bailey, L. Infection biology of *Chlamydia pneumoniae* / L. Bailey. — Umea: Umea University, 2008. — 80 p.
2. Аверьянов, А. В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей / А. В. Аверьянов // Лечебное дело. — 2009. — № 4. — С. 52–62.
3. Насонов, Е. Л. Ревматология: национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 737 с.
4. *Chlamydia* and chronic arthritis / J. D. Carter [et al.] // Annals of Medicine. — 2012. — Vol. 44, № 8. — P. 784–792.
5. Relationship between rheumatoid arthritis and *Mycoplasma pneumoniae*: a case-control study / A. S. Ramirez [et al.] // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44, № 7. — P. 912–914.

The role of *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* in patients with spondyloarthrites and rheumatoid arthritis in combination with lung involvement

Fedorovich S. E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The objective of the study was to assess the role of lung infection agents *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* in patients with spondyloarthrites and rheumatoid arthritis in combination with lung involvement. The research included 172 patients: 82 patients with spondyloarthrites and 90 patients with rheumatoid arthritis. The control group consisted of 26 almost healthy men and women. The multispiral computer tomography of thorax was performed. The presence of *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* IgG and IgM antibodies in blood was determined by enzyme immunoassay. The presence of *Chlamydomphila pneumoniae* IgM antibodies was accompanied by high laboratory activity calculated by ESR, CRP and fibrinogen levels, low immunological activity calculated by anticitrullinated protein antibodies and interleukin-10 levels. The *Chlamydomphila pneumoniae* IgM antibodies were found in patients with spondyloarthrites and rheumatoid arthritis mainly in combination with local lung involvement.

Keywords: spondyloarthrites, rheumatoid arthritis, lung involvement, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Поступила 11.07.2021

УДК 616.127-005.8:616.61-005.4-06

Роль системного воспаления в перекрестном повреждении органов у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек

Бранковская Е. Ю.¹, Митьковская Н. П.^{1,2}

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Одной из категорий пациентов с высоким риском развития острого повреждения почек являются лица с острым инфарктом миокарда (ИМ). Двухсторонняя связь между сердцем и почками, в норме направленная на поддержание гомеостаза, оказывает существенное влияние на характер течения патологических процессов в органах при их повреждении. Поэтому все большую актуальность приобретает изучение сложных механизмов перекрестного взаимодействия между почками и сердцем при их повреждении, что станет основой для внедрения новых диагностических и терапевтических подходов. Одним из таких механизмов является активация воспалительных реакций. В статье представлены результаты исследования показателей воспалительной активности у пациентов с крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, воспаление, взаимодействие сердце-почки, цитокины, С-реактивный белок.

Введение. Острое повреждение почек (ОПП) является достаточно распространенным диагнозом среди госпитализированных пациентов. Метаанализ, включавший 3 585 911 пациентов с ОПП, верифицированном на основании критериев KDIGO, показал, что у каждого пятого взрослого, госпитализированного во всем мире (21,6 %), развивалось ОПП [1]. Это приводило к существенному росту летальности, частоты развития терминальной стадии хронической болезни почек, сердечно-сосудистых осложнений, а также увеличению длительности госпитализации [2].

Одной из категорий пациентов с высоким риском развития ОПП являются лица с острым инфарктом миокарда. Недаром в научной сфере и ежедневной клинической практике все большее распространение приобретает понятие «кардиоренальный синдром 1-го типа», или «острый кардиоренальный синдром», представляющее собой один из вариантов межорганного взаимодействия, при котором острое ухудшение функции сердца приводит к развитию острой почечной дисфункции. Гипоксия и некроз кардиомиоцитов обуславливает снижение сократительной способности миокарда. Это приводит к падению сердечного выброса, что в свою очередь становится причиной недостаточной миокардиальной и почечной перфузии. Однако в настоящий момент установлено, что патофизиология кардиоренального повреждения выходит далеко за рамки гемодинамических изменений. Происходит активация ренин–ангиотензин–альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой систем (СНС), усиление окислительного стресса, инициация каскада воспалительных реакций. Эти механизмы, изначально имеющие компенсаторный характер, при чрезмерной их активности приводят к перекрестному повреждению сердца и почек. В связи с этим очевидной является актуальность тщательного и поэтапного выяснения сложной патофизиологии взаимодействия сердца и почек, что может быть ключом к открытию новых терапевтических и профилактических подходов, потенциально улучшающих как краткосрочные, так и долгосрочные результаты лечения данной категории пациентов.

Согласно данным, полученным в результате проведения клинических и экспериментальных исследований, установлено, что воспаление играет важную роль в патогенезе как сердечно-сосудистых, так и почечных заболеваний. Продолжается изучение биологических источников, обуславливающих выделение и циркуляцию медиаторов воспаления в крови при остром кардиоренальном синдроме.



Имеются данные, что активация РААС и СНС способствует воспалительным реакциям в сердце и почках при их остром повреждении. В исследованиях на животных и *in vitro* было выявлено, что ангиотензин II повышает экспрессию фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в кардиомиоцитах за счет повышенной активации ядерного фактора каппа- β и белка-активатора 1. Аналогичная тенденция была установлена и в отношении ренальных клеток. При воздействии ангиотензина II *in vivo* отмечалась повышенная экспрессия ФНО- α и ИЛ-6 в почечных кортикальных и канальцевых клетках у крыс. Также была установлена повышенная продукция ИЛ-6 в культивируемых мезангиальных клетках почек, обработанных ангиотензином II. В то же время исследования на животных с применением медикаментозной бета-адренергической стимуляции *in vivo* выявили повышенную экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-6 и ИЛ-1 β) в клетках миокарда и сердечных кровеносных сосудах, что доказывает роль СНС в воспалительной активации [3]. Кроме того, имеются данные, что кроме нейрогуморального дисбаланса в инициации воспаления также существенная роль принадлежит венозному застою и перегрузке объемом [4].

Изначально воспаление представляет собой защитный физиологический ответ организма на повреждение. Однако, как это ни парадоксально, эти же защитные процессы могут способствовать дальнейшему повреждению клеток и тканей, если их вовремя не остановить. Таким образом, если при подавлении естественных контролирующих механизмов ослабления воспаления не происходит, запускается порочный круг, в котором повреждение сердца и почек инициирует каскады воспалительных реакций, а они в свою очередь участвуют в дальнейшем прогрессировании межорганного кардиоренального поражения.

В то же время роль различных медиаторов воспаления при ОПП в контексте крупноочагового ИМ недостаточно изучена и требует дальнейших исследований.

Цель работы — изучение показателей воспалительной активности у пациентов с крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

Материалы и методы. В данном исследовании приняли участие 173 пациента.

У всех пациентов имел место острый крупноочаговый ИМ, течение которого осложнилось гемодинамическими нарушениями (развитием острой левожелудочковой недостаточности и/или гипотензии). Возраст исследуемых пациентов был в диапазоне от 31 до 75 лет. Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы, на основании функционального состояния почек при поступлении в больницу. Основная группа состояла из 111 пациентов, у которых на фоне крупноочагового ИМ развилось острое ишемическое повреждение почек. Группа сравнения состояла из 62 человек с крупноочаговым ИМ без нарушений почечной функции. Наличие острого ишемического повреждения почек устанавливалось при условии повышения уровня креатинина у пациентов с острым ИМ в первом анализе крови при госпитализации в стационар до $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем на амбулаторном этапе, при отсутствии хронической болезни почек (ХБП) и заболеваний мочевыделительной системы в анамнезе; и/или при повышении уровня NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) в моче. Пациенты, у которых не было предшествующих сведений о функциональном состоянии почек на амбулаторном этапе, что исключало возможность сопоставления с данными при поступлении в стационар для установления острого ишемического поражения почек, были исключены из исследования.

При поступлении в стационар строго до проведения коронароангиографии набиралась кровь для определения уровня креатинина и моча для измерения уровня NGAL. Благодаря этому было возможно дифференцировать острое повреждение почек ишемического генеза от контраст-индуцированной нефропатии.

В работе применялись клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Statistica 10.0, Excel. Критерий t-Стьюдента применялся, если сравнение двух исследуемых групп по количественному признаку проводилось в условиях нормального распределения признака, в противном случае использовался критерий Манна – Уитни. С помощью корреляционного анализа осуществлялось определение взаимосвязи двух признаков (методы Пирсона и Спирмена — в зависимости от нормальности распределения). При вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$) различия в группах считали значимыми.

Результаты и их обсуждение. Межгрупповой анализ распространенности традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, а именно курения, артериальной гипертензии (АГ), семейного анамнеза ранней ишемической болезни сердца (ИБС), измерение индекса массы тела

(ИМТ) не установил статистически значимых различий между исследуемыми группами. Возрастной и половой состав группы пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек и группы с ИМ и сохранной функцией почек также был сопоставим. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика исследуемых групп

Показатель*	Пациенты с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ($n = 111$)	Пациенты с ИМ и нормальной функцией почек ($n = 62$)
Возраст, лет, $M \pm m$	60,7 \pm 0,87	60,0 \pm 1,16
Мужской пол, % (n)	71,7 (83)	77,4 (48)
Курение, % (n)	27,9 (31)	25,8 (16)
АГ, % (n)	93,7 (103)	95,2 (59)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	18,9 (21)	17,7 (11)
ИМТ, кг/м ² (25 %;75 %)	27,5 (25,3–29,7)	27,8 (25,2–30,9)

* Достоверных различий не установлено.

Далее в нашем исследовании были изучены показатели воспалительной активности у пациентов исследуемых групп.

Недавно было признано, что С-реактивный белок (СРБ) является не только фактором риска, но и активно участвующим в патогенезе и прогрессировании острого почечного повреждения агентом, усугубляющим местное воспаление, ослабляющим пролиферацию поврежденных эпителиальных клеток канальцев и стимулирующим процессы фиброобразования в поврежденной почечной ткани. Так, R. Shacham с соавт. в результате проспективного исследования данных 562 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших первичное ЧКВ, установили, что среди пациентов, у которых уровень высокочувствительного СРБ был более 9 мг/л при поступлении в больницу, был более высокий удельный вес лиц с ОПП (17 % против 6 %) и 30-дневная летальность (11 % против 1 %) в сравнении с пациентами с уровнем высокочувствительного СРБ ниже этого предела. В настоящее время в клиническую практику постепенно внедряется применение высокочувствительного СРБ для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, хотя ранее использовались только стандартные анализы СРБ для мониторинга инфекций и других воспалительных состояний.

В результате проведенного нами исследования были выявлены статистически значимо более высокие значения высокочувствительного СРБ, набранного при поступлении в стационар у пациентов с крупноочаговым ИМ, осложненным острым ишемическим повреждением почек, по сравнению с пациентами с ИМ без почечного повреждения — 10,99 (5,28–19,83) мг/л против 5,42 (3,43–12,64) мг/л соответственно; $p < 0,001$ (рисунок 1).

У пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи умеренной силы между развитием неблагоприятных исходов заболевания (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение 12 месяцев и уровнем высокочувствительного СРБ ($r = -0,51$; $p < 0,05$).

Согласно данным проведенных клинических исследований установлено, что почки играют важную роль в цитокиновом гомеостазе. Эпителиальные клетки почечных канальцев вносят значимый вклад в воспалительную реакцию при остром ишемическом повреждении почек, продуцируя провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , трансформирующий фактор роста и др.) и хемокины [6]. В то же время происходит высвобождение цитокинов кардиомиоцитами в ответ на гемодинамический стресс. Последствия повышения системных концентраций цитокинов для отдаленных органов продолжают находиться в центре исследовательских интересов. Установлено, что ФНО является непосредственным участником миокардиального повреждения после ОПП, поскольку введение ФНО- α блокирующего антитела значительно снижало апоптоз кардиомиоцитов. Имеются данные, что высокие уровни цитокинов приводят к эндотелиальной дисфункции и апоптозу эндотелиальных клеток в сердце и почках, усугубляя повреждение и нарушая процессы регенерации [7].

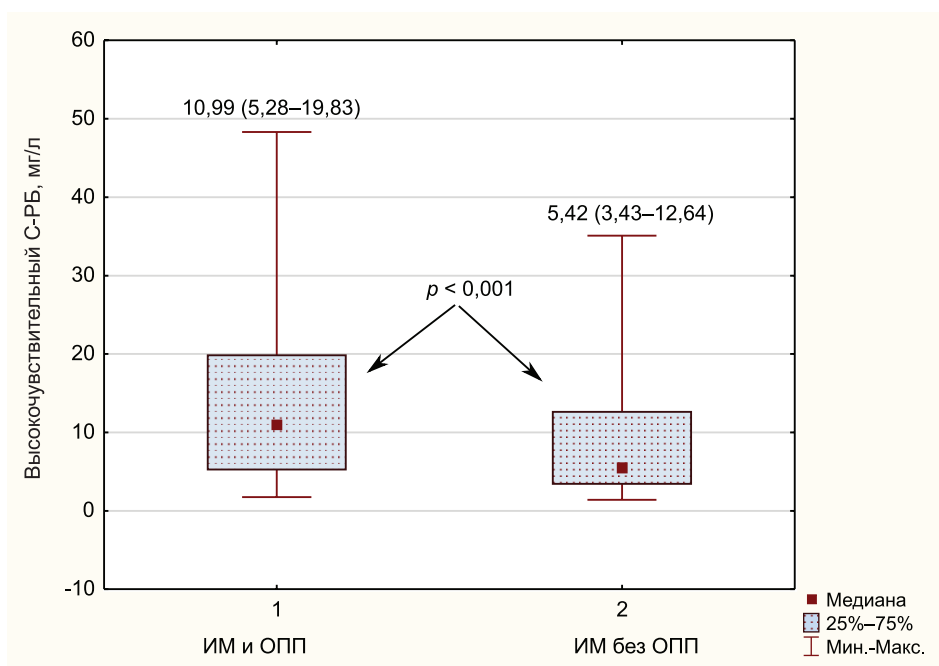


Рисунок 1 — Значения высокочувствительного СРБ у пациентов с острым ИМ в зависимости от функционального состояния почек

По результатам нашего исследования у пациентов с крупноочаговым ИМ, осложненным острым ишемическим повреждением почек, по сравнению с пациентами с ИМ без почечного повреждения, были установлены статистически значимо более высокие значения провоспалительных цитокинов — ФНО- α и ИЛ-6 (рисунки 2, 3).

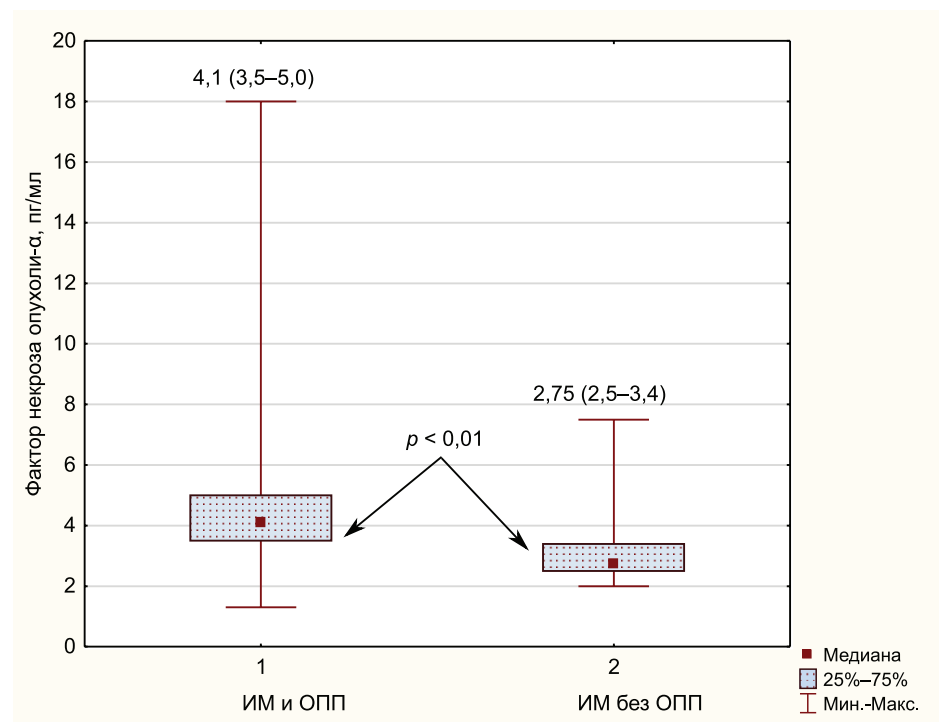


Рисунок 2 — Значения фактора некроза опухоли- α у пациентов с острым ИМ в зависимости от функционального состояния почек

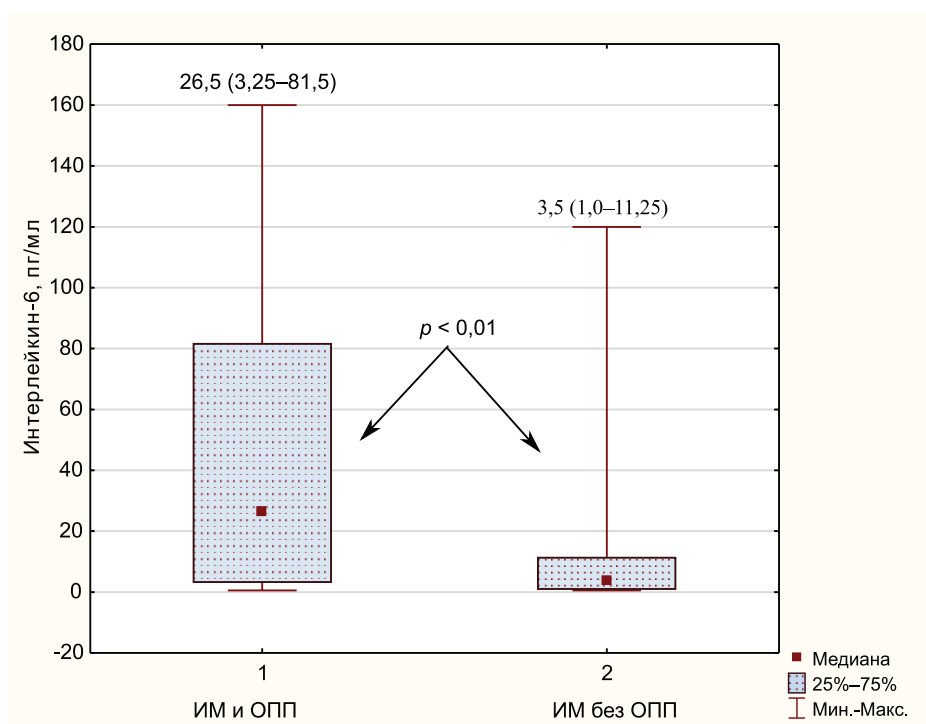


Рисунок 3 — Значения фактора некроза у пациентов с острым ИМ в зависимости от функционального состояния почек

В настоящем исследовании для развития неблагоприятных исходов заболевания в течение 12 месяцев после госпитализации у пациентов с острым крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек выявлено наличие сильной положительной корреляционной взаимосвязи со значениями ФНО- α и ИЛ-6 в первые сутки ($r = 0,52$; $p < 0,05$ и $r = 0,59$; $p < 0,05$ соответственно).

Заключение. В проведенном исследовании выявлены более высокие значения маркеров воспалительной активности (СРБ, ФНО- α и ИЛ-6) у пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек в сравнении с группой лиц с ИМ и нормальной функцией почек. Повышенные концентрации описанных выше молекул у пациентов с ИМ и ишемическим повреждением почек ассоциировались с развитием неблагоприятных исходов. Таким образом, на основании полученных в исследовании данных можно предположить, что у пациентов с крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 являются не только маркерами воспалительной активности, но и непосредственными участниками процесса повреждения органов.

Литература

1. Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis / P. Susantitaphong [et al.] // Clin. J. Am Soc. Nephrol. — 2013. — Vol. 8. — P. 1482–1493.
2. Legrand, M. Cardiovascular consequences of acute kidney injury / M. Legrand, P. Rossignol // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 382, № 23. — P. 2238–2244.
3. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney / M. Ruiz-Ortega [et al.] // J. Kidney Int. Suppl. — 2002. — Vol. 82. — P. 12–22.
4. Persistent congestion, renal dysfunction and inflammatory cytokines in acute heart failure: a prognosis study / N. R. Pugliese [et al.] // J. of Cardiovascular Medicine. — 2020. — Vol. 21, № 7. — P. 494–502. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000974.
5. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Acute Kidney Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Prospective Observational Study / N. Cosentino [et al.] // J. of clinical medicine. — 2019. — Vol. 8, № 12. — P. 2192. DOI:10.3390/jcm8122192.
6. Acute Kidney Injury and Extrarenal Organ Dysfunction: New Concepts and Experimental Evidence / C. Steven [et al.] // Anesthesiology. — 2012. — Vol. 116. — P. 1139–1148.

7. Acute renal failure: determinants and characteristics of the injury-induced hyperinflammatory response / R. A. Zager [et al.] // *Am J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2006. — Vol. 291, № 3. — P. 546–556. DOI: 10.1152/ajprenal.00072.2006.

The role of systemic inflammation in cross organ damage in patients with st-segment elevation myocardial infarction and acute ischemic kidney injury

Brankouskaya E. Y.¹, Mitkovskaya N. P.^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Center of «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus*

Patients with acute myocardial infarction are at high risk of developing acute kidney injury. A two-way connection between heart and kidneys normally supports homeostasis. However, when injury is present this connection significantly affects the course of pathological processes in organs. Therefore, the complex mechanisms of interaction between the kidneys and the heart requires more focus attention and in-depth research. These will help identify new diagnostic and therapeutic approaches. Activation of inflammatory reactions is one of these mechanisms. The article presents the results of analysis of inflammatory activity indicators in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and acute ischemic kidney injury.

Keywords: myocardial infarction, acute kidney injury, inflammation, heart-kidney interaction, cytokines, C-reactive protein.

Поступила 24.06.2021

УДК 616.12-009.72-08:614.875

Ультрафиолетовая модификация крови в комплексной терапии пациентов с нестабильной стенокардией

Ласкина О. В.¹, Митьковская Н. П.^{1,2}, Залеская Г. А.³, Байков Е. А.¹

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*³Государственное научное учреждение «Институт физики имени Б. И. Степанова
Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Изучена эффективность применения в комплексной терапии пациентов с нестабильной стенокардией (НС) ультрафиолетовой модификации крови (УФМК). Выполненные исследования позволили установить, что УФМК оказывает положительное влияние на кислородный обмен в организме, приводит к уменьшению показателей перекисного окисления липидов, оказывают положительное влияние на систему гемостаза, удлиняет показатели активированного частичного тромбопластинового времени, увеличивает тромбиновое время, что снижает риск тромбообразования в группе пациентов с НС. Также после включения УФМК в комплексную терапию пациентов с НС отмечено улучшение функциональных показателей левого желудочка. УФМК инициирует фотомодификацию крови вследствие изменения функцио-



нальных свойств гемоглобина. Методы фотогемотерапии могут быть рекомендованы для широкого применения у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ультрафиолетовая модификация крови.

Введение. Нестабильная стенокардия — это период обострения ишемической болезни сердца (ИБС), характеризующийся разнообразием патофизиологических механизмов, появлением или изменением клинических характеристик приступов стенокардии, развитием острого повреждения миокарда или инфаркта миокарда и других осложнений, связанных с ишемией миокарда, в том числе внезапной сердечной смерти. В настоящий момент известно, что к ишемии миокарда приводят различные механизмы патогенеза, которые могут отличаться у разных пациентов с ИБС, высока вероятность сочетания нескольких патофизиологических факторов у одного пациента. В основе лечения ИБС должно лежать спасение миокарда, что обуславливает необходимость использования всех доступных и рекомендованных методов реваскуляризации, медикаментозной и немедикаментозной терапии для уменьшения последствий ишемии миокарда, предотвращения развития фатальных осложнений и улучшения качества жизни пациента [1].

Современные технологии, включающие медикаментозные и хирургические методы лечения, способны оказать положительное влияние на течение ИБС в период ее обострения. Несмотря на это, сохраняется вероятность развития осложнений течения ИБС, неблагоприятного исхода и рецидива заболевания. На сегодняшний день остаются до конца неясными вопросы тактики ведения и проводимой медикаментозной терапии у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла и у пациентов при невозможности применения реваскуляризирующих технологий. Перечисленное выше заставляет применять новые методы лечения, оказывающие влияние на клиническое состояние пациента, центральную гемодинамику, процессы микроциркуляции и снабжения тканей кислородом. Все больше внимания уделяется таким физиотерапевтическим способам воздействия, которые приводят к улучшению микроциркуляции, позволяют корректировать сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, снижают агрегацию эритроцитов, улучшают плазменный гемостаз и могут влиять на структурно-функциональное состояние эндотелия у пациентов с ИБС.

К одному из физиотерапевтических методов, положительно зарекомендовавших себя для лечения различных форм ИБС, относится такой метод фотогемотерапии, как ультрафиолетовая модификация крови, заключается в экстракорпоральном воздействии на кровь квантами оптического излучения ультрафиолетовой (УФ) части спектра (гемокоррекция). Биологическое действие УФ-излучения обуславливается способностью молекул веществ, входящих в состав клеток живых организмов, поглощать кванты излучения и вовлекаться в фотохимические реакции, которые изменяют их строение и функции. Механизмы действия фотомодифицируемой крови на пациента сложны и многообразны и до сих пор до конца не изучены. Существует теория, согласно которой под влиянием УФ-лучей образуются сульфгидрильные группы с дальнейшей активацией окислительных процессов и активированием ферментных систем организма и приводящей к улучшению метаболизма клетки. По мнению некоторых исследователей, УФ-излучение приводит к образованию свободных радикалов, которые принимают участие в переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий; свободнорадикальное окисление липидов играет ведущую роль во многих эффектах УФ-излучения [2, 3, 4]. Также считается, что на первом этапе фототерапевтический эффект объясняется появлением в крови синглетного кислорода. На втором этапе после УФ-воздействия активизируется функция клеток крови и выделяется большое количество неспецифических факторов иммунитета.

Непосредственным фотоэлектрическим эффектом УФ-излучения считается синтез важных макромолекул клетки — дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), рибонуклеиновой кислоты (РНК) и белков. Изменяя длину волны источника излучения, можно добиться селективного воздействия на определенную ткань, клетки, внутриклеточные структуры.

По данным литературы отмечено, что УФМК приводит к дезагрегирующему эффекту, стимулирует эритропоэз, повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу, изменяет их поверхностное натяжение, что приводит к улучшению реологических свойств крови, изменению электрического заряда на мембране, снижению вязкости крови, уменьшению адгезии и агрегации форменных элементов крови. УФ-излучение увеличивает кислородную емкость крови и коэффициент утилизации кислорода тканями. Предполагается, что возрастание фибринолитической активности под воздействием УФ-излучения связано с выбросом естественных сосудистых и тканевых активаторов фибринолиза, увеличением антитромбиновой активности и снижением фибриногена. Получены данные, что в тера-

пептической дозе УФ-излучение не вызывает гибели клеток крови, но изменяет их структурно-функциональные свойства. Также широко известно моделирующее влияние УФ-излучения на измененный иммунный статус, фагоцитирующую активность нейтрофилов, регулирующий эффект на иммунный ответ [5, 6, 7].

На сегодняшний день можно говорить о том, что УФМК способствует восстановлению исходно сниженных клеточных характеристик до субнормальных и даже нормальных значений, не нарушая основных процессов жизнедеятельности клеток крови пациентов и может применяться у пациентов с НС.

Цель работы — изучение эффективности включения в комплексную терапию пациентов с нестабильной стенокардией ультрафиолетовой модификации крови.

Материалы и методы. В исследование включены 65 пациентов с НС. Критериями включения являлось наличие у пациентов клиники нестабильной стенокардии. Критериями исключения были недостаточность кровообращения II Б и III стадии по Василенко — Стражеско, онкологические заболевания, ревматологические заболевания. У всех пациентов отмечено наличие фоновой патологии — артериальной гипертензии. Основную группу составили 35 пациентов с диагнозом «ИБС: прогрессирующая стенокардия» и «ИБС: впервые возникшая стенокардия» в возрасте $59,38 \pm 2,36$ лет; 54,6 % пациентов составляли мужчины, 45,4 % — женщины. В группу сравнения вошли 30 пациентов с диагнозом «ИБС: прогрессирующая стенокардия» и «ИБС: впервые возникшая стенокардия», в возрасте $60,12 \pm 2,60$ лет; 55,8 % пациентов составляли мужчины, 44,2 % — женщины. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, фоновой патологии. Пациенты основной группы и группы сравнения получали медикаментозную терапию, включающую в себя назначение антиагрегантов (аспирин, клопидогрел), антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, статинов, нитратов короткого и пролонгированного действия. В комплексную терапию основной группы была включена УФМК, для экстракорпорального облучения крови применялось низкоинтенсивное УФ-излучение $\lambda = 254$ нм. Осуществлялось проточное облучение крови в аппарате «Надежда» с ртутной лампой в качестве источника излучения через одноразовую кювету. Курс лечения составил 5 процедур длительностью 40 мин, начало УФМК через 48 ч после поступления пациентов в стационар, ежедневно по одной процедуре в течение 5 дней.

Была изучена клиническая картина заболевания путем ежедневного опроса, оценивалась активность свертывающей системы крови по показателям общего анализа крови и коагулограммы, анализировался характер изменения соотношения уровней липопротеинов в плазме крови по данным липидограммы, оценивались показатели перекисного окисления липидов (малоновый альдегид). Спектрофотометрическим блоком прибора ABL-800 (Radiometer, Дания) изучена степень насыщения венозной крови кислородом (S_vO_2), содержание оксигемоглобина $F_v(HbO_2)$. На газоанализаторе ABL-800 измерялись парциальные давления кислорода (p_vO_2) и $CO_2(p_vO_2)$ в венозной крови. Также изучалась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в двенадцати отведениях, показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) до и после проведения курсов УФМК. Забор образцов крови производился до курса УФМК на вторые сутки пребывания пациентов в стационаре и после окончания курса на восьмые сутки пребывания в стационаре.

В расчетах использованы параметрические методы статистики. При сравнительном анализе для показателей с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента. Анализ результатов исследования проводили на программы Statistica 10.0. Корреляционный анализ выполняли с использованием критерия Пирсона (уровень значимости принимался $p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В результате применения УФМК относительно показателей группы сравнения, было отмечено снижение частоты и длительности приступов стенокардии, уменьшение приступов стенокардии в ночное время, а также отмена нитратов и снижение доз бета-адреноблокаторов в проводимой медикаментозной терапии.

Положительный эффект на систему гемостаза после проведения УФМК проявился в удлинении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) со среднего по группе значения от $27,5 \pm 0,9$ с до $41,4 \pm 0,6$ с ($p < 0,05$), и увеличении тромбинового времени (ТВ) $15,2 \pm 0,5$ с до $23,3 \pm 0,7$ с ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации гипокоагуляционного звена системы гемостаза и о снижении риска тромбообразования (рисунок 1). У пациентов в группе сравнения были отмечены статистически недостоверные изменения показателей, взятых на вторые и восьмые сутки после поступления в стационар, АЧТВ менялось от $24,6 \pm 1,9$ сек до $29,3 \pm 3,2$ с ($p > 0,05$), ТВ изменялось со среднего по группе значения $14,8 \pm 0,5$ сек до $19,6 \pm 0,3$ с ($p > 0,05$).



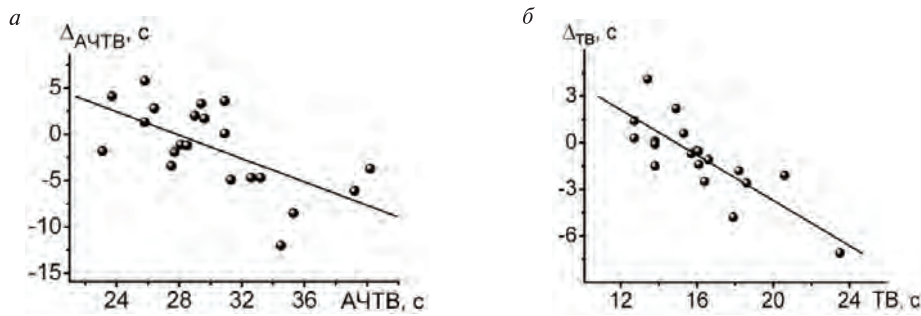


Рисунок 1 — Зависимости изменений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (а), тромбинового времени (ТВ) (б) при проведении ультрафиолетовой модификации крови от их исходных значений для пациентов с нестабильной стенокардией

В процессе применения УФМК у пациентов в основной группе наблюдалось снижение средних концентраций общего холестерина с $7,12 \pm 0,45$ ммоль/л до $5,01 \pm 0,23$ ммоль/л ($p < 0,05$), тенденция к снижению уровня липопротеидов низкой плотности с $4,99 \pm 0,42$ ммоль/л до $3,85 \pm 0,29$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$), триглицеридов с $2,11 \pm 0,97$ ммоль/л до $1,92 \pm 0,56$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$), тенденция к повышению средней концентрации липопротеидов высокой плотности с $1,18 \pm 0,41$ ммоль/л до $1,33 \pm 0,29$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$) и снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности с $1,29 \pm 0,34$ ммоль/л до $0,56 \pm 0,09$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). У пациентов из группы сравнения отмечены незначительные, статистически не достоверные изменения в показателях липидограммы, взятых на вторые и восьмые сутки пребывания в стационаре: снижение общего холестерина с $7,39 \pm 0,56$ ммоль/л до $6,80 \pm 0,38$ ммоль/л ($p > 0,05$), снижение: уровня липопротеидов низкой плотности с $3,89 \pm 0,54$ ммоль/л до $3,75 \pm 0,45$ ммоль/л ($p > 0,05$), триглицеридов с $1,91 \pm 0,86$ ммоль/л до $1,84 \pm 0,38$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$), тенденция к повышению средней концентрации липопротеидов высокой плотности с $1,22 \pm 0,54$ ммоль/л до $1,31 \pm 0,49$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$) и снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности с $1,12 \pm 0,34$ ммоль/л до $0,96 \pm 0,14$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

У пациентов с НС отмечается увеличение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ): уровень малонового альдегида составил до проведения УФМК $48,7 \pm 2,4$ нмоль/мл, после окончания курса терапии было отмечено снижение показателя до $35,5 \pm 2,0$ нмоль/мл ($p < 0,05$). В группе сравнения уровень малонового альдегида достоверно не изменился и составил на вторые сутки после госпитализации $42,3 \pm 2,4$ нмоль/мл, на восьмые сутки — $41,5 \pm 1,9$ нмоль/мл ($p > 0,05$).

Методами молекулярной спектроскопии изучены первичные фотофизические процессы, инициируемые в крови терапевтическими дозами УФ-излучения. Показано, что УФМК инициирует фотомодификацию крови вследствие изменения функциональных свойств гемоглобина. Фотодиссоциация комплексов гемоглобина с лигандами после поглощения УФ-излучения глобиновой частью гемоглобина — наиболее важный с точки зрения УФ-модификации крови фотохимический процесс (рисунок 2).

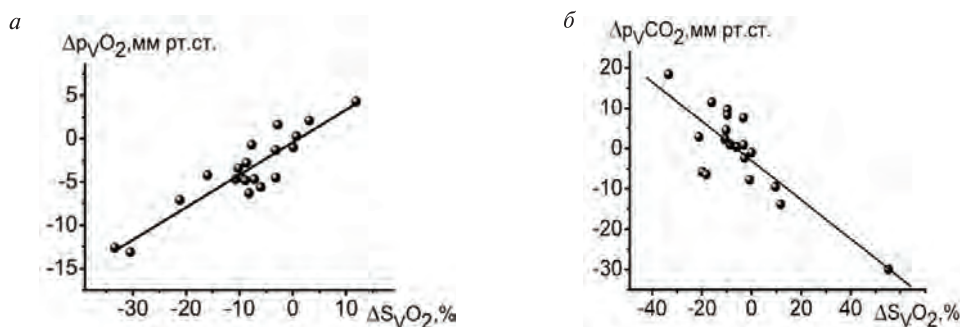


Рисунок 2 — Зависимость изменений парциальных давлений кислорода и парциальных давлений углекислого газа в венозной крови от изменений степени насыщения гемоглобина кислородом под влиянием ультрафиолетовой модификации крови для пациентов с нестабильной стенокардией ($r = 0,81$ для зависимости ΔpO_2 от ΔSO_2 , $p < 0,001$ и $r = -0,8$ для зависимости ΔpCO_2 от ΔSO_2 , $p < 0,004$)

По данным ЭхоКГ, в основной группе фракция выброса до проведения УФМК составила $59,3 \pm 2,8 \%$; после окончания курсов УФМК на восьмые сутки нахождения пациентов в стационаре $70,5 \pm 2,3 \%$ ($p < 0,05$). В группе сравнения на второй день от момента госпитализации величина фракции выброса оказалась $58,4 \pm 2,2 \%$, на восьмой день составила $60,5 \pm 1,6 \%$, достоверных различий между данными показателями в группе сравнения не отмечено.

Заключение. Таким образом, показано, что применение УФМК оказывает положительное влияние на систему гемостаза, активирует гипокоагуляционный эффект, увеличивая показатели АЧТВ и ТВ, что снижает риск тромбообразования. Включение УФМК в комплексную терапию пациентов с НС приводит к уменьшению показателей перекисного окисления липидов, в частности малонового альдегида. УФМК инициирует фотомодификацию крови вследствие изменения функциональных свойств гемоглобина. При применении УФМК отмечается улучшение функциональных показателей левого желудочка, например фракции выброса. Проведенное исследование свидетельствует об эффективности включения УФМК в комплексную терапию пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в качестве методов немедикаментозной терапии.

Литература

1. Митьковская, Н. П. Нестабильная стенокардия или нестабильные коронарные синдромы? / Н. П. Митьковская, О. В. Ласкина, Патрик Тифи // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2020. — Т. 4, № 2. — С. 944–977.
2. Залеская, Г. А. Влияние фотогемотерапии на снабжение тканей кислородом у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Г.А. Залеская [и др.] // Новости медико-биологических наук. — 2014. — С. 185–191.
3. Pulsed Electromagnetic Fields in the treatment of fresh scaphoid fractures. A multicenter, prospective, double blind, placebo controlled, randomized trial / P. Hannemann [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. — 2011. — Vol. 6, № 12. — P. 90.
4. Козинец, Г. И. Исследование системы крови в клинической практике / Г. И. Козинец, В. А. Макаров. — М.: Триада-Х, 1997. — 480 с.
5. I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomized and controlled study / B. Moretti [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. — 2012. — Vol. 6, № 13. — P. 88.
6. Митьковская, Н. П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивной медикаментозной терапии системных заболеваний соединительной ткани: монография / Н. П. Митьковская. — 2-е изд. перераб. и доп. — Минск, 2004. — 260 с.
7. Залеская, Г. А. Молекулярные механизмы действия фотогемотерапии / Г. А. Залеская, В. С. Улащик // Журн. прикл. спектр. — Минск, 2009. — Т. 76, № 1. — С. 51–75.

Results of the inclusion of ultraviolet blood modification in the complex treatment of patients with unstable angina pectoris

Laskina O. V.¹, Mitkovskaya N. P.^{1,2}, Zalesskaya G. A.³, Baikov E. A.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

*²Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology»,
Minsk, Republic of Belarus;*

*³State Scientific Institution «B. I. Stepanov Institute of Physics of the National Academy
of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

The effectiveness of the use of ultraviolet blood modification (UVBM) in the complex therapy of patients with unstable angina (UA) was studied. The performed studies allowed us to establish that UVBM has a positive effect on the oxygen metabolism in the body, leads to a decrease in the indicators of lipid peroxidation, has a positive effect on the hemostatic system, lengthens the indicators of activated partial thromboplastin time, increases the thrombin time, which reduces the risk of thrombosis in the group of patients with UA. Also, after



inclusion UVBM in the complex therapy of patients with UA, an improvement in the functional parameters of the left ventricle was noted. UVBM initiates photomodification of blood due to changes in the functional properties of hemoglobin. Photohemotherapy methods can be recommended for wide use in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation.

Keywords: unstable angina, acute coronary syndrome without ST segment elevation, ultraviolet blood modification.

Поступила 07.07.2021

УДК 616.5 – 003.927

Факторы риска развития axillary web syndrome после хирургического лечения рака молочной железы

Смычек В. Б.¹, Ильяхин П. А.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», район д. Юхновка, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Axillary web syndrome (AWS) — одно из осложнений хирургического лечения рака молочной железы и представляет собой локорегионарное рубцовое подкожное образование, которое может ограничивать движения в близлежащем суставе, проявляться болями и являться дополнительным фактором развития и усугубления степени тяжести вторичной лимфедемы. Этиология, патогенез и факторы риска развития AWS остаются в настоящее время малоизученными, несмотря на широкую распространенность данного осложнения (от 28,0 до 36,0 %) [1, 2, 5]. Обозначение факторов риска развития AWS позволит врачам-специалистам, занимающимся реабилитацией пациентов, страдающих раком молочной железы, а также врачам-онкологам формировать отдельные подходы к профилактике развития и медицинской реабилитации при данном осложнении [3].

Ключевые слова: Axillary Web Syndrome, рак молочной железы, мастэктомия, реабилитация.

Введение. AWS является одним из распространенных осложнений хирургического лечения рака молочной железы. Несмотря на достаточно высокую встречаемость AWS, которая составляет от 28,0 до 36,0 % [1], механизм развития данного осложнения недостаточно изучен. Считается, что его появлению способствует травма лимфатических узлов и сосудов, стаз лимфы, гиперкоагуляция [2, 4]. В большинстве случаев (82,0 %) AWS представляет собой подкожный болезненный «тяж» в подмышечной области, но может распространяться до локтевого сгиба, и даже до области лучезапястного сустава [2] (рисунок).

Пациенты с AWS предъявляют жалобы на ограничение подвижности в плечевом суставе, на боли, иррадиирующие по медиальной поверхности плеча и предплечья, парестезии в области плечевого сустава, кисти и пальцев [2, 5]. При постановке диагноза AWS руководствуются следующими критериями [2, 4]:

- предъявление пациентом жалоб на чувство «натяжения» кожи в подмышечной области, усиливающееся при движениях в плечевом суставе;
- наличие пальпируемого или визуально определяемого подкожного утолщения — «тяжа» в подмышечной области;
- ограничение движений в плечевом суставе.





Рисунок — Axillary Web Syndrome

Задачами исследования являлись анализ факторов развития AWS с учетом современных подходов к диагностике и лечению рака молочной железы с целью совершенствования оказания медицинской помощи пациентам на всех этапах медицинской реабилитации (лечебно-реабилитационный, ранней стационарной медицинской реабилитации, амбулаторный), а также разработке методов для предотвращения развития данного осложнения.

Цель работы — повышение качества оказания реабилитационной помощи пациентам с AWS путем выявления факторов риска развития данного осложнения.

Материалы и методы. Нами было выполнено ретроспективное исследование, в которое были включены 102 пациентки в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст 58 лет), которым была выполнена

радикальная резекция молочной железы либо радикальная мастэктомия по поводу рака молочной железы.

Критериями включения в группу исследования являлись:

- морфологически подтвержденный рак молочной железы;
- 2-я и 3-я клинические группы диспансерного наблюдения (стабилизация или ремиссия заболевания);
- период ранней стационарной медицинской реабилитации (до 6 месяцев после проведенного лечения).

Критериями исключения являлись: наличие отдаленных метастазов (ТХNXM1), наличие в анамнезе оперативных вмешательств на молочной железе и подмышечной области, наличие злокачественных новообразований других локализаций.

Для реализации задач исследования с целью выявления факторов риска развития AWS учитывались:

- характеристика опухоли: TNM-стадия, молекулярно-биологический подтип опухоли;
- характер проведенного лечения: наличие предоперационной биопсии лимфатических узлов, характер и радикальность хирургического лечения, назначение лучевых методов лечения (пред- и послеоперационная лучевая терапия).

Использовались данные медицинских карт стационарных пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию в онкологическом отделении № 1 государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» за период 2017–2019 гг.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и математического анализа программного приложения Microsoft Excel, а также с использованием приложения Vassarstats.

Применялись следующие методы описательной статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах (P, %), при расчете погрешности относительной величины использовался 95%-й доверительный интервал (95% ДИ).

Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения исследования, на основании изученных патогенетических механизмов выделены основные факторы, влияющие на развитие AWS в послеоперационном периоде у пациенток, страдающих раком молочной железы. Так, определяющими факторами в выборе тактики ведения пациенток, страдающих раком молочной железы, является TNM-стадия опухоли и ее молекулярно-биологический подтип. Нами изучены влияние TN-стадии, а также результаты проведенной молекулярно-биохимической диагностики опухоли исследованной группы пациентов на развитие AWS в раннем послеоперационном периоде. Распределение пациенток в зависимости от основных характеристик опухоли представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациенток исследуемой группы в зависимости от TN-стадии и молекулярно-биологических характеристик опухоли, наличия или отсутствия AWS

Характеристика	Количество					
	AWS присутствует			AWS отсутствует		
	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ
Т — размер опухоли						
T0	0	—	—	4	5,5	2,2–13,4
T1	11	36,7	21,9–54,5	36	50,0	38,8–61,3
T2	10	33,3	19,2–51,2	21	29,2	19,9–40,5
T3	6	20,0	9,5–37,3	6	8,3	3,9–17,0
T4	3	10,0	3,5–25,6	5	6,9	3,0–15,2
N — поражение лимфатических узлов						
N0	1	3,3	0,6–16,7	42	58,3	46,8–69,0
N1	13	43,3	27,4–60,8	16	22,2	14,2–33,1
N2	10	33,3	19,2–51,2	9	12,5	6,7–22,1
N3	6	20,0	9,5–37,3	5	6,9	3,0–15,2
Эстрогеновые и прогестероновые рецепторы (ER/PR)						
ER+/PR+	18	60,0	42,3–75,4	51	70,8	59,5–80,1
ER-/PR+, ER+/PR-, ER-/PR-	12	40,0	24,6–57,7	21	29,2	19,9–40,5
Гиперэкспрессия HER2-neu						
HER2-neu-	22	73,3	55,6–85,8	56	77,8	66,9–85,8
HER2-neu+	8	26,7	14,2–44,5	16	22,2	14,2–33,1
Ki67						
Ki67 ≤ 20 %	14	46,7	30,2–63,9	32	44,4	33,5–55,9
Ki67 > 20 %	16	53,3	36,1–69,8	40	55,6	44,1–66,5

В нашем исследовании, с учетом критериев постановки диагноза, наличие AWS было выявлено у 30 пациенток (29,4 %), что коррелирует с литературными данными [1, 4]. Исследование показало прямую зависимость риска возникновения AWS при поражении лимфатических узлов. Так, при отсутствии поражения лимфатических узлов AWS был зарегистрирован лишь у одного пациента (2,3 %, 95% ДИ 4,1–12,0), при поражении одной группы лимфатических узлов (N1) частота возникновения AWS составляет 44,8 % (95% ДИ 57,0–93,4), при N2 — 52,6 % (95% ДИ 31,7–72,7), при N3 — 54,5 % (95% ДИ 28,0–78,7). Риск возникновения AWS увеличивается также и при увеличении размеров первичной опухоли (категория Т). Так, при размере опухоли до 2 см (Т1), риск возникновения AWS составляет 23,4 % (95% ДИ 13,6–37,2), тогда как при размере опухоли от 2 до 5 см (Т2) — 32,3 % (95% ДИ 18,6–49,9), более 5 см (Т3) — 50,0 % (95% ДИ 25,4–74,6), при местно-распространенном раке (Т4) — 37,5 % (95% ДИ 13,7–69,4). При наличии эстрогеновых (ER+) и прогестероновых (PR+) рецепторов риск возникновения AWS составляет 26,3 % (95% ДИ 17,2–37,5), а при их отсутствии — 36,4 % (95% ДИ 22,2–53,4). Более высокая распространенность AWS при большем размере опухоли и отсутствию экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов объясняется выбором менее щадящей тактики хирургического вмешательства, чем при раннем раке и люминальном А молекулярно-биологическом подтипе [2]. Корреляции между наличием или отсутствием гиперэкспрессии HER2-neu, а также показателей Ki67 на развитие AWS нами не получено ($p > 0,05$).

Известно, что одним из ключевых патогенетических механизмов развития AWS является повреждение лимфатических узлов и лимфатических сосудов [1]. Учитывая данный патогенетический механизм, нами была проанализирована частота встречаемости данного осложнения у пациентов, которым была выполнена предоперационная диагностическая биопсия лимфатических узлов. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Изучение влияния предоперационной биопсии лимфатических узлов показало достоверно высокий риск развития AWS у пациентов, которым была проведена данная процедура (75,8 %, 95% ДИ 58,9–87,2; $p = 0,013$), что также подтверждается и исследованиями других авторов [5].



Таблица 2 — Встречаемость AWS в зависимости от проведенной предоперационной биопсии лимфатических узлов

Биопсия	Количество пациентов					
	AWS присутствует			AWS отсутствует		
	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ
Предоперационная биопсия лимфатических узлов проводилась	25	83,3	66,4–92,3	8	11,1	5,7–20,4
Предоперационная биопсия лимфатических узлов не проводилась	5	16,7	7,3–33,6	64	88,9	79,6–94,3

Современные принципы хирургического лечения рака молочной железы, направленные на полную эрадикацию опухоли, предполагают (наряду с органосохраняющими методиками) удаление регионарных лимфатических узлов. Учитывая тот факт, что регионарным коллектором, в который в первую очередь происходит метастазирование рака молочной железы, является подмышечная группа лимфатических узлов, а радикальность операции влияет на пекторально-аксиллярную область в целом [1, 2], нами было изучено влияние выбора тактики хирургического лечения рака молочной железы на развитие AWS. Результаты анализа обобщены в таблице 3.

Таблица 3 — Возникновение у пациенток AWS в зависимости от выбранной тактики хирургического лечения

Тактика хирургического лечения	Количество пациентов					
	AWS присутствует			AWS отсутствует		
	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ
Радикальная мастэктомия	21	70,0	50,4–84,6	38	52,8	41,4–63,9
Радикальная резекция молочной железы	9	30,0	16,7–47,9	34	47,2	36,1–58,6

Характер и радикальность выполненной хирургической операции, согласно нашему исследованию, в меньшей мере определяет риск развития AWS, однако количество пациентов, у которых развился AWS и проведена радикальная мастэктомия составило 70,0 % (95% ДИ (50,4–84,6)). Несмотря на то, что проведение обоих хирургических вмешательств предполагает удаление подмышечных лимфатических узлов, вероятность развития AWS у пациентов, которым проведена радикальная мастэктомия является статистически значимой ($p > 0,04$).

Одним из главных методов лечения рака молочной железы является дистанционная лучевая терапия, которая проводится не только на ложе опухоли, но и захватывает области расположения лимфатических узлов. Среди исследуемой группы, адъювантная лучевая терапия проводилась 44 пациенткам (43,1 %, 95% ДИ (34,0–52,8)), 13 из них (29,5 %, 95% ДИ (18,2–44,2)) имели AWS (таблица 4). Шестерым из них (13,6 %, 95% ДИ (6,4–26,7)) проводилась также и неoadъювантная лучевая терапия, но в связи с равным распределением их в группах по наличию и отсутствию AWS, статистическая обработка результатов влияния неoadъювантной лучевой терапии на развитие AWS не проводилась.

Таблица 4 — Встречаемость AWS у пациентов в зависимости от проведения адъювантной лучевой терапии

Лучевая терапия	Количество пациентов					
	AWS присутствует			AWS отсутствует		
	абс.	<i>p</i> , %	95 % ДИ	абс.	<i>p</i> , %	95 % ДИ
Адъювантная лучевая терапия проводилась	13	43,3	27,4–60,8	31	43,1	32,3–54,6
Адъювантная лучевая терапия не проводилась	17	56,7	39,2–72,6	41	56,9	45,4–67,7

Анализ данных, отражающих распространенность AWS среди исследуемой группы пациентов в зависимости от проведенной лучевой терапии, показал зависимость возникновения AWS от выбора

тактики лечения, включающей применение лучевых методов. Так, частота встречаемости AWS у пациентов, которым была проведена неoadъювантная лучевая терапия составила 34,6 % (95% ДИ (19,4–53,8), $p < 0,05$).

Заключение. В ходе проведенного исследования были выявлены основные факторы (характеристика опухоли, выбор тактики лечения), влияющие на частоту возникновения AWS:

- риск развития AWS достоверно высокий при наличии пораженных лимфатических узлов $N \geq 1$ ($p < 0,001$), а также наличии в анамнезе предоперационной биопсии лимфатических узлов ($p = 0,013$);
- размер опухоли, выбор тактики хирургического лечения, а также проведение адъювантной лучевой терапии являются статистически значимыми факторами возникновения AWS ($p < 0,05$);
- не выявлено статистически значимых данных, указывающих на влияние молекулярно-биологических характеристик опухоли на вероятность возникновения AWS ($p > 0,05$).

Таким образом, пациенты, страдающие раком молочной железы и поражением лимфатических узлов $N \geq 1$, а также пациенты, которым была выполнена предоперационная биопсия лимфатических узлов, и пациенты после обширного хирургического вмешательства на молочной железе, входят в группу высокого риска развития AWS и требуют создания особых подходов в проведении предоперационной подготовки, а также на всех этапах проведения медицинской реабилитации.

Литература

1. Axillary web syndrome after axillary dissection in breast cancer: a prospective study / T. Lacomba [et al.] // Breast Cancer Treatment. — 2009. — Vol. 117, № 16. — P. 625–630.
2. Axillary web Syndrome following breast cancer surgery: symptoms, complications, and management strategies / L. A. Koehler [et al.] // Breast Cancer. — 2019. — V. 75, № 11. — P. 632–639.
3. Barriers to rehabilitation following surgery for primary breast cancer / A. L. Cheville [et al.] // J. Surgical Oncology. — 2007. — Vol. 95, № 4. — P. 409–418.
4. Harris, S. R. Axillary web syndrome in breast cancer: a prevalent but under-recognized postoperative complication / S. R. Harris // Breast Care (Basel). — 2018. — Vol. 11, № 13. — P. 132–135.
5. Motion restriction and axillary web syndrome after sentinel node biopsy and axillary clearance in breast cancer / M. Leidenius [et al.] // American J. Surgery. — 2003. — Vol. 185, № 92. — P. 127–130.

Risk factors for axillary web syndrome after breast cancer surgery

Smychek V. B.¹, Ilyukhin P. A.²

¹ State Institution «National science and practice center of medical assessment and rehabilitation», raion derevni Yuhnovka, Republic of Belarus,

² State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

Axillary web syndrome (AWS) is a complication of surgical procedures in breast cancer patients. Here, we sought to characterize the prevalence of and the risk factors associated with AWS in breast cancer women after surgery. Altogether, 102 patients (mean aged 58 years) were included. Patients with tumor $N \geq 1$ ($p < 0,001$), prevalence lymph node biopsy ($p = 0.013$) showed significant correlations with AWS onset. T-stage, breast cancer surgery were associated with AWS ($p < 0.05$).

Keywords: Axillary Web Syndrome, breast cancer, mastectomy, rehabilitation.

Поступила 11.06.2021



УДК 618.7-005.1:[616.1/.8:618]-036.1

Характеристика соматической и акушерской патологии у женщин с послеродовыми кровотечениями

Мельник Е. В.¹, Воскресенский С. Л.¹, Казакевич Г. В.²

¹ Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

² Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Основной причиной материнской заболеваемости и смертности являются послеродовые кровотечения. Вопрос прогнозирования данной патологии чрезвычайно актуален. Цель работы заключалась в изучении особенностей соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у пациентов с послеродовыми кровотечениями. Был проведен анализ анамнеза у 21 женщины с послеродовыми кровотечениями, полученные данные были сравнены с аналогичными показателями у 420 женщин, послеродовой период которых не был осложнен кровотечениями. Было выявлено, что у пациентов с послеродовыми кровотечениями в анамнезе чаще наблюдались внематочная беременность, оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы, эрозия шейки матки, беременность чаще осложнялась вагинитами, гипертонзией, срок гестации на момент родоразрешения был статистически значимо меньше.

Ключевые слова: послеродовые кровотечения, осложнения беременности, соматическая патология, анамнез.

Введение. Послеродовые кровотечения являются основной причиной материнской заболеваемости и смертности. Они ведут к развитию такой тяжелой патологии, как шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, повреждение почек, синдром Шихана. Массивными акушерскими кровотечениями осложняются 0,5–5,0 % родов. В сложившейся ситуации нередко приходится прибегать к гистерэктомии — операции, ведущей к потере репродуктивной функции женщины, сопровождающейся психологической травмой пациентки и в ряде случаев повреждениями смежных органов малого таза [1]. Все это обуславливает чрезвычайную актуальность вопроса прогнозирования послеродовых кровотечений.

В Республике Беларусь в 2019 г. кровотечения в послеродовом и послеродовом периоде наблюдались в 7,7 случаях на 1000 родов. В одной трети случаев кровотечения являлись причиной смертности беременных, рожениц и родильниц. Данный показатель в 2019 г. составил 0,01 на 1000 родов [2, 3].

Причины послеродовых кровотечений многочисленны. Все они были разделены на четыре основные этиопатогенетические группы: нарушение сокращения миометрия, задержка частей последа, травма родовых путей, нарушение свертывания крови [4]. При поздних послеродовых кровотечениях еще одним этиологическим фактором может являться послеродовая инфекция.

К факторам риска развития кровотечений в послеродовом периоде относят патологические процессы в миометрии (миома, рубцы, воспалительные процессы и др.), перерастяжение матки (многоводие, многоплодие, крупный плод), хроническая, часто рецидивирующая соматическая патология. Также установлено, что ожирение увеличивает риск массивной кровопотери, при этом отношение шансов составляет 1,18, а при сочетании ожирения с другой соматической патологией и стимуляцией родов отношение шансов достигает 8,57 [5]. Кроме этого, в группе риска послеродовых кровотечений находятся женщины с аномалиями родовой деятельности, индукцией и активацией родового процесса, нарушениями гемостаза, задержкой частей плаценты или плодных оболочек [4, 5, 6].



Учитывая многообразие описанных в литературе факторов риска и этиопатогенетических механизмов развития послеродовых кровотечений было решено проанализировать анамнестические данные родильниц с указанным осложнением для установления наиболее часто встречающейся в клинической практике патологии, которая может являться пусковым фактором развития кровотечения.

Цель работы — изучение особенностей соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с послеродовыми кровотечениями.

Материалы и методы. Был проанализирован анамнез у 441 женщины, родоразрешавшейся за 2019–2020 гг. в родовом отделении УЗ «Клинический родильный дом Минской области».

Частота послеродовых кровотечений в данном отделении за 2019–2020 гг. составила 0,85 %.

В основную группу ($n = 21$) были включены женщины с кровотечением в послеродовом периоде. В группу сравнения вошли женщины, у которых объем кровопотери в родах не превышал предельно допустимого уровня (составлял менее 0,5 % массы тела) и не было случаев кровотечения в послеродовом периоде ($n = 420$).

Критерием исключения женщин из исследования являлось нежелание участвовать. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Лечебная тактика при послеродовых кровотечениях определялась Клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам во время беременности, родов и в послеродовом периоде» Республики Беларусь от 2018 г. в зависимости от объема кровопотери и способа родоразрешения женщины. Случаев гистерэктомии у пациентов основной группы не было.

В исследуемых группах оценивались: менструальная функция, репродуктивный анамнез, гинекологическая и соматическая патология, особенности течения беременности, родов.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8,0. Применяли непараметрические методы статистического анализа, так как распределение большинства признаков подчинялось непараметрическим законам, что подтверждается критериями Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Количественные признаки представлены в виде Me (QL–QU), где Me — медиана, (QL–QU) — межквартильный размах (25% и 75%). Относительные величины (удельный вес) представлены в виде $P \pm m$, где P — относительная величина, m — ошибка репрезентативности (стандартная ошибка). Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Сравнение качественных признаков проводили с применением критерия хи-квадрат с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При проведении анализа клинических характеристик исследуемых групп были получены следующие результаты.

В структуре послеродовых кровотечений преобладали кровотечения в раннем послеродовом периоде — у 13 ($61,9 \pm 10,9$ %) женщин, позднее послеродовое кровотечение наблюдалось у 8 ($38,1 \pm 10,9$ %) родильниц.

Кровопотеря в основной группе составила 950 (850–950) мл, в группе сравнения — 250 (250–600) мл ($p = 0,0001$). Тяжелое послеродовое кровотечение (1000 мл и более) наблюдалось у 5 ($23,8 \pm 9,5$ %) женщин основной группы. Пациентов с массивной кровопотерей в исследовании не было.

Исследуемые группы были сопоставимы между собой по возрастному составу. Возраст родильниц в основной группе и группе сравнения составил 29 (27–31) и 30 (26–34) лет соответственно ($p = 0,4875$).

При анализе менструальной функции также не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. Возраст менархе в основной группе и группе сравнения составил 13,0 (12,0–13,5) и 13,0 (12,0–14,0) лет соответственно ($p = 0,2553$); длительность менструального цикла — 28,5 (28,0–30,0) и 28,0 (28,0–30,0) дней соответственно ($p = 0,3597$); длительность менструации — 5,0 (5,0–5,0) и 5,0 (5,0–6,0) дней соответственно ($p = 0,6942$); обильные менструации наблюдались в 0 (0+4,2 %) и 1 (0,2 ± 0,2 %) случаях соответственно ($p = 0,9524$).

Данные анализа репродуктивного анамнеза отражены в таблице 1.

По удельному весу женщин с искусственным прерыванием, невынашиванием беременности, по паритету родов исследуемые группы статистически значимо не различались между собой.

Удельный вес женщин с внематочной беременностью был статистически значимо выше в основной группе по сравнению с группой сравнения: $9,5 \pm 6,6$ % и $0,7 \pm 0,4$ % соответственно ($p = 0,0077$).

Можно предположить, что причиной этому являются общие механизмы в патогенезе внематочной беременности и послеродовых кровотечений, а именно: воспалительные процессы репродуктивной системы, нарушение структуры и сократительной функции гладкомышечной ткани (миометрия — в случае послеродовых кровотечений, мышечной оболочки маточной трубы — при эктопической беременности).

Таблица 1 — Репродуктивный анамнез

Репродуктивный анамнез	Основная группа (<i>n</i> = 21)	Группа сравнения (<i>n</i> = 420)	Результаты сравнения групп	
	<i>n</i> (<i>P</i> ± <i>m</i> , %)			
Медицинский аборт	1 (4,8 ± 4,8 %)	26 (6,2 ± 1,2 %)	<i>p</i> = 0,8416	
Самопроизвольный аборт	2 (9,5 ± 6,6 %)	51 (12,1 ± 1,6 %)	<i>p</i> = 0,9869	
Погибшее плодное яйцо	2 (9,5 ± 6,6 %)	51 (12,1 ± 1,6 %)	<i>p</i> = 0,9869	
Внематочная беременность	2 (9,5 ± 6,6 %)	3 (0,7 ± 0,4 %)	<i>p</i> = 0,0077	
Паритет родов	Первородящие	11 (52,4 ± 11,2 %)	173 (41,2 ± 2,4 %)	<i>p</i> = 0,4306
	1 роды в анамнезе	2 (38,1 ± 10,9 %)	113 (26,9 ± 2,2 %)	<i>p</i> = 0,1296
	2 родов в анамнезе	2 (9,5 ± 6,6 %)	64 (15,2 ± 1,8 %)	<i>p</i> = 0,6870
	3 родов в анамнезе	0 (0+4,2 %)	63 (15,0 ± 1,7 %)	<i>p</i> = 0,1102
	4 родов в анамнезе	0 (0+4,2 %)	7 (1,7 ± 0,6 %)	<i>p</i> = 0,7656

Заболевания репродуктивной системы, выявленные до настоящей беременности у женщин исследуемых групп, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Заболевания репродуктивной системы в анамнезе, *n* (*P* ± *m*, %)

Заболевания репродуктивной системы	Основная группа (<i>n</i> = 21)	Группа сравнения (<i>n</i> = 420)	Результаты сравнения групп	
Эрозия и эктропион шейки матки	3 (14,3 ± 7,8 %)	10 (2,4 ± 0,7 %)	<i>p</i> = 0,0129	
Лейомиома матки	3 (14,3 ± 7,8 %)	31 (7,4 ± 1,3 %)	<i>p</i> = 0,4602	
Киста яичника	2 (9,5 ± 6,6 %)	26 (6,2 ± 1,2 %)	<i>p</i> = 0,8785	
Оперативные вмеша- тельства на органах ре- продуктивной системы	Сальпингэктомия	2 (9,5 ± 6,6 %)	3 (0,7 ± 0,4 %)	<i>p</i> = 0,0077
	Цистэктомия	2 (9,5 ± 6,6 %)	13 (3,1 ± 0,9 %)	<i>p</i> = 0,3324
	Всего	4 (19,0 ± 8,7 %)	16 (3,8 ± 0,9 %)	<i>p</i> = 0,0062

Было установлено, что в основной группе по сравнению с группой сравнения наблюдался статистически значимо больший удельный вес женщин с эрозией шейки матки: 14,3 ± 7,8 % и 2,4 ± 0,7 % соответственно (*p* = 0,0129); с оперативными вмешательствами на органах репродуктивной системы по поводу кист яичников, эктопической беременности: 19,0 ± 8,7 % и 3,8 ± 0,9 % соответственно (*p* = 0,0062); с сальпингэктомией: 9,5 ± 6,6 % и 0,7 ± 0,4 % соответственно (*p* = 0,0077). Что может свидетельствовать об особенностях гормонального фона пациентов с послеродовыми кровотечениями, о низком уровне их репродуктивного здоровья.

Структура сопутствующей соматической патологии в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Сопутствующая соматическая патология, *n* (*P* ± *m*, %)

Сопутствующая соматическая патология	Основная группа (<i>n</i> = 21)	Группа сравнения (<i>n</i> = 420)	Результаты сравнения групп
Пролапс митрального клапана 1-й степени	2 (9,5 ± 6,6 %)	45 (10,7 ± 1,5 %)	<i>p</i> = 0,8495
Варикозное расширение вен нижних конечностей	1 (4,8 ± 4,8 %)	29 (6,9 ± 1,2 %)	<i>p</i> = 0,9494



Окончание табл. 3

Сопутствующая соматическая патология		Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 420)	Результаты сравнения групп
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточенная (хроническая артериальная гипертензия)		2 (9,5 ± 6,6 %)	9 (2,1 ± 0,7 %)	p = 0,1616
Хронический гастрит		1 (4,8 ± 4,8 %)	39 (9,3 ± 1,4 %)	p = 0,7526
Хронический тонзиллит		2 (9,5 ± 6,6 %)	36 (8,6 ± 1,4 %)	p = 0,8052
Миопия слабой степени		7 (33,3 ± 10,5 %)	129 (30,7 ± 2,1 %)	p = 0,9908
Грыжесечение		1 (4,8 ± 4,8 %)	3 (0,7 ± 0,4 %)	p = 0,4654
Болезни щитовидной железы	Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	1 (4,8 ± 4,8 %)	21 (5,0 ± 1,1 %)	p = 0,6422
	Гипотиреоз	3 (14,3 ± 7,8 %)	29 (6,9 ± 1,2 %)	p = 0,4001
	Аутоиммунный тиреоидит	3 (14,3 ± 7,8 %)	26 (6,2 ± 1,2 %)	p = 0,3128
	Всего	7 (33,3 ± 10,5 %)	76 (18,1 ± 1,9 %)	p = 0,1450
Ожирение		2 (9,5 ± 6,6 %)	40 (9,5 ± 1,4 %)	p = 0,7033

При изучении соматической патологии в группах статистической значимой разницы получено не было. Однако обращает на себя внимание более высокий удельный вес женщин в основной группе с хронической гипертензией — в 4,5 раза, патологией щитовидной железы — в 1,5 раза.

Осложнения настоящей беременности сравниваемых групп приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Осложнения настоящей беременности, n (P ± m, %)

Осложнения настоящей беременности		Основная группа (n = 21)	Группа сравнения (n = 420)	Результаты сравнения групп
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	I триместр	2 (9,5 ± 6,6 %)	29 (6,9 ± 1,2 %)	p = 0,9834
	II триместр	3 (14,3 ± 7,8 %)	48 (11,4 ± 1,6 %)	p = 0,9602
	III триместр	3 (14,3 ± 7,8 %)	39 (9,3 ± 1,4 %)	p = 0,7033
	Всего	8 (38,1 ± 10,9 %)	116 (27,6 ± 2,2 %)	p = 0,4275
Анемии, связанные с питанием		9 (42,9 ± 11,1 %)	200 (47,6 ± 2,4 %)	p = 0,8395
Вызванная беременностью гипертензия		3 (14,3 ± 7,8 %)	26 (6,2 ± 1,2 %)	p = 0,3127
Сахарный диабет, развившийся во время беременности		2 (9,5 ± 6,6 %)	17 (4,1 ± 1,0 %)	p = 0,5121
Острый вагинит	I триместр	4 (19,0 ± 8,7 %)	16 (3,8 ± 0,9 %)	p = 0,0062
	II триместр	4 (19,0 ± 8,7 %)	35 (8,3 ± 1,4 %)	p = 0,1957
	III триместр	4 (19,0 ± 8,7 %)	13 (3,1 ± 0,9 %)	p = 0,0018
	Всего	12 (57,1 ± 11,1 %)	64 (15,2 ± 1,8 %)	p = 0,0001
Инфекция почек при беременности		3 (14,3 ± 7,8 %)	27 (6,4 ± 1,2 %)	p = 0,3414
Угрожающий аборт		3 (14,3 ± 7,8 %)	68 (16,2 ± 1,8 %)	p = 0,9423
Преждевременные роды без родоразрешения		4 (19,0 ± 8,7 %)	71 (16,9 ± 1,8 %)	p = 0,9661
ИЦН		1 (4,8 ± 4,8 %)	33 (7,9 ± 1,3 %)	p = 0,9205
Многоводие		1 (4,8 ± 4,8 %)	23 (5,5 ± 1,1 %)	p = 0,7248
Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (крупный плод)		2 (9,5 ± 6,6 %)	47 (11,2 ± 1,5 %)	p = 0,9056



Окончание табл. 4

Осложнения настоящей беременности	Основная группа (<i>n</i> = 21)	Группа сравнения (<i>n</i> = 420)	Результаты сравнения групп
Операции на матке в анамнезе	2 (9,5 ± 6,6 %)	23 (5,5 ± 1,1)	<i>p</i> = 0,07647,
Внутриутробная гипоксия (дистресс плода)	2 (9,5 ± 6,6 %)	45 (10,7 ± 1,5 %)	<i>p</i> = 0,8495
Подвывих лонного сочленения во время беременности	1 (4,8 ± 4,8 %)	3 (0,7 ± 0,4 %)	<i>p</i> = 0,4654

При анализе осложнений настоящей беременности было установлено, что в основной группе частота острых вагинитов во время беременности была статистически значимо выше, чем в группе сравнения: 57,1 ± 11,1 % и 15,2 ± 1,8 % случаев соответственно (*p* = 0,0001).

Наличие воспалительных процессов в репродуктивной системе во время беременности может являться причиной инфекций в послеродовом периоде, что увеличивает риск развития кровотечений.

Также при анализе данных таблиц 3 и 4 было отмечено, что удельный вес женщин, беременность которых осложнялась гипертонзией (существовавшей ранее или вызванной беременностью) был статистически значимо выше в основной группе 5 (23,8 ± 9,5 %) женщин, чем в группе сравнения 28 (6,7 ± 1,2 %) женщин, *p* = 0,0128 (рисунок).

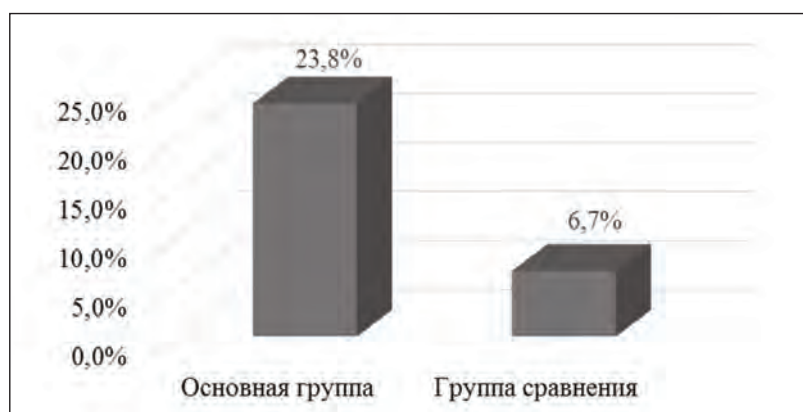


Рисунок — Удельный вес женщин с гипертонзией

Артериальная гипертонзия сопровождается эндотелиальной дисфункцией, при этом нарушается выработка ряда биологически активных веществ, в том числе оксида азота, которые принимают участие в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, воспалительных процессов, а также сократительной активности миометрия. Следовательно, могут влиять на объем кровопотери в родах и послеродовом периоде.

Срок гестации на момент родоразрешения был статистически значимо меньше в основной группе по сравнению с группой сравнения: 277,5 (273–284) и 284 (280–288) дня соответственно (*p* = 0,0212). При этом удельный вес женщин с преждевременными родами в основной группе и группе сравнения статистически значимо не различался и составил: 1 (4,8 ± 4,8 %) и 1 (0,2 ± 0,2 %) пациент соответственно (*p* = 0,1780). Случаев переносимой беременности в группах не было. Меньший срок гестации в основной группе может свидетельствовать о менее выраженной степени дородовой перестройки как репродуктивной системы, так системы гемостаза, что ведет к увеличению кровопотери за счет нарушения сократительной активности миометрия, свертывания крови.

Не было выявлено статистически значимых различий по длительности родов, и она составила в основной группе 465 (297,5–517,5) мин, в группе сравнения — 360 (300–460) мин (*p* = 0,2412). Быстрые роды наблюдались в основной группе у 3 (14,3 ± 7,8 %) женщин, в группе сравнения — у 82 (19,5 ± 1,9 %) женщин (*p* = 0,7562). Стремительные роды — в основной группе у одной (4,8 ± 4,8 %) женщины, в группе сравнения — у 14 (3,3 ± 0,9 %) женщин (*p* = 0,7915).

Удельный вес женщин с индуцированными родами статистически значимо не различался в исследуемых группах и составил в основной группе 3 (14,3 ± 7,8 %), в группе сравнения — 45 (10,7 ± 1,5 %) пациентов ($p = 0,8777$).

Осложнения родов и послеродового периода в исследуемых группах отражены в таблице 5.

Таблица 5 — Осложнения в родах и послеродовом периоде, $n (P \pm m, \%)$

Осложнения в родах и послеродовом периоде	Основная группа ($n = 21$)	Группа сравнения ($n = 420$)	Результаты сравнения групп
Преждевременный разрыв плодных оболочек	5 (23,8 ± 9,5 %)	118 (28,1 ± 2,2 %)	$p = 0,8587$
Слабость родовой деятельности	1 (4,8 ± 4,8 %)	29 (6,9 ± 1,2 %)	$p = 0,9494$
Разрыв шейки матки 1-й степени	2 (9,5 ± 6,6 %)	36 (8,6 ± 1,4 %)	$p = 0,8052$
Разрыв слизистой влагалища	3 (14,3 ± 7,8 %)	40 (9,5 ± 1,4 %)	$p = 0,7331$
Угрожающий разрыв промежности	5 (23,8 ± 9,5 %)	84 (20,0 ± 2,0 %)	$p = 0,8840$

По частоте осложнений в родах и послеродовом периоде исследуемые группы статистически значимо не различались между собой.

Следует отметить, что наибольший объем кровопотери (1350 мл — 24,0 % ОЦК) наблюдался у женщины, родовая деятельность которой осложнилась вторичной слабостью, а также отмечался ряд экстрагенитальных заболеваний, таких как гестационная гипертензия, патология щитовидной железы, хронический тонзиллит. Что говорит о многофакторности этиопатогенеза послеродовых кровотечений, в котором важную роль играет тонус и сократительная способность миометрия, функциональной активности эндотелия сосудов, эндокринные нарушения, хронические очаги инфекции. Можно предположить возрастание риска и усугубление тяжести послеродовых кровотечений при сочетании множества этиопатогенетических факторов.

Лекарственные средства, применяемые в родах у женщин исследуемых групп, представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Лекарственные средства, применяемые в родах, $n (P \pm m, \%)$

Лекарственные средства	Основная группа ($n = 21$)	Группа сравнения ($n = 420$)	Результаты сравнения групп
Дротаверина гидрохлорид, папаверина гидрохлорид (спазмолитические средства)	4 (19,0 ± 8,7 %)	100 (23,8 ± 2,1 %)	$p = 0,8117$
Окситоцин	1 (4,8 ± 4,8 %)	80 (19,1 ± 1,9 %)	$p = 0,1735$
Промедол	1 (4,8 ± 4,8 %)	42 (10,0 ± 1,5 %)	$p = 0,6798$

При анализе частоты применения лекарственных средств в родах исследуемые группы статистически значимо не различались между собой.

Манипуляции и операции, применяемые в родах в исследуемых группах, представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Манипуляции и операции, применяемые в родах, $n (P \pm m, \%)$

Манипуляции и операции		Основная группа ($n = 21$)	Группа сравнения ($n = 420$)	Результаты сравнения групп
Амниотомия	При 1–4 см раскрытия акушерского зева	2 (9,5 ± 6,6 %)	38 (9,1 ± 1,4 %)	$p = 0,7526$
	При 5–7 см раскрытия акушерского зева	2 (9,5 ± 6,6 %)	43 (10,3 ± 1,5 %)	$p = 0,7919$
	Всего	4 (19,0 ± 8,7 %)	81 (19,3 ± 1,9 %)	$p = 0,7976$

Окончание табл. 4

Манипуляции и операции	Основная группа (<i>n</i> = 21)	Группа сравнения (<i>n</i> = 420)	Результаты сравнения групп
Перинеотомия, перинеоррафия	1 (4,8 ± 4,8 %)	23 (5,5 ± 1,1 %)	<i>p</i> = 0,7248
Эпизиотомия, эпизиоррафия	4 (19,0 ± 8,7 %)	62 (14,8 ± 1,7 %)	<i>p</i> = 0,8229
Кесарево сечение	3 (14,3 ± 7,8 %)	126 (30,0 ± 2,2 %)	<i>p</i> = 0,1939

По частоте манипуляций и операций в родах не было выявлено статистически значимых различий между группами.

Вес новорожденного в основной группе и группе сравнения составил: 3660 (3310–3900) и 3590 (3190–3830) грамм соответственно (*p* = 0,5353); рост новорожденного — 54 (52–55) и 54 (52–55) см соответственно (*p* = 0,8414). Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте составила в исследуемых группах: 8,0 (8,0–8,0) и 8,0 (8,0–8,0) баллов соответственно (*p* = 0,7150); на 5-й минуте: 9,0 (8,0–9,0) и 9,0 (8,0–9,0) (*p* = 0,3293).

Заключение. У женщин с послеродовыми кровотечениями в репродуктивном анамнезе чаще наблюдалась внематочная беременность, что может быть связано с наличием у данных патологических состояний общих этиопатогенетических механизмов: воспалительных процессов репродуктивной системы, нарушения структуры и функции гладкомышечной ткани (миометрия, мышечной оболочки маточных труб).

При оценке заболеваний репродуктивной системы у пациентов с послеродовыми кровотечениями чаще отмечались эрозия шейки матки, оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы по поводу кист яичников, эктопической беременности. Что может свидетельствовать об особенностях гормонального фона данных женщин, о низком уровне их репродуктивного здоровья.

Среди осложнений настоящей беременности у пациентов с послеродовыми кровотечениями наблюдалась высокая частота воспалительных процессов репродуктивной системы, что может являться причиной инфекций и в послеродовом периоде, увеличивая риск развития кровотечений.

У женщин с послеродовыми кровотечениями беременность чаще осложнялась гипертонзией (существовавшей ранее или вызванной беременностью). Данное обстоятельство можно объяснить наличием при артериальной гипертонзии эндотелиальной дисфункции, что ведет к нарушению выработки ряда биологических веществ, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, воспалительных процессов, а также сократительной активности миометрия.

Срок гестации на момент родоразрешения был статистически значимо меньше у женщин с послеродовыми кровотечениями, что могло сопровождаться менее выраженной степенью дородовой перестройки репродуктивной системы, системы гемостаза и привело к увеличению кровопотери за счет нарушения сократительной активности миометрия, свертывания крови.

Наибольший объем кровопотери наблюдался у женщины с вторичной слабостью родовой деятельности и наличием ряда экстрагенитальной патологии, что говорит о многофакторности этиопатогенеза послеродовых кровотечений, возрастании риска и усугублении тяжести послеродовых кровотечений при сочетании множества этиопатогенетических факторов.

Литература

1. Опыт применения рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII в лечении массивного акушерского кровотечения при вращении плаценты / Т. А. Федорова [и др.] // Медицинский Совет. — 2016. — № 12. — С. 14–20.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2019 г. — Минск: ГУ РНПЦ МТ, 2019. — 257 с.
3. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://belstat.gov.by/>. — Дата доступа: 30.05.2021.
4. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada / K. S. Joseph [et al.] // BJOG. — 2007. — Vol. 114. — P. 751–759.



5. Маршалов, Д. В. Ожирение как фактор риска массивного послеродового кровотечения / Д. В. Маршалов [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 283–289.
6. Жаркин, Н. А. Кровотечения в акушерской практике / Н. А. Жаркин // Вестник ВолГМУ. — 2013. — Т. 47, № 3. — С. 3–8.

Characteristics of somatic and obstetric pathology in women with postpartum haemorrhage

Melnik E. V.¹, Voskresensky S. L.¹, Kazakevich G. V.²

¹ State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus;

² Health Care Institution «Clinical Maternity Hospital of Minsk region», Minsk, Republic of Belarus

The main cause of maternal morbidity and mortality is postpartum haemorrhage. The question of predicting this pathology is extremely relevant. The aim of the work is to study the features of somatic and obstetric-gynecological anamnesis in patients with postpartum haemorrhage. Anamnesis analysis was performed in 21 women with postpartum haemorrhage, and the data obtained were compared with similar indicators in 420 women whose postpartum period was not complicated by haemorrhage. In patients with postpartum haemorrhage ectopic pregnancy, surgical interventions on the organs of the reproductive system, cervical erosion were more often observed in the anamnesis, pregnancy was more often complicated by vaginitis, hypertension, the gestational period at the time of delivery was statistically significantly less.

Keywords: postpartum haemorrhage, pregnancy complications, somatic pathology, anamnesis.

Поступила 09.06.2021

УДК 617.586-002.77-007.24-089

Хирургическое лечение метатарзалгии у пациентов с ревматоидным артритом

Алексейчик С. С.¹, Михнович Е. Р.²

¹ Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь;

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Целью данного исследования являлось изучение эффективности разработанного способа оперативного лечения метатарзалгии с деформацией средних плюснефаланговых суставов стопы у пациентов с ревматоидным артритом путем сравнительного анализа исходов хирургического лечения с использованием традиционного и разработанного методов резекции головок плюсневых костей. Новая методика применена в 30 случаях, традиционная использована в 32 наблюдениях. Для оценки отдаленных результатов лечения использовались шкалы AOFAS и ВАШ. Улучшение показателя AOFAS в исследуемой группе составило в среднем 52,9 балла, что превысило на 9,1 баллов изменение соответствующего показателя в группе пациентов, где применялась традиционная методика. Значительное уменьшение болевого синдрома также подтверждалось более выраженным (на 15,3 балла) снижением среднего показателя шкалы ВАШ. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности разрабо-

танного метода хирургического лечения метатарзалгии переднего отдела стопы у пациентов с ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метатарзалгия, резекция головки плюсневой кости.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. Его распространенность в популяции по данным разных авторов составляет 0,3–1,2 % [1, 2]. Чаще заболевание поражает лиц трудоспособного возраста. Хроническое течение с прогрессирующей деструкцией суставов приводит к раннему развитию функциональных нарушений и снижению средней продолжительности жизни на 5–10 лет по сравнению с общей популяцией. Выход на инвалидность в первые 5 лет болезни отмечен в 50 %, через 15 лет — в 80 % случаев, что обуславливает социально-экономическую значимость заболевания [3].

Вовлечение стопы и голеностопного сустава зависит от продолжительности болезни и присутствует у 80–90 % пациентов через 10 лет с момента начала заболевания. При этом у пациентов с РА чаще задействованы суставы переднего отдела стопы. «Ревматоидная» стопа имеет характерный вид и характеризуется расширением переднего отдела, опущением головок средних плюсневых костей, вальгусным отклонением I пальца, молоткообразной деформацией остальных пальцев, образованием болезненных натоптышей на подошве под головками плюсневых костей и омозолелостей по тылу проксимальных межфаланговых суставов пальцев (рисунок 1).



Рисунок 1 — Характерный вид «ревматоидной» стопы

Механизм развития деформации переднего отдела стопы у пациентов с РА аналогичен механизму развития статического плоскостопия, однако воспалительный процесс в суставах и сопутствующая ему деструкция суставных концов ускоряют прогрессирование деформации и усиливают ее выраженность. Уплотнение продольного и поперечного сводов приводит к дисбалансу между сгибателями и разгибателями пальцев, в результате чего развивается фиксированное переразгибание в плюснефаланговом суставе и сгибание в межфаланговых суставах, возникает так называемая молоткообразная деформация пальца. Подошвенная подкожно-жировая подушка смещается дистально и дорсально вместе с пальцами, оставляя воспаленные и частично разрушенные артритом головки плюсневых костей непосредственно под кожей. Компенсаторно на коже под головками плюсневых костей образуются болезненные натоптыши, ходьбу на которых пациенты сравнивают с ходьбой по раскаленным уголькам. Нередко в области натоптышей под головками плюсневых костей и по тылу пальцев формируется изъязвление кожи, которое может являться входными воротами для инфекции с угрозой развития гнойного артрита или остеомиелита. Основной причиной, вынуждающей пациентов с РА обращаться за помощью к ортопеду, является не грубая деформация стопы, а выраженные боли под головками средних плюсневых костей, так называемая метатарзалгия.

Несмотря на схожесть со статическими деформациями стоп, методики оперативного лечения данной патологии имеют ряд существенных отличий. Анализ литературных источников показывает,

что имеется широкое разнообразие мнений по вопросам хирургического лечения деформаций переднего отдела стопы, развившихся на фоне РА. Дискутируется вопрос выбора оптимального вида вмешательства при максимально выраженных деформациях, однако большинство авторов сходятся во мнении, что основным методом устранения метатарзалгии и деформации средних плюснефаланговых суставов при РА является их резекционная артропластика [4, 5].

Среди вариантов артропластики наиболее обоснованной является методика резекции головок плюсневых костей, позволяющая не только устранить молоткообразную деформацию соответствующего пальца, но и ликвидировать выраженную метатарзалгию переднего отдела стопы. Однако после проведенных резекций головок нередко возникает нестабильность вновь образованных сочленений, сопровождающаяся рецидивом молоткообразной деформации пальцев стопы, а также выраженный остеофитоз на концах резецированных головок, что приводит к возобновлению болевого синдрома и ограничению движений в плюснефаланговом суставе [6, 7].

Для предотвращения указанных осложнений, нами был разработан метод хирургического лечения метатарзалгии переднего отдела стопы у пациентов с РА, обеспечивающий надежную коррекцию деформации пальцев стопы и стойкое устранение метатарзалгии (инструкция по применению № 184–1115 от 11 марта 2016 г.).

Цель работы — изучение эффективности разработанного метода путем проведения сравнительного анализа результатов оперативного лечения деформации средних плюснефаланговых суставов стопы при РА с использованием традиционного и разработанного методов резекции головок плюсневых костей.

Материалы и методы. С 2003 по 2019 г. в УЗ «6-я городская клиническая больница г. Минска» была выполнена резекция головок плюсневых костей у 42 пациентов с РА (36 женщин и 6 мужчин). Из них у 20 человек операция была произведена на обеих стопах. Всего прооперировано 62 стопы. Критериями включения в исследование было наличие РА, метатарзалгии и деформации «малых» пальцев стопы.

Средний возраст обследованных на момент операции составил $50,5 \pm 10,2$ года (от 32 до 77 лет). Средний период наблюдения после операции — $24,5 \pm 2,1$ месяцев. Результаты хирургического лечения удалось проследить у всех 42 пациентов на 62 стопах.

Традиционным способом резекции головок плюсневых костей при РА является применение осциллирующей пилы либо узкого долота. Однако при их изолированном использовании невозможно сформировать торец плюсневой кости правильной шаровидной формы. Кроме того, для создания лучшей конгруэнтности плюснефалангового сустава, часто требуется лишь частичная резекция головки (на уровне ее средней части), а оставшиеся фрагменты надкостницы могут явиться источником развития остеофитов на торце резецированной плюсневой кости в послеоперационном периоде.

Суть разработанного метода состоит в выполнении укорачивающей торцово-подошвенной резекции головки соответствующей плюсневой кости с последующей обработкой опилов специальной сферической фрезой (Патент Респ. Беларусь № 10724 — «Устройство для резекционной артропластики плюснефалангового сустава стопы») (рисунок 2). Применение данного устройства позволяет придать «новым» головкам геометрически правильную сферическую форму и удалить остатки надкостницы по краям опилов плюсневой кости.



Рисунок 2 — Разработанные фрезы для обработки опилов плюсневых костей после резекции их головок

Разработанный метод применен в 30 случаях (исследуемая группа), в 32 случаях (группа сравнения) была использована традиционная методика резекции головок плюсневых костей. При выполнении вмешательства в обеих группах мы использовали продольные тыльные доступы во втором и четвертом межплюсневых промежутках, с помощью осциллирующей пилы выполняли резекцию торцовой и подошвенной части головки соответствующей плюсневой кости. В зависимости от количества молоткообразно деформированных пальцев и локализации болевых ощущений и натоптышей на подошвенной поверхности стопы выполняли резекцию головок II, III, IV, а при необходимости — и V плюсневых костей (рисунок 3).

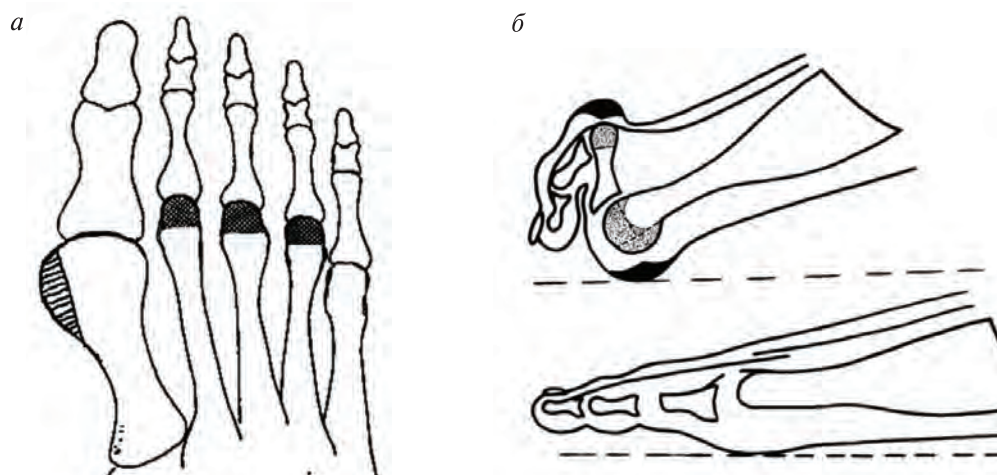


Рисунок 3 — Схема частичной резекции головок средних плюсневых костей:
а — в прямой проекции; б — в боковой проекции

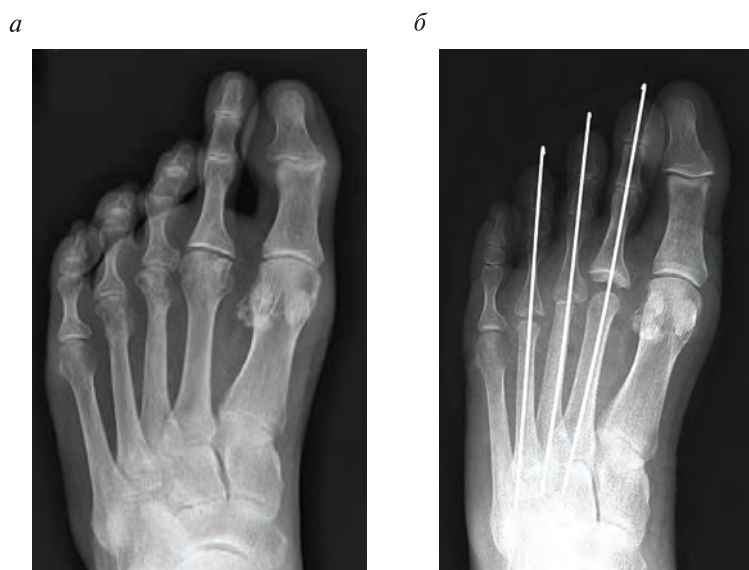


Рисунок 4 — Формирование сферической формы культи плюсневой кости с помощью разработанной фрезы во время операции

Резекцию головок плюсневых костей необходимо проводить по плавной геометрической дуге для равномерного распределения подошвенного давления между оставшимися частями плюсневых костей. Если какая-либо из резецированных плюсневых костей оказывается слишком длинной и сильно выступает в подошвенную сторону, это может привести к возобновлению болевого синдрома и потребовать повторной резекции. В случаях тыльного вывиха пальца в плюснефаланговом суставе и значительного его смещения в проксимальном направлении возникает необходимость полной (тотальной) резекции головки соответствующей плюсневой кости, которую выполняют на уровне ее шейки. После резекции головок в исследуемой группе культи плюсневых костей обрабатывали специальными фрезами, позволяющими придать «новым» головкам правильную сферическую форму, соответствующую форме основания проксимальной фаланги соответствующего пальца (рисунок 4).

В подавляющем большинстве случаев сгибательную контрактуру молоткообразно деформированного пальца удавалось устранить путем закрытой редрессации. При неэффективности закрытой редрессации выполняли резекцию головки основной фаланги патологически измененного пальца через небольшой дополнительный разрез по тылу проксимального межфалангового сустава. После устранения деформации пальца фиксировали в правильном положении трансартикулярно через верхушки

ногтевых фаланг к плюсневым костям спицами Киршнера с диастазом 0,3–0,4 см в области вновь сформированных суставов (рисунок 5).



**Рисунок 5 — Резекция головок II, III, IV плюсневых костей по разработанному методу (пациентка Г., 45 лет):
а — до операции; б — после вмешательства**

Стопу в послеоперационном периоде фиксировали задней гипсовой лонгетой. Через 3,5 недели спицы удаляли и начинали разработку движений в резецированных суставах.

Результаты и их обсуждение. Для сравнительной оценки эффективности предложенной нами методики мы изучили отдаленные результаты оперативного лечения пациентов с РА, у которых были применены традиционные способы резекции головок средних плюсневых костей ($n = 32$) и разработанная методика ($n = 30$).

Оценка состояния стоп проводилась с использованием шкалы Американской ассоциации хирургов стопы и голеностопного сустава (AOFAS) для малых пальцев стопы (Rating System American Orthopaedic Foot and Ankle Society: Lesser Toe Metatarsophalangeal-interphalangeal Scale). В данной анкете производится оценка: характера боли, состояния функции стопы по наиболее важным критериям, опороспособности пальцев стопы на гладкой поверхности и ее внешнего вида. На оценку болевого синдрома отводится 40 баллов, функции — 45 баллов и опороспособности пальцев стопы — 15 баллов.

Кроме этого, выраженность болевого синдрома оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), при использовании которой пациент на прямом отрезке от 0 до 100 мм точкой отмечал уровень той боли, которую он испытывал под головками средних плюсневых костей. Начало отрезка (0) означает полное отсутствие боли, конец отрезка (100) — это самая максимальная боль.

Оценка проводилась перед операцией и через 24 месяца после вмешательства.

Статистически значимой разницы по полу, возрасту и продолжительности послеоперационного наблюдения в обеих группах выявлено не было ($p > 0,05$). Средний балл по шкале AOFAS в исследуемой группе ($n = 30$) до операции был $28,5 \pm 9,8$; после операции — $81,4 \pm 9,3$; коррекция составила $52,9 \pm 10,1$. В то же время в группе сравнения аналогичный показатель до операции — $28,3 \pm 9,1$; после операции — $72,1 \pm 10,2$; коррекция — $43,8 \pm 10,9$ (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнительная характеристика групп пациентов с использованием показателей шкалы AOFAS

Группа	До операции	После операции	Величина коррекции
Исследуемая ($n = 30$)	$28,5 \pm 9,8$	$81,4 \pm 9,3$	$52,9 \pm 10,1$
Сравнения ($n = 32$)	$28,3 \pm 9,1$	$72,1 \pm 10,2$	$43,8 \pm 10,9$

Средний показатель ВАШ в исследуемой группе до операции составил $69,5 \pm 10,4$; после операции — $13,4 \pm 6,9$; достигнута коррекция $55,8 \pm 9,6$. Аналогичный показатель ВАШ в группе сравнения до операции — $69,7 \pm 9,1$; после операции — $29,2 \pm 6,9$; коррекция — $40,5 \pm 8,8$ (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнительная характеристика групп пациентов с использованием показателей шкалы ВАШ

Группа	До операции	После операции	Величина коррекции
Исследуемая ($n = 30$)	$69,5 \pm 10,4$	$13,4 \pm 6,9$	$55,8 \pm 9,6$
Сравнения ($n = 32$)	$69,7 \pm 9,1$	$29,2 \pm 6,9$	$40,5 \pm 8,8$

Заключение. Изучение отдаленных результатов резекции головок плюсневых костей у пациентов с РА показало, что величина коррекции среднего показателя шкалы AOFAS в исследуемой группе оказалась выше, чем в группе сравнения, на $9,1 \pm 1,2$ ($p < 0,01$), что свидетельствовало о значительно лучшем восстановлении анатомических и функциональных параметров переднего отдела стопы после оперативного лечения. Кроме того, разработанная методика обеспечила более выраженное уменьшение болевого синдрома в переднем отделе стопы по сравнению с традиционными способами, что подтверждалось более выраженным (на $15,3 \pm 0,9$; $p < 0,01$) снижением среднего показателя шкалы ВАШ.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности разработанного метода хирургического лечения метатарзалгии переднего отдела стопы у пациентов с РА. Использование данной методики обеспечивает стабильную коррекцию деформации, а также стойко ликвидирует метатарзалгию переднего отдела стопы, что позволяет повысить эффективность оперативного лечения и улучшить качество жизни данной категории пациентов.

Литература

1. Фоломеева, О. М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США / О. М. Фоломеева, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2008. — Т. 46, № 4. — С. 4–13.
2. Sherine, E. G. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / E. G. Sherine, K. Michaud // Arthritis Research & Therapy. — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 229.
3. Зинчук, И. Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И. Ю. Зинчук, В. Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52, № 1. — С. 331–335.
4. Coughlin, M. J. Rheumatoid forefoot reconstruction / M. J. Coughlin // J. Bone Joint. Surg. — 2000. — Vol. 82–B. — P. 322–341.
5. Fuhramann, R. A. The long-term results of resection arthroplasties of the first metatarsophalangeal joint in rheumatoid arthritis / R. A. Fuhramann, J. O. Anders // International Orthopaedics. — 2001. — Vol. 25. — P. 312–316.
6. Matsumoto, T. Midterm results of resection arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis and risk factors associated with patient dissatisfaction / T. Matsumoto [et al.] // J. Foot. Ankle. Surgery. — 2014. — Vol. 53. — P. 41–46.
7. Reize, L. Long-term results after metatarsal head resection in the treatment of rheumatoid arthritis / L. Reize [et al.] // J. Foot. Ankle. Int. — 2006. — Vol. 27, № 8. — P. 586–590.

Surgical treatment of metatarsalgia in patients with rheumatoid arthritis

Alekseychik S. S.¹, Mikhnovich E. R.²

¹Health Care Institution «6th City Hospital», Minsk, Republic of Belarus;

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The aim of this study was to investigate the effectiveness of the developed method of surgical treatment of metatarsalgia with deformation of the middle metatarsophalangeal joints of the foot in patients with rheumatoid arthritis by comparative analysis of the outcomes of surgical treatment using traditional and developed methods of resection of the metatarsal heads. The new technique was applied in 30 cases, the traditional one was used in 32 observations. To assess the long-term results of treatment, the AOFAS and VAS scales were used. The



improvement in the AOFAS index in the study group averaged 52.9 points, which was 9.1 points higher than the corresponding index in the group of patients where the traditional method was used. A significant decrease in pain syndrome was also confirmed by a more pronounced (by 15.3 points) decrease in the average VAS score. The data obtained shows the high efficiency of the developed method of surgical treatment of forefoot metatarsalgia in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: rheumatoid arthritis, metatarsalgia, metatarsal head resection.

Поступила 11.06.2021

УДК 616.124.3-008.1-073.43

2D speckle tracking эхокардиография в диагностике субпороговой систолической дисфункции правого желудочка

Жерко О. М.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Систолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ), в том числе субпороговая (латентная), является функциональной аномалией, значительно ухудшающей прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью, что обуславливает высокую актуальность ее диагностики. 2D Speckle Tracking эхокардиография является ведущей методикой медицинской визуализации, на основании которой возможно определение субпороговой систолической дисфункции ПЖ, однако до настоящего времени не разработаны ее комплексные диагностические критерии.

Ключевые слова: субпороговая систолическая дисфункция, правый желудочек, 2D Speckle Tracking эхокардиография.

Введение. Формирование дисфункции правого желудочка (ПЖ) при хронической сердечной недостаточности (ХСН) происходит под влиянием общих патогенетических механизмов повреждения миокарда желудочков при ранней микрососудистой коронарной патологии, обструктивной болезни эпикардиальных коронарных артерий при хроническом коронарном синдроме, диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ), коморбидности (ожирении, сахарном диабете (СД) 2-го типа, почечной дисфункции), возрастании постнагрузки на ПЖ при посткапиллярной легочной гипертензии. Ведущим фактором риска формирования дисфункции ПЖ является диастолическая и систолическая желудочковая взаимозависимость, общие с ЛЖ патогенетические механизмы повреждения [1, 2].

Нарушение диастолической функции ЛЖ из-за аномалии релаксации и увеличенной жесткости камеры вызывает пассивное повышение давления в левом предсердии (ЛП), которое в комбинации со снижением податливости ЛП, обуславливает «пассивный» рост легочного давления, навязывает пульсирующую нагрузку на легочное венозное русло. Дополнительный компонент — легочная вазоконстрикция с или без ремоделирования легочных сосудов может приводить к дальнейшему увеличению легочного давления, не пропорциональному повышению давления наполнения ЛЖ. Хронический легочный застой приводит к изменениям легочной сосудистой сети, мускулинизации легочных венул, пролиферации эндотелиальных клеток в легочных капиллярах и интимальной гипертрофии в легочных артериях. Морфологические изменения легочных сосудов вызывают возрастание постнагрузки на ПЖ, который высоко чувствителен к ней, запускают множество нейрогормональных и молекулярных путей: цитокиновый ответ, активацию эндотелиальной, ренин-ангиотензин-альдостероновой, автономной нервной систем, секрецию натрийуретических пептидов [1]. Более высокие значения систолического давления в легочной артерии (СД ЛА), снижение легочной артериальной податливости и возрастание легочного сосудистого сопротивления, транспульмонального градиента увеличивают нагрузку давлением на ПЖ. Стенки ПЖ гипертрофируются для

поддержания сердечного выброса. Эта модель ремоделирования в конечном итоге приводит к увеличению рассогласования между миокардиальным кровоснабжением и потребностью в кислороде, что в комбинации с оксидативным стрессом и выбросом цитокинов вызывает деградацию экстрацеллюлярного матрикса и миофибрилл, приводит к ишемии миокарда, наращиванию продукции коллагена и миокардиального фиброза. ПЖ не компенсирует перегрузку давлением, развивается диастолическая, систолическая дисфункция и дилатация ПЖ, которые в свою очередь вызывают системную конгестию [1, 2].

При систолической дисфункции ПЖ пациенты с ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсохрФВ) имеют более тяжелую клиническую симптоматику и более высокий функциональный класс (ФК) ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы, подвержены повышенному риску госпитализации и сердечной смерти. Систолическая недостаточность ПЖ независимо ассоциируется с клиническим статусом и смертностью у этих пациентов и является полезным инструментом для стратификации рисков. У пациентов с ХСНсохрФВ независимая взаимосвязь с прогнозом установлена для дисфункции ПЖ ($p < 0,001$) и СД ЛА ($p = 0,003$), но не для левожелудочковых показателей [2].

В течение многих лет при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ) в значительной мере игнорировалась полная оценка структурно-функциональных характеристик ПЖ [1]. Для диагностики систолической дисфункции ПЖ применяют стандартные показатели ЭхоКГ: систолическая экскурсия трикуспидального кольца в систолу к верхушке (TAPSE) < 17 мм, фракция изменения площади (ФИП) ПЖ < 35 % и скорость систолического движения латеральной части трикуспидального кольца $s' < 9,5$ см/с [1, 4]. Однако систолическая дисфункция с дилатацией полости ПЖ формируется на поздних этапах ХСН — необходимы ультразвуковые показатели, позволяющие диагностировать субпороговую (латентную) систолическую дисфункцию ПЖ.

Цель работы — разработка показателей 2D Speckle Tracking эхокардиографии, позволяющих диагностировать субпороговую систолическую дисфункцию ПЖ при ХСНсохрФВ.

Материалы и методы. В 2019–2021 гг. на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» выполнено клинико-инструментальное исследование 129 пациентов, из них 55 (42,6 %) мужчин и 74 (57,4 %) женщины, в возрасте 39–84 (64,5 (58; 70)) лет.

Критерии включения в исследование: синусовый ритм у пациентов; эссенциальная артериальная гипертензия (АГ); хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) в формах атеросклеротической болезни сердца, перенесенного в прошлом инфаркта миокарда ЛЖ, после которого прошло не менее полугодия, необходимого для стабилизации структурно-функциональных показателей ЛЖ; ХСНсохрФВ; информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: первичная митральная регургитация; митральный стеноз; пластика или протезирование митрального клапана; врожденные пороки сердца; острые и хронические заболевания легких, почек.

Диагностику хронической сердечной недостаточности выполняли согласно приложению 4 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 06.06.2017 № 59 «Клинический протокол диагностики и лечения сердечной недостаточности». ХСНсохрФВ устанавливали на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (P. Ponikowski с соавт., 2016): при определении у пациента симптомов и/или признаков ХСН; фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), рассчитанной биплановой методикой дисков Simpson, ≥ 50 %; при повышении уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида > 125 пг/мл; при наличии по меньшей мере одного из дополнительных критериев — релевантной структурной болезни сердца (гипертрофии ЛЖ и/или дилатации левого предсердия), диастолической дисфункции ЛЖ [3].

ЭхоКГ и 2D Speckle Tracking ЭхоКГ (STE) выполнялись на ультразвуковом аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США) секторным датчиком M5S-D. Постобработка изображений STE осуществлялась на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США). Глобальная систолическая функция ПЖ оценивалась на основании комплекса показателей: ФИП ПЖ, значений TAPSE, пиковой систолической скорости движения латеральной части митрального фиброзного кольца в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии s' [2, 4]. СД ЛА, ФИП ПЖ, TAPSE, скорость пика s' определялись по стандартным методикам [4].

Глобальная продольная систолическая деформация ПЖ (GLS), локальные продольные систолические деформации, постсистолические индексы, время до пиковых продольных деформаций 6 сегментов ПЖ рассчитывались автоматически при постобработке изображений в четырехкамерной апикальной позиции, в двух последовательных сердечных циклах. Индекс механической дисперсии рас-

считывался как стандартное отклонение среднего значения времени до пиковых продольных деформаций 6 сегментов ПЖ. Глобальный постсистолический индекс ПЖ рассчитан как среднее значение индексов постсистолической продольной деформации 6 сегментов ПЖ.

Для достижения поставленной цели к контрольной группе ($n = 49$) отнесены пациенты без ХСН, к основной группе ($n = 80$) — пациенты с ХСНсохрФВ.

Для статистического анализа выполненных исследований создана база данных в среде Excel-2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica (v8.0), результаты оценивали с использованием непараметрических методов. Количественные значения изучаемых признаков представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [LQ; UQ]). Для сравнения контрольной и основной групп, групп сравнения по количественным признакам был использован U -критерий Манна – Уитни, по качественным признакам — метод Пирсона и максимального правдоподобия χ^2 . Для оценки взаимосвязей между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (r). ROC-анализ использовали при разработке ультразвуковых критериев, чувствительных и специфичных для субпороговой систолической дисфункции ПЖ. ROC-анализ и расчеты отношения шансов (ОШ), их 95% доверительных интервалов (ДИ) выполнялись с использованием программы MedCalc@Version14.8.1. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. К контрольной группе ($n = 49$) отнесены пациенты без ХСН, к основной группе ($n = 80$) — пациенты с ХСНсохрФВ. Контрольная и основная группы не имели статистически значимых отличий по возрасту, частоте заболеваемости СД 2-го типа, эссенциальной АГ и ее степени, стандартным критериям, характеризующим систолическую функцию ПЖ и СД ЛА, статистически значимо различались по частоте хронической ИБС, показателям STE (таблица 1).

Между ХСНсохрФВ и снижением GLS ПЖ ($r = 0,52$; $p < 0,001$), механической дисперсией ПЖ ($r = 0,52$; $p = 0,002$), глобальным постсистолическим индексом ПЖ ($r = 0,50$; $p < 0,001$) определены умеренные статистически значимые корреляционные взаимосвязи. Установленные закономерности характеризуют ведущие патофизиологические механизмы формирования субпороговой (латентной) систолической дисфункции ПЖ — снижение глобальной продольной систолической деформации, механическую дисперсию и диссинергию миокарда ПЖ.

Таблица 1 — Клинико-инструментальная характеристика пациентов контрольной и основной групп

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Возраст, лет	65,0 (58,0; 71,0)	64,0 (56,0; 68,0)	0,12
Эссенциальная АГ, % (n)	98,0 (48)	100,0 (80)	0,08
Эссенциальная АГ, степень	2 (2; 2)	2 (2; 2)	0,47
СД 2-го типа, % (n)	12,2 (6)	26,3 (21)	0,06
Хроническая ИБС, % (n)	85,7 (42)	96,0 (77)	0,03
ФВ ЛЖ, %	62,0 (61,0; 64,0)	61,0 (57,0; 64,0)	0,07
ФИП ПЖ, %	45,5 (41,0; 50,0)	45,0 (41,0; 50,0)	0,95
TAPSE, мм	21,0 (20,0; 23,0)	20,0 (18,0; 23,0)	0,08
s' , см/с	14,0 (12,0; 16,0)	14,0 (12,0; 16,5)	0,86
СД ЛА, мм рт. ст.	22,0 (18,0; 26,0)	23,5 (15,5; 28,0)	0,79
GLS ПЖ, %	-22,4 (-24,7; -20,3)	-19,3 (-21,6; -16,5)	<0,001
Индекс механической дисперсии ПЖ, мсек	41,37 (23,17; 60,65)	57,12 (41,43; 109,33)	0,001
Глобальный постсистолический индекс ПЖ, мсек	1,50 (0,17; 3,37)	4,67 (2,33; 12,83)	<0,001

Между GLS ПЖ и механической дисперсией ПЖ ($r = 0,57$; $p < 0,001$), глобальным постсистолическим индексом ПЖ ($r = 0,48$; $p < 0,001$) имели место умеренные статистически значимые корреляции, которые позволяют предполагать общую патогенетическую основу рассматриваемых аномалий: снижение глобальной продольной деформации ПЖ определяется механической дисперсией и диссинергией миокарда ПЖ, формирующейся при ХСН.

На основании ROC-анализа разработаны граничные значения ультразвуковых диагностических показателей, характеризующих субпороговую (латентную) систолическую дисфункцию ПЖ (таблица 2).



Таблица 2 — Граничные значения диагностических ультразвуковых признаков субпороговой систолической дисфункции ПЖ при ХСНсохрФВ по данным ROC-анализа и их характеристики

Ультразвуковой критерий	AUC (95% ДИ), $p < 0,0001$	Индекс Юдена	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	+PV (95% ДИ)	-PV (95% ДИ)
GLS ПЖ $>-19,9\%$	0,87 (0,77–0,91)	0,65	76,5 (66,8–87,8)	88,5 (75,9–96,2)	99,1 (91,8–100,0)	15,3 (3,7–36,8)
Индекс механической дисперсии ПЖ $>50,29$ мсек	0,81 (0,70–0,89)	0,52	78,1 (60,0–90,7)	73,9 (58,9–85,7)	98,3 (90,9–100,0)	15,1 (3,1–38,7)
Глобальный постсистолический индекс ПЖ $>2,17\%$	0,86 (0,77–0,74)	0,54	84,5 (69,2–94,5)	69,9 (58,8–82,8)	98,1 (91,1–99,9)	18,1 (3,5–45,6)

Наличие разработанных диагностических ультразвуковых критериев указывает на высокие ОШ установления субпороговой систолической дисфункции ПЖ при ХСНсохрФВ и взаимосвязанного с ней глобального ремоделирования сердца (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели ОШ установления субпороговой систолической дисфункции ПЖ при ХСНсохрФВ

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
GLS ПЖ $>-19,9\%$	9,13	3,01–27,67	$<0,001$
Индекс механической дисперсии ПЖ $>50,29$ мсек	3,61	1,19–10,97	0,02
Глобальный постсистолический индекс ПЖ $>2,17\%$	7,04	2,12–23,39	0,001

Около 4,9 % лиц старше 60 лет имеют ХСНсохрФВ [1, 4, 5]. Качество жизни пациентов с ХСНсохрФВ страдает вследствие снижения кардиоваскулярного резерва, смертность колеблется от 30 до 60 % в течение 5 лет [5]. Наиболее частыми причинами вторичной правожелудочковой недостаточности при ХСН является патология левых камер сердца. Первичная правожелудочковая недостаточность встречается значительно реже и формируется вследствие легочной патологии (первичной легочной гипертензии, обструктивной болезни легких или множественных тромбоемболий легочной артерии) [4]. Продольная деформация миокарда желудочков снижается первой у пациентов с субпороговой систолической дисфункцией, возникающей при ХСНсохрФВ еще до падения ФВ ЛЖ. Универсальным морфологическим субстратом ХСН является фиброз миокарда, особенно субэндокардиального слоя, имеющего продольную пространственную ориентацию, который в большой мере определяет продольную сократительную функцию и глобальную систолическую продольную деформацию ПЖ [4, 6, 7].

Ведущим патофизиологическим механизмом снижения глобальной продольной деформации GLS ПЖ является механическая дисперсия и диссинергия сегментарных пиковых систолических деформаций, которые формируются вследствие наличия областей фиброза, рубца или отека миокарда [4, 6]. В норме регистрируются подобные временные интервалы до пиковых систолических продольных деформаций и значения максимальных систолических деформаций всех сегментов ПЖ, отсутствуют постсистолические деформации. Для ХСН характерна выраженная вариабельность этих показателей. Механическая дисперсия и диссинхронизация процессов систолической деформации ПЖ приводят к раннему систолическому растяжению одних сегментов, постсистолическому укорочению других сегментов и, как следствие, снижению систолических деформаций. Постсистолические деформации, по данным STE, формирующиеся после закрытия аортального клапана, являются достоверным признаком региональной функциональной неоднородности при ишемии или фиброзе миокарда [4], а работа, потраченная на постсистолические сегментарные деформации, не задействована в генерировании систолического сокращения и является потерянной. Постсистолические деформации накладываются на период изоволюметрической релаксации и раннего диастолического наполнения желудочков, вызывают замедление процессов активной релаксации и повышение давления наполнения ЛЖ и ПЖ.

Механическая дисперсия миокарда и глобальная продольная систолическая деформация GLS ПЖ коррелируют со степенью очагового и диффузного фиброза миокарда, выступают, как независимые предикторы желудочковых аритмий, снижения глобальной сократимости [4, 7].



Механическая дисперсия миокарда может быть установлена на основании расчета индекса механической дисперсии, диссинергия, как механическое последствие дисперсии, — на основании глобального постсистолического индекса ПЖ. Разработанные граничные значения ультразвуковых признаков обладают высокими показателями диагностической надежности и ОШ установления субпороговой (латентной) систолической дисфункции ПЖ при ХСНсохрФВ, характеризуют ее ведущие патофункциональные механизмы: снижение глобальной продольной систолической деформации ПЖ, механическую дисперсию и диссинергию миокарда.

Заключение. У пациентов с синусовым ритмом и ХСНсохрФВ, без первичной митральной регургитации, стеноза, пластики и протезирования митрального клапана, при значении глобальной продольной систолической деформации GLS ПЖ $>-19,9\%$, индексе механической дисперсии ПЖ $>50,29$ мсек, глобальном постсистолическом индексе ПЖ $>2,17\%$, при величине амплитуды смещения латеральной части трикуспидального фиброзного кольца в систолу в верхушке TAPSE >17 мм, фракции изменения площади ПЖ $\geq 35\%$, имеет место субпороговая (латентная) систолическая дисфункция ПЖ.

Литература

1. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / T. M. Gorter [et al.] // *European J. of Heart Failure*. — 2018. — Vol. 20. — P. 16–37.
2. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics / S. Aschauer [et al.] // *European J. of Heart Failure*. — 2016. — Vol. 18, № 1. — P. 71–80.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // *European Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2129–2200.
4. The practice of clinical echocardiography. Fifth edition / C. M. Otto [et al.]; ed. C. M. Otto. — Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2017. — 965 p.
5. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology / A. P. Lourenço [et al.] // *European J. of Heart Failure*. — 2018. — Vol. 20. — P. 216–227.
6. Collier, P. Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography / P. Collier, D. Phelan, A. A. Klein // *J. of the American College of Cardiology*. — 2017. — Vol. 69. — P. 1043–1056.
7. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / J. Celutkiene [et al.] // *European J. of Heart Failure*. — 2018. — Vol. 20. — P. 1615–1633.

2D speckle tracking echocardiography in the diagnosis of subthreshold systolic dysfunction of the right ventricle

Zherko O. M.

*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

In a patient with sinus rhythm and chronic heart failure with preserved ejection fraction, without primary mitral regurgitation, stenosis, mitral valve replacement, with a right ventricle (RV) global longitudinal systolic strain $>-19,9\%$, RV mechanical dispersion index $>50,29$ ms, RV global postsystolic index $>2,17\%$, established on the basis of 2D Speckle Tracking echocardiography, with the tricuspid annular plane systolic excursion TAPSE >17 mm, the RV fractional area change $\geq 35\%$, there is a RV sub threshold (latent) systolic dysfunction.

Keywords: subthreshold systolic dysfunction, right ventricle, 2D Speckle Tracking echocardiography.

Поступила 08.07.2021



УДК 617.713-007.17-002.2-018.2

Экспрессия фактора роста соединительной ткани при хронических дистрофических заболеваниях роговицы

Семак Г. Р.¹, Захарова В. А.¹, Жерко И. Ю.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье отражены современные представления о характере экспрессии фактора роста соединительной ткани в эксплантах роговиц пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы и об изменении экспрессии на фоне применения инъекционной формы 1%-го натрия гиалуроната.

В проспективное исследование были включены 37 пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы (ХДЗР): кератопатиями в исходе кератитов (20 случаев) и эндотелиально-эпителиальной дистрофией (ЭЭД) (17 случаев). Пациенты каждой из групп были разделены на 2 подгруппы в зависимости от протокола лечения. Первая подгруппа в предоперационном периоде получала курс инъекций 1%-го низкомолекулярного натрия гиалуроната (3 еженедельные инъекции) (ГК+), вторая подгруппа не получала дополнительного лечения (ГК-). Всем включенным в исследование пациентам была выполнена сквозная кератопластика по показаниям. С целью анализа характера экспрессии фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эксплантов роговиц.

В группе с ХДЗР в исходе кератитов при визуальной оценке гистологических препаратов отмечалась тенденция к более выраженной экспрессии ФРСТ в группе ХДЗР. Однако при проведении программного анализа параметры позитивности и интенсивности экспрессии ФРСТ были сопоставимы с контролем. Также не выявлено статистически значимых различий позитивности и интенсивности эпителиальной и стромальной экспрессии ФРСТ на фоне применения натрия гиалуроната. В группе наследственных ЭЭД позитивность экспрессии ФРСТ в строме роговицы была сопоставима с таковой группы контроля и статистически значимо снижалась на фоне применения натрия гиалуроната в предоперационном периоде. Схожая динамика наблюдалась в группе приобретенных ЭЭД.

При эндотелиально-эпителиальной дистрофии применение 1%-го натрия гиалуроната способствует снижению экспрессии фактора роста соединительной ткани как в кератоцитах, так и эндотелии, что приводит к замедлению процессов трансформации эндотелиальных клеток с обретением ими иммунофенотипа фибробластов и фиброзирования стромы и клинически проявляется уменьшением отека, фиброза и увеличением прозрачности роговицы.

Ключевые слова: дистрофия роговицы, иммуногистохимия, фактор роста соединительной ткани, кератопластика.

Введение. Роговица — передняя прозрачная часть фиброзной оболочки глазного яблока. Прозрачность роговицы обеспечивается особой структурой стромы, состоящей из роговичных пластин и сложным комплексом взаимодействий белков и протеогликанов. Нарушение структуры стромы ведет к помутнению и снижению зрения вплоть до слепоты, что и происходит при хронических дистрофических заболеваниях роговицы (ХДЗР).

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) — основной молекулярный регулятор процессов заживления, в том числе в тканях роговицы. ФРСТ взаимодействует с большим количеством рецепторов, цитокинов и факторов роста, дисбаланс которых может приводить к патологическому фиброзированию. Показано, что ФРСТ участвует в патогенезе заболеваний органа зрения за счет модуляции фиброза и неоваскуляризации через увеличение экспрессии матриксных металлопротеаз и фактора роста эндотелия сосудов [1].



Гиалуроновая кислота способна замедлять процессы фиброобразования за счет регуляции процессов воспаления: снижения экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$, интерлейкина-6. Описано применение гиалуроновой кислоты в гинекологии, урологии, абдоминальной хирургии и нейрохирургии для профилактики образования спаек в послеоперационном периоде [2].

В офтальмологии гиалуроновая кислота различной молекулярной массы широко используется в катарактальной хирургии и хирургии роговицы, капли с гиалуроновой кислотой успешно применяются для лечения болезни сухого глаза. В последнее время ведется активное изучение возможностей использования регенеративных свойств гиалуроновой кислоты в офтальмологии.

Нами в клиническом исследовании было установлено положительное влияние субконъюнктивального введения низкомолекулярной гиалуроновой кислоты на течение как болезни сухого глаза (увеличение показателей пробы Ширмера, времени разрыва слезной пленки, повышение качества жизни пациентов по данным определения индекса OSDI), так и кератопатии (увеличение степени прозрачности роговицы, уменьшение количества конъюнктивальных сосудов) при ХДЗР различной этиологии [3].

Цель работы — установление характера экспрессии фактора роста соединительной ткани в эксплантах роговиц пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы, а также изменение экспрессии на фоне применения инъекционной формы 1%-го натрия гиалуроната.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе кафедр офтальмологии и патологической анатомии УЗ «Белорусский государственный медицинский университет».

В проспективное исследование были включены 37 пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы (ХДЗР): кератопатиями в исходе кератитов (20 случаев) и эндотелиально-эпителиальной дистрофией (ЭЭД) (17 случаев), обратившиеся в 2017–2019 гг. для обследования и последующего лечения УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова».

Клинико-лабораторное обследование включало: визометрию, биомикроскопию, тонометрию, тест Ширмера I, LIPCOF-тест, определение времени разрыва слезной пленки, оптическую когерентную томографию переднего отрезка глазного яблока. Пациенты с признаками острой инфекции глазной поверхности из исследования исключались.

Пациенты каждой из групп были разделены на 2 подгруппы в зависимости от протокола лечения. Первая подгруппа в предоперационном периоде получала курс инъекций 1%-го низкомолекулярного натрия гиалуроната (3 еженедельные инъекции) (ГК+), вторая подгруппа не получала дополнительного лечения (ГК–). Контроль состояния глазной поверхности (биомикроскопия) осуществлялся перед каждой инъекцией. Исследуемые группы с учетом этиологии ХДЗР были сопоставимы по основным клинико-демографическим критериям.

Всем включенным в исследование пациентам была выполнена сквозная кератопластика по показаниям. В качестве контроля использовались экспланты роговиц нормального строения (таблица 1).

Таблица 1 — Структура материала для анализа морфологических и иммуногистохимических признаков

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения ($\times 40$)
Контроль	3	18
Кератиты (ГК+)	10	60
Кератиты (ГК–)	10	60
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ГК+)	9	54
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ГК–)	8	48
Всего	40	240

С целью анализа характера экспрессии фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием первичных моноклональных антител к ФРСТ (в разведении 1:800 с демаскировкой в буфере pH 9,0 в течение 1,5 мин). В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «ДАКО», в качестве хромогена — диаминобензидин (ДАБ). Позитивный контроль — ткани и органы, рекомендованные производителем, негативный — исключение первичного антитела.

Для морфометрического анализа выполняли сканирование препаратов с применением цифрового слайд-сканера Motic Easy Scan с последующим программным анализом экспрессии маркера в

материале ткани роговицы с использованием Aperio Image Scope v12.4.0.5043. Рассчитывались следующие параметры: Позитивность экспрессии (ПЭ) (отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей $\times 100\%$), индекс интенсивности экспрессии в иммунопозитивных участках (ИИ) (отношение суммы интенсивностей пикселей с высокой, средней, низкой интенсивностью к числу позитивных пикселей).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Анализ проводился отдельно для каждой из нозологий. Полученные результаты обработаны статистически с вычислением медианы (Me), межквартильного размаха (МКР — 25% и 75% процентиля) и 95%-го доверительного интервалов (ДИ), максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовался критерий Шапиро — Уилка (W). Уровень статистической значимости — 0,05. Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводилось с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критериев Манна — Уитни (U-критерий) с целью парного сравнения выборок.

Результаты и их обсуждение. Во всех группах экспрессия ФРСТ была выражена в эпителии роговицы с окрашиванием как базальных, так и поверхностных эпителиальных клеток, в строме роговицы ФРСТ экспрессировался очагово в кератоцитах и эндотелии с некоторым снижением интенсивности экспрессии в группах ХДЗР с ГК+ при визуальной оценке гистологических препаратов (рисунок 1).

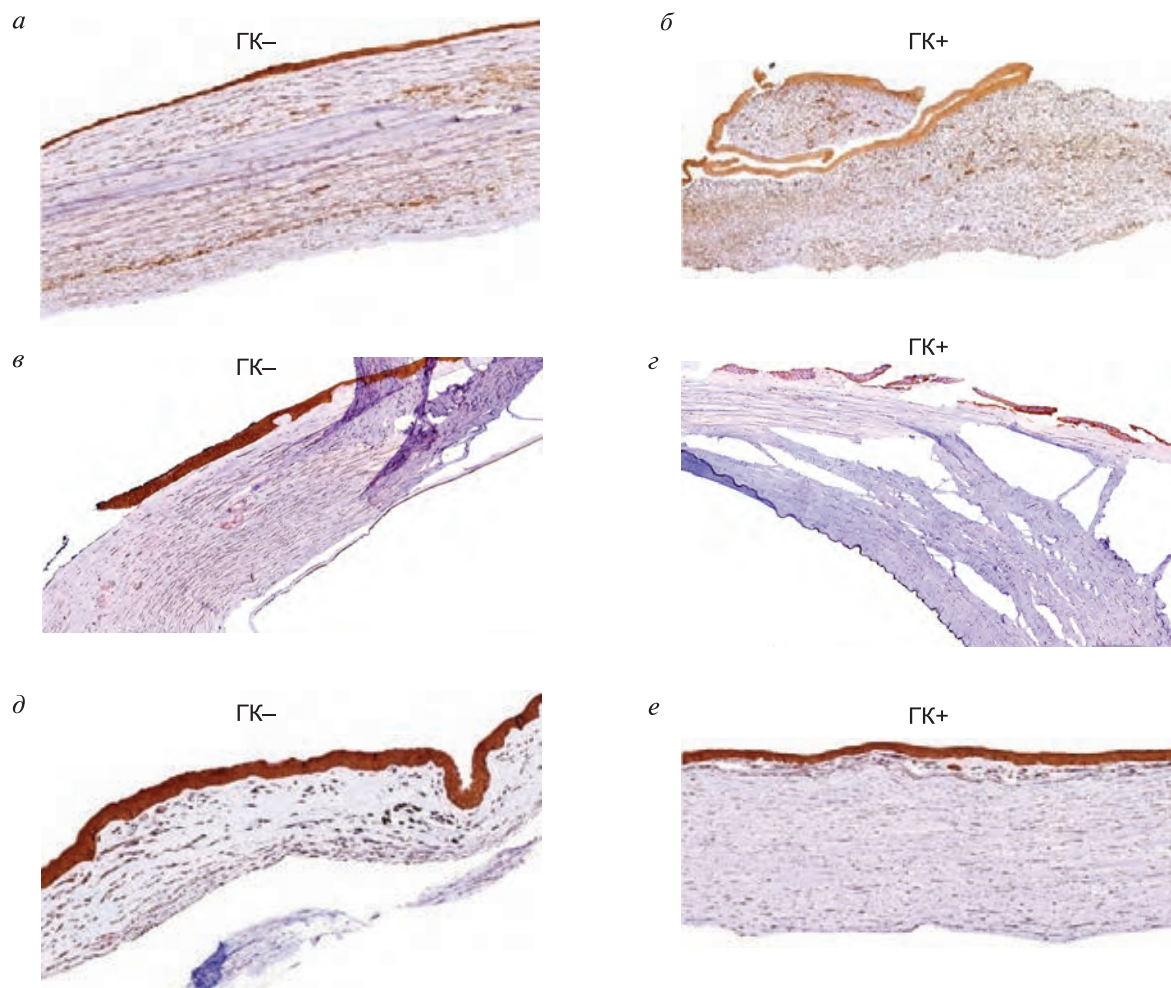


Рисунок 1 — Характер экспрессии ФРСТ в эпителии роговицы при ХДЗР в исходе кератитов (а, б) и при врожденных (в, г), и приобретенных (д, е) формах ЭЭД

Имуноморфологическая характеристика экспрессии молекулярных маркеров в группе с ХДЗР в исходе кератитов. В группе с ХДЗР в исходе кератитов при визуальной оценке гистологических пре-

паратов отмечалась тенденция к более выраженной экспрессии ФРСТ в группе ХДЗР. Однако при проведении программного анализа параметры позитивности и интенсивности экспрессии ФРСТ были сопоставимы с таковыми в группе ХДЗР и контрольных эксплантах роговицы. Также не выявлено статистически значимых различий позитивности и интенсивности эпителиальной и стромальной экспрессии ФРСТ на фоне применения натрия гиалуроната (таблица 2).

Таблица 2 — Дисперсионный анализ ПЭ и ИИ экспрессии молекулярных маркеров в тканях роговицы при ХДЗР в исходе кератитов

Показатель	Контроль	ГК–	ГК+
Позитивность экспрессии ФРСТ в строме, %			
Me [МКР]	17,0 [15,0; 19,0]	22,0 [14,0; 30,0]	23,0 [12,0; 34,0]
Контроль	–	$p = 0,29$	$p = 0,183$
	–	$p = 0,94$	
Индекс интенсивности экспрессии ФРСТ в строме			
Me [МКР]	176,96 [163,37; 180,32]	174,3 [162,33; 182,95]	176,65 [165,08; 181,83]
Контроль	–	$p = 0,82$	$p = 0,86$
	–	$p = 0,94$	
Позитивность экспрессии ФРСТ в эпителии, %			
Me [МКР]	–	96,0 [91,0; 98,0]	91,0 [71,0; 93,0]
Контроль	–	–	–
	–	$p = 0,09$	
Индекс интенсивности экспрессии ФРСТ в эпителии			
Me [МКР]	–	80,7 [62,62; 134,0]	206,64 [204,61; 207,56]
Контроль	–	–	–
	–	$p = 0,59$	

Иммуноморфологическая характеристика экспрессии молекулярных маркеров в группе наследственных ЭЭД. В группе наследственных ЭЭД позитивность экспрессии ФРСТ в строме роговицы была сопоставима с таковой группы контроля и статистически значимо снижалась на фоне применения натрия гиалуроната в предоперационном периоде. Интенсивность экспрессии ФРСТ при ЭЭД была значимо ниже, чем в контрольных эксплантах и еще больше снижалась после применения натрия гиалуроната (таблица 3).

Таблица 3 — Дисперсионный анализ ПЭ и ИИ экспрессии молекулярных маркеров в тканях роговицы при наследственных формах ЭЭД

Показатель	Контроль	ГК–	ГК+
Позитивность экспрессии ФРСТ в строме, %			
Me [МКР]	17,0 [15,0; 19,0]	19,0 [15,0; 27,0]	9,0 [9,0; 11,0]
Контроль	–	$p = 0,33$	$p = 0,0049^*$
	–	$p = 0,00025^*$	
Индекс интенсивности экспрессии ФРСТ в строме			
Me [МКР]	176,96 [163,37; 180,32]	188,15 [184,69; 194,68]	194,98 [193,97; 198,14]
Контроль	–	$p = 0,0006^*$	$p = 0,002^*$
	–	$p = 0,00044^*$	
Позитивность экспрессии ФРСТ в эпителии, %			
Me [МКР]	–	83,0 [44,5; 89,0]	92,0 [91,0; 95,0]
Контроль	–	–	–
	–	$p = 0,013^*$	
Индекс интенсивности экспрессии ФРСТ в эпителии			
Me [МКР]	–	183,0 [153,83; 196,13]	158,99 [157,98; 161,39]
Контроль	–	–	–
	–	$p = 0,17$	

* Различия достоверны.



Иммунморфологическая характеристика экспрессии молекулярных маркеров в группе приобретенной ЭЭД. Схожая динамика наблюдалась в группе приобретенной ЭЭД. Позитивность и интенсивность стромальной экспрессии в группе приобретенной ЭЭД были сопоставима с таковыми группы контроля и статистически значимо снижались на фоне терапии натрием гиалуронатом. Статистически значимых различий в показателях эпителиальной экспрессии выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4 — Дисперсионный анализ ПЭ и ИИ экспрессии молекулярных маркеров в тканях роговицы при приобретенных формах ЭЭД.

Показатель	Контроль	ГК–	ГК+
Позитивность экспрессии ФРСТ в строме, %			
Ме [МКР]	17,0 [15,0;19,0]	23,0 [15,0; 33,5]	13,0 [13,0; 15,0]
Контроль	–	$p = 0,15$	$p = 0,07$
	–	$p = 0,026^*$	
Индекс интенсивности экспрессии ФРСТ в строме			
Ме [МКР]	176,96 [163,37;180,32]	175,38 [159,12;182,85]	194,32 [192,56;196,12]
Контроль	–	$p = 0,8$	$p = 0,007^*$
	–	$p = 0,002^*$	
Позитивность экспрессии ФРСТ в эпителии, %			
Ме [МКР]	–	85,0 [75,0;90,0]	92,0 [79,0;93,0]
Контроль	–	–	–
	–	$p = 0,42$	
Индекс интенсивности экспрессии ФРСТ в эпителии			
Ме [МКР]	–	177,0 [158,54;186,53]	173,51 [165,39;181,75]
Контроль	–	–	–
	–	$p = 0,22$	

* Различия достоверны.

Фактор роста соединительной ткани играет роль в процессах клеточной адгезии, миграции, пролиферации, ангиогенеза, заживления, а также участвует в патогенезе заболеваний, ассоциированных с фиброзом, и прогрессии опухолей. Считается, что ФРСТ может взаимодействовать с TGF- β , потенцируя процесс фиброобразования, усиливая продукцию внеклеточного матрикса [4]. При этом TGF- β является наиболее важным регулятором экспрессии ФРСТ [5].

Процесс заживления осуществляется за счет привлечения иммунных клеток к месту поражения, активации поврежденных эпителиальных клеток, секретирующих профибротические и провоспалительные цитокины. Под воздействием этих медиаторов эпителиальные и мезенхимальные клетки дифференцируются в миофибробласты, продуцирующие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. В условиях длительного воспаления данный процесс не получает обратного развития, что приводит к патологическому фиброзированию [6].

В роговице процесс заживления во многом зависит от целостности базальной мембраны эпителия. Неповрежденная базальная мембрана препятствует проникновению TGF- β , ФРСТ и других факторов роста в строму. При нарушении целостности базальной мембраны ростовые факторы проникают в строму, стимулируя трансформацию кератоцитов в менее прозрачные миофибробласты. Кроме того, миофибробласты синтезируют коллаген 1-го и 3-го типов, нарушающий упорядоченность роговичных пластин, формируя таким образом помутнения роговицы. В некоторых случаях после восстановления целостности базальной мембраны миофибробласты подвергаются апоптозу, а кератоциты повторно заселяют переднюю строму и реабсорбируют дезорганизованные элементы матрикса, тем самым восстанавливая нормальную морфологию коллагеновых пластинок и прозрачность роговицы [7].

Согласно полученным нами результатам при иммуногистохимическом исследовании было выявлено статистически значимое снижение стромальной экспрессии ФРСТ при ЭЭД любой этиологии после применения 1%-го низкомолекулярного натрия гиалуроната, что клинически проявлялось увеличением прозрачности роговицы на фоне терапии. При ХДЗР на фоне кератитов дополнительное

предоперационное применение низкомолекулярного натрия гиалуроната не приводила к значимому снижению экспрессии ФРСТ, что может быть связано с предшествующим повреждением боуеновой мембраны.

Заключение. При эндотелиально-эпителиальной дистрофии применение 1%-го натрия гиалуроната способствует снижению экспрессии фактора роста соединительной ткани как в кератоцитах, так и эндотелии, что приводит к замедлению процессов трансформации эндотелиальных клеток с обретением ими иммунофенотипа фибробластов и фиброзирования стромы и клинически проявляется уменьшением отека, фиброза и увеличением прозрачности роговицы.

Литература

1. Ramazani, Y. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics / Y. Ramazani // *Matrix. Biol.* — 2018. — Aug.; 68–69. — P. 44–66. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.007. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29574063
2. Goa, K. L. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing / K. L. Goa, P. Benfield // *Drugs.* — 1994. — Vol. 47(3). — P. 536–66. DOI: 10.2165/00003495-199447030-00009. PMID: 7514978.
3. Семак, Г. Р. Механизмы действия гиалуроново́й кислоты при лечении болезни «сухого» глаза на фоне хронических дистрофических заболеваний роговицы / Г. Р. Семак, А. В. Людчик, И. Ю. Жерко // *Офтальмология. Восточная Европа.* — 2019. — Т. 9, № 2 — С. 264–271.
4. Jun, J. I. Taking aim at the extracellular matrix: CCN proteins as emerging therapeutic targets / J. I. Jun, L. F. Lau // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2011. — Vol. 10(12). — P. 945–963. DOI:10.1038/nrd3599.
5. Selective expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vivo promotes systemic tissue fibrosis / S. Sonnylal [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2010. — Vol. 62(5). — P. 1523–1532. DOI:10.1002/art.27382
6. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics / Y. Ramazani [et al.] // *Matrix. Biol.* — 2018. Aug; 68–69. — P. 44–66. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.03.007.
7. Wilson, S. E. Corneal epithelial basement membrane: Structure, function and regeneration / S. E. Wilson, A. A. M. Torricelli, G. K. Marino // *Exp. Eye. Res.* — 2020. — May; 194. — P. 108002. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108002. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179076; PMCID: PMC7217741.

Expression of connective tissue growth factor in cornea dystrophies

Semak G.¹, Zakharava V.¹, Zherka I.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named A. A. Aleksandrov», Minsk, Republic of Belarus

The article describes the current understanding of the nature of connective growth factor expression in corneal explants of patients with chronic dystrophic corneal diseases and changes in expression against the background of using an injectable form of 1% sodium hyaluronate.

The prospective study included 37 patients with cornea dystrophies: keratopathies resulting from keratitis (20 cases) and endothelial epithelial dystrophy (17 cases). Patients in each of the groups were divided into 2 subgroups depending on the treatment protocol. The first subgroup in the preoperative period received injections of 1% low molecular weight sodium hyaluronate, the second subgroup did not receive additional treatment. All patients included in the study underwent penetrating keratoplasty. An immunohistochemical study of corneal explants was performed.

In the group with dystrophy in the outcome of keratitis, the parameters of positivity and intensity of connective tissue growth factor expression were comparable to the control. Also, there were no statistically significant differences in the positivity and intensity of epithelial and stromal expression after sodium hyaluronate application. In the group of hereditary endothelial epithelial dystrophy, the positivity of connective tissue growth

factor expression in the corneal stroma was comparable to that of the control group and statistically significant decreased after sodium hyaluronate application in the preoperative period. A similar dynamics was observed in the group of acquired endothelial epithelial dystrophy.

In endothelial epithelial dystrophy 1% sodium hyaluronate application helps to reduce the expression of connective tissue growth factor both in keratocytes and endothelium, which leads to a slowdown in the transformation of endothelial cells into fibroblasts immunophenotype and corneal fibrosis.

Keywords: corneal dystrophy, immunohistochemistry, connective tissue growth factor, keratoplasty.

Поступила 28.06.2021





**Профилактическая
медицина**

**Preventive
medicine**

УДК 616.853-039.3-084

Анализ качества жизни пациентов с психогенными неэпилептическими приступами и эпилепсией

Веевник Е. В., Дымковская М. Н., Лихачев С. А.

*Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлен анализ показателей качества жизни пациентов с эпилепсией и психогенными неэпилептическими приступами, которые требуют дифференциальной диагностики между собой и нередко встречаются у одного и того же пациента. Исследование проводилось с использованием «Опросника КЖ при эпилепсии» (Quality of Life in Epilepsy-31). Все пациенты изначально были направлены в РНПЦ неврологии и нейрохирургии с подозрением на фармакорезистентную эпилепсию. Результаты исследования продемонстрировали достоверную разницу между отдельными показателями качества жизни в группах. Это косвенно подтверждает предположение об отсутствии фармакорезистентности у пациентов с сочетанием эпилептических и психогенных приступов и свидетельствует о их разном влиянии на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, психогенные неэпилептические приступы, качество жизни, эмоциональное благополучие.

Введение. Интегральный показатель качества жизни (КЖ) все чаще используется в клинических исследованиях, позволяя врачу и пациенту сформировать общую картину влияния заболевания и терапии на жизнедеятельность человека. Немало исследований проведено в отношении изучения КЖ при эпилепсии. Использование в практической эпилептологии параметров КЖ, отражающих физическое, психическое и социальное благополучие пациента, позволяет более полно проводить диагностическую оценку и с учетом полученных данных, индивидуализировать лечебно-реабилитационные подходы. Сопутствующие психические нарушения при эпилепсии ожидаемо могут оказывать влияние на качество жизни пациентов. В этом плане представляет интерес изучение КЖ пациентов с психогенными неэпилептическими приступами (ПНЭП), которое нередко приходится дифференцировать с эпилептическими.

Так, ПНЭП напоминают эпилептические приступы (эпизоды измененной двигательной активности, ощущений либо переживаний), которые не сопровождаются эпилептиформной активностью на ЭЭГ [1].

В МКБ – 10 ПНЭП включены в раздел диссоциативных расстройств, в DSM – V – в раздел психосоматических и конверсионных нарушений.

Среди всех первичных пациентов в приемном отделении с впервые возникшим приступом потери сознания – 57,4 % случаев связано с эпилепсией, 22,3 % – обмороками, 18 % – ПНЭП [2].

В 20–30 % случаев впервые диагностированной эпилепсии диагноз установлен ошибочно. По некоторым данным, ПНЭП могут составлять до 90 % от доли неправильно диагностированной эпилепсии. Период времени между появлением ПНЭП и их распознаванием составляет от 7 до 16 лет. Примерно у 20 % пациентов на этапе предоперационной диагностики эпилепсии и более чем у 50 % лиц с «фармакорезистентными эпилептическими статусами» имеют место ПНЭП. Настороженность в отношении ПНЭП у врачей крайне низкая, диагностика затруднена и ограничивается возможностями специализированных эпилептологических центров. Заболеваемость ПНЭП соответствует 1,4–4,9/100 тыс. в год, распространенность – от 2 до 33 на 100 тыс. человек [3].

Таким образом, ПНЭП встречаются при истинных эпилептических приступах, в том числе фармакорезистентных, а также могут быть изолированными. Частота коморбидности эпилепсии и ПНЭП в среднем составляет 12–22 % [4]. Механизмы, предположительно лежащие в основе развития ПНЭП у пациентов с эпилепсией, включают сопутствующие психические заболевания, коррелирующие с эпилепсией, наличие так называемого припадочного каркаса, на основе которого возникает ПНЭП;



развитие замещающих симптомов (в частности, у пациентов, с ремиссией эпилептических приступов) для получения вторичных выгод, таких как внимание со стороны родственников, денежная компенсация или возможность не работать. Эпилепсия является признанным фактором риска развития ПНЭП, считается, что при фармакорезистентной эпилепсии — более высокий риск развития ПНЭП, и наоборот. Коморбидные случаи, как и случаи неправильно установленного диагноза «эпилепсия» у пациентов с ПНЭП, как правило, приводят к псевдорекривной эпилепсии, что в свою очередь связано не только с необоснованным назначением противоэпилептических препаратов, политерапией, но и потенциально опасным увеличением их дозировок [3].

Согласно интегрированной когнитивной модели, предложенной R. J. Brounet и M. Reuber, ПНЭП возникают в результате воздействия измененных стимулов на активацию сетей памяти. Модель основана на изменении физиологического функционирования, при котором реакция на стимул зависит от знакомства с ним. Соответственно, знакомый стимул, уже представленный и сохраненный в сетях памяти, генерирует автоматическое выполнение моторной программы, в то время как на незнакомый стимул генерируется неавтоматический ответ. При физиологическом функционировании также активируются вторичные системы внимания, отвечающие за выполнение ответов. Таким образом, действие воспринимается как добровольное и самоуправляемое.

В отличие от физиологического функционирования, автоматическая реакция воспринимается как непроизвольная и нежелательная. Согласно модели на формирование ПНЭП влияет жизненный опыт пациента, который включает в себя воспоминания о припадках (пережитых самим пациентом или увиденных им у кого-либо), а также внутренний характер автоматических реакций на эмоции, такие как гнев, страх или отвращение. Таким образом, если у здоровых людей автоматизированное поведение, даже если оно стереотипно, не вызывается эмоциональными триггерами: пациенты с ПНЭП демонстрируют ненормальную связь между эмоциональными триггерами и автоматическими поведенческими реакциями, которые принимают форму псевдоприпадков. Кроме того, пациенты не осознают связь между эмоциональным состоянием, которое послужило триггером, и возникающим в результате дисфункциональным автоматическим поведением [3].

Цель работы — изучение КЖ пациентов с ПНЭП и эпилепсией.

Материалы и методы. Всего в исследовании КЖ участвовал 51 пациент, из них: 17 — мужчины и 34 — женщины. Все обследуемые были направлены в Республиканский центр на базе РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом «фармакорезистентная эпилепсия». После стационарного обследования был уточнен клинический диагноз и пациенты, соответственно, были разделены на две группы: с изолированной фармакорезистентной эпилепсией и с ПНЭП, как изолированными, так и в сочетании с эпилептическими приступами. Средний возраст обследованных составил 29 (23,0–37,0) лет. В группе пациентов с эпилепсией ($n = 31$) было 16 мужчин и 15 женщин. Средний возраст соответствовал 29 (23–37) лет. Длительность заболевания составила 12 (5,0–24,5) лет. О наличии приступов в течение последних 4 недель сообщили 23 пациента, у 8 человек приступов за последний месяц (либо более) перед тестированием не было.

В группе пациентов с ПНЭП ($n = 20$) было 19 женщин и один мужчина. Средний возраст соответствовал 29 (23,5–36,5) лет. Длительность заболевания составила 9,0 (6,0–12,5) лет. Наличие приступов, как минимум, за последние 4 недели перед тестированием отмечали все обследованные. Различий по возрасту, длительности заболевания в группах не было.

Исследование уровня КЖ проводили при помощи «Опросника КЖ при эпилепсии» (Quality of Life in Epilepsy-31, сокращенно QOLIE-31), который является специальным инструментом для исследования КЖ у пациентов старше 18 лет и включает наиболее важные и специфичные для эпилепсии разделы (B. G. Vickrey, 1993; J. A. Cramer с соавт., 1998).

Перевод и транскультуральная адаптация русскоязычной версии опросника QOLIE-31 были проведены А. Б. Гехт с соавт. (2003).

Опросник QOLIE-31 состоит из 31 вопроса, которые группируются в семь подразделов (подшкал), оценивают следующие составляющие: «Страх приступов» (СП), «Общее КЖ» (ОКЖ), «Эмоциональное благополучие (здоровье)» (ЭЗ), «Энергичность/усталость» (Э/У), «Когнитивное функционирование» (КФ), «Влияние АЭП» (или «побочные эффекты» — ПЭ) и «Социальное функционирование» (СФ). Кроме того, определяется общий суммарный балл — среднее значение качества жизни (СЗКЖ). Вопрос № 31 опросника не входит в расчет показателя СЗКЖ и служит для сравнения результата тестирования с собственной оценкой пациентом своего КЖ.

Часть ответов при обработке перекодировывается с учетом того, что меньшие цифры соответствуют более высокому КЖ в соответствии с рекомендациями авторов (J. A. Cramer с соавт., 1998). По

значениям 7 основных параметров опросника QOLIE-31 вычисляется обобщенный показатель, представляющий собой их взвешенную линейную комбинацию. Веса, необходимые для построения обобщенного показателя, предложены авторами опросника (J. A. Cramer с соавт., 1998). Полученные значения трансформируются в цифры от 0 до 100, с большими значениями, отражающими более высокое КЖ.

Для 7 основных параметров опросника QOLIE-31 и обобщенного (итогового) показателя для всей группы взрослых пациентов были рассчитаны основные показатели описательной статистики, оценены коэффициенты корреляции показателей опросников QOLIE-31 с показателями возраст, пол, длительность заболевания, наличие приступов в течение как минимум 4 недель перед тестированием.

Анализ полученных показателей проводился на стандартном IBM-совместимом компьютере с обработкой материала по группам и с помощью статистических программ Excel 2007, SPSS 11.00 и GraphPad Software.

Для проверки нормальности распределения показателей использовался критерий Колмогорова – Смирнова, Миллефорса и Шапиро – Уилка. Проверка показала, что по большей части показателей распределение отличалось от нормального, в связи с чем обработка статистических данных проводилась непараметрическими методами. Статистическое сравнение средних значений в параллельных группах осуществлялось с помощью непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни.

При исследовании потенциальной линейной связи между факторами использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Корреляционная связь по степени силы классифицировалась как сильная (при коэффициенте корреляции $\rho \geq 0,70$), средняя ($\rho = 0,50-0,69$), умеренная ($\rho = 0,30-0,49$), слабая ($\rho = 0,20-0,29$) или очень слабая ($\rho < 0,19$).

В нашем исследовании прежде всего делался акцент на сравнении показателей КЖ пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и ПНЭП, ранее такие исследования не проводились. Для этого, помимо сравнения показателей двух групп, были проанализированы корреляционные зависимости между показателями различных субсфер опросника отдельно для каждой группы.

Результаты и их обсуждение. Показатели КЖ в группах, сравнительные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели КЖ в группах обследованных

Показатель КЖ	Группа 1 (эпилепсия, $n = 31$) Me ($Q_{\min}-Q_{\max}$)	Группа 2 (ПНЭП, $n = 20$), Me ($Q_{\min}-Q_{\max}$)	Критерий Манна – Уитни (U)	Достоверность результатов
СП	51,0 (38,0–58,0)	52,0 (44,5–55,5)	117,00	$p > 0,05$
ОКЖ	50,0 (41,0–56,0)	51,0 (47,0–54,5)	112,00	$p > 0,05$
ЭЗ	48,0 (42,0–55,0)	56,0 (52,0–59,0)	61,00	$p < 0,05$
Э/У	52,0 (49,0–58,0)	53,5 (47,5–57,0)	116,50	$p > 0,05$
КФ	49,0 (43,0–58,0)	60,5 (56,0–62,0)	63,50	$p < 0,05$
ПЭ	53,0 (46,0–59,0)	53,5 (46,0–60,0)	115,50	$p > 0,05$
СФ	46,0 (40,0–54,0)	47,0 (43,0–52,5)	119,00	$p > 0,05$
СЗКЖ	50,0 (43,0–54,0)	54,5 (52,5–56,0)	70,50	$p > 0,05$
Субъективная об- щая оценка КЖ	5,0 (4,0–7,0)	5,5 (4,5–6,75)	105,00	$p > 0,05$

В группе пациентов с эпилепсией корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена показал прямую, умеренной силы корреляцию показателей СФ и возраста пациента ($\rho = 0,37$; $p < 0,05$): с возрастом улучшались показатели СФ, что, по-видимому, можно объяснить адаптацией пациентов к своему состоянию, пребыванию в определенном окружении, как правило, близких родственников (чаще родителей) и друзей и, наоборот, минимизацией пребывания в незнакомой/стрессовой обстановке и социальных контактов с малознакомыми людьми, т. е. созданием своего рода определенной модели жизненного функционирования, адаптированной под особенности заболевания.



Установлена прямая зависимость показателя СП от ЭЗ ($\rho = 0,51; p < 0,05$), ПЭ ($\rho = 0,42; p < 0,05$), СФ ($\rho = 0,39; p < 0,05$). Полученные результаты, по-видимому, можно объяснить тем обстоятельством, что чем выше (лучше) эмоциональное благополучие, уровень социального функционирования, тем сильнее страх возобновления приступов, а соответственно, риск утратить имеющиеся/достигнутые возможности и состояние. Зависимость показателей СП и ПЭ, возможно, объясняется тем, что при продолжающихся приступах (фармакорезистентное течение) пациенты, как правило, принимают комбинации АЭП (иногда одновременно 4 препарата, в среднем — 3, редко — 2). По-видимому, неэффективность политерапии приводит к большей концентрации внимания на самом заболевании и усиливает страх негативного воздействия препаратов на организм.

Показатель ОКЖ был взаимозависим: ЭЗ ($\rho = 0,38; p < 0,05$), Э/У ($\rho = 0,54; p < 0,05$), КФ ($\rho = 0,51; p < 0,05$), СФ ($\rho = 0,51; p < 0,05$), т. е. почти все сферы, кроме СП и ПЭ. Отсутствие влияния СП и ПЭ препаратов на данный показатель, по-видимому, также можно объяснить определенной адаптацией к своему состоянию. Возраст и длительность заболевания влияния на ОКЖ не оказывали.

На показатель ЭЗ, помимо указанного выше, оказывал влияние в виде прямой умеренной силы связи показатель Э/У ($\rho = 0,42; p < 0,05$), т. е. чем выше были показатели энергичности, тем выше и показатели эмоционального благополучия.

Установлена прямая средней силы взаимосвязь между показателями Э/У и КФ ($\rho = 0,59; p < 0,05$): чем выше были показатели энергичности, тем выше когнитивные показатели.

Общий интегрированный показатель КЖ, который рассчитывается после перекодировки и суммирования отдельных субсфер, т. е. СЗКЖ ожидаемо был взаимозависим со всеми показателями опросника: СП (прямая средней силы связь $\rho = 0,53; p < 0,05$), ОКЖ (прямая сильная связь $\rho = 0,78; p < 0,05$), ЭЗ (прямая средней силы связь $\rho = 0,52; p < 0,05$), Э/У (прямая средней силы связь $\rho = 0,57; p < 0,05$), КФ (прямая сильная связь $\rho = 0,70; p < 0,05$), ПЭ (прямая умеренной силы связь $\rho = 0,40; p < 0,05$), СФ (прямая средней силы связь $\rho = 0,65; p < 0,05$). Возраст пациентов и длительность заболевания не оказывали влияния на показатель.

Субъективное значение КЖ (вопрос № 31) было взаимозависимо с возрастом (прямая умеренная связь, $\rho = 0,36; p < 0,05$), СП (прямая умеренная связь, $\rho = 0,43; p < 0,05$), ОКЖ (прямая средняя связь, $\rho = 0,61; p < 0,05$), ЭЗ (прямая умеренная связь, $\rho = 0,41; p < 0,05$) и с СФ (прямая средняя связь, $\rho = 0,55; p < 0,05$).

Показатели СЗКЖ и субъективной оценки пациентов КЖ (вопрос № 31) были связаны прямой средней силы связью ($\rho = 0,68; p < 0,05$).

Признак наличие/отсутствие приступов в течение как минимум 4 недель перед тестированием пациентов с эпилепсией оказывал влияние на показатели: СП ($U = 48,00; p < 0,05$), ЭЗ ($U = 43,00; p < 0,03$), КФ ($U = 46,00; p < 0,05$), также при отсутствии приступов были выше общий интегрированный показатель — СЗКЖ и субъективное значение КЖ (вопрос № 31): ($U = 40,50; p < 0,02$ и $U = 46,00; p < 0,05$ соответственно).

В группе пациентов с ПНЭП корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена установил прямую сильную связь между длительностью заболевания и ЭЗ ($\rho = 0,73; p < 0,05$). Между показателями ОКЖ и СФ выявлена прямая сильная связь ($\rho = 0,83; p < 0,05$). Других взаимосвязей между анализируемыми показателями выявлено не было. На интегрированный показатель СЗКЖ оказывал влияние лишь показатель ОКЖ (в виде прямой сильной связи $\rho = 0,74; p < 0,05$). Субъективная оценка КЖ пациентом (вопрос № 31) зависела от ОКЖ (прямая сильная связь $\rho = 0,73; p < 0,05$) и Э/У (прямая сильная связь $\rho = 0,81; p < 0,05$).

При сравнении показателей КЖ между 1-й и 2-й группами была выявлена статистически значимая разница по критерию ЭЗ и КФ, которые оказались достоверно выше в группе пациентов с ПНЭП.

Таким образом, в группе пациентов с фармакорезистентной эпилепсией анализ показателей КЖ продемонстрировал логические взаимосвязи. Наличие приступов — характерное проявление заболевания, которое ожидаемо беспокоит пациента. Показатель СП был взаимосвязан с показателями СФ, ЭЗ и СЗКЖ. Показатель СФ, который, как известно, при эпилепсии снижается, был взаимосвязан (помимо возраста и СП) с ОКЖ.

Показатель СЗКЖ был взаимозависим со всеми показателями опросника, а также с субъективной оценкой пациентами КЖ.

В группе пациентов с ПНЭП аналогичных закономерностей не наблюдалось. Прямая сильная корреляция показателя ЭЗ с длительностью заболевания труднообъяснима. В то же время показатели ЭЗ и КФ оказались достоверно различными при эпилепсии и ПНЭП.

Согласно литературным данным на фоне оптимизированной терапии у всех пациентов, независимо от формы эпилепсии, выявлялось достоверное увеличение среднего балла по всем субсферам, кроме подшкалы ЭЗ, т. е. данный показатель являлся самым нечувствительным к терапии [5]. В нашем исследовании у пациентов с ПНЭП показатель ЭЗ оказался достоверно выше.

Заключение. Анализ взаимозависимостей субсфер, отражающих КЖ пациентов с эпилепсией, продемонстрировал существенную разницу между группами — что подтверждает, во-первых, предположение об отсутствии фармакорезистентности у пациентов с сочетанием истинных эпилептических приступов и ПНЭП и косвенно свидетельствует о разной природе приступов, о восприятии самих пароксизмов и проблем, связанных с ними.

Отдельным фактором, доказывающим (косвенно) наличие вторичных выгод в группе пациентов с ПНЭП, является прямая корреляция показателей ЭЗ с длительностью заболевания.

Механизм защиты по типу чем хуже, тем лучше типичен для психосоматической реакции с наличием вторичной (часто бессознательной, вытесненной) выгоды, получения определенных «бонусов» от состояния «болезни». Таким образом, демонстрация «приступов» для таких пациентов становится своеобразным способом взаимодействия с окружающим миром и ближайшим окружением. Объективизация показателей КЖ пациентов с ПНЭП отражает динамические и эмоциональные составляющие субъективного благополучия, а также нетипичную когнитивную оценку «удовлетворенность жизнью». Деструкция этого когнитивного механизма выражается в ощущении пациентом субъективного благополучия, которое наполнено удалением от проблем, получением аффективных (эмоциональных) бонусов, которые в свою очередь подкрепляют определенный тип поведенческого функционирования в системе «я — окружающий мир». В данном контексте, именно эмоциональный компонент благополучия (и его когнитивная оценка) наполняет субъективное понимание «качество жизни», которое обусловлено успешным или неуспешным функционированием всех сфер личности.

Литература

1. Asadi-Pooya, A. A. Epidemiology of psychogenic non-epileptic seizures / A. A. Asadi-Pooya, M. R. Sperling // *Epilepsy Behav.* — 2015. — Vol. 46. — P. 60–65.
2. The diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures / I. A. Kotsopoulos [et al.] // *Epilepsy Res.* — 2003. — Vol. 57, № 1. — P. 59–67.
3. Psychogenic non-epileptic seizures and pseudo-refractory epilepsy, a management challenge / F. Anzellotti [et al.] // *Front. Neurol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 461.
4. Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes / M. A. Kutlubayev [et al.] // *Epilepsy Behav.* — 2018. — Vol. 89. — P. 70–78.
5. Меликян, Э. Г. Сравнительный анализ качества жизни больных эпилепсией пожилого и среднего возраста / Э. Г. Меликян, А. Б. Гехт // *Клиническая геронтология* — 2011. — Т. 17. — С. 20–24.

Analysis of the quality of life of patients with psychogenic non-epileptic seizures and epilepsy

Veevnik E., Dymkouskaya M., Likhachev S.

*State Institution «Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents an analysis of the indicators of the quality of life of patients with epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures, which require differential diagnosis among themselves and are often found in the same patient. All patients were initially referred to the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery with suspicion of drug-resistant epilepsy. The study was conducted using the



Quality of Life in Epilepsy-31. The results of the study have demonstrated a significant difference between some indicators of quality of life in groups. This indirectly confirms the assumption that there is no pharmacoresistance in patients with a combination of epileptic and psychogenic seizures and indicates their different impact on the quality of life of patients.

Keywords: pharmacoresistant epilepsy, psychogenic nonepileptic seizures, quality of life, emotional well-being.

Поступила 16.07.2021

УДК 616.8-091.81-07-092(048.8)

Болезнь двигательного нейрона: эпидемиологические характеристики и система оказания медицинской помощи

Рушкевич Ю. Н., Лихачев С. А.

Государственное учреждение

*«Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Болезнь двигательного нейрона (БДН) является нейродегенеративным заболеванием со значительным социально-экономическим бременем. Эпидемиологические характеристики БДН позволяют планировать объем медицинской помощи. Цель исследования состояла в том, чтобы проанализировать эпидемиологические показатели вследствие БДН в Республике Беларусь для получения эпидемиологических данных и формирования системы медицинской помощи. Под наблюдением находились пациенты в возрасте 18 лет и старше, которым был установлен диагноз БДН. Данные собирались по результатам обращаемости в учреждения здравоохранения страны за период 1998–2017 гг. Был проведен анализ основных эпидемиологических показателей при БДН за период исследования с 2007 по 2016 г. в Республике Беларусь. Уровень первичной заболеваемости (ПЗ) БДН в среднем за исследуемый период составил 0,787 (95% ДИ 0,783–0,787) на 100 тыс. населения. Распространенность заболевания в среднем за год составила 1,957 (95% ДИ 1,954–1,960) на 100 тыс. населения. Выявлены независимые бинарные показатели, значимо связанные с увеличением риска более раннего наступления смерти. Разработана и апробирована система медицинской помощи пациентам с БДН, основанная на взаимодействии и преемственности медицинской и паллиативной медицинской помощи, на динамическом мониторинге состояния пациентов.

Ключевые слова: эпидемиология, болезнь двигательного нейрона, распространенность, заболеваемость, боковой амиотрофический склероз, система медицинской помощи.

Введение. Болезнь двигательного нейрона (БДН) объединяет группу нейродегенеративных заболеваний с преимущественным вовлечением центральных и периферических мотонейронов, кортикоспинальных и кортиконуклеарных путей, что ведет к развитию прогрессирующей мышечной слабости, нарушений речи, глотания и дыхания.

Значительное социально-экономическое бремя БДН обусловлено быстрым прогрессированием, тяжелой инвалидизацией пациентов, потерей способности к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, нарушением жизненно важных функций дыхания и глотания. Актуализация данных эпидемиологических исследований по распространенности и заболеваемости БДН позволяет обеспечить рациональное планирование объема медицинской, в том числе и паллиативной помощи пациентам с БДН по контролю жизненно важных функций (питание, дыхание) [1, 2, 3, 6].

В составе БДН наиболее часто рассматривают: боковой амиотрофический склероз (БАС), прогрессирующую мышечную атрофию (ПМА), первичный боковой склероз (ПБС), прогрессирующий бульбарный паралич (ПБП).

Классическим БАС называют форму с относительно равномерным поражением центральных и периферических мотонейронов с развитием амиотрофий и характерных смешанных парезов. БАС достигает 80 % БДН, поэтому часто термин БДН используется как синоним БАС.

ПМА (болезнь Арана – Дюшенна) (8 %) — форма БДН, при которой вовлекаются периферические мотонейроны ствола и спинного мозга с постепенным развитием вялого тетрапареза и бульбарных нарушений.

ПБС (2–5 %) — редкая форма с преимущественным поражением центральных мотонейронов и развитием когнитивных, псевдобульбарных нарушений, центральных парезов и параличей. По сравнению с БАС прогрессирование ПБС медленнее, отсутствует потеря веса, электрофизиологические признаки повреждения периферических мотонейронов могут выявляться через 4 года после начала болезни.

ПБП (10 %) — поражение периферических мотонейронов в основном ядер каудальной группы черепных нервов и супрануклеарных путей с преимущественным вовлечением мышц, иннервируемых черепными нервами, в клинике наблюдаются прогрессирующие бульбарные и псевдобульбарные нарушения.

БАС-плюс — группа расстройств, сочетающая признаки поражения ВМН и НМН, а также признаки фронто-темпоральной деменции (БАС-ФТД), вегетативной недостаточности и паркинсонизма (БАС-паркинсонизм), другие экстрапирамидные признаки, симптомы ограничения вертикального взора, как при супрануклеарном параличе. Так, при аутопсии пациента с БАС, экстрапирамидным синдромом, ограничением вертикального взора выявлено диффузное распространение белка TDP-43, играющего важное значение в патофизиологии БАС и ФТД.

Согласно классификации нейромышечных заболеваний, опубликованной в 1994 г. Всемирной федерацией неврологов, БАС относится к категории «спинальные мышечные атрофии и другие заболевания мотонейронов». По международной статистической классификации болезней МКБ-10 БАС относится к категории «спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы» и кодируется шифром G12.2.

Цель работы — анализ эпидемиологических показателей вследствие БДН в Республике Беларусь для получения актуальных эпидемиологических данных и формирования системы медицинской помощи пациентам с БДН.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 432 пациента с БДН, находившихся на лечении в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии или получавших амбулаторную консультативную помощь в консультативно-поликлиническом отделении Центра в период с 2007 г. по апрель 2016 г. По республиканским данным, собранным по обращаемости пациентов с БДН за медицинской помощью по месту жительства, за изучаемый период зафиксировано 611 пациентов.

В группе БДН было 209 (48,38 %) мужчин и 223 (51,62 %) женщины. Медиана возраста на момент включения составила 59 [52; 66] лет. Большинство пациентов с БДН были городскими жителями — 370 (85,7 %) человек и 62 (15,5 %) — сельскими. Медиана возраста начала заболевания по группе составила 57 [51; 64] лет. Среди форм БДН самой частой был БАС — 379 (87,7 %) пациентов, ПБП был зарегистрирован в 36 (8,3 %) случаях, ПБС — в 10 (2,3 %) случаях, ПМА — у 7 (1,6 %) пациентов. Группа контроля состояла из 120 лиц, не имеющих БДН, в возрасте 54,0 [39,5; 62,0] лет.

Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, клинико-неврологический осмотр с детальным изучением двигательной системы. Электронейромиографическое исследование (ЭНМГ) и исследование соматосенсорных, вегетативных, когнитивных вызванных потенциалов выполнялось на диагностическом комплексе VikingSelect; Nicolet (США). Игольчатая ЭМГ выполнялась на электромиографе «Нейро-МВП» (Нейрософт, РФ). Ультразвуковое исследование мышц выполнялось на аппарате Pro Focus 2202 (В-К Medical, США) с мультисекторным линейным датчиком с частотой сканирования 5–12 МГц.

Статистическую обработку полученного в ходе исследований фактического материала проводили с применением пакета прикладных лицензионных программ Statistica 8, используя современные методики, рекомендуемые для медико-биологических исследований.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ основных эпидемиологических показателей при БДН за 10-летний период исследования с 2007 по 2016 г. в Республике Беларусь. Уровень первичной заболеваемости БДН в среднем за исследуемый период составил 0,787 (95% ДИ 0,783–0,787) на 100 тыс. населения, был выше среди мужчин (0,878 (95% ДИ 0,875–0,881)), чем среди женщин (0,710 (95% ДИ 0,706–0,71)) на 100 тыс. населения. Распространенность БДН составила 1,957 (95% ДИ

1,954–1,960) на 100 тыс. населения. Начиная с 2011 г., установлен рост показателей заболеваемости и распространенности, что отражает улучшение ситуации с диагностикой болезни и обращаемостью пациентов за медицинской помощью в стране.

В Республике Беларусь медиана выживаемости от момента установки диагноза БДН за период исследования составила 24 [13; 43,07] месяца, что соответствует литературным данным [2]. Установлено, что годовая выживаемость пациентов с БДН составляет 80,3 % [95 % ДИ 76,6–84,1], двухлетняя снижается до 51 % [95% ДИ 46,3–55,8] и далее отмечается дальнейшее снижение, трехлетняя — до 30,9 % [95% ДИ 26,2–35,5], четырехлетняя — до 21,6 % [95% ДИ 17,1–26,1].

Полученные нами эпидемиологические данные сопоставимы с литературными данными. Так, по сравнению с данными других авторов распространенность БАС в странах Европы составила 5,40 (IQR 4,06–7,89) /100 000 населения, с колебаниями в зависимости от страны: от 1,1/100 тыс. в Югославии до 8,0–8,2/100 тыс. в Нидерландах, Исландии. Медиана заболеваемости была 2,08 (IQR 1,47–2,43): от 0,5/100 тыс. в Югославии, 0,3/100 тыс. в Китае до 3/100 тыс. в Швеции, 3,3/100 тыс. в Исландии и 3,6/100 тыс. в Новой Зеландии. Возраст начала БАС варьировал от 54 до 67 лет [4].

При проведении регрессионного анализа выявлены следующие независимые бинарные показатели, значимо связанные с увеличением риска более раннего наступления смерти: возраст начала заболевания 45 лет и более — в 1,67 раза (95% ДИ 1,17–2,36) ($Beta = 0,511$; $p = 0,004$); возраст установки диагноза БДН в возрасте 45 лет и более — в 1,69 раза (95% ДИ 1,16–2,45) ($Beta = 0,525$, $p = 0,006$); период динамического наблюдения — у пациентов, находившихся под наблюдением до 2013 г. (до внедрения динамического мониторинга для пациентов с БДН) — в 1,28 раза (95% ДИ 1,03–1,60) ($Beta = 0,251$; $p = 0,027$); индекс массы тела до 25 кг/м² — в 1,24 раза (95% ДИ 1,0–1,54) ($Beta = 0,216$, $p = 0,049$); оценка по функциональной шкале БАС (шкале ALSFRSR) менее 44 баллов — в 1,98 раза (95% ДИ 1,41–2,78) ($Beta = 0,683$, $p = 0,0001$); индекс апноэ/гипопноэ более 5 событий/сутки — в 1,9 раза (95% ДИ 1,0–3,61) ($Beta = 0,644$, $p = 0,049$).

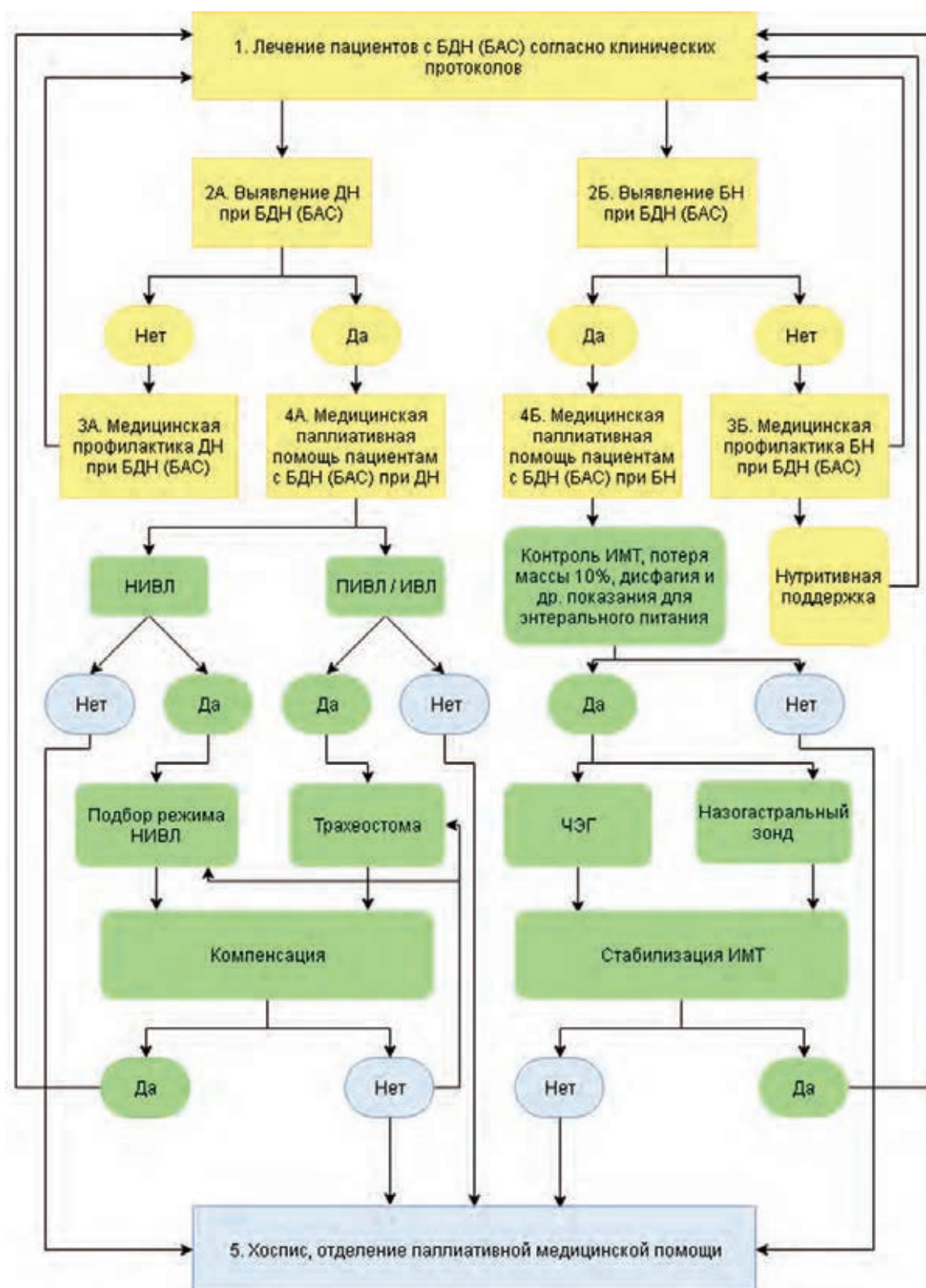
Согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)», утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 18 августа 2018 г. № 8, пациенты с БАС получают ограниченное симптоматическое лечение под наблюдением неврологов, в то время как необходимо применение более широкого мультидисциплинарного подхода с разработкой системы поэтапной медицинской помощи для этой категории пациентов, начиная с ранних этапов болезни до оказания паллиативной помощи и ведения пациентов в терминальной стадии.

Пациенты с БДН одни из самых уязвимых категорий с неврологическими заболеваниями. Сложности при ведении пациента с БАС обусловлены присоединением и прогрессированием ряда клинических симптомов, таких как выраженные дизартрия, дисфагия, сиалорея, БАС-ассоциированная кахексия, ночная гипоксемия с последующим развитием синдрома альвеолярной гиповентиляции, нейропатической боли, крампи, нарушения коммуникации вследствие нарастания бульбарных нарушений и развития анартрии. Развитие указанных выше осложнений требует активного участия в процессе динамического наблюдения пациентов с БДН, кроме неврологов, также хирургов, реаниматологов, нутрициологов, логопедов, психологов, психиатров, патронажных медицинских сестер, реабилитологов, специалистов паллиативной медицины, социальных работников.

В настоящее время происходит трансформация понятия паллиативной медицины, которое ранее ассоциировалось только в помощи онкологическим пациентам. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), предложенного в 2002 г.: «Паллиативная помощь — это подход, позволяющий улучшить качество жизни пациентов и их семей, столкнувшихся с проблемами угрожающего жизни заболевания, путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и лечению боли и других физических симптомов, а также оказанию физической, психосоциальной и духовной поддержки».

Не может существовать жестких временных рамок по сроку перехода пациента из лечебной (куративной) медицины в паллиативную службу. Паллиативная помощь может быть применена ко всем пациентам от момента постановки диагноза смертельноопасного заболевания, т. е. после установления диагноза БДН/БАС. Переход пациента от лечебной к паллиативной помощи происходит постепенно по мере накопления клинических синдромов, влияющих на качество жизни пациента с БДН и его семьи. Поэтому важно развивать взаимодействие лечебной и паллиативной медицины с организацией преемственности в ведении пациента, что является гарантией индивидуального подхода к пациенту, выбору наиболее адекватных и рациональных медицинских подходов, обеспечению мультидисциплинарной помощи.





ДН — дыхательные нарушения, БН — бульбарные нарушения, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ПИВЛ/ИВЛ — портативная инвазивная вентиляция легких, ЧЭГ — чрескожная эндоскопическая гастростомия

Рисунок 1 — Алгоритм организации взаимодействия куративной и паллиативной помощи пациентам с БДН

Информированность пациента о характере и течении болезни является важным фактором его дальнейшего активного участия в планировании и понимании развивающегося заболевания, в построении жизненных планов, во взаимодействии с врачами и семьей пациента для принятия серьезных решений (использование неинвазивной/инвазивной вентилиации, установка чрескожной эндоскопической гастростомы (ЧЭГ), необходимость психологической помощи и т. д.). Раннее информирование пациента позволит оказать более полную адекватную и своевременную медицинскую помощь. Все предложенные медицинские мероприятия должны учитывать волю пациента и его желания, относиться к ним уважительно и с пониманием.

Нами разработана и апробирована система медицинской помощи пациентам с БДН, основанная на взаимодействии и преемственности медицинской и паллиативной медицинской помощи, динамическом мониторинге состояния пациентов, реализуемая посредством выполнения пошагового алгоритма лечения (см. рисунок 1), что позволит улучшить качество жизни пациентов с БДН за счет ранней диагностики изменений состояния пациента, предотвращения осложнений, своевременного применения вспомогательных мероприятий (чрескожная эндоскопическая гастростомия, респираторная поддержка), симптоматического лечения, в том числе облегчения синдромов, вызывающих страдания (боль, диспноэ), по оказанию, кроме медицинской помощи, психологической, социальной и духовной поддержки.

Установлено, что внедрение активного динамического наблюдения за пациентами с БДН со своевременной коррекцией лечения и превентивными рекомендациями по дальнейшему лечению в период 2013–2018 гг. способствовали повышению показателей выживаемости пациентов с БДН, находившихся под наблюдением в разные периоды времени: до 2013 г. и после (Log-Rank test, $p = 0,025$). Доля пациентов, которым осмотры проводились 2 и более раз, увеличилась в 2013–2018 гг. по сравнению с 2007–2012 гг. с 39,7 % до 52,2 % ($\chi^2 = 6,173$; $df = 1$; $p = 0,013$). Установлено, что при однократном осмотре 3-летняя выживаемость была 26,8 %, при многократном — 35,3 %, медианы времени выживания составили 20 и 28,8 месяцев соответственно ($p = 0,0008$).

Установлена эффективность терапии сиалореи при БДН препаратами ботулотоксина группы А (БТА): выявлено снижение интенсивности сиалореи по шкале ALSFRSR (W, T = 0, $p = 0,018$), снижение скорости нестимулируемой секреции слюны (W, T = 0, $p = 0,017$).

Заключение. Применение препаратов БТА в симптоматической терапии сиалореи и локальной спастичности при БДН позволяет расширить терапевтические возможности и оказать пациентам, устойчивым к традиционной медикаментозной терапии адекватную, безопасную и эффективную помощь.

Выявлено положительное воздействие ритмической транскраниальной магнитной стимуляции на базовые моторные функции пациентов с БАС: ходьбу (W, $p = 0,0010$), моторику пальцев правой (W, $p = 0,1348$) и левой (W, $p = 0,0491$) руки, речь (W, $p < 0,005$) после курса р-ТКМС. Предложенное лечение является терапией второй линии и позволяет повысить качество жизни пациентов с БДН.

Таким образом, установлены основные эпидемиологические показатели БДН в Республике Беларусь за 10-летний период: уровень первичной заболеваемости БДН составил 0,787 (95% ДИ 0,783–0,787) на 100 тыс. населения, распространенности — 1,957 (95% ДИ 1,954–1,960) на 100 тыс. населения. Полученные данные соответствуют литературным данным, однако определена необходимость повышения диагностики БДН. Выявлены независимые бинарные показатели, значимо связанные с увеличением риска более раннего наступления смерти, обеспечение взаимодействия и преемственности между лечебной и паллиативной медициной при динамическом наблюдении пациентов с БДН/БАС необходимо для улучшения качества жизни пациентов и их семей, несмотря на постоянно меняющиеся проявления болезни, путем предотвращения осложнений и облегчения синдромов, вызывающих страдания (боль, диспноэ), за счет ранней диагностики изменений состояния пациента, контроля синдромов, по оказанию, кроме медицинской помощи, психологической, социальной и духовной поддержки.

Литература

1. Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз / И. А. Завалишин. — М., 2009. — 272 с.
2. Хондкариан, О. А. Боковой амиотрофический склероз / О. А. Хондкариан, Т. Д. Бунина, И. А. Завалишин. — М.: Медицина, 1978. — 264 с.



3. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040 / K. C. Arthur [et al.] // Nat Commun. — 2016. — № 7. — P. 12408. — Published 2016. Aug. 11. — DOI:10.1038/ncomms12408.
4. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature / G. Logroscino [et al.] // Neuroepidemiology. — 2013. — № 41. — P. 118.
5. Couratier P1, Corcia P2, Lautrette G3, Nicol M3, Preux PM4, Marin B4. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature // Rev Neurol (Paris). — 2016. — Jan; № 172(1). — P. 37–45. — DOI: 10.1016/j.neurol.2015.11.002. Epub 2015 Dec 22.
6. Talbott, E. O. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis / E. O. Talbott, A. M. Malek, D. Lacomis // Handb. Clin. Neurol. — 2016. — № 138. — P. 225–38. — DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6.

Motor neurone disease: epidemiological characteristics and system of medical care

Rushkevich Yu. N., Likhachev S. A.

*State Institution «Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery»,
Minsk, Republic of Belarus*

Motor neuron disease (MND) is a neurodegenerative disease with a significant socioeconomic burden. The epidemiological characteristics of MND allow planning the volume of medical care. Purpose of the study. To analyze the epidemiological indicators of the MND population in the Republic of Belarus for the period from January 1, 2007 to January 1, 2017 to obtain actual epidemiological data and form a medical care system. Materials and methods. Patients aged 18 years and older were observed. Data on the results of appeals in the field of health care for the period 1998–2017. Results. The analysis of the main epidemiological indicators for MND for the study period from 2007 to 2016 in the Republic of Belarus is carried out. The level of primary morbidity (PZ) of MND on average for the study period was 0.787 (95 % CI 0.783–0.787) per 100 thousand people. The average annual prevalence of the disease was 1,957 (95 % CI 1,954–1,960) per 100 thousand people. Independent binary indicators have been identified that are significantly associated with an increased risk of an earlier onset of death. A system of medical care for patients with MND has been developed and tested, based on the interaction and continuity of medical and palliative care, and dynamic monitoring of patients.

Keywords: epidemiology, motor neuron disease, prevalence, incidence, amyotrophic lateral sclerosis, medical care system.

Поступила 20.07.2021

УДК 616.24-007.272-008.6:613.62

Вероятность развития дисфункции дыхательной мускулатуры при профессиональных заболеваниях органов дыхания

Крумкачева А. Ю.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Одной из актуальных проблем у пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания, в том числе и профессиональными, является синдром мышечной слабости, при котором поражается не только респираторная мускулатура, но и мышцы конечностей. Это приводит к снижению толерантности к физическим нагрузкам и, как следствие, к ухудшению ка-



чества жизни пациентов. Учитывая важность проблемы, необходимо исследовать факторы, являющиеся биомаркерами возникновения дисфункции дыхательных мышц, выяснение которых поможет в будущем разработать новые терапевтические цели.

Ключевые слова: биомаркеры дыхательной дисфункции, профессиональные заболевания органов дыхания, дисфункция скелетных мышц.

Введение. Дыхательная мускулатура (ДМ) относится к поперечно-полосатой скелетной мускулатуре и составляет до 15 % от общей мышечной массы. Главной функцией респираторных мышц является формирование отрицательного давления в грудной полости на вдохе и положительного — на выдохе. Активной фазой дыхательного цикла в покое является вдох, в котором участвуют диафрагма и наружные межреберные мышцы. При недостаточном обеспечении ими газообмена в процесс подключается вспомогательная мускулатура: лестничные, грудиноключично-сосцевидные, зубчатые и грудные, а также широчайшая мышца спины. Выдох в покое является пассивной фазой дыхательного цикла, который осуществляется без участия мышц. Однако при хронических заболеваниях органов дыхания он становится активным из-за сокращения экспираторных мышц: мускулатуры передней брюшной стенки и внутренних межреберных мышц (Я. Ковальский). Работу респираторных мышц сравнивают с сердечной мышцей, обеспечивающей насосную функцию на протяжении всей жизни без продолжительного отдыха (D. Rochester). Доказано, что к развитию вентиляционных нарушений могут приводить не только затруднение бронхиальной проводимости или изменение свойств легочной ткани или ухудшение диффузионной способности легких, но и дисфункция респираторных мышц. Она проявляется в ухудшении их функциональных свойств в виде снижения силы — возможности развивать максимальное усилие и/или выносливости — возможности развивать субмаксимальное усилие. Нарушение функции ДМ приводит к развитию диспноэ, появлению толерантности к физическим нагрузкам, ночной гиповентиляции, дыхательной недостаточности, гиперкапнии и даже к необходимости проведения респираторной поддержки [1].

Учитывая, что дыхательная мускулатура является одним из главных звеньев в сложной структуре регуляции дыхания, оценка ее клинико-функционального состояния имеет очень важное значение, особенно при заболеваниях органов дыхания. Дисфункция респираторных мышц вызывается комплексным воздействием различных факторов, которые приводят к структурным, метаболическим и функциональным изменениям в мускулатуре. Установлено, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) она обусловлена гипоксемией и артериальной гиперкапнией, гиподинамией, нарушением питания, электролитными сдвигами, приемом глюкокортикостероидов, выбросом цитокинов в кровь и другими факторами. Кроме этого, снижение силы ДМ связано с гиперинфляцией, приводящей к укорочению волокон диафрагмы и ее уплощению со смещением в менее выгодную позицию (A. De Troyer, W. A. Whitelaw). При пневмокониозе, например, также тканевая гипоксия, снижение нутритивного статуса, общей мышечной массы и гиподинамия способствуют развитию белково-энергетической недостаточности и слабости ДМ. При простом хроническом бронхите с удлинением фазы замедления вдоха и выдоха усиливается напряжение внутренних и наружных межреберных мышц, мышц брюшного пресса и диафрагмы; при появлении обструкции бронхов увеличивается работа этих мышц по преодолению резистивного сопротивления воздушному потоку в воздухоносных путях, что способствует еще большему развитию их утомления (Т. К. Aldrich).

Кроме поражения ДМ при хронических заболеваниях органов дыхания (ХЗОД), в патологический процесс могут вовлекаться и периферическая скелетная мускулатура, причем с некоторым опережением [4]. Например, при ХОБЛ в результате воздействия различных факторов, обусловленных болезнью (гиподинамия, гипоксия и гиперкапния, оксидантный стресс, изменения характера питания, применение системных глюкокортикостероидов, рост уровня цитокинов и др.), происходит нарушение соотношения мышечных волокон I и II типов в четырехглавой мышце [7, 6]. Кроме этого, в результате ухудшения окислительных процессов происходят метаболические нарушения в мышцах конечностей в состоянии покоя в виде снижения уровня аденозинтрифосфата и креатинфосфата, роста ферментов гликолиза [6].

В литературных источниках практически не уделяется внимание предикторам развития дисфункции ДМ.

Цель работы — поиск наиболее информативных биомаркеров возникновения нарушения функции дыхательных мышц и возможности их использования в прогнозировании развития данной пато-

логии у пациентов с заболеваниями органов дыхания, связанных с влиянием вредных условий труда и повышенной запыленностью на производстве.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с профессиональными заболеваниями органов дыхания (ПЗОД), разделенные на 3 группы. Группа 1 — лица с профессиональной хронической болезнью легких (ПХОБЛ, $n = 40$); средний возраст составил 60,0 [55,0; 61,0] лет. Группа 2 — пациенты с хроническим профессиональным бронхитом (ХПБ, $n = 32$), средний возраст — $58,0 \pm 4,3$ лет. Группа 3 — лица с пневмокониозом (Пн, $n = 29$), средний возраст — $57,8 \pm 3,7$ лет. Диагноз профессионального заболевания был установлен ранее специалистами в области профессиональной патологии на медико-экспертной комиссии Республиканского центра профпатологии и аллергологии. В группу сравнения включены здоровые лица ($n = 25$) — работники сталелитейных цехов ОАО «Минский тракторный завод»; средний возраст составил 53,0 [48,0; 57,0] лет. Все группы исследования были сопоставимы по возрасту ($\chi^2 = 9,66$; $p = 0,02$); гендерные отличия были незначительными ($\chi^2 = 3,21$; $p = 0,36$).

Критерии включения в группы исследования: установленный диагноз ПХОБЛ, ХПБ, Пн, возраст 41–63 года, добровольное и датированное информированное согласие на включение в исследование. Критериями исключения из исследования были снижение двигательной функции в результате развития неврологических, эндокринных заболеваний и поражения опорно-двигательного аппарата, патология сердечно-сосудистой системы с развитием хронической сердечной недостаточности выше I стадии, наличие онкологической патологии, в том числе и в анамнезе, анемия, хроническое злоупотребление алкоголем.

Всем испытуемым проводился полный клинический осмотр с обязательным измерением следующих антропометрических показателей: веса и роста, индекса массы тела (ИМТ), окружностей грудной клетки на вдохе и выдохе (ОГКвд и ОГКвыд), талии (ОТ), бедер (ОБ), бицепса (ОБц), запястья (ОЗ). Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась методом спирометрии, выполнялась по стандартной методике, рекомендованной Американским торакальным и Европейским респираторным обществами; основные ее параметры оценивались при помощи многофункционального автоматизированного спирометра МАС-1.

Толерантность к физической нагрузке пациентов с ПЗОД оценивалась после выполнения 6-минутного шагового теста (6-МШТ); тест проводился согласно Клиническим рекомендациям Американского торакального общества (2008). Изучались динамика жалоб и причины остановки пациента во время ходьбы. Кроме этого, при проведении 6-МШТ осуществлялась динамическая пульсоксиметрия при помощи переносного пульсового оксиметра «Пульсар»; анализировались показатели насыщения крови кислородом (SpO_2) и частоты пульса исследуемого в течение всего выполнения теста.

Оценка респираторной мышечной дисфункции проводилась путем анализа показателей силы дыхательных мышц: максимального инспираторного (PI_{max} — maximal inspiratory pressure) и максимального экспираторного (PE_{max} — maximal expiratory pressure) давлений на уровне полости рта при помощи прибора MicroRPM (Respirator Pressure Meter). Во время проведения исследования испытуемые находились в положении сидя; для определения одного параметра осуществлялось три дыхательных маневра с последующей фиксацией лучшего значения. Полученные данные соотносили с показателями PI_{max} ($-87,0$ — $-106,0$ см водн. ст.) и PE_{max} ($107,0$ – $153,0$ см водн. ст.) у здоровых людей [3].

Для определения силовых характеристик периферической скелетной мускулатуры исследуемого использовался кистевой динамометр ДК-100, в том числе и для проведения изометрической функциональной пробы. При сжатии динамометра с максимальным изометрическим усилием определялся абсолютный показатель максимального мышечного усилия (ММУ). Параметр оценивался после двукратного выполнения метода, фиксировался лучший результат, который сравнивался с аналогичным показателем у здоровых людей. Результат менее 27 ДекаНьютон (ДаН) для мужчин и менее 16 ДаН для женщин указывал на снижение мышечной силы. Далее проводилась изометрическая проба; для этого испытуемый в течение не менее 180 с сжимал динамометр с усилием, равным 1/3 ММУ, после чего фиксировалось время удержания нагрузки ($t_{уд}$) в секундах. Рассчитывался показатель мышечной выносливости (ПМВ), равный произведению 1/3 ММУ и $t_{уд}$ [3].

Анализ статистических данных осуществлялся с использованием пакетов прикладных программ Statistica10, IBM SPSS Statistics 20.0, Microsoft Office Excel 2010. Нормальность распределения признака (РП) оценивалась при помощи критерия Шапиро – Уилка. При описании нормально распре-



деленного количественного признака указывались среднее значение (M), стандартное отклонение (σ); при РП, отличающегося от нормального — медиана, значения нижнего и верхнего квартилей. Для сравнения количественных показателей применяли непараметрический критерий Манна – Уитни, H -критерий Краскела – Уоллиса и χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, качественных показателей — χ^2 . Показатели, взаимосвязанные с развитием дисфункции ДМ, определялись путем статистического анализа с использованием метода Байеса для независимых признаков с последовательным анализом Вальда. Вычислялся прогностический коэффициент (ПК) для каждого показателя по формуле: $ПК = 10 \cdot \lg \cdot (P_1/P_2)$, где \lg — десятичный логарифм отношения правдоподобия; P_1 — частота исследуемого признака в процентах у пациентов с наличием дисфункции дыхательных мышц; P_2 — частота исследуемого признака в процентах у пациентов с отсутствием дисфункции дыхательных мышц [2]. ПК с положительным значением увеличивал вероятность развития дисфункции дыхательных мышц, а с отрицательным — уменьшал. Чем выше было значение его абсолютного числа, тем информативнее становился ПК. После полученные баллы ПК каждого исследуемого параметра суммировали, вычисляли конечный прогностический коэффициент $ПК_{кон}$, по которому оценивали вероятность развития дисфункции ДМ.

Результаты и их обсуждение. Из 101 обследуемых пациентов у 42 % была выявлена дисфункция ДМ (т. е. значения PI_{max} и PE_{max} были ниже нормы). При анализе показателей силы ДМ установлено, что наблюдаемые различия между показателями силы ДМ (PI_{max} и PE_{max}) у пациентов трех групп заболеваний были незначительными, однако у здоровых лиц данные параметры отличались от пациентов с ПЗОД (таблица 1). Это указывало на то, что значения силы ДМ с высокой степенью достоверности отличали пациентов с ПЗОД от здоровых лиц.

После проведения статистического анализа с использованием метода Байеса для независимых признаков с последовательным анализом Вальда из многочисленных исследуемых параметров были отобраны наиболее информативные показатели, являющиеся предикторами развития данной патологии. Это ИМТ, ОБ, ОТ, жизненная емкость легких (ЖЕЛ), SpO_2 , ПМВ, t_{vd} .

Таблица 1 — Сравнение показателей силы ДМ в трех группах заболеваний и у здоровых лиц H -критерием метода Краскела – Уоллиса.

Показатель	ПХОБЛ (1)		ХПБ (2)		Пн (3)		Здоровые (0)	
	H -критерий	p	H -критерий	p	H -критерий	p	H -критерий	p
PE_{max}	$H_{1,2} = 0,068$	0,798	$H_{2,1} = 0,068$	0,798	$H_{3,1} = 0,403$	0,526	$H_{0,1} = 11,378$	0,007
	$H_{1,3} = 0,482$	0,525	$H_{2,3} = 0,216$	0,642	$H_{3,2} = 0,216$	0,216	$H_{0,2} = 8,945$	0,003
	$H_{1,0} = 11,378$	0,007	$H_{2,0} = 8,945$	0,003	$H_{3,0} = 3,121$	0,077	$H_{0,3} = 03,121$	0,077
PI_{max}	$H_{1,2} = 0,307$	0,579	$H_{2,1} = 0,307$	0,579	$H_{3,1} = 0,026$	0,866	$H_{0,1} = 18,150$	0,0001
	$H_{1,3} = 0,029$	0,866	$H_{2,3} = 0,033$	0,856	$H_{3,2} = 0,064$	0,856	$H_{0,2} = 8,473$	0,004
	$H_{1,0} = 18,150$	0,0001	$H_{2,0} = 8,473$	0,004	$H_{3,0} = 5,439$	0,019	$H_{0,3} = 5,439$	0,019

Индекс массы тела, абдоминальное ожирение и связь их с вентиляционными нарушениями. По результатам анализа статистических данных показателей антропометрического исследования в группе 2 наблюдались самые высокие параметры веса, ИМТ, ОТ и ОБ (таблица 2). В группе 1 также отмечалось превышение данных показателей, однако несколько ниже группы с ХПБ. По данным Е. Е. Акринар, Т. Vujić, при абдоминальном ожирении (когда соотношение ОТ к ОБ приближается к 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин) у пациентов с хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких жировая висцеральная ткань приводит к гиперпродукции цитокинов и биологически активных медиаторов, что способствует усилению воспалительной реакции в бронхолегочной системе, негативному воздействию на функцию дыхательных мышц и на нервную регуляцию дыхания, нарастанию респираторной симптоматики в виде усиления кашля с мокротой и одышки, прогрессированию заболевания. Кроме того, отложение жировой массы в области передней грудной стенки снижает ее податливость, а также выносливость дыхательных мышц, повышает сопротивление дыхательных путей (D. Costa), а преобладание ее в области передней брюшной стенки и вокруг внутренних органов способствует ухудшению движения диафрагмы, растяжимости легких на вдохе, развитию вентиляционно-перфузионных нарушений и артериальной гипоксемии (F. Crummy, Y. F. Wei). По результатам нашего исследования, ИМТ и ожирение связаны с уменьшением легочных объемов, на что указывает рестриктивный характер нарушений при проведении спирометрии (увеличение ИМТ



коррелировало со снижением составляющих жизненной емкости легких (ЖЕЛ): дыхательного объема легких ($r_s = -0,46; p = 0,04$) и резервного объема вдоха ($r_s = -0,56; p = 0,02$) у пациентов с ПХОБЛ. По данным других авторов, наоборот, низкий ИМТ коррелировал с увеличением риска смерти у пациентов с ХОБЛ, тогда как наличие избыточного веса и ожирение могли выступать как предикторы долгосрочной выживаемости. Данный феномен получил название «парадокс ожирения» [7]. Так, у пациентов с Пн отмечались практически все нормальные антропометрические показатели по сравнению с другими группами заболеваний, различия в весе, ИМТ, ОБ, ОГК_{вд} и ОГК_{выд} были достоверными (таблица 2). Корреляционная связь наблюдалась между ИМТ и дыхательным объемом ($r_s = 0,78; p = 0,03$).

Таблица 2 — Сравнение антропометрических показателей у пациентов трех групп заболеваний и у здоровых лиц с помощью *U*-критерия Манна – Уитни

Показатель	ПХОБЛ (1)		ХПБ (2)		Пн (3)		Здоровые (0)	
	Параметр	<i>U</i> -критерий	Параметры	<i>U</i> -критерий	Параметр	<i>U</i> -критерий	Параметр	<i>U</i> -критерий
Вес, кг	85,0 [78,0; 100,0]	$U_{1,0}=334,5$ $U_{1,2}=198,5$ $U_{1,3}=72,5^*$	95,0 [86,0; 105,0]	$U_{2,0}=134,5$ $U_{2,1}=240,5$ $U_{2,3}=24,0^{**}$	76,0 [68,0; 82,0]	$U_{3,0}=55,0^*$ $U_{3,1}=72,5^*$ $U_{3,2}=24,0^{**}$	86,9±13,2	$U_{0,1}=334,5$ $U_{0,2}=134,5$ $U_{0,3}=55,0^*$
Рост, м	1,8±0,1	$U_{1,0}=328$ $U_{1,2}=240,5$ $U_{1,3}=112,0$	1,8± 0,1	$U_{2,0}=190,0$ $U_{2,1}=198,0$ $U_{2,3}=69,5$	1,8 [1,7; 1,8]	$U_{3,0}=92,0$ $U_{3,1}=112,0$ $U_{3,2}=69,5$	1,8[1,7; 1,8]	$U_{0,1}=328$ $U_{0,2}=190,0$ $U_{0,3}=92,0$
ИМТ, кг/м ²	28,8±5,3	$U_{1,0}=283,5$ $U_{1,2}=230,0$ $U_{1,3}=63,5^*$	30,2 [28,0; 34,3]	$U_{2,0}=120,0^*$ $U_{2,1}=230,0$ $U_{2,3}=23,0^*$	23,6 [21,5; 24,5]	$U_{3,0}=50,0^*$ $U_{3,1}=63,5^*$ $U_{3,2}=23,0^*$	27,4 [25,6; 30,3]	$U_{0,1}=283,5$ $U_{0,2}=120,0^*$ $U_{0,3}=50,0^*$
ОГК _{вд} , см	105,0 [98,0; 109,0]	$U_{1,0}=303,5$ $U_{1,2}=220,5$ $U_{1,3}=66,0^*$	108,0 [96,0; 113,0]	$U_{2,0}=195,5$ $U_{2,1}=220,5$ $U_{2,3}=37,5^*$	96,0 [92,0; 102,0]	$U_{3,0}=38,0^{**}$ $U_{3,1}=66,0^*$ $U_{3,2}=37,5^*$	106,0 [101,0; 115,0]	$U_{0,1}=303,5$ $U_{0,2}=195,5$ $U_{0,3}=38,0^{**}$
ОГК _{выд} , см	92,0 [91,0; 95,0]	$U_{1,0}=329$ $U_{1,2}=224,0$ $U_{1,3}=70,5^*$	105,0 [91,0; 111,0]	$U_{2,0}=181,5$ $U_{2,1}=224,0$ $U_{2,3}=42,5^*$	92,0±8,3	$U_{3,0}=38,0^{**}$ $U_{3,1}=70,5^*$ $U_{3,2}=42,5^*$	101,0 [96,1,0; 111,0]	$U_{0,1}=329$ $M_{0,2}=181,5$ $U_{0,3}=38,0^{**}$
ОТ, см	98,8 [86,0; 109,0]	$U_{1,0}=311,5$ $U_{1,2}=209,0$ $U_{1,3}=89,0$	104,0 [94,0; 116,0]	$U_{2,0}=127,5$ $U_{2,1}=209,0$ $U_{2,3}=32,5^*$	89,0 [79,0; 94,0]	$U_{3,0}=71,0$ $U_{3,1}=89,0$ $U_{3,2}=32,5^*$	97,0 [87,0; 105,0]	$U_{0,1}=311,5$ $U_{0,2}=127,5$ $U_{0,3}=71,0$
ОБ, см	103±7,7	$U_{1,0}=306,0$ $U_{1,2}=176,5$ $U_{1,3}=60,5^{**}$	108,0 [102,0; 113,0]	$U_{2,0}=121,0^*$ $U_{2,1}=198,0$ $U_{2,3}=21,5^{**}$	94,0 [93,5; 97,0]	$U_{3,0}=48,5^*$ $U_{3,1}=60,5^{**}$ $U_{3,2}=21,5^{**}$	102,0±7,2	$U_{0,1}=306,0$ $U_{0,2}=121,0^*$ $U_{0,3}=72,5^*$
ОБц, см	35,9±11,8	$U_{1,0}=337,5$ $U_{1,2}=256,5,0$ $U_{1,3}=96,0$	34,0 [32,0; 38,0]	$U_{2,0}=184,5$ $U_{2,1}=176,5$ $U_{2,3}=57,5$	32,3±4,2	$U_{3,0}=85,5$ $U_{3,1}=96,0$ $U_{3,2}=57,5$	33,0±6,6	$U_{0,1}=334,5$ $U_{0,2}=198,0$ $U_{0,3}=85,5$
ОЗ, см	17,6±2,2	$U_{1,0}=284,0$ $U_{1,2}=233,5$ $U_{1,3}=136,0$	18,5 [16,0; 20,0]	$U_{2,0}=189,0$ $U_{2,1}=233,5$ $U_{2,3}=74,5$	17,0 [17,0; 19,0]	$U_{3,0}=83,5$ $U_{3,1}=136,0$ $U_{3,2}=74,5$	18,0±1,4	$U_{0,1}=284,0$ $U_{0,2}=189,0$ $U_{0,3}=83,5$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,001$.

ИМТ, гипоксия и взаимосвязь их с силой дыхательных мышц. Известно, что при абдоминальном ожирении увеличивается потребность в кислороде, дыхательные мышцы при этом компенсаторно работают интенсивнее, а эффективность их работы снижается, что в последующем приводит к возникновению одышки при физической нагрузке. Кроме этого, развивается дефицит общей тощей массы, в том числе и мышечной массы, что способствует ухудшению функции дыхательной мускулатуры (M. Franssen, T. G. Vabb). По данным J. Faintuch, при проведении эргоспирометрии — нагрузочного теста с исследованием показателей потребления кислорода, продукция углекислого газа, минутной вентиляции легких, у пациентов с ожирением наблюдалась низкая толерантность к нагрузке и снижение показателя SpO₂, при этом у четверти исследуемых отмечались рестриктивные нарушения



функции легких. По результатам нашего исследования выявлена прямая зависимость между некоторыми параметрами антропометрии, пульсоксиметрии и показателями PI_{max} и PE_{max} (таблица 3). Так, у пациентов с Пн наблюдалась корреляционная связь ИМТ с показателем PE_{max} ($r_s = 0,67$; $p = 0,04$). У пациентов с ХПБ достоверной зависимости между избытком массы тела и силой ДМ выявлено не было, однако отмечалась прямая корреляционная связь (высокой и крайне высокой тесноты) между показателем сатурации кислородом артериальной крови во время прохождения пациентом 6-МШТ (особенно на первых трех минутах) и показателями силы ДМ. То есть при физических нагрузках в результате имеющейся слабости дыхательных мышц развивалась гипоксия, которая в свою очередь ухудшая окислительное фосфорилирование в митохондриях, приводила к снижению синтеза мышечного белка и усугублению патологии ДМ. У пациентов с ПХОБЛ зависимости между показателями ИМТ, пульсоксиметрии и PI_{max} и PE_{max} выявлено не было.

Взаимосвязь дисфункции ДМ и вентиляционных нарушений при ПЗОД. У пациентов с ХПБ выявлена зависимость между скоростным показателем ФВД – ФЖЕЛ и PI_{max} , а также жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и PE_{max} . Снижение показателей ФЖЕЛ и ЖЕЛ при ХПБ связано с прогрессированием бронхолегочного заболевания, постепенным поражением паренхимы легких и возможным нарушением деятельности дыхательной мускулатуры как внелегочной причины рестриктивной вентиляционной недостаточности. Также снижение ЖЕЛ может развиваться не только вследствие уменьшения эластичных свойств легких, но снижения функциональной способности главной дыхательной мышцы вдоха — диафрагмы, осуществляющей фактически весь объем легочной вентиляции в покое и 75 % ЖЕЛ. У пациентов с Пн наблюдалась прямая корреляционная связь между PI_{max} и PE_{max} и составляющей ЖЕЛ — резервным объемом вдоха ($r_s = 0,885$; $p = 0,018$ и $r_s = 0,942$; $p = 0,004$ соответственно), подтверждало указанную выше теорию. У пациентов с ПХОБЛ наблюдалась зависимость между PE_{max} и минутным объемом дыхания ($r_s = 0,700$; $p = 0,03$).

Таблица 3 — Коэффициенты корреляции (rs) между показателями силы ДМ и некоторыми параметрами клинического обследования пациентов с ПЗОД

Параметр	ПХОБЛ		ХПБ		Пн		Здоровые	
	PI_{max} , см водн. ст.	PE_{max} , см водн. ст.	PI_{max} , см водн. ст.	PE_{max} , см водн. ст.	PI_{max} , см водн. ст.	PE_{max} , см водн. ст.	PI_{max} , см водн. ст.	PE_{max} , см водн. ст.
ИМТ, кг/м ²	0,204	-0,108	0,257	0,257	0,643	0,678*	-0,190	-0,001
ОЗ, см	0,709*	-0,164	0,029	0,257	0,815*	0,741*	-0,014	-0,055
ЖЕЛ, %	0,331	-0,018	0,522	0,840*	-0,107	-0,207	0,363	0,147
ФЖЕЛ, %	0,313	0,337	0,829*	0,543	-0,108	-0,072	0,089	0,150
SpO ₂ (1) %	-0,650	-0,479	0,525	0,740*	0,054	0,054	0,069	0,110
SpO ₂ (2) %	-0,299	-0,274	0,925**	0,772	-0,374	-0,374	-0,185	0,082
SpO ₂ (3) %	-0,610	-0,537	0,667	0,754*	0,393	0,393	-0,059	-0,005

Примечание. (1) — в конце 1-й минуты 6-МШТ; (2) — в конце 2-й минуты 6-МШТ; (3) — в конце 3-й минуты 6-МШТ.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,001$.

Взаимосвязь между силой периферической скелетной мускулатуры и ДМ. Исследование силовых характеристик мышц кистей наиболее часто используется при проведении изометрической функциональной пробы с ручным динамометром для прогнозирования доступности статических физических нагрузок у пациентов с дыхательной и сердечной недостаточностью. Также его применяют в качестве оценки одной из комплексных характеристик функциональных возможностей организма, характеризующих скоординированную работу центральной нервной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нервно-мышечного аппарата. По литературным данным, при ХОБЛ наблюдается снижение силы периферической мускулатуры примерно на 4,3 % в год. По данным А. К. Сулеймановой, при обследовании пациентов с ХОБЛ у 80 % пациентов была выявлена дисфункция периферических скелетных мышц и у 84 % диагностирована дисфункция респираторной мускулатуры, при этом функциональные мышечные показатели коррелировали с тяжестью заболевания и выраженностью симптомов, что подтверждало взаимно усугубляющее влияние патологических процессов в легких и скелетных мышцах [5]. По результатам нашего исследования у пациентов с ПЗОД



выявлена зависимость между нарушением функции ДМ и силовыми характеристиками периферической скелетной мускулатуры: PI_{\max} и $t_{уд}$ ($r_s = 0,547$; $t = 4,534$; $p = 0,00004$), PI_{\max} и ПМВ ($r_s = 0,471$; $t = 3,849$; $p = 0,0003$), PE_{\max} и $t_{уд}$ ($r_s = 0,598$; $t = 5,166$; $p = 0,000005$), PE_{\max} и ПМВ ($r_s = 0,487$; $t = 4,022$; $p = 0,0001$).

После определения наиболее информативных предикторов развития дисфункции ДМ (ИМТ, ОБ, ОТ, ЖЕЛ, $SpO_{2исх}$, ПМВ, $t_{уд}$) была сформирована шкала вероятности развития дисфункции ДМ, куда были внесены данные параметры с их диагностическими диапазонами и ПК. Из таблицы 4 следует, что наиболее важными факторами развития дисфункции ДМ являлись снижение ИМТ менее 25 кг (ПК₁+4), увеличение окружности бедер более 111 см (ПК₂+5), а ОТ — в пределах 85–99 см (ПК₃+2), снижение ЖЕЛ до 60–69 % от должного (ПК₄+6), падение SpO_2 ниже 95 % (ПК₅+5), ПМВ — 500–1000 ДаН·с (ПК₆+5), время удержания нагрузки — менее 60 с (ПК₇+9). После статистического анализа были определены пороги вероятности развития дисфункции ДМ у пациентов с ПЗОД: при ПК_{кон} = 20 баллов и выше можно было судить о крайне высокой вероятности развития дисфункции ДМ; при ПК_{кон} = 11–19 баллов — о высокой вероятности развития дисфункции ДМ; при ПК_{кон} = 1–10 баллов вероятность развития дисфункции ДМ сомнительная; при ПК_{кон} = 0 и ниже баллов вероятность развития дисфункции ДМ низкая.

Таблица 4 — Шкала вероятности развития дисфункции ДМ у пациентов с ПЗОД

№ п/п	Показатель	Диагностический диапазон	P ₁ (%)	P ₂ (%)	ПК
1	Индекс массы тела, кг/м ²	Менее 25	40,9	15,8	+4
		25–29	27,3	31,6	–1
		30–34	22,7	42,1	–3
		35 и выше	9,1	10,5	–1
2	Окружность бедер, см	90 и менее	9,1	5,3	+2
		91–100	31,8	36,8	–1
		101–110	40,9	52,6	–1
		111 и более	18,2	5,3	+5
3	Окружность талии, см	84 и менее	18,2	15,8	+1
		85–99	45,5	31,6	+2
		100–109	13,6	31,6	–4
		110 и более	22,7	21,1	0
4	ЖЕЛ, % от должного	Менее 50	10,5	15,4	–2
		50–59	15,8	30,8	–3
		60–69	31,6	7,7	+6
		70–84	36,8	23,1	+2
		Более 84	5,3	23,1	–6
5	SpO_2 , %	Менее 95	26,7	9,5	+5
		95 и более	73,3	90,5	–1
6	ПМВ, ДаН·с	менее 500	21,7	31,4	–2
		500–1000	39,1	11,4	+5
		1001–1500	8,7	20,0	–4
		1501 и более	30,4	37,1	–1
7	$t_{уд}$, с	60 и менее	38,1	5,3	+9
		61–100	23,8	5,3	+7
		101–179	28,6	57,9	–3
		180 и более	9,5	31,6	–5

Примеры применения шкалы вероятности развития дисфункции ДМ у пациентов с ПЗОД

Пример № 1. Пациент И.В., 1958 г. р., в прошлом — заливщик металла с 29-летним стажем работы во вредных условиях труда, находился на стационарном лечении с диагнозом «профессио-



нальная ХОБЛ, среднетяжелое течение, обострение. Дыхательная недостаточность (ДН) — 0–1 степени». Пациенту необходимо было составить прогноз вероятности развития дисфункции. Для этого, используя таблицу 4, определяли ПК для каждого исследуемого параметра: ИМТ пациента = 35 кг/м² (ПК₁-1), ОБ = 123 см (ПК₂+5), ОТ = 118 см (ПК₃-0), ЖЕЛ = 68 % (ПК₄+6), SpO₂ = 96 % (ПК₅-1), ПМВ = 513 ДаН·с (ПК₆+5), $t_{\text{уд}}$ = 35 с (ПК₆+9). При суммировании всех ПК получили ПК_{кон} = -1 + 5 + 0 + 6 - 1 + 5 + 9 = 23 балла. Таким образом, вероятность развития дисфункции ДМ крайне высокая. У пациента для подтверждения дисфункции ДМ исследованы показатели силы ДМ: PI_{max} = -28 см рт. ст. и PE_{max} = 20 см рт. ст. (т. е. результаты были значительно ниже нормы, что подтверждало нарушение функции респираторных мышц вдоха и выдоха).

Пример № 2. Пациент В. В., 1963 г. р., в прошлом — электросварщик с 15-летним стажем работы во вредных условиях труда, находился на стационарном лечении с диагнозом «профессиональная ХОБЛ, среднетяжелое течение, обострение. ДН — 0–1 степени». Пациенту необходимо было составить прогноз вероятности развития дисфункции ДМ. Для этого, используя таблицу 4, определяли ПК для каждого исследуемого показателя: ИМТ пациента = 25 кг/м² (ПК₁-1), ОБ = 95 см (ПК₂-1), ОТ = 79 см (ПК₃+1), ЖЕЛ = 88 % (ПК₄-6), SpO₂ = 97 % (ПК₅-1), ПМВ = 1200 ДаН·с (ПК₆-4), $t_{\text{уд}}$ = 120 с (ПК₆-3). При суммировании всех ПК получили ПК_{кон} = -1 + (-1) + 1 + (-6) + (-1) + (-4) + (-3) = -15 балла. Значит, вероятность развития дисфункции ДМ низкая. У пациента для подтверждения/исключения дисфункции ДМ исследованы показатели силы ДМ: PI_{max} = -98 см рт. ст. и PE_{max} = 101 см рт. ст. (т. е. результаты были в норме, нарушения функции респираторных мышц не наблюдалось).

Заключение. Таким образом, выявлены наиболее информативные биомаркеры развития дисфункции ДМ у пациентов с профессиональными заболеваниями органов дыхания: ИМТ, ОБ, ОТ, ЖЕЛ, SpO₂, ПМВ, $t_{\text{уд}}$. Благодаря измерению данных показателей и использованию шкалы вероятности развития дисфункции ДМ, у практикующего врача имеется возможность спрогнозировать вероятность развития данной патологии респираторных мышц. Это позволит с учетом полученных результатов провести индивидуальную коррекцию лечения пациента, тем самым предупредить развитие или прогрессирование заболевания, нарастание дыхательной недостаточности в будущем.

Литература

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104–112.
2. Вальд, А. Последовательный статистический анализ / А. Вальд. — М.: Физматгиз, 1960. — 328 с.
3. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры и мышечной выносливости у пациентов с пылевыми заболеваниями органов дыхания / А. Ю. Крумкачева и [др.] / Здоровье и безопасность на рабочем месте: сб. науч. тр. // Мин. труда и соц. защиты Респ. Беларусь. Гос. предпр. «Республиканский центр охраны труда Минтруда соцзащиты Респ. Беларусь». Федеральное гос. бюджет. науч. учр. «Науч.-исслед. институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; гл. ред. И. В. Бухтияров, Т. М. Рыбина. — Минск: Полиграфт, 2019. — Т. 1, вып. 3. — С. 166–172.
4. Системные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): состояние мышечной ткани / С. С. Лемешевская [и др.] // Медицинский журнал. — 2014. — № 3 (49). — С. 128–129.
5. Сулейманова, А. К. Оценка взаимосвязи параметров периферической скелетной и дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. К. Сулейманова, И. А. Баранова // Терапевтический архив. — 2020. — № 3 (92). — С. 36–41.
6. ATS/ERS Ad Hoc Committee on Limb Muscle Dysfunction in COPD. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / F. Maltais [et al.] // American J. of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2014. — Vol. 189. — № 9 — P. 62.
7. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research / Z. Wu [et al.] // J. of Thoracic Disease. — 2018. — № 10(8) — P. 86–99.



Probability of development of respiratory musculature dysfunction in occupational diseases respiratory organs

Krumkachova H. Yu.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

One of the actual problems in patients with chronic respiratory diseases, including occupational ones, is muscle weakness syndrome, in which not only the respiratory muscles are affected, but also the muscles of the limbs. This leads to a decrease in exercise tolerance and, as a consequence, to a deterioration in the quality of life of patients. Given the importance of the problem, it is necessary to investigate the factors that are biomarkers of the occurrence of respiratory muscle dysfunction, the elucidation of which will help to develop new therapeutic goals in the future.

Keywords: biomarkers of respiratory dysfunction, occupational respiratory diseases, skeletal muscle dysfunction.

Поступила 08.07.2021

УДК 616.12-008.331.1-084-053.81

Изучение распространенности факторов риска артериальной гипертензии среди учащейся молодежи

Хващевская Г. М.¹, Карпович А. И.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский колледж», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Выявление и оценка распространенности факторов риска развития артериальной гипертензии и отбор групп для углубленного обследования являются одной из важнейших проблем современной кардиологии. Результаты исследования позволяют констатировать высокую распространенность среди обучающихся наиболее значимых факторов риска развития артериальной гипертензии, связанных с особенностями их образа жизни, а также отягощенной наследственностью, особенностями образа жизни, курением, повышенным потреблением поваренной соли, недостаточной физической активностью, избыточной массой тела, психосоциальными нарушениями и рядом других факторов.

Ключевые слова: факторы риска, артериальная гипертензия, профилактика, учащаяся молодежь.

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в изучении этиологии, патогенеза, диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ), данная проблема все еще остается одной из самых актуальных и наиболее значимых социальных проблем в современной кардиологии. Об этом свидетельствуют как распространенность АГ в мире — 1,39 млрд человек, так и количество смертей — 10,4 млн человек в год. АГ страдает примерно 20–30 % взрослого населения планеты. Среди лиц старше 65 лет распространенность заболевания достигает 50–65 %. Республика Беларусь также не является исключением. Распространенность АГ в Беларуси, по данным STEPS-исследования, проведенного Министерством здравоохранения Республики Беларусь совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), у взрослого населения составляет 45 %.



Среди нозологических форм сердечно-сосудистой патологии АГ занимает одно из лидирующих мест не только из-за высокой распространенности, но и потому, что является одним из главных факторов риска (ФР) развития тяжелых осложнений (инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, хроническая болезнь почек, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность и др.), приводящих к высокому уровню инвалидизации и смертности.

В результате многочисленных исследований установлено, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и АГ, тесно связано с особенностями образа жизни и ФР: курением, повышенным потреблением соли, нездоровым питанием, недостаточной физической активностью, избыточной массой тела, психосоциальными нарушениями и рядом других факторов [3, 5, 6].

На протяжении многих лет доминировала точка зрения о том, что ФР в основном влияют на заболеваемость и смертность от ССЗ и АГ, в частности в пожилом возрасте. Однако сегодня общепризнанным является факт наличия АГ в детской популяции и, по мнению большинства авторов, истоки АГ взрослых лежат именно в детском возрасте.

В настоящее время, согласно статистическим данным, на фоне чрезвычайно высокой распространенности среди населения АГ прослеживается устойчивая тенденция к увеличению удельного веса АГ в структуре заболеваемости и смертности лиц молодого трудоспособного возраста. Процесс омоложения смертности от сердечно-сосудистой патологии является тревожным фактором, что обуславливает необходимость изучения ФР АГ среди молодежи. Особенно актуальным является изучение состояния здоровья учащейся молодежи, так как именно этой группе населения предстоит реализовывать такие важные социальные функции, как профессиональная, репродуктивная, интеллектуальная и нравственная.

От состояния здоровья во многом зависит не только успешность учебной, но и в будущем профессиональной деятельности учащейся молодежи, т. е. состояние здоровья молодежи — важнейший показатель благополучия общества и государства, не только отражающий настоящую ситуацию, но и дающий точный прогноз на будущее. Следовательно, здоровая нация — залог благополучного будущего любого государства.

Наиболее эффективным способом уменьшения заболеваемости и смертности от ССЗ является их первичная профилактика, т. е. борьба с ФР, что подтверждает опыт многих зарубежных стран (Западной Европы, США, а также Японии, Австралии, Новой Зеландии и др.) и результаты крупных контролируемых профилактических программ (CINDI, TACIS). Профилактические мероприятия: активная пропаганда здорового образа жизни (ЗОЖ) и эффективный контроль ФР, проводимые в этих странах, позволили за 20 лет снизить сердечно-сосудистую смертность более чем на 50 %.

Учитывая распространенность АГ, развитие тяжелых осложнений, финансовые затраты на дорогостоящее лечение и реабилитацию сердечно-сосудистой патологии, а также положительный опыт эффективной первичной профилактики ряда стран, позволивший снизить сердечно-сосудистую смертность, обуславливают необходимость проведения эффективной первичной профилактики, направленной на раннее выявление ФР АГ и борьбу с ними, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель работы — изучение особенностей образа жизни и распространенность ФР АГ среди учащейся молодежи; выявление и ретроспективная оценка значимости вероятных ФР АГ, проявившихся в молодом возрасте у лиц старшей возрастной группы и оказавших влияние на развитие ССЗ.

Материалы и методы. Исследование проводилось в два этапа.

I этап. Методом анонимного анкетирования в 2020–2021 гг. было опрошено 290 учащихся Белорусского государственного медицинского колледжа (БГМК) и студентов Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ), обучающихся по специальности «Сестринское дело» и «Лечебное дело» в возрасте 17–24 лет. Анкета включала в себя ряд вопросов для оценки поведенческих факторов риска, способствующих развитию АГ: потребление табака, алкоголя, недостаточная физическая активность, нездоровый рацион питания, избыточный вес, а также наличие отягощенной наследственности, психоэмоциональной нагрузки и оценку своего отношения к здоровью и ЗОЖ.

II этап. В работе использован анкетно-опросный метод. Проведено анкетирование 78 пациентов (28 мужчин и 50 женщин) в возрасте 45–80 лет, находившихся на лечении в УЗ «Больница скорой медицинской помощи» и «11-я ГКБ» г. Минска. У всех обследуемых пациентов был верифицирован диагноз «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) и/или АГ согласно медицинским картам стационарного пациента.

Опрос пациентов проводился по специально разработанной анкете (на основании рекомендаций ВОЗ) по изучению распространенности факторов риска АГ, позволившими выявить вероятные ФР,

проявившиеся в молодом возрасте у лиц старшей возрастной группы, оценить их значимость в развитии имеющейся у них сердечно-сосудистой патологии.

В исследование не были включены учащаяся молодежь и пациенты, имевшие в анамнезе симптоматическую (вторичную) артериальную гипертензию. Перед исследованием все участники были ознакомлены с целью проведения анкетирования, правилами заполнения анкеты, получено добровольное информированное согласие респондентов. Данные исследования обработаны статистически.

При проведении исследования использовались методы: анкетирование, анализ результатов проведенного обследования и лечения из медицинских документов стационаров, с помощью которых выявлялись следующие данные:

- распространенность основных ФР АГ среди учащейся молодежи;
- ФР, проявившиеся в молодом возрасте у лиц старшей возрастной группы, оказывающие влияние на развитие АГ;
- оценивалась значимость некоторых модифицируемых и немодифицируемых ФР развития ССЗ атерогенного генеза в старшей возрастной группе;
- среди учащейся молодежи определялись группы высокого риска развития АГ, подлежащие более тщательному обследованию (суточное мониторирование АД, липидограмма, уровень гликемии и др.).

Полученные результаты были оформлены в виде электронных таблиц Microsoft Excel и обработаны с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica 8,0. Результаты признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования позволяют констатировать высокую распространенность среди обучающейся молодежи наиболее значимых ФР АГ, связанных с особенностями их образа жизни (рисунок 1).

Как известно, особую роль в развитии ССЗ, в том числе и АГ, играет нездоровое питание (высокая энергетическая ценность пищи, потребление насыщенных и трансжиров, простых углеводов, низкое потребление овощей и фруктов, пищевых волокон) [1, 2, 7]. Атерогенный тип питания отметили 24,1 % обучающихся и 85 % пациентов. Свежие овощи и фрукты в ежедневный рацион включали только 27,3 % студентов и 68,4 % пациентов. По данным STEPS-исследования, ФР неинфекционных заболеваний, проведенных в Республике Беларусь, потребление недостаточного количества фруктов и овощей (менее 5 порций в день) характерно для 72,9 % респондентов.

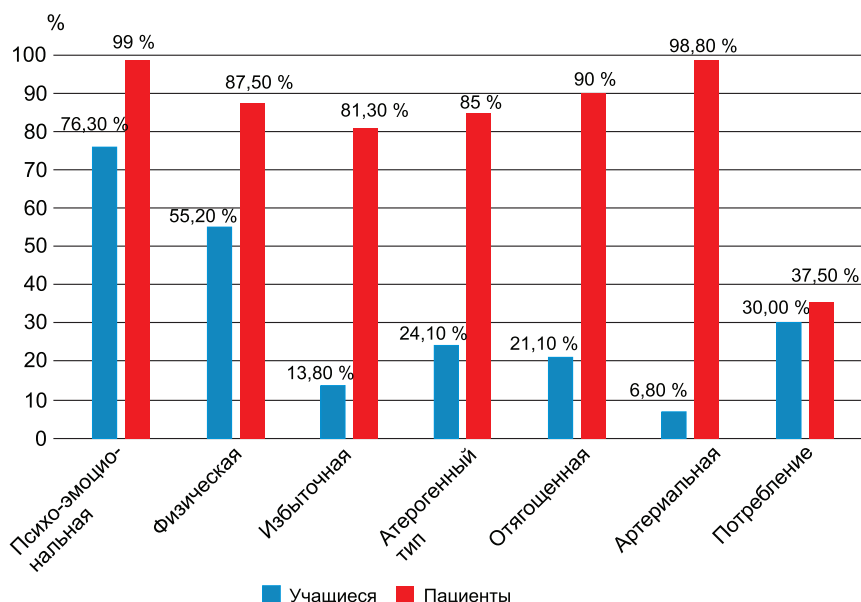


Рисунок 1 — Частота распространенности факторов риска АГ среди учащейся молодежи и пациентов

К ведущим причинам, способствующим формированию у населения повышенного артериального давления (АД) и риска развития АГ, относится высокий уровень потребления соли. Данные научных исследований, выполненных в ряде стран, указывают на то, что потребление соли значительно превышает физиологическую потребность организма в ней. Согласно рекомендациям ВОЗ уровень

потребления натрия для взрослых составляет 2 г натрия в сутки (эквивалентно 5 г соли в сутки). Специалисты ВОЗ указывают на то, что снижение потребления натрия среди молодежи и лиц трудоспособного возраста может оказывать благоприятное влияние на уровень артериального давления, его изменение с возрастом и, следовательно, на динамику смертности от ССЗ. Избыточное употребление поваренной соли среди студентов и учащихся выявлено у 55,2 %, среди пациентов — у 61,4 %.

Избыточная масса тела также относится к одним из наиболее значимых ФР и является не только самостоятельным и независимым ФР атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, но и, возможно, одним из пусковых механизмов других ФР: дислипидемии, АГ, инсулинорезистентности [1, 2, 4, 7]. При оценке статуса питания оказалось, что 13,8 % обучающихся имели избыточную массу тела, 6,9 % — ожирение; среди пациентов — избыток массы тела выявлен у 81,3 %, ожирение — у 15,1 % (по данным STEPS-исследования, избыток массы тела выявлен у 60,6 %, в том числе ожирение у 25,4 %).

Повышение АД (систолическое >140 мм рт. ст. и диастолическое >90 мм рт. ст.), отметили 6,8 % студентов, среди пациентов повышенное АД наблюдалось у 98,8 % пациентов, из них повышение АД в молодом возрасте отмечало 39,6 % (по данным STEPS-исследования, у 44,0 %).

Курение представляет серьезную проблему, способствуя развитию целого ряда хронических неинфекционных заболеваний. Доказано, что степень риска, связанного с курением, сопоставима с риском дислипидемии и АГ. Риск развития ССЗ (в том числе и АГ) у курящих в 2–3 раза выше, чем у некурящих [1, 2, 4, 7]. Распространенность курения среди учащейся молодежи составила 30,0 %. Респонденты указывали, что выкуривают от 5–6 до 20–30 сигарет в день. Из них 13,4 % начали курить до 16 лет (минимальный возраст начала курения — 11 лет). Среди пациентов наличие такого ФР, как курение, присутствует в 37,5 %, из них курят со школьного возраста — 70 %, выкуривают более пачки в сутки — 33,3 %. Согласно исследованию STEPS 27 % населения курят в возрасте от 18 до 69 лет [7]. Курение остается популярным: распространенность повышается среди женщин и подростков. Подростковый возраст является наиболее уязвимым периодом для начала курения с пожизненными последствиями. Всем известно, что курение вредит здоровью, но далеко не все осознают тот факт, что пассивное курение также приносит огромный вред. О пассивном курении сообщили 54,9 % обследованных.

Общепризнано, что низкая физическая активность способствует развитию сердечно-сосудистой патологии в 1,5–2,4 раза чаще, чем у людей, ведущих физически активный образ жизни [1, 2, 4, 7]. Малоактивный образ жизни выявлен у 55,2 % обучающихся, только 14,9 % из них ежедневно делают утреннюю гимнастику и 11,2 % занимаются в секциях. Среди пациентов малоактивный образ жизни отмечен в 87,5 %: 12,5 % ежедневно совершают пешие прогулки, проводят утреннюю гимнастику, ведут активный образ жизни; 66,7 % только в весенне-осенний периоды года занимаются работой на даче.

Многочисленные контролируемые исследования показывают, что частые психоэмоциональные ситуации являются ФР ССЗ [4]. Данные исследований выявили психоэмоциональную нагрузку, чувство напряженности и стресса в 76,3 % случаев у обучающейся молодежи и частое наличие стрессовых ситуаций среди пациентов в 98,8 %.

Установлено, что риск развития ССЗ значительно повышен у лиц, имеющих наследственную предрасположенность [4]. Так, 21,1 % анкетированных студентов сообщили о случаях ССЗ в семье: частота АГ, инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета у родителей учащихся составила, соответственно, 20,7; 10,3; 13,7 и 17,2 %; у дедушек и бабушек — 37,9; 24,1; 30,0 и 27,6 %. Известно, что семейный анамнез — неточный, но простой индикатор риска развития ССЗ, отражающий как генетические особенности, так и особенности среды, общие для членов семьи. Семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой смерти ассоциирован с повышенным риском развития ранних и поздних ССЗ. У 90 % пациентов в семейном анамнезе выявлена АГ, у 50 % родители перенесли инфаркт миокарда, в 20 % острое нарушение мозгового кровообращения. Важно отметить, что у 11,9 % учащихся имело место три и более ФР ССЗ.

При выяснении вопроса об отношении к собственному здоровью было установлено, что обучающиеся достаточно хорошо знают о доминирующем влиянии образа жизни на здоровье, однако эти знания у большинства из них не переросли в устойчивое убеждение о высокой ценности здоровья и мотивацию к его сохранению и укреплению, что и подтверждают данные нашего исследования.

Заключение. Данное исследование позволило выявить наиболее значимые ФР развития сердечно-сосудистой патологии, связанные с особенностями образа жизни и выделить группу высокого риска

АГ среди учащихся, имеющих три и более ФР, нуждающихся в углубленном дообследовании и коррекции их.

Ретроспективный анализ наличия факторов сердечно-сосудистого риска у лиц старшей возрастной группы подтверждает возможность раннего появления этих факторов уже в молодом возрасте у тех, кто впоследствии начал страдать АГ, различными формами ишемической болезни сердца или их сочетаниями.

Проведенное исследование позволило не только выявить негативные моменты образа жизни учащейся молодежи, но и помочь им осознать их влияние на здоровье и по возможности наметить пути коррекции. С этой целью по результатам исследования разработаны практические рекомендации, которые объединены в информационные буклеты, памятки по формированию навыков ЗОЖ, профилактике развития ССЗ (в том числе и АГ). Для повышения информированности пациентов о своем заболевании (коррекция ФР, самоконтроль АД, меры профилактики осложнений и тактика поведения при их возникновении) созданы буклеты, памятки, содержащие данную информацию.

Только эффективная первичная профилактика, основанная на приоритете ЗОЖ, может способствовать реальному снижению заболеваемости и смертности от ССЗ (в том числе и АГ) и сможет повлиять на продолжительность и качество жизни у этих лиц при переходе их в старшие возрастные группы.

Профилактику АГ нужно начинать с детства и продолжать активно проводить в подростковом возрасте на этапе формирования поведенческих привычек, определяющих образ жизни взрослого человека и выступающих затем в роли ФР развития ряда ССЗ.

Только при таком условии каждый учащийся сможет постепенно осознать значение, а затем принять на себя ответственность за собственное здоровье — как главную человеческую ценность. А в последующем такие медицинские работники смогут эффективно и качественно распространять знания, умения и навыки ЗОЖ среди населения, являясь тому наглядным примером. Такой подход является залогом сохранения здоровья медицинских работников и пациентов.

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Данное исследование позволило констатировать высокую распространенность среди обучающихся наиболее значимых ФР АГ, связанных с особенностями их образа жизни и выделить группу высокого риска развития АГ, нуждающихся в углубленном обследовании (суточное мониторирование артериального давления, исследование липидограммы, уровня гликемии и др.) и коррекции выявленных нарушений на раннем этапе.

2. Анализ данных анкетирования и медицинских карт пациентов позволил выявить вероятные ФР, проявившиеся в молодом возрасте у лиц старшей возрастной группы, оказывающих влияние на развитие ССЗ (АГ, различные формы ишемической болезни сердца или их сочетание).

3. Полученные данные исследования свидетельствуют о необходимости не только продолжения, но и совершенствования работы по формированию убеждений и навыков ведения ЗОЖ. С этой целью по результатам исследования разработаны практические рекомендации, которые объединены в информационные буклеты, памятки по формированию навыков ЗОЖ, профилактике развития ССЗ.

4. Только эффективная первичная профилактика, основанная на приоритете здорового образа жизни, может способствовать реальному снижению заболеваемости и смертности от ССЗ (в том числе и АГ) и сможет повлиять на продолжительность и качество жизни у этих лиц при переходе их в старшие возрастные группы.

Литература

1. Community Outreach and Cardiovascular Health (COACH) Trial: a randomized, controlled trial of nurse practitioner/community health worker cardiovascular disease risk reduction in urban community health centers / J. K. Allen [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. — 2011. — № 4. — P. 595–602.

2. Важник, С. А. Актуальность модификации образа жизни студентов в контексте профилактики неинфекционных заболеваний / С. А. Важник, Т. П. Дюбкова-Жерносек, Л. А. Лучинович // *Медицинские новости*. — 2019. — № 7. — С. 36–40.

3. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 гг. [Электронный ресурс] / ВОЗ. — 2012. — Режим доступа <http://mpmo.ru/content/2016/06/>. — Дата доступа: 11.05.2021.

4. Зволинская, Е. Ю. Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста / Е. Ю. Зволинская, А. А. Александров // *Кардиология*. — 2010. — № 8. — P. 37–47.



5. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы: постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 14 марта 2016 г. № 200 (в ред. постановлений Совмина от 12.01.2017 № 22, от 09.02.2017 № 111). — Режим доступа: http://www.nasb.gov.by/rus/activities/research/2016/zdorovje_2016–2020.pdf. — Дата доступа: 11.05.2021.

6. Павлова, О. С. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: Европейские рекомендации (2016) / О. С. Павлова // Семейный доктор. — 2017. — № 2. — Р. 39–43.

7. , Z. The perception and knowledge of cardiovascular risk factors among medical students / Z. Reiner, Z. Sonicki, E. Tedeschi-Reiner // Croat. Med. J. — 2012. — Vol. 53. — P. 278–284.

Study of the prevalence of arterial hypertension risk factors among students

Khvashevskaya G. M.¹, Karpovich A. I.²

¹*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Belarusian State Medical College, Minsk, Republic of Belarus*

The identification and assessment of the prevalence of risk factors for the development of arterial hypertension and the selection of groups for in-depth examination are one of the most important problems of modern cardiology. The results of the study allow us to state the high prevalence among students of the most significant risk factors for the development of arterial hypertension associated with the peculiarities of their lifestyle, as well as burdened heredity, lifestyle features, smoking, increased consumption of table salt, insufficient physical activity, overweight, psychosocial disorders and a number of other factors.

Keywords: risk factors, arterial hypertension, prevention, young students.

Поступила 10.06.2021

УДК 618.17-06-02-092+616-056.5

Клинико-лабораторный статус девушек-подростков с увеличенной массой тела

Кириллова Е. Н.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Определены особенности клинических и лабораторных данных девушек-подростков, имеющих избыточную массу тела. Распространенность у них нарушений менструальной функции, гирсутизма указывает на то, что они составляют группу риска по развитию репродуктивных нарушений, что требует проведения своевременных мероприятий по выявлению и коррекции нарушений жирового обмена.

Ключевые слова: девочки-подростки, увеличенная масса тела, нарушения менструальной функции.

Введение. Исследования, проведенные в последние годы, показывают ухудшение качества здоровья детей и подростков, что может определять снижение их репродуктивного потенциала и увеличение частоты осложнений во время беременности и родов в будущем [1, 2].

Особое значение имеет негативная тенденция к увеличению ожирения среди юного населения всего мира. Статистические данные показывают, что проблемы с весом имеют от 13 до 25 % детского населения США, в странах Южной Америки этот показатель уже превышает 25 %. В Европе ожирение наблюдается у 3–17 % детского населения, причем за последние 20 лет этот показатель увеличился в

2 раза. По данным российских авторов, избыточный вес имеют от 4 до 15 % детей и подростков при тенденции к раннему (у детей младше 5 лет) появлению выраженного избытка веса [3, 4].

Наличие избыточного веса в детстве может нанести значительный ущерб здоровью в будущем. Проведенные популяционные исследования показали, что при наличии ожирения в пубертатном периоде в 3 раза увеличивается риск избыточной массы тела и ожирения в репродуктивном возрасте, которое диагностируется у 30 % женщин 19–45 лет и является значимым фактором риска развития ановуляции, менструальной дисфункции, патологии эндометрия, рака молочной железы. У 30–70 % пациенток с ожирением выявляется такая патология, как «синдром поликистозных яичников» (СПКЯ) [5]. При реализации репродуктивной функции женщины с ожирением — группа высокого акушерского и перинатального риска [6].

Таким образом, раннее выявление нарушений становления репродуктивной функции у девочек-подростков с увеличенной массой тела и их коррекция является перспективным и актуальным направлением исследований.

Цель работы — определение особенностей клинико-лабораторного статуса у девочек-подростков с увеличенной массой тела.

Материалы и методы. Проведено обследование 67 девочек-подростков в возрасте 12–18 лет включительно. Основная группа — 36 девочек с увеличенной массой тела: 24 — с избыточной массой тела, 12 — с наличием ожирения 1-й степени. Группу контроля составили 31 здоровая девочка с нормальной массой тела.

Критериями включения в исследование было наличие менструаций. Менструальный цикл определялся как нормальный при длительности 22–35 дней, как нерегулярный — при длительности менее 22 дней или более 35 дней. Оценку гирсутизма проводили по шкале Ферримана — Голвея с оценкой степени оволосения в 9 областях тела в баллах от 0 до 4. Значение от 0 до 7 принимали как нормальное, значение от 8 до 11 баллов считалось пограничным, более 12 баллов расценивалось как гирсутизм. Для оценки степени тяжести акне использовалась классификация Американской академии дерматологии (2007): 1-я степень — открытые комедоны на лице, Т-зоне; 2-я степень — преобладание закрытых комедонов, распространение выходит за Т-зону; 3-я степень — поражено все лицо, патологический процесс на спине и груди; 4-я степень — наличие глубоких сливных инфильтратов с выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях дермы.

Согласно рекомендациям ВОЗ, избыточную массу определяли по данным стандартных отклонений ИМТ от +1,0 до +2,0 SDS, ожирение — от +2,0 SDS.

Диагноз метаболического синдрома соответствовал критериям ВОЗ для детей и подростков (2007): абдоминальное ожирение в сочетании с любыми двумя перечисленными критериями: уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л; уровень ХС ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л; повышение АД: САД ≥ 130 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.; уровень глюкозы в крови (натощак) $> 5,6$ ммоль/л или ранее установленный диабет 2-го типа.

Для выявления нарушений углеводного обмена у девушек исследован уровень С-пептида, гликозилированного гемоглобина, базальные уровни глюкозы венозной крови и инсулина. Для оценки степени инсулинорезистентности (ИР) использовался гомеостатический индекс ИР (IR-HOMA).

Гормональный статус изучали путем определения в крови базальных уровней (2–5-й день менструального цикла) следующих гомонов: лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), пролактина (Прл), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), эстрадиола (Е2), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-с), дигидротестостерона (ДГТ), а также глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Уровень прогестерона (Прг) оценивали на 21–23-й день менструального цикла. Функцию щитовидной железы оценивали по уровню тиреотропного гормона (ТТГ), свободных Т3 и Т4, антител к ТПО.

Всем пациенткам проведена эхографическая оценка матки и яичников трансабдоминально при наполненном мочевом пузыре. Исследование проводилось стандартным методом на 3–5-й день менструального цикла. Учитывались размеры матки, объем и структура яичников.

При статистическом анализе данных использовалась программа Statistica 6.1 (Statsoft Inc, США) и средства статистического анализа MS Excel 2003. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$. Оценку различных количественных показателей между изучаемыми группами проводили непараметрическими методами статистического анализа для независимых выборок.

Результаты и их обсуждение. Обе группы обследованных девочек были сопоставимы по возрасту. Средний возраст в основной группе составил $16,2 \pm 1,76$, в контрольной — $15,1 \pm 1,47$. Возраст менархе в среднем составил $11,9 \pm 0,2$ в основной группе и $12,8 \pm 0,3$ в контрольной. При анализе этапов полового созревания выявлено, что в основной группе с частотой 19,4 % встречался неправильный



пубертат или преждевременное изолированное пубархе. В группе контроля таких случаев отмечено не было ($p < 0,05$).

Структура наиболее частых жалоб, предъявляемых пациентками основной группы, была представлена следующим образом: жалобы на головную боль отмечены в 52,7 %, быструю утомляемость — в 58,3 %, повышение артериального давления — в 33,3 %. Девочки группы контроля таких жалоб не предъявляли ($p < 0,05$). Существенно различалось количество жалоб по поводу проявлений дерматопатии: единичные угри на лице, спине и груди, которые нами были отнесены к 1-й степени проявления акне, беспокоили 32,2 % девушек группы контроля, в то время как в основной группе доля девочек-подростков с наличием акне 2–3-й степени составила 50 % ($p < 0,05$).

При изучении семейного анамнеза нами выявлено, что в 47 % случаев матери девочек основной группы и в 33 % отцы имели повышенную массу тела, в то время как в группе контроля — только в 29 % и 12,5 % соответственно ($p < 0,05$).

Данные литературы показывают высокую частоту сопутствующей патологии у детей с избыточной массой тела. При анализе соматической заболеваемости отмечено, что в основной группе частыми острыми респираторными инфекциями болели 66,6 %, против 35,4 % в контрольной, очаги хронической инфекции также встречались чаще у девочек-подростков основной группы: хронический тонзиллит в 52,7 %, хронический пиелонефрит — в 27,7 %, в то время как в группе контроля эта патология встречалась в 32,2 % и 16,1 % соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, в основной группе отмечена высокая частота патологии щитовидной железы (44,4 %), нарушения функции которой могут способствовать развитию метаболических нарушений. В группе контроля такие нарушения отмечены только в 12,9 % случаев.

Возраст, в котором отмечался скачок массы тела в обследованных группах, имел значимые отличия и составил в основной группе — $9,2 \pm 0,5$ года, в контрольной — $11,3 \pm 0,2$ года ($p < 0,05$).

Учитывая то, что наличие ожирения в пубертате многими авторами рассматривается как один из факторов менструальных и репродуктивных нарушений, нами изучены характеристики менструальной функции.

Средний возраст менархе у девочек-подростков в основной группе составил $10,9 \pm 0,84$ года, и был ниже, чем в контрольной группе, где составил $12,1 \pm 0,72$ года, что совпадало с возрастом менархе в общей популяции. Известно, что именно регулярный менструальный цикл с частотой 10–12 циклов в год является показателем репродуктивного здоровья и указывает на нормальную овуляторную функцию. Регулярный менструальный цикл отмечен только у 27,7 % девочек основной группы, с продолжительностью менструального кровотечения 4–6 дней и средней продолжительностью менструального цикла $26,7 \pm 1,8$ дней. Нарушения менструальной функции характеризовались изменением количества частоты менструальных циклов в год — $5,8 \pm 1,2$. Наиболее часто были изменения по типу олигоаменореи — в 52,7 % случаев, вторичная аменорея отмечена у 13,8 % девочек. Эти данные не противоречат результатам других исследований [7]. В анамнезе 22 % девочек основной группы были отмечены аномальные маточные кровотечения, которые потребовали госпитализации. В группе контроля менструальный цикл у всех девочек был регулярный и составил $27,1 \pm 1,3$ дня, эпизодов олигоаменореи, аменореи и аномальных маточных кровотечений отмечено не было. Частота менструальных циклов составила $10,1 \pm 0,8$ в год.

В основной группе частота гирсутизма составляла 25 % (отмечено у каждой четвертой девочки), его степень выраженности оценена в среднем $11,52 \pm 2,1$ балла по шкале Ферримана — Голвея. В группе контроля проявлений гирсутизма выявлено не было. Гирсутное число составило $5,72 \pm 0,41$ балла.

При сравнении группы девочек с избыточной массой тела с группой здоровых девочек-подростков были выявлены статистически достоверные различия по ряду показателей: индексу массы тела, соотношению ОТ/ОБ, расчетному IR-НОМА. Так, ИМТ в основной группе составил $28,92 \pm 2,36$ (группа контроля — $20,39 \pm 1,37$), соотношение ОТ/ОБ — $0,85 \pm 0,06$ (группа контроля — $0,73 \pm 0,04$), IR-НОМА — $3,9 \pm 0,71$ (группа контроля — $1,63 \pm 0,08$). Для всех показателей $p < 0,05$. Частота выявления инсулинорезистентности в основной группе составила 30,5 %, в 19,4 % случаев была выявлена гиперинсулинемия (7 из 36).

Повышение артериального давления было выявлено у 7 девушек (19,4 %) основной группы. При оценке биохимических параметров крови отмечено, что у 11 пациенток (30,5 %) имелись нарушения липидного обмена, соответствующие критериям метаболического синдрома. Всего в основной группе полный метаболический синдром (ожирение, высокое артериальное давление, гиперхолестеринемия) выявлен в двух случаях (5,5 %), по два критерия имели 5 девушек (13,8 %), по одному критерию — 4 (11,1 %). Таким образом, 11 (30,5 %) девушек имели хотя бы один критерий метаболического синдрома.

При оценке гормонального статуса достоверных различий в группах обследованных девушек-подростков между уровнями ФСГ, ЛГ, Прл, ТТГ и периферических гормонов щитовидной железы, 17-ОП нами отмечено не было. Учитывая наличие признаков клинической гиперандрогении (акне, гирсутизм), оценка гормонального статуса проводилась с поиском признаков СПКЯ. Уровень общего тестостерона в основной группе составил — $2,97 \pm 0,44$ нмоль/л, в группе контроля — $1,6 \pm 0,17$. Поскольку уровень общего тестостерона, определяемый в крови женщин и детей, находится в нижнем диапазоне спектра радиоиммунного анализа, а более значимым в клиническом плане является уровень свободного тестостерона, рекомендуется расчет его биодоступной фракции с учетом содержания глобулина, связывающего половые стероиды. Средний уровень ГСПС в основной группе составил $21,68 \pm 4,79$ нмоль/л, в группе контроля — $74,62 \pm 11,73$ нмоль/л, что имело достоверную разницу ($p < 0,05$) и отражалось в достоверном отличии ИСТ — ($12,8 \pm 2,7$ в основной группе, $1,9 \pm 0,06$ в группе контроля, $p < 0,05$). В результате проведенного корреляционного анализа была выявлена обратная связь между частотой менструальных циклов и ИСТ ($r = -0,38$; $p < 0,05$).

Учитывая то, что при ожирении часто нарушается соотношение гонадотропных гормонов, в результате чего развивается поликистозная трансформация яичников, а с другой стороны, формирующийся СПКЯ может проявляться ожирением, нами проведена ультразвуковая оценка состояния матки и яичников.

При оценке размеров и объемов матки между группами статистической разницы получено не было. В обеих группах размеры соответствовали возрастной норме. Однако в основной группе в 44,4 % случаев выявлялась поликистозная трансформация яичников с незначительным увеличением объема яичников. В 33,3 % случаев отмечалось симметричное увеличение гонад, в 11 % — односторонние изменения структуры яичника. Длительность менструального возраста $4,8 \pm 0,4$ года позволяет предположить, что поликистозная трансформация яичников связана с гормональными изменениями, а не является результатом транзиторных (возрастных) изменений структуры яичников. Однако это предположение требует увеличения числа и длительности наблюдений, что позволит более точно оценить прогностическую значимость выявленных изменений.

Заключение. Одним из основных показателей здоровья подростков является их половое и физическое развитие. Результаты проведенного исследования подтверждают, что у девочек-подростков с увеличенной массой тела при обследовании выявлялся ряд клинко-лабораторных особенностей. Так, нами закономерно отмечалось достоверное увеличение ИМТ ($p < 0,05$), больше был объем талии и бедер ($p < 0,05$), в более раннем возрасте отмечен старт к прибавке массы тела в сравнении с соответствующими показателями группы контроля. На фоне избыточной массы тела часто (25 %) формировался гиперандрогенный фенотип.

В 30,5 % случаев у пациенток с избыточной массой тела выявлялись изменения, соответствующие критериям метаболического синдрома.

Значимо чаще при наличии увеличенной массы тела отмечались нарушения менструального цикла: по типу олигоаменореи — в 52,7 % случаев, вторичной аменореи — в 13,8 % наблюдений.

При формировании групп риска по развитию репродуктивных нарушений, которые могут быть ассоциированы с нарушением жирового обмена, необходимо выявлять ранее пубархе (лобковое оволосение в 7–8 лет, которое предшествует росту молочных желез), неправильное прохождение стадий полового развития, быстрый набор массы тела в период пубертата.

При появлении клинических признаков гиперандрогении — избыточное оволосение, выраженное акне, появление стержневых волос в околососковой области, по белой линии живота, внутренней поверхности бедер — необходимо проводить полное обследование гормонального статуса для выявления биохимической гиперандрогении и степени ее тяжести, а также обследование углеводного обмена (выявление инсулинорезистентности) с консультацией педиатра, детского эндокринолога для выбора патогенетической терапии.

Девочки и их мамы должны быть информированы о необходимости комплекса мер по снижению массы тела (физическая активность, гипокалорийная диета), постоянного диспансерного наблюдения детским гинекологом для предотвращения и раннего выявления нарушений менструальной функции и репродуктивных нарушений в будущем.

Литература

1. Ковалева, Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструального цикла и репродуктивной функции / Ю. В. Ковалева // Рос. вестн. акуш. и гин. — 2014. — № 2. — С. 43–51.



2. Подзолкова, Н. М. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему / Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода, А. В. Подзолков // Пробл. репродукции. — 2012. — № 3. — С. 37–40.
3. Солнцева, А. В. Детское ожирение и пищевое поведение / А. В. Солнцева, Л. С. Вязова; Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск: ГУ РНМБ, 2018. — 100 с.
4. Naug, E. HBSC obesity writing group overweight in school-aged children and its relationship with demographic and lifestyle factors: results from the who-collaborative health behaviour in school-aged children study / E. Naug, M. Rasmussen, O. Samdal // Int. J. Public. Health. — 2009. — Vol. 54. — P. 167–179.
5. Азизова, М. Э. Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений / М. Э. Азизова // Казанский медицинский журнал. — 2015. — Т. 96, № 1. — С. 77–80.
6. Игнатко, И. В. Факторы риска осложненной перинатальной патологии у беременных с избыточной массой тела и ожирением / И. В. Игнатко, Г. С. Щепеткова, М. И. Мирюшенко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 13–18.
7. Жуковец, И. В. Соматическое здоровье и менструальный цикл у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса с избыточной массой тела и ожирением / И. В. Жуковец, А. В. Аталян // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2016. — № 4. — С. 48–56.

Clinical and laboratory status adolescent with excessive body weight

Kirillova E. N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The features of clinical and laboratory data of overweight adolescent girls have been determined. The prevalence of menstrual dysfunction and hirsutism in the overweight adolescent indicates that they contribute a risk group of the reproductive dysfunction, which requires measures to identify and correct fat and carbohydrate metabolism disorders.

Keywords: adolescent girls, excessive body weight, menstrual dysfunction.

Поступила 14.06.2021

УДК 614.4:616.248-053.2-036.2(476-25)

Многолетняя динамика заболеваемости бронхиальной астмой и астматическим статусом детского населения

*Дзержинская Н. А.¹, Гиндюк Л. Л.¹, Ермак С. Л.², Чернявская Н. В.², Крупская Д. А.²,
Сысоева И. В.¹, Урбан Ю. Е.², Вишневская А. М.², Гиндюк А. В.¹*

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

² Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучение уровней заболеваемости бронхиальной астмой детского населения г. Минска представляет наибольший интерес с точки зрения оценки состояния здоровья детского населения и уровня экологической нагрузки, так как проявления бронхиальной астмы тесно связаны с качеством окружающей среды. В статье представлены результаты анализа уров-



ней заболеваемости астмой, астматическим статусом детей г. Минска за 2009–2018 гг. Полученные результаты, характеризующие основные признаки проявлений эпидемического процесса заболеваемости бронхиальной астмой, во многом соответствуют мировым тенденциям. Дальнейшее изучение степени экологической обусловленности данного заболевания в г. Минске позволит разработать систему профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества атмосферного воздуха и, как следствие, снижение частоты возникновений симптомов данного заболевания.

Ключевые слова: заболеваемость бронхиальной астмой; детское население.

Введение. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 235 млн человек в мире страдают от бронхиальной астмы, астма также является самым распространенным хроническим заболеванием среди детей. Заболеваемость бронхиальной астмой является проблемой общественного здравоохранения не только для стран с высоким уровнем дохода, более 80 % случаев смерти от астмы происходит в странах с низким и средним уровнем дохода [1]. Астма является мультифакторным заболеванием, при этом многие исследования доказывают, что загрязнение атмосферного воздуха вносит значительный вклад в развитие данной патологии [2]. Отечественные и зарубежные авторы отмечают отрицательное влияние содержания в атмосферном воздухе диоксида азота, оксида углерода, диоксида серы, твердых частиц различных фракций и свинца на развитие бронхиальной астмы и астматического статуса [3, 4].

Оценка влияния района проживания на заболеваемость астмой и астматическим статусом показывает, что жители сельской местности менее подвержены возникновению бронхиальной астмы, чем жители городской местности [5]. В экологически неблагоприятных районах бронхиальная астма у детей чаще развивается в раннем возрасте, приобретает более тяжелое течение с преобладанием клинических форм с поливалентной сенсibilизацией и большой частотой интеркуррентных острых респираторных заболеваний [5, 6]. В Республике Беларусь бронхиальная астма является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний. По данным Министерства здравоохранения, в Беларуси более 70 тыс. людей старше 18 лет страдают этим заболеванием. Отмечается повсеместный рост заболеваемости: если в 2002 г. бронхиальной астмой, по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, болело всего 0,45 % взрослого населения страны, то в 2017 г. — 0,87 %. На территории г. Минска в 2018 г. удельный вес случаев астмы, астматического статуса в структуре общей заболеваемости болезнями органов дыхания, исключая респираторные вирусные инфекции и грипп, среди взрослого и детского населения составил 17 %, что свидетельствует о социальной и экономической значимости данного заболевания.

Изучение уровней заболеваемости бронхиальной астмой и астматическим статусом среди детского населения г. Минска, наиболее крупного и промышленно развитого города страны, представляет наибольший интерес с точки зрения оценки как состояния здоровья детского населения, так и уровня экологической нагрузки, так как проявления бронхиальной астмы тесно связаны с качеством окружающей среды.

Цель работы — определение основных признаков проявлений эпидемического процесса заболеваемости бронхиальной астмой и астматическим статусом детского населения г. Минска.

Материалы и методы. Изучение заболеваемости проводилось по обращаемости населения: использованы материалы об уровнях общей и первичной заболеваемости астмой, астматическим статусом (J 45,46 по международной классификации болезней 10 пересмотра), а также заболеваемости болезнями органов дыхания (J00–J98 по международной классификации болезней 10 пересмотра) детского населения г. Минска за 2009–2018 гг., по данным формы государственной статистической отчетности 1–дети. Проведена выкопировка, статистическая обработка и анализ заболеваемости детей г. Минска в целом и в разрезе административных районов.

Методы исследования: статистический, ретроспективный эпидемиологический анализ. При проведении статистического анализа оценивалось все детское население г. Минска в возрасте до 17 лет включительно с учетом возрастной периодизации: дети до года, дети в возрасте 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 и 15–17 лет. Общая численность детского населения колебалась от 311 347 в 2009 г. до 368 232 в 2018 г. Во всех возрастных группах была определена заболеваемость детского населения бронхиальной астмой и астматическим статусом на 100 тыс. детского населения. Были определены основные проявления эпидемического процесса: многолетняя эпидемическая тенденция, темп роста, темп прироста; проведен регрессионный анализ многолетней динамики заболеваемости. Уровни за-

болеваемости имели нормальное распределение: значение критерия Колмогорова – Смирнова составило 1,314, $p = 0,063$ для общей заболеваемости астмой; 0,472, $p = 0,979$ — для первичной и 0,438, $p = 0,991$ — для общей заболеваемости болезнями органов дыхания. Статистическая значимость различий показателей уровней заболеваемости была определена путем расчета Т-критерия Стьюдента, использован статистический пакет SPSS Statistics 1.0.0–2482.

Результаты и их обсуждение. При изучении динамики общей заболеваемости астмой в целом по г. Минску было установлено, что многолетняя эпидемическая тенденция общей заболеваемости детей в возрасте 0–17 лет являлась стабильной ($T_{\text{прироста}} = 0,16\%$, $T_{\text{роста}} = 100,16\%$). По значениям отклонений кривой фактической заболеваемости от прямолинейной тенденции было установлено, что к годам с повышенным уровнем заболеваемости относились 2009, 2012, 2015–2018 гг., с пониженным уровнем — 2010, 2011, 2013 и 2014 гг. Колебания значений уровней общей заболеваемости астмой за десятилетний период описывались регрессионной моделью $y = -281,23x^2 + 2015,9x - 12,46$ со значением коэффициента детерминации $R^2 = 0,9989$ (полиномиальный тренд). Прогнозируемый на 2019 г. уровень заболеваемости колебался в пределах от 1458,8 до 1538,0 на 100 тыс. населения.

При анализе распределения уровней общей заболеваемости астмой и астматическим статусом по возрастным группам было установлено наличие умеренной тенденции к росту в группе детей 15–17 лет ($T_{\text{прироста}} = 3,87\%$, $T_{\text{роста}} = 103,87\%$), умеренная тенденция к снижению была отмечена в возрастной группе 5–9 лет (темп прироста у которых составил 1,11 %, темп роста — 98,89 %), у детей в возрастных группах 0–4 и 10–14 лет динамические ряды можно было считать относительно стабильными. Колебания уровней общей заболеваемости астмой в различных возрастных группах имели разнонаправленный характер, выделить наиболее благополучные или неблагополучные года по уровням общей заболеваемости астмой детского населения не представлялось возможным. При этом по результатам анализа уровней общей заболеваемости болезнями органов дыхания в этих же возрастных группах за аналогичный период умеренная тенденция к росту была установлена только в возрастной группе 15–17 лет ($T_{\text{роста}} = 101,97\%$), в остальных возрастных группах динамические ряды оставались стабильными (0–4 года — $T_{\text{роста}} = 99,93\%$; 5–9 лет — $T_{\text{роста}} = 100,34\%$; 10–14 лет — $T_{\text{роста}} = 100,49\%$) (рисунок 1).

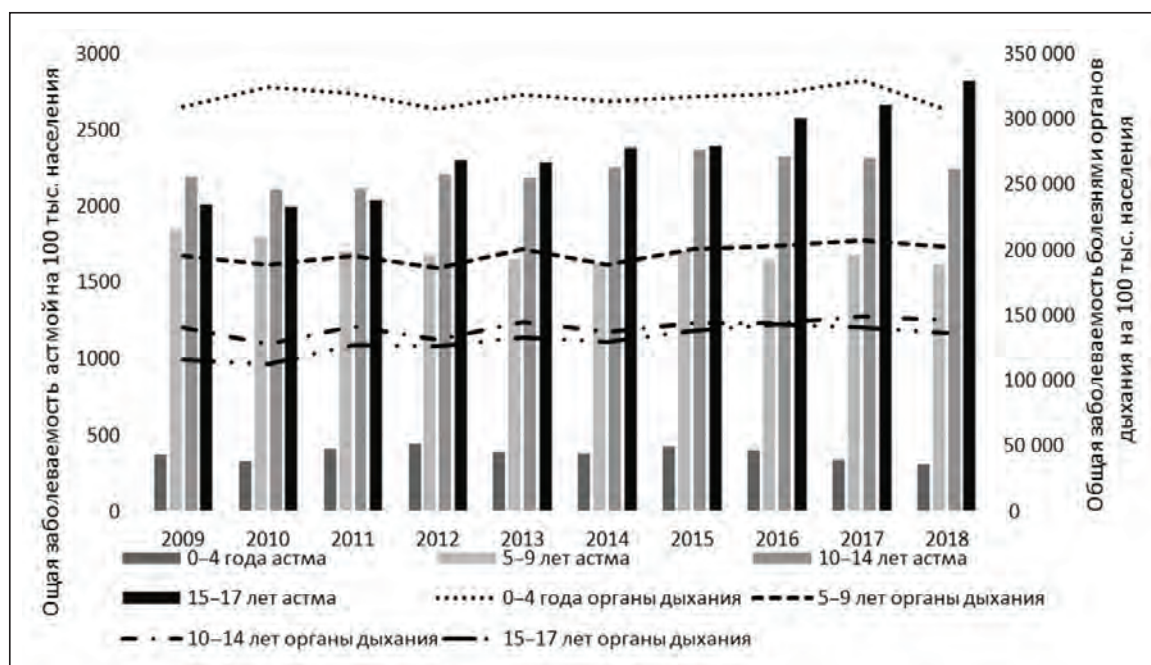


Рисунок 1 — Многолетняя динамика общей заболеваемости болезнями органов дыхания и бронхиальной астмой у детей различных возрастных групп в г. Минске (2009–2018 гг.)

При этом на сегодняшний день мировой тренд для уровней заболеваемости астмой имеет тенденцию к росту, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, однако в отдельных странах с высоким уровнем дохода отмечается тенденция к снижению уровней заболеваемости [1].

Наиболее высокие показатели общей заболеваемости астмой по г. Минску в целом были характерны для возрастной группы 10–14 лет ($2457,96 \pm 76,96$ случаев на 100 тыс. населения), на втором месте находилась возрастная группа 15–17 лет ($2145,79 \pm 216,4$ случаев на 100 тыс. населения), наименьшие отмечались среди детей в возрасте до 4 лет ($516,06 \pm 66,64$ случаев на 100 тыс. населения). При этом общая заболеваемость астмой в группе 10–14 лет статистически значимо превышала значения в остальных возрастных группах (с группой 15–17 лет — $T = -4,3$; $p = 0,001$; 5–9 лет — $T = -19,2$; $p < 0,001$; 0–4 года — $T = -60,3$; $p < 0,001$). Для болезней органов дыхания наибольшие показатели общей заболеваемости были отмечены в возрастной группе до 4 лет ($316\,660,4 \pm 7306,3$ случаев на 100 тыс. населения), наименьшие — в возрастной группе 15–17 лет ($130\,472,1 \pm 993,9$ случаев на 100 тыс. населения), что кардинально отличалось от картины распределения заболеваемости астмой по возрастам. Уровни общей заболеваемости болезнями органов дыхания в возрасте до 4 лет статистически значимо превышали аналогичные показатели в возрастных группах 5–9 лет ($T = -37,15$; $p < 0,001$) и 15–17 лет ($T = -47,56$; $p < 0,001$). Таким образом, более высокие уровни заболеваемости в возрасте 10–14 лет являлись характеристикой именно астматической болезни, а не всей группы заболеваний органов дыхания. Выявленные различия могут быть связаны с тем, что к 10–15 годам жизни в организме человека увеличивается уровень иммуноглобулина E и регистрируется пик заболеваемости бронхиальной астмой, что обуславливает интенсивный прирост заболеваемости в подростковом возрасте. Кроме того, механизмы самоочищения и защиты органов дыхания у подростков недостаточно эффективны, подросток находится на стадии формирования нового морфологического и функционального стереотипа, что снижает эффективность даже уже существующих систем неспецифической и специфической защиты. Это может обуславливать повышенную чувствительность организма подростков в условиях воздействия неблагоприятных экологических факторов [6, 7].

При анализе динамики уровней первичной заболеваемости астмой по возрастным группам детского населения по Минску в целом было установлено, что наиболее высокие показатели на протяжении 10 лет отмечались в возрастной группе 5–9 лет ($244,35 \pm 29,88$ случаев на 100 тыс. населения), минимальные — в возрасте 15–17 лет ($58,66 \pm 14,92$ случаев на 100 тыс. населения). При этом уровни первичной заболеваемости астмой в группе 5–9 лет статистически значимо были выше, чем в возрастных группах 10–14 лет ($T = 9,01$; $p < 0,001$) и 15–17 лет ($T = 17,58$; $p < 0,001$), что свидетельствует о наиболее частом выявлении заболевания именно в данном возрасте.

Было также проанализировано распределение всех случаев заболеваний бронхиальной астмой и болезнями органов дыхания по возрастным группам в различных административных районах г. Минска (рисунок 2).

В целом для г. Минска было характерно преобладание всех случаев заболеваний астмой среди детей в возрасте 10–14 лет (36,4 % всех случаев), на втором месте находилась возрастная группа 5–9 лет (31,9 % случаев). Таким образом на долю детей в возрасте от 5 до 14 лет приходилось 68,3 % всех случаев заболеваний астмы в городе. Количество случаев в группе 15–17 лет составляло 23,2 % всех случаев, в группе 0–4 года — 8,5 % случаев. При анализе распределения всех случаев заболеваний астмой по районам было установлено, что наибольший вклад в общее число случаев также вносили дети в возрасте 10–14 лет (от 35,2 % в Октябрьском районе, до 39,4 % — в Центральном). Значительный вклад в общее число случаев вносили также дети в возрасте 5–9 лет: от 28,5 % в Советском и Центральном районах до 33,8 % в Октябрьском. Наименьшее число случаев заболеваний было зарегистрировано в возрастной группе 0–4 года (от 6,9 % всех случаев в Ленинском районе до 11,2 % случаев в Октябрьском). При этом в структуре всех случаев заболеваний органов дыхания по районам города на первом месте находились дети в возрасте 0–4 года (от 41,4 % в Ленинском районе до 48,27 % в Партизанском районе). Болезни органов дыхания детей в возрасте 5–9 лет составляли от 25,56 % (в Заводском районе) до 28,35 % (во Фрунзенском) от всех, далее шли возрастные группы 10–14 лет (от 15,46 % в Партизанском до 19,61 % во Фрунзенском) и 15–17 лет (от 11,1 % в Партизанском до 15,38 % в Советском). В среднем по городу количество заболеваний органов дыхания детей в возрасте до 4 лет составляло 44,25 % всех случаев. Данные других исследований подтверждают полученные результаты. Так, исследования развития бронхиальной астмы выявили наличие роста заболеваемости бронхиальной астмой с увеличением возраста ребенка, так как у детей в раннем возрасте диагностика бронхиальной астмы и астматического статуса зачастую затруднена, а с возрастом, особенно после 5 лет, диагноз бронхиальной астмы становится более очевидным [7].



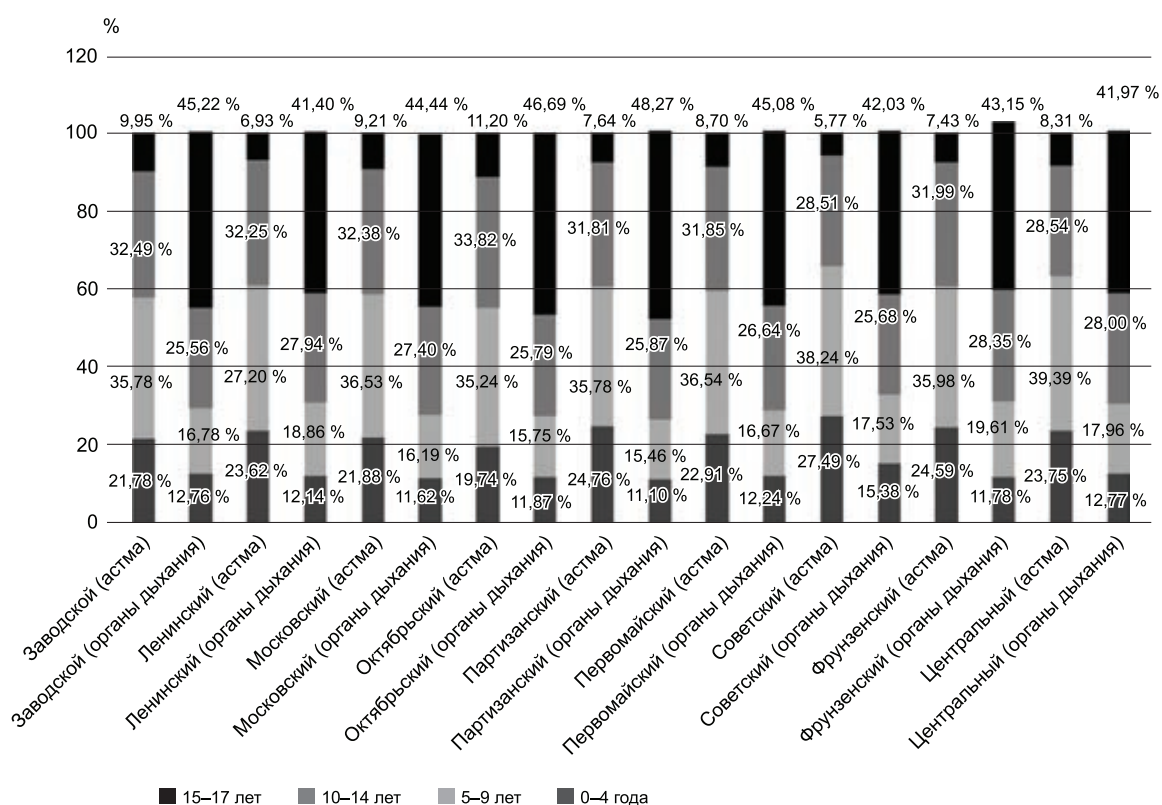


Рисунок 2 — Удельный вес числа всех случаев заболеваний болезнями органов дыхания и астмой в различных возрастных группах детского населения в разрезе административных районов г. Минска

По результатам анализа среднесноголетних данных об уровнях общей заболеваемости бронхиальной астмой среди детей в возрасте 0–17 лет в девяти административных районах и в целом по г. Минску было установлено, что в основном динамика уровней заболеваемости в отдельных районах характеризовалась стабильной тенденцией. Умеренные тенденции отмечались в Центральном районе (к росту — $T_{\text{прироста}} = 3,53\%$, $T_{\text{роста}} = 103,5\%$) и в Первомайском районе (к снижению — $T_{\text{прироста}} = 2,21\%$, $T_{\text{роста}} = 97,79\%$). Наиболее высокий уровень общей заболеваемости астмой отмечался в Октябрьском районе, наименьший — в Центральном. При этом колебания уровней общей заболеваемости по районам носили разнонаправленный характер, не имели общей тенденции в динамике изменения показателей.

Было установлено наличие статистически значимых различий между значениями общей заболеваемости бронхиальной астмой среди детского населения отдельных административных районов и г. Минска в целом: уровни общей заболеваемости в Заводском, Московском и Октябрьском районах превышали среднегородские показатели ($p \leq 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1 — Статистический анализ достоверности различий уровней общей заболеваемости бронхиальной астмой в различных районах и по г. Минску в целом за 2009–2018 гг.

Район	Min	Max	Среднее	Ошибка репрезентативности	Оценка разности показателей		
					Разность показателей	Ошибка репрезентативности	T
Заводской	1538,9	1686,6	1620,1	±19,34	-133,54	±20,39	-6,5
Ленинский	1099,1	1432,1	1336,8	±20,43	149,76	±21,43	7,0
Московский	1630,1	1438,6	15463,2	±16,69	-59,72	±18,15	-3,3
Октябрьский	1612,4	1843,3	1732,0	±22,84	-248,51	±23,74	-10,5
Партизанский	1147,5	1393,7	1265,0	±28,0	221,50	±28,74	7,7
Первомайский	1303,6	1673,0	1493,4	±20,17	-6,88	±21,18	-0,3*
Советский	1444,3	1610,7	1531,5	±23,70	-45,02	±24,57	-1,8*



Окончание табл. 1

Район	Min	Max	Среднее	Ошибка репрезентативности	Оценка разности показателей		
					Разность показателей	Ошибка репрезентативности	T
Фрунзенский	1336,8	1657,2	1438,6	±12,50	47,93	±14,08	3,4
Центральный	931,0	1509,6	1200,3	±24,14	286,13	±25,0	11,4
Минск	1447,1	1529,2	1486,5	±6,47	—	—	—

* $p > 0,05$ показатель недостоверен.

При этом при оценке уровней общей заболеваемости болезнями органов дыхания по районам было установлено, что в Ленинском, Партизанском и Фрунзенском районах значения были статистически значимо ниже, чем в среднем по городу (Ленинский — $T = -2,69$; $p = 0,013$; Партизанский — $T = -3,82$; $p = 0,001$; Фрунзенский — $T = -4,35$; $p < 0,001$), в то время как в Первомайском районе уровни заболеваемости болезнями органов дыхания статистически значимо превышали среднегородские ($T = 3,5$; $p = 0,002$). Вероятно, что в данном случае выделение неблагополучных районов не является значимым, несмотря на статистически достоверные результаты, так как анализируемый десятилетний период характеризовался для г. Минска строительством новых микрорайонов, развитием инфраструктуры, а также активным ростом численности населения (с 1814,3 тыс. жителей в 2009 г. до 1992,4 тыс. жителей в 2018 г.), как за счет естественного прироста, так и за счет миграции населения, как внутри города из района в район, так и в г. Минске из других населенных пунктов. Данные процессы сопровождались изменением охвата населения медицинской помощью и могли оказывать значительное влияние на показатели заболеваемости бронхиальной астмой и болезнями органов дыхания детского населения по административным районам.

Заключение. По результатам проведенных исследований было установлено, что многолетняя эпидемическая тенденция общей заболеваемости бронхиальной астмой и астматическим статусом всего детского населения г. Минска была стабильной, в возрастных группах 15–17 лет и 5–9 лет отмечалась умеренная тенденция (к росту и к снижению соответственно). Наиболее высокие уровни общей заболеваемости регистрировались в возрастной группе 10–14 лет, первичной — в возрастной группе 5–9 лет. Основной вклад среди общего числа заболеваний вносили дети в возрасте 5–14 лет. Полученные результаты, характеризующие основные признаки проявлений эпидемического процесса заболеваемости бронхиальной астмой и астматическим статусом детского населения г. Минска за 2009–2018 гг., во многом соответствуют мировым тенденциям. Кроме того, так как проявления бронхиальной астмы обусловлены также и качеством атмосферного воздуха, дальнейшее изучение степени экологической обусловленности данного заболевания в г. Минске позволит разработать систему профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества атмосферного воздуха и, как следствие, снижение частоты возникновений симптомов данного заболевания.

Литература

1. Stern, J. Asthma epidemiology and risk factors / J. Stern, J. Pier, A. A. Litonjua // *Semin Immunopathol.* — 2020. — № 42(1). — P. 5–15.
2. Экологические факторы риска и их влияние на заболеваемость бронхиальной астмой в Дагестане [Электронный ресурс] / Т. А. Гаджиева [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий.* — 2018. — № 12(1). — С. 87–93.
3. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis / P. Orellano [et al.] // *P. LoS. One.* — 2017. — № 12(3). — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319180/>. — Date of access: 01.06.2021.
4. Wang, I. J. Lead exposure, IgE, and the risk of asthma in children / I. J. Wang, W. J. J. Karmaus, C. C. Yang // *J. Expo Sci Environ Epidemiol.* — 2017. — № 27(5). — P. 478–483.
5. Хоха, Р. Н. Пространственная характеристика показателя заболеваемости бронхиальной астмой у детей / Р. Н. Хоха // *Медицинские новости.* — 2018. — №2 (281). — С. 63–66.
6. Dharmage, S. C. Epidemiology of Asthma in Children and Adults / S. C. Dharmage, J. L. Perret, A. Custovic // *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. Frontiers Media SA. — 2019. — Vol. 18(7). — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591438/>. — Date of access: 01.06.2021.
7. Курбачева, О. М. Бронхиальная астма у подростков. Трудности пубертатного периода / О. М. Курбачева, И. И. Исакова, К. С. Павлова // *Фарматека.* — 2017. — № 1(50). — С. 50–52.



Long-term dynamics of children's bronchial asthma and asthmatic status prevalence

Dziarzhynskaya N.¹, Hindziuk L.¹, Ermak S.², Cherniavskaya N.², Krupskaya D.², Sysoeva I.¹, Urba Y.², Vishnevskaya A.², Hindziuk A.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State institution «Minsk City Center of Hygiene and Epidemiology», Minsk, Republic of Belarus

The study of bronchial asthma prevalence among children in Minsk is of greatest interest from the point of assessing the health status of the child population and the level of environmental stress, since the manifestations of bronchial asthma are closely related to the quality of the environment. The article presents the results of the analysis of the incidence rates of asthma, asthmatic status of children in the city of Minsk for 2009–2018. The results obtained, characterizing the main signs of manifestations of the epidemic process of bronchial asthma, largely correspond to world trends. Further study of the degree of environmental conditionality of this disease in Minsk will make it possible to develop a system of preventive measures aimed at improving the quality of atmospheric air and, as a consequence, reducing the frequency of occurrence of symptoms of this disease.

Keywords: bronchial asthma prevalence and incidence, children.

Поступила 09.06.2021

УДК 613.65:616-073.756.8

Особенности функционального состояния нервной системы у работников кабинетов магнитно-резонансной томографии

*Соловьева И. В., Кравцов А. В., Арбузов И. В., Баслык А. Ю.,
Захаренко Т. В., Сарпина Е. П.*

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлены результаты исследования изменений показателей функционального состояния нервной системы медицинских работников кабинетов магнитно-резонансной томографии, работающих в условиях воздействия постоянного магнитного поля. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженном снижении уровня функционального состояния нервной системы и общего уровня работоспособности к концу рабочего дня у медицинского персонала кабинетов магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: показатели функционального состояния, постоянное магнитное поле, магнитно-резонансные томографы, нервная система.

Введение. В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) — популярный широкодоступный высокотехнологичный метод диагностики, применяемый для диагностики патологических состояний организма человека, который позволяет получать максимально точные и четкие изображения его внутренних органов. При всей очевидности преимущества метода магнитно-резонансной томографии медицинский персонал подвергается воздействию комплекса вредных и опасных факторов производственной среды и прежде всего — постоянного магнитного поля гигиенически значимых уровней, выносливости, внимания, использование большого объема оперативной и долговременной памяти [1, 2]. Уже несколько десятков лет проводятся научные исследования воздействия постоянных магнитных полей на живые организмы, в частности на человека, которые имеют противоречивый характер [3]. Исследования, выполненные белорусскими гигиенистами и

профпатологами, показали, что условия труда медработников, работающих в кабинетах МРТ, согласно гигиенической классификации, соответствуют классу «вредный» 1-й и 2-й степени по фактору воздействия постоянного магнитного поля. При этом установлено, что высокая нагрузка как по числу принятых пациентов, так и по количеству выполненных исследований увеличивает негативное влияние постоянного магнитного поля и других сопутствующих производственных факторов [4]. По результатам исследований с помощью методики «САН» (самочувствие, активность, настроение), метода «Критическая частота световых мельканий», методики «Красно-черные таблицы Шульце – Платонова», исследователями выявлено ухудшение показателей функционального состояния центральной нервной системы в динамике рабочей смены [5].

Целью дальнейших исследований является необходимость разработки метода оценки риска негативного воздействия, связанного с воздействием постоянного магнитного поля на медицинских работников, которую предписывают проводить действующие в настоящее время в Республике Беларусь Санитарные нормы и правила «Требования к условиям труда медицинских работников, занятых в кабинетах магнитно-резонансных томографов» [6].

В настоящей статье представлены результаты исследований изменений показателей функционального состояния нервной системы, наблюдающихся у работников кабинетов МРТ, выполненных специалистами нашего центра.

Цель работы — оценка изменений показателей функционального состояния нервной системы у медицинских работников кабинетов магнитно-резонансной томографии, работающих в условиях воздействия постоянного магнитного поля.

Материалы и методы. Изучение функционального состояния нервной системы организма человека в условиях влияния постоянного магнитного поля как фактора производственной среды, создаваемого магнитно-резонансными томографами с номинальным уровнем излучения 1,5 Тл, проводилось в 9 медицинских учреждениях г. Минска и Минского района. В обследовании, на основании информированного согласия, приняли участие 30 медицинских работников, средний возраст которых составил $40,2 \pm 7,2$ года. Обследование проводили стационарно в соответствии с учетом биоэтических требований, предъявляемых к такому роду исследований. Реактивность организма как совокупность физиологических эффектов в ответ на воздействие фактора производственной среды фиксировали в динамике смены (до и после) с помощью сертифицированного оборудования — аппаратно-программного комплекса «НС-Психотест». В исследованиях применялись методы оценки функционального состояния нервной системы, широко используемые при изучении влияния факторов на организм человека, а именно:

- экспресс-методика «Теппинг-тест», которая позволяет диагностировать силу нервных процессов путем измерения динамики темпа движений кисти. Сила нервных процессов отражает общую работоспособность человека: человек с сильной нервной системой способен выдерживать более интенсивную и длительную нагрузку, чем человек со слабой нервной системой. При слабой нервной системе утомление вследствие психического или физического напряжения у человека возникает быстрее, чем при сильной;

- простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР) — методика определения скрытого времени рефлекторной реакции на световой раздражитель, предназначенная для диагностики концентрации и устойчивости внимания, зависящих от свойств нервных процессов. Оценка результатов по указанной методике при наличии нормального распределения производится на основании среднего значения времени реакции стандартного отклонения. Среднее значение отражает среднюю скорость ПЗМР, характерную для данного индивида: чем меньше среднее значение времени реакции, тем выше скорость реагирования. Стандартное отклонение является показателем стабильности сенсомоторного реагирования: чем меньше стандартное отклонение, тем более стабильной является скорость сенсомоторной реакции;

- помехоустойчивость — характеристика внимания, отражающая способность человека сопротивляться воздействию фоновых признаков (помех) при восприятии какого-либо объекта. Помехи в данном контексте понимаются как различные зрительные стимулы, которые мешают выполнению заданной работы.

Определение помехоустойчивости производится на основании сравнения полученных результатов с результатами методики «Простая зрительно-моторная реакция». При среднем значении времени реакции на световые сигналы по той и другой методике равны либо различаются незначительно, то диагностируется высокая помехоустойчивость обследуемого. Если среднее время реакции на стимулы по методике «Помехоустойчивость» значительно превышает соответствующий показатель по методике «Простая зрительно-моторная реакция», то диагностируется низкий уровень помехоустой-

чивости обследуемого. Определение степени достоверности различий проводилось с помощью критерия Стьюдента;

- реакция на движущийся объект (РДО) представляет собой разновидность сложной сенсомоторной реакции, которая помимо сенсорного и моторного периодов включает период относительно сложной обработки сенсорного сигнала центральной нервной системой. Методика РДО предназначена для измерения уравновешенности нервных процессов, т. е. степени сбалансированности процессов возбуждения и торможения по силе. Обработка результатов производится путем сравнения количества опережающих и запаздывающих реакций. Если число опережений (преждевременных реакций) превышает число запаздываний, то диагностируется неуравновешенность нервных процессов с преобладанием силы возбуждения, если число запаздываний превышает число опережений — неуравновешенность с преобладанием торможения, если данные показатели равны либо различаются незначительно, то диагностируется уравновешенность нервных процессов.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью табличного процессора Excel пакета Microsoft Office 2010 и пакета программ Statistica 10.0. В таблицах значения представлены в виде Me (медиана), Q25 (25-й процентиль), Q75 (75-й процентиль). При сравнении использовался непараметрический метод статистической обработки двух связанных выборок — критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался 0,05.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты темпометрии по экспресс-методике «Теппинг-тест» изображены графически с целью дальнейшего определения по типу кривой психомоторных качеств испытуемых и силы нервных процессов в соответствии с классификацией И. П. Ильина (2001). Анализ полученных данных показал, что у исследуемых медицинских работников на протяжении рабочего дня общее число ударов колебалось в пределах от 182,5 (171,0–194,0) до 191,5 (162,0–207,0), при этом в конце смены наблюдались признаки ослабления подвижности нервных процессов, о чем свидетельствует тенденция к уменьшению на 16,6 % уровня лабильности после рабочего дня и тенденция к уменьшению на 14,3 % уровня выносливости (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели Теппинг-теста медицинского персонала до и после рабочего дня

Показатель	Величина показателей Me (Q25–Q75)	
	до работы	после работы
Общее число ударов	191,5 (162,0–207,0)	182,5 (171,0–194,0)
Уровень лабильности	6,0 (5,0–6,0)	5,0 (3,0–6,0)*
Уровень выносливости	7,0 (5,0–9,0)	6,0 (5,0–7,0)

* Статистически значимые различия.

Графическое изображение результатов темпа движения кисти правой руки указанной группы работников за интервалы 5 с выявило в начале рабочего дня среднеслабую силу нервной системы (граница между слабой и средней), которая по окончании работы за счет усиления процессов торможения характеризует слабую силу нервных процессов. На рисунке 1 представлены показатели Теппинг-теста медицинского персонала до и после рабочего дня.

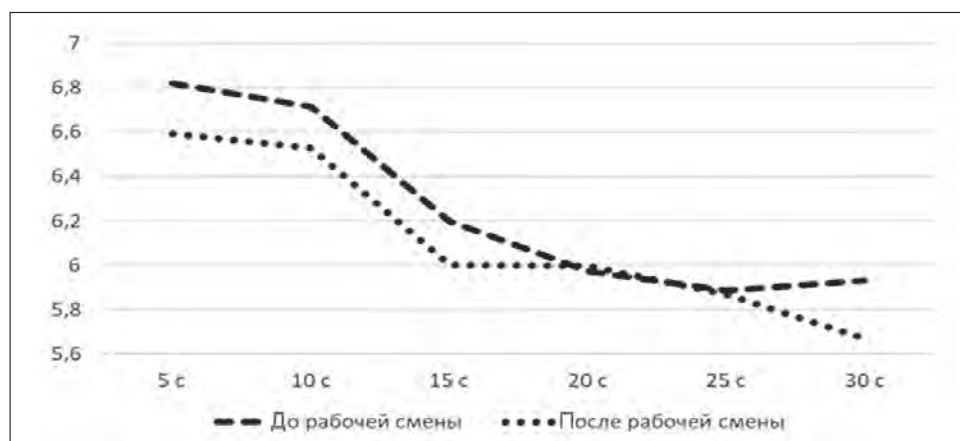


Рисунок 1 — Показатели темпометрии у медицинского персонала

Анализ результатов простой зрительно-моторной реакции показал, что среднее время латентного периода реакции у медицинского персонала после рабочей смены составило 210,5 мс (193,8–252,7 мс), что было выше этого показателя до начала рабочей смены — 205,9 мс (191,8–220,5 мс). Дополнительные показатели состояния нервной системы: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УФВ), рассчитанные с помощью программного обеспечения, у работников исследуемой группы до и после рабочего дня существенно не отличались (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели теста простой зрительно-моторной реакции медицинского персонала до и после рабочего дня

Показатель	Величина показателей Ме (Q25–Q75)	
	до работы	после работы
Среднее время латентного периода, мс	205,9 (191,8–220,5)	210,5 (193,8–252,7)*
ФУС, усл. ед.	4,6 (4,3–4,9)	4,6 (4,06–4,83)
УР, усл. ед.	2,1 (1,85–2,60)	2,1 (1,6–2,5)
УФВ, усл. ед.	3,7 (3,5–4,3)	3,7 (3,2–4,2)

* Статистически значимые различия.

При анализе полученных результатов изучения устойчивости к действию помех выявлено, что у медицинского персонала показатели УР и УФВ к помехам в конце рабочей смены не изменялись. При этом показатель ФУС снизился до 3,2 (3,1–3,5) ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем 3,3 (3,2–3,6) (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели помехоустойчивости медицинского персонала до и после рабочего дня

Показатель	Величина показателей Ме (Q25–Q75)	
	до работы	после работы
Среднее значение времени реакции, мс	355,6 (337,3–397,2)	349,9 (332,1–372,6)
ФУС, усл. ед.	3,3 (3,2–3,6)	3,2 (3,1–3,5)*
УР, усл. ед.	0,8 (0,6–1,2)	0,8 (0,5–1,1)
УФВ, усл. ед.	1,9 (1,5–2,3)	1,9 (1,5–2,2)

* Статистически значимые различия.

Анализ показателей реакции на движущийся объект в исследуемой группе медицинского персонала, работающего в условиях воздействия постоянного магнитного поля, показал, что число точных реакций после рабочей смены снижалось до 19,0 (13,0–24,0) по сравнению с исходным показателем 26,0 (19,0–29,0), что составляет 26,9 % ($p < 0,05$). Число реакций опережения возрастало в конце рабочего дня на 44 % ($p < 0,05$) до 18,0 (9,0–23,0) при 12,5 (8,0–19,0) в начале дня с учетом отсутствия изменений числа запаздывающих реакций. При этом соотношение числа преждевременных и запаздывающих реакций составляло 1,6 после работы и достоверно отличалось при отсутствии различий до начала рабочего дня (таблица 4).

Таблица 4 — Показатели реакции медицинского персонала на движущийся объект до и после рабочего дня

Показатель	Величина показателей Ме (Q25–Q75)	
	до работы	после работы
Число точных реакций	26,0 (19,0–29,0)	19,0 (13,0–24,0)*
Число опережений	12,5 (8,0–19,0)	18,0 (9,0–23,0)
Число запаздываний	11,5 (7,0–15,0)	11,5 (6,0–17,0)**

* Статистически значимые различия между показателями до и после рабочего дня.

** Статистически значимые различия между запаздывающими и опережающими реакциями.



Заключение. На основании проведенных исследований показателей функционального состояния нервной системы у медицинского персонала кабинетов МРТ, работающих в условиях воздействия постоянного магнитного поля, можно сделать следующие выводы:

- отмечается ослабление подвижности процессов возбуждения в нервной и мышечной ткани по показателям лабильности, выносливости и характеру изменения темпа выполняемых движений в конце рабочей смены;
- отмечаются изменения нейродинамических свойств нервной системы и снижение общего уровня работоспособности;
- определено снижение уровня функционального состояния нервной системы при воздействии динамических помех в конце рабочего дня, свидетельствующие о развитии утомления;
- результаты проведенного теста реакции на движущийся объект свидетельствуют о неуравновешенности нервных процессов и как следствие — уменьшение работоспособности.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженном снижении уровня функционального состояния нервной системы медицинского персонала кабинетов МРТ и снижении их общего уровня работоспособности к концу рабочего дня.

Литература

1. Дубель, Е. В. Оценка восприятия медицинскими работниками факторов риска здоровью / Е. В. Дубель, Т. Н. Унгурияну // Экология человека. — 2015. — № 2. — С. 32–41.
2. Воздействие внешних факторов на формирование адаптационных реакций организма человека / Н. А. Агаджанян [и др.] // Новые технологии. — 2010. — № 2. — С. 142–144.
3. Мокоян, Б. О. Профилактические мероприятия по снижению риска развития профессиональной патологии медицинского персонала, работающего с магнитно-резонансными томографами / Б. О. Мокоян // Гигиенические и медико-профилактические технологии управления рисками здоровья населения: материалы 2-й Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием. — Пермь, 2011. — С. 241–243.
4. Казей, Э. К. Комплексная гигиеническая оценка условий труда медицинских работников, занятых в кабинетах магнитно-резонансной томографии / Э. К. Казей // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. Г. Е. Косяченко. — Минск, 2013. — Вып. 23. — С. 29–33.
5. Казей, Э. К. Влияние постоянного магнитного поля на функциональное состояние нервной системы / Э. К. Казей // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск: РНМБ, 2015. — Т. 2, вып. 25. — С. 15–19.
6. Требования к условиям труда медицинских работников, занятых в кабинетах магнитно-резонансных томографов: санитар. нормы и правила: утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь, 21 янв. 2013 г., № 7. — Минск: РЦГЭиОЗ, 2013. — 20 с.

Features of the functional state of the nervous system in employees of magnetic resonance imaging offices

*Solozjewa I. V., Krautsou A. V., Arbuzov I. V., Baslyk A. Y.,
Zakharanka T. V., Sarapina Y. P.*

*Republican Unitary Enterprise «Scientific practical centre of hygiene»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the results of a study of the indicators of the functional condition of the body of medical staff of magnetic resonance imaging offices working under the influence of a constant magnetic field. The results of the conducted studies indicate a marked decrease in the level of the functional condition of the nervous system and the overall level of efficiency by the end of the working day in the medical staff of magnetic resonance imaging offices.

Keywords: functional condition indicators, constant magnetic field, magnetic resonance imaging, nervous system.

Поступила 28.06.2021



УДК 616-053.2-056.232-07-036.82/.85

Оценка реабилитационного потенциала у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью

Дорошенко И. Т.¹, Голикова В. В.²

¹Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, район д. Юхновка, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Прогноз восстановления нарушенных функций и возможности социальной адаптации, объем и кратность нуждаемости в мероприятиях медицинской реабилитации для каждого конкретного ребенка определяется с учетом уровня реабилитационного потенциала (РП). С целью создания модели прогнозирования РП у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, проведено исследование 150 детей с данной патологией. Анализ результатов исследования позволил установить, что реабилитационные возможности (РВ) у детей с низкорослостью зависят ($p < 0,001$) от изменения двух основных параметров: нарушения функции роста и максимальной степени нарушения способностей к активности и участию с позиции Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ). Была разработана формула расчета РВ для детей с синдромами и заболеваниями, проявляющихся низкорослостью

Ключевые слова: реабилитационный потенциал, дети-инвалиды, низкорослость, реабилитационные возможности.

Введение. Прогноз восстановления нарушенных функций и возможности социальной адаптации, объем и кратность нуждаемости в мероприятиях медицинской реабилитации для каждого конкретного ребенка определяется с учетом уровня реабилитационного потенциала. РП — это интегральный показатель, определяющий максимально возможный уровень восстановления или развития нарушенных функций органов и систем организма, ограничений жизнедеятельности пациента с учетом компенсации при помощи технических средств социальной реабилитации, хирургической коррекции, лекарственных и иных средств, влияния сопутствующих заболеваний, а также возможность социальной адаптации к совершеннолетию [1–3].

Цель работы — создание модели прогнозирования РП у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 150 детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, в возрасте от 2 до 18 лет, проходивших освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссиях Республики Беларусь и консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации».

В зависимости от патологической формы заболевания и его последствий, приводящих к нарушению определенных функций органов и систем детского организма и ограничению категорий жизнедеятельности, обследуемый контингент был разделен на следующие группы: дети с низкорослостью, обусловленной дефицитом гормона роста (ДГР) — в 32,7 % (95% ДИ 25,7–40,5) случаев; дети с низкорослостью, обусловленной другими эндокринными заболеваниями (ДЭЗ) — в 30,7 % (95% ДИ 23,9–38,5), из них в 95,7 % — гипотиреозом или его сочетанием с иной эндокринной патологией; дети с низкорослостью, обусловленной хроническими соматическими заболеваниями и заболеваниями нервной системы (НХЗ) — в 15,3 % (95% ДИ 10,4–22,0), дети с генетическим нанизмом — в 14,7 % (95% ДИ 9,9–21,2) и дети со скелетными дисплазиями — в 6,7 % (95% ДИ 3,7–11,8).

Было проведено клиничко-экспертное исследование 150 детей с использованием метода оценки состояния их здоровья с позиции Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ). В ходе работы была применена стандартизированная система



кодирования в соответствии с МКФ по четырем разделам классификации: 1) «Функции» (коды по МКФ bxxx, где xxx — цифровое обозначение кода в классификации) — функциональные нарушения; 2) «Структуры» (sxxx) — морфоструктурные нарушения; 3) «Активность и участие» (dxxx) — выполнение активности и вовлечение в участие; 4) «Факторы окружающей среды» (exxx) — факторы контекста. На основе полученных данных составлялся индивидуальный МКФ-профиль ребенка с перечнем доменов (категорий доменов) нарушений здоровья и его составляющих [4–6].

Оценка РП проводилась по существующим на данный момент критериям [1–2]. Высокий РП определялся детям, имеющим нарушение функций органов и систем организма 0–2 степени, у которых прогнозировалась полная компенсация (лекарственными, техническими или иными вспомогательными средствами) нарушенной функции.

Средний РП определялся детям, имеющим нарушение функций органов и систем организма 2-й степени (или нарушения двух и более функций 1-й степени, которые с учетом синдрома взаимного отягощения могли ограничивать одну из категорий жизнедеятельности), у которых прогнозировалась частичная компенсация (лекарственными, техническими или иными вспомогательными средствами) нарушенной функции.

Низкий РП определялся детям, имеющим нарушение функций органов и систем организма 3–4-й степени (или нарушения двух и более функций 2-й степени, которые с учетом синдрома взаимного отягощения могли ограничивать одну из категорий жизнедеятельности), у которых прогнозировалась частичная компенсация (лекарственными, техническими или иными вспомогательными средствами) нарушенной функции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием Vassar Stats (Website for Statistical Computation). Применялись следующие методы описательной статистики: абсолютное число (абс.), относительная величина в процентах (Р), 95%-й доверительный интервал (ДИ). Статистические различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости $p < 0,05$. Достоверность различий между исследуемыми группами оценивалась с использованием критерия χ^2 при числе ожидаемого явления 10 и более, при числе ожидаемого явления менее 10 — с учетом статистической значимости по критерию Фишера (p^*). Анализ взаимосвязи (силы связи) проводился при помощи коэффициента ассоциации Фи (φ). Анализ взаимосвязи между количественными и ранговыми критериями проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), между ранговыми и ранговыми — коэффициента ранговой корреляции Тау Кендала (r_k) с оценкой силы связи согласно рекомендациям Rea&Parker.

Множественный линейный регрессионный анализ был проведен с использованием пошагового метода включения переменных, категориальные переменные кодировались как дамми-переменные; предварительно проводился однофакторный анализ (простая линейная регрессия).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования РП у 150 детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, который позволял рассчитывать у исследуемой группы детей на полную обратимость или компенсированность функциональных нарушений, наблюдался высокий РП у 44,0 % (95% ДИ 36,3–52,0) пациентов, средний — у 36,0 % (95% ДИ 28,8–43,9), низкий — у 20,0 % (95% ДИ 14,4–27,1).

Изучение влияния патологии на РП, позволило выявить, что у детей при ДЭЗ высокий и средний РП отмечались значительно чаще (76,1 %, 95% ДИ 62,1–86,1), чем при других патологиях ($p < 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — РП у детей с низкорослостью основной группы в зависимости от патологии (150 пациентов)

Патология	Высокий			Средний			Низкий		
	абс.	Р, %	95% ДИ	абс.	Р, %	95% ДИ	абс.	Р, %	95% ДИ
1 ДГР ($n = 49$)	15	30,6	19,5–44,5	17	34,7	22,9–48,7	17	34,7	22,9–48,7
2 ДЭЗ ($n = 46$)	35	76,1	62,1–86,1	8	17,4	9,1–30,7	3	6,5	2,2–17,5
3 НХЗ ($n = 23$)	6	26,1	12,6–46,5	12	52,1	33,0–70,8	5	21,7	9,7–41,9
4 Генетические синдромы ($n = 22$)	9	40,9	23,3–61,3	11	50,0	30,7–69,3	2	9,1	2,5–27,8
5 Скелетные дисплазии ($n = 10$)	1	10,0	1,8–40,4	6	60,0	31,3–83,2	3	13,6	4,8–33,3

Примечание. Достоверность различий: $\chi^2_{1-2} = 21,0, p^{**} < 0,001, \varphi(L) = 0,47; \chi^2_{2-3} = 15,9, p^{**} < 0,001, \varphi = 0,48; \chi^2_{2-4} = 8,6, p^* = 0,013, \varphi = 0,36; \chi^2_{2-5} = 15,8, p^{**} < 0,001, \varphi = 0,53$.



Для целей данного исследования был введен термин «реабилитационные возможности» (РВ), оценка которого проводилась в балльной системе в соответствии с уровнем РП, где высокий РП оценивался в 0 баллов РВ, средний — в 1 балл РВ, низкий — в 2 балла РВ.

Был проведен анализ влияния на РВ гендерно-возрастных показателей, а также МКФ-показателей, отражающих степень нарушения функций организма, активность и участие, факторы окружающей среды, влияющие на функционирование ребенка в окружающей среде, что позволило сформировать перечень МКФ-показателей, оказывающих существенное влияние ($r_k \geq 0,50$; $p < 0,05$) на степень РВ детей с низкорослостью, который представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Перечень МКФ-показателей, оказывающих существенное влияние на РВ детей с низкорослостью с учетом возраста ребенка

Показатель	РВ					
	0–5 лет ($n = 47$)		6–17 лет ($n = 103$)		0–17 лет ($n = 150$)	
	r_k	p	r_k	p	r_k	p
b560 Функции роста	0,74	<0,001	0,53	<0,001	0,59	<0,001
d445 Использование кисти руки	—	—	0,70	<0,05	0,53	<0,01
d450 Ходьба	0,65	<0,05	0,81	<0,001	0,74	<0,001
d455 Передвижение способами, отличающимися от ходьбы	0,75	<0,01	0,73	<0,01	0,72	<0,001
d570 Забота о своем здоровье	0,64	<0,001	0,72	<0,001	0,69	<0,001
d815 Дошкольное образование	0,55	<0,001	—	—	0,50	<0,001
d820 Школьное образование	—	—	0,81	<0,001	0,81	<0,001
d835 Школьная жизнь и общественная деятельность	—	—	0,60	<0,001	0,60	<0,001
d840 Ученичество	—	—	0,77	<0,01	0,77	<0,01
d880 Занятия игрой	0,74	<0,001	—	—	0,75	<0,001
d920 Развлечения и досуг	0,76	<0,001	0,70	<0,001	0,71	<0,001

Исходя из полученных данных были выделены блоки заинтересованных кодов и категорий доменов МКФ по разделу «Активность и участие» для лиц в возрасте от 0 до 6 лет и в возрасте от 6 до 18 лет, оказывающих существенное влияние на РВ данных групп детей. С целью последующей оценки РВ, проводилось исследование степени нарушения (реализации) способностей к активности и участию с позиции МКФ из указанных блоков таблицы 3 и выставление балла.

Таблица 3 — Блоки заинтересованных МКФ-кодов и категорий доменов «Активность и участие», оказывающих существенное влияние на РВ у детей с низкорослостью (вследствие синдромов и заболеваний) в разных возрастных группах

МКФ код	Категория домена
Блок для детей в возрасте 0–5 лет	
d450	Ходьба
d455	Передвижение способами, отличающимися от ходьбы
d570	Забота о своем здоровье
d815	Дошкольное образование
d880	Занятия игрой
d920	Развлечения и досуг
Блок для детей в возрасте 6–17 лет	
d445	Использование кисти руки
d450	Ходьба
d455	Передвижение способами, отличающимися от ходьбы
d570	Забота о своем здоровье
d820	Школьное образование
d835	Школьная жизнь и общественная
d840	Ученичество
d920	Развлечения и досуг

Для проведения статистической обработки материала была введена балльная оценка МКФ-кодов и категорий доменов, которая осуществлялась в соответствии со степенью нарушения (реализации) способностей к активности и участию с позиции МКФ. Если у ребенка отмечалось незначительное нарушение в домене (dxxx.0), то указанный домен — соответствовал 0 баллов, легкое (dxxx.1) — 1 баллу, умеренное (dxxx.2) — 2 баллам, тяжелое (dxxx.3) — 3 баллам, абсолютное (dxxx.4) — 4 баллам. Градация нарушения функций роста в балльной системе проводилась схожим образом: при незначительном нарушении функции роста (b560.0) — выставлялось 0 баллов, легком (b560.1) — 1 балл, умеренном (b560.2) — 2 балла, тяжелом (b560.3) — 3 балла, абсолютном (b560.4) — 4 балла.

В дальнейшем для разработки формулы оценки РВ были использованы такие параметры, как максимальная (max) и средняя степень нарушения способностей к активности и участию с позиции МКФ. Степень влияния основных выделенных параметров, оказывающих влияние на РВ детей при низкорослости, представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Степень влияния выделенных параметров, оказывающих влияние на РВ детей при различных нозологических формах низкорослости

Патология	РВ		
	b560 – нарушение функции роста	Степень выраженности нарушения	
		Средняя	Максимальная
1 ДГР (n = 49)	$r_k = 0,68; p < 0,001$	$r_k = 0,62; p < 0,001$	$r_k = 0,78; p < 0,001$
2 ДЭЗ (n = 46)	$r_k = 0,59; p < 0,001$	$r_k = 0,60; p < 0,001$	$r_k = 0,63; p < 0,001$
3 НХЗ (n = 23)	$r_k = 0,72; p < 0,001$	$r_k = 0,67; p < 0,001$	$r_k = 0,74; p < 0,001$
4 Низкорослость, обусловленная генетическими синдромами и скелетными дисплазиями (n = 32)	$r_k = 0,70; p < 0,001$	$r_k = 0,78; p < 0,001$	$r_k = 0,91; p < 0,001$
5 Все патологии (n = 150)	$r_k = 0,74; p < 0,001$	$r_k = 0,70; p < 0,001$	$r_k = 0,78; p < 0,001$

С учетом того, что максимальная и средняя степень нарушения способностей к активности и участию проявляют мультиколлинеарность между собой ($r > 0,7$), для расчета РВ был использован только показатель максимальная степень нарушения способностей к активности и участию, как демонстрирующий более высокое влияние на уровень РВ ($r_k = 0,78; p < 0,001$), чем средняя степень ($r_k = 0,70; p < 0,001$).

Для формирования формулы расчета РВ был проведен однофакторный статистический анализ групп пациентов с низкорослостью, который показал, что ухудшение ($p < 0,001$) РВ связано с наличием таких факторов, как нарушение функции роста: умеренной ($b = 0,838, 95\% \text{ ДИ } 0,618-1,059$), тяжелой ($b = 1,316, 95\% \text{ ДИ } 0,875-1,757$) или абсолютной степени ($b = 1,846, 95\% \text{ ДИ } 1,335-2,357$) и максимальной степенью нарушения способностей к активности и участию: умеренной ($b = 1,929, 95\% \text{ ДИ } 1,51-2,406$) или тяжелой ($b = 1,268, 95\% \text{ ДИ } 1,070-1,466$) степени, а улучшение ($p < 0,001$) — с нарушением функции роста легкой степени ($b = -0,923, 95\% \text{ ДИ } -1,155-(-0,691)$) и максимальной степенью нарушения способностей к активности и участию — легкой ($b = -1,135, 95\% \text{ ДИ } -1,301-(-0,969)$), что отражено в таблице 5.

Таблица 5 — Результаты однофакторного анализа влияния нарушений функций роста и максимальной степени нарушения способностей к активности и участию на РВ (n = 150)

Признак	b (95% ДИ)	p
b560.4	1,846 (1,335–2,357)	$p < 0,001$
b560.3	1,316 (0,875–1,757)	$p < 0,001$
b560.2	0,838 (0,618–1,059)	$p < 0,001$
b560.1	-0,923 (-1,155–(-0,691))	$p < 0,001$
Максимальная степень нарушения:		
тяжелая	1,929 (1,51–2,406)	$p < 0,001$
умеренная	1,268 (1,070–1,466)	$p < 0,001$
легкая	-1,135 (-1,301–(-0,969))	$p < 0,001$

С помощью многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами РВ выступают нарушения функции роста — легкой ($p = 0,008$), тяжелой



($p < 0,001$) или абсолютной степени ($p < 0,001$) и максимальная степень нарушения способностей к активности и участию — умеренной ($p < 0,001$) или тяжелой степени ($p < 0,001$).

Результаты множественного линейного регрессионного анализа ($n = 150$) представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Предикторы РВ детей с низкорослостью по результатам множественного линейного регрессионного анализа ($n = 150$)

Признак	b	95% ДИ	β (стандартный b)	p
Модель 1 (скорректированный $R^2 = 0,549$)				
Константа (b_0)	1,342	1,224–1,461	–	$p < 0,001$
Максимальная степень нарушения — легкая	–1,135	–1,301–(–0,969)	–0,743	$p < 0,001$
Модель 2 (скорректированный $R^2 = 0,626$)				
Константа (b_0)	1,225	1,109–1,341	–	$p < 0,001$
Максимальная степень нарушения — легкая	–1,037	–1,192–(–0,882)	–0,679	$p < 0,001$
b560.4	0,781	0,506–1,056	0,288	$p < 0,001$
Модель 3 (скорректированный $R^2 = 0,682$)				
Константа (b_0)	1,118	1,003–1,232	–	$p < 0,001$
Максимальная степень нарушения — легкая	–0,984	–1,128–(–0,839)	–0,644	$p < 0,001$
b560.4	0,880	0,623–1,136	0,324	$p < 0,001$
b560.3	0,560	0,348–0,773	0,244	$p < 0,001$
Модель 4 (скорректированный $R^2 = 0,703$)				
Константа (b_0)	1,160	1,047–1,274	–	$p < 0,001$
Максимальная степень нарушения — легкая	–0,877	–1,030–(–0,723)	–0,574	$p < 0,001$
b560.4	0,821	0,570–1,072	0,303	$p < 0,001$
b560.3	0,479	0,267–0,690	0,209	$p < 0,001$
b560.1	–0,293	–0,467–(–0,118)	–0,172	$p = 0,001$
Модель 5 (скорректированный $R^2 = 0,720$)				
Константа (b_0)	1,107	0,993–1,222	–	$p < 0,001$
Максимальная степень нарушения — легкая	–0,820	–0,973–(–0,667)	–0,537	$p < 0,001$
b560.4	0,588	0,305–0,870	0,217	$p < 0,001$
b560.3	0,487	0,281–0,692	0,212	$p < 0,001$
b560.1	–0,290	–0,459–(–0,121)	–0,171	$p = 0,001$
Максимальная степень нарушения — тяжелая	0,451	0,172–0,730	0,172	$p = 0,002$
Модель 6 (скорректированный $R^2 = 0,752$)				
Константа (b_0)	0,146	–0,303–0,595	–	$p = 0,520$
Максимальная степень нарушения — легкая	0,109	–0,336–0,554	0,072	$p = 0,628$
b560.4	0,577	0,310–0,843	0,213	$p < 0,001$
b560.3	0,470	0,276–0,663	0,205	$p < 0,001$
b560.1	–0,220	–0,382–(–0,057)	–0,129	$p = 0,009$
Максимальная степень нарушения:				
тяжелая	1,419	0,908–1,931	0,541	$p < 0,001$
умеренная	1,010	0,552–1,468	0,640	$p < 0,001$
Модель 7 (скорректированный $R^2 = 0,753$)				
Константа (b_0)	0,252	0,133–0,372	–	$p < 0,001$
b560.4	0,577	0,312–0,843	0,213	$p < 0,001$
b560.3	0,471	0,278–0,664	0,205	$p < 0,001$
b560.1	–0,222	–0,384–(–0,060)	–0,130	$p = 0,008$
Максимальная степень нарушения:				
тяжелая	1,313	1,044–1,581	0,500	$p < 0,001$
умеренная	0,904	0,756–1,052	0,573	$p < 0,001$

По результатам множественного линейного регрессионного анализа была получена формула расчета РВ у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью ($R^2 = 0,761$, скорректированный $R^2 = 0,753$):

$$РВ = 0,252 + 0,577 \cdot x_1 + 0,471 \cdot x_2 - 0,222 \cdot x_3 + 1,313 \cdot x_4 + 0,904 \cdot x_5,$$

где $x_1 = 1$ балл, если у ребенка отмечалось абсолютное нарушение функции роста (b560.4), $x_1 = 0$ баллов в ином случае; $x_2 = 1$ балл, если у ребенка отмечалось тяжелое нарушение функции роста (b560.3), $x_2 = 0$ баллов в ином случае; $x_3 = 1$ балл, если у ребенка отмечалось легкое нарушение функции роста (b560.1), $x_3 = 0$ баллов в ином случае; $x_4 = 1$ балл, если у ребенка максимальная степень нарушения способностей к активности и участию была тяжелой степени (dxxx.3), $x_4 = 0$ баллов в ином случае; $x_5 = 1$ балл, если у ребенка максимальная степень нарушения способностей к активности и участию была умеренной степени (dxxx.2), $x_5 = 0$ баллов в ином случае.

По результатам моделирования РП на основании использования формулы расчета РВ в исследуемой группе были сформированы параметры оценки РП, представленные в таблице 7.

Таблица 7 — Оценка РП с использованием РВ у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью ($n = 150$)

РП	РВ, балл
Высокий	<0,723
Средний	от 0,723 до 1,562
Низкий	>1,562

Примечание. Чувствительность равна 78,9 % (95% ДИ 71,6–84,2), специфичность равна 87,8 % (95% ДИ 80,3–93,2), общая точность равна 83,3 % (95% ДИ 76,6–88,5).

Заключение. Было установлено, что у 44,0 % (95% ДИ 36,3–52,0) детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью отмечается высокий РП. РВ детей с низкорослостью зависит от изменения двух основных параметров: нарушения функции роста и максимальной степени выраженности нарушения среди заинтересованных кодов и категорий домена «Активности и участия»: ухудшение ($p < 0,001$). РВ связано с наличием нарушения функции роста: умеренной ($b = 0,838$; 95% ДИ 0,618–1,059), тяжелой ($b = 1,316$, 95% ДИ 0,875–1,757) или абсолютной степени ($b = 1,846$; 95% ДИ 1,335–2,357) и максимальной степенью нарушения способностей к активности и участию с позиции МКФ: умеренной ($b = 1,929$; 95% ДИ 1,51–2,406) или тяжелой ($b = 1,268$; 95% ДИ 1,070–1,466) степени, а улучшение ($p < 0,001$) — с нарушением функции роста легкой степени ($b = -0,923$; 95% ДИ -1,155–(-0,691)) и максимальной степенью нарушения способностей к активности и участию с позиции МКФ легкой ($b = -1,135$; 95% ДИ -1,301–(-0,969)).

Прогностическими факторами для определения формирования РВ наиболее часто выступают нарушение функции роста — легкой ($p = 0,008$), тяжелой ($p < 0,001$) или абсолютной степени ($p < 0,001$) и максимальная степень нарушения способностей к активности и участию с позиции МКФ — умеренной ($p < 0,001$) или тяжелой степени ($p < 0,001$).

Для прогнозирования РП у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, была разработана формула расчета РВ данных детей, которая позволит определить нуждаемость в мероприятиях медицинской реабилитации, прогноз восстановления нарушенных функций и возможность социальной адаптации данной категории детей.

Литература

1. Смычек, В. Б. Реабилитация инвалидов / В. Б. Смычек. — Минск : Мед. лит., 2009. — 560 с.
2. Смычек, В. Б. Медико-социальная экспертиза и реабилитация / В. Б. Смычек, Г. Я. Хулуп, В. К. Милькаманич. — Минск: Юнипак, 2005. — 420 с.
3. Волгина, С. Я. Оценка реабилитационного потенциала детей с ограниченными возможностями / С. Я. Волгина, С. Ш. Яфарова // Педиатр. — 2011. — Т. 11, № 3. — С. 76–80.
4. Смычек, В. Б. Основы МКФ / В. Б. Смычек. — Минск: БГАТУ, 2015. — 432 с.



5. Современные подходы к медико-социальной оценке функционирования и ограничения жизнедеятельности у детей-инвалидов / В. Б. Смычек [и др.] // Медицинские новости. — 2012. — № 11. — С. 17–23.

6. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков // Всемирная организация здравоохранения. — 2016. — 241 с.

Assessment of rehabilitation potential in children with syndromes and diseases associated with short stature

Doroshenko I. T.¹, Golikova V. V.²

¹National science and practice center of medical assessment and rehabilitation, raion derevni Yukhnovka, Republic of Belarus;

²State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

The prognosis of the restoration of impaired functions and the need for medical rehabilitation measures is determined taking into account the level of rehabilitation potential. The article provides a method for assessing the rehabilitation potential, taking into account the calculation of the child's rehabilitation opportunities using the International Classification of Functioning, Disabilities and Health.

Keywords: rehabilitation potential, disability children, short stature, rehabilitation opportunities.

Поступила 11.06.2021

УДК616-052-002.3:[579:57.083.3]

Оценка способности сывороток крови лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями подавлять нативную биопленку *S. aureus*

Лептеева Т. Н., Сенькович С. А., Жолудева А. А., Окулич В. К.

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

Реферат. Предложен метод с использованием трифенилтетразолия хлорида для определения способности сывороток крови подавлять бактерии нативной биопленки *S. aureus*. Выполнена оценка способности сывороток крови пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и здоровых лиц подавлять нативную бактериальную биопленку. Установлено, что подавляющее большинство сывороток обладает способностью подавлять бактерии биопленки *S. aureus*. Наибольшая активность наблюдалась при воздействии сывороток крови лиц с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями. Статистически значимых отличий подавления бактерий биопленки сыворотками здоровых лиц и пациентов с хроническими гнойно-воспалительными процессами не выявлено.

Ключевые слова: микробная биопленка, гнойно-воспалительные заболевания, сыворотка крови, трифенилтетразолий хлорид.

Введение. Несмотря на внедрение современных методов диагностики, лечения и профилактики, в том числе новых иммунологических и антибактериальных препаратов, до настоящего времени не



наблюдается снижения количества гнойно-воспалительных заболеваний [1]. Отмечается рост числа случаев выделения высокорезистентных изолятов бактерий. На сегодняшний день на инфекционные осложнения приходится до 40–70 % летальных случаев в хирургических стационарах [2]. К факторам, способствующим развитию гнойно-воспалительных заболеваний, необходимо отнести снижение общей иммунологической реактивности организма у лиц с тяжелой патологией и вторичными иммунодефицитными состояниями, связанными с необходимостью проведения большого числа инвазивных диагностических, а также лечебных процедур, усиление вирулентности условно-патогенной микрофлоры, патоморфизм видового и количественного состава раневой микрофлоры [3]. Среди механизмов развития антибактериальной устойчивости не последнюю роль играет способность ряда микроорганизмов к образованию биопленки.

На данный момент большинством исследователей в области микробиологии признано, что абсолютное множество микроорганизмов в естественных и искусственно созданных экосистемах существует в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ — биопленок [4]. Показано, что микробные биопленки ответственны за этиологию и патогенез многих острых и особенно хронических бактериальных инфекций у человека. Около 80 % бактериальных инфекций человека сопровождаются образованием биопленки.

Важной причиной осложненного течения инфекций, ассоциированных с биопленкой, является повышенная устойчивость бактерий к иммунным эффекторам. Нарушение регуляции процесса воспаления неизбежно приводит к существенному изменению его течения и снижает защитный потенциал макроорганизма. В то же время воспалительную реакцию и иммунную систему все чаще рассматривают как неразрывное единство. Сегодня очень актуально мнение о том, что бактерии в составе биопленок являются недоступными для различных звеньев иммунитета. Некоторые авторы утверждают, что биопленки могут блокировать альтерацию и экссудацию как стадии воспаления, что ведет к «ступору и бездействию врожденного иммунитета» [5].

Влияние эффекторов иммунной системы на бактериальные биопленки на сегодняшний день изучено недостаточно. Есть представление о некоторых реакциях иммунных эффекторов с компонентами биопленок *in vivo*. Хотя взаимодействие некоторых факторов иммунной системы (тучные клетки, белки острой фазы воспаления, др.) и биопленок практически не изучено, имеется представление о роли определенных эффекторов гуморального и клеточного иммунитета в антибиопленочном иммунитете [5].

Гуморальный иммунный ответ призван защищать макроорганизм от внеклеточных патогенов и представлен иммуноглобулинами, системой комплемента, лизоцимом, дефензинами и др. На сегодняшний день научные исследования, связанные с изучением влияния гуморального иммунного ответа макроорганизма на микробную биопленку, фрагментарны и немногочисленны, количество этих работ значительно меньше в сравнении с изучением влияния клеточного иммунного ответа.

Для разработки новых методов терапии гнойно-воспалительных заболеваний необходимо понимание механизмов воздействия системы иммунитета на биопленку.

Ранее нами показано наличие у сывороток крови способности разрушать экзополимерный матрикс биопленок. Было выявлено, что у пациентов с тяжелыми гнойно-воспалительными процессами эта способность была достоверно ниже, чем у лиц без гнойных процессов. Возможно, это является предрасполагающим фактором тяжелого течения инфекционного процесса [6]. Представляется важным оценить способность сывороток лиц с гнойно-воспалительными процессами подавлять жизнеспособную, не измененную биопленку.

Цель работы — оценка способности сывороток крови пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и здоровых лиц разрушать нативную микробную биопленку *S. aureus*.

Материалы и методы. Кровь забиралась у пациентов натошак с 8 до 9 часов утра из локтевой вены, центрифугировалась со скоростью 2000 об/мин в течение 10 мин; сыворотка отбиралась, замораживалась и хранилась при -25°C . Нами были исследованы 22 сыворотки крови лиц с гнойно-воспалительными процессами, находившимися на лечении в УЗ «Витебская клиническая больница скорой медицинской помощи», 10 сывороток крови лиц с тяжелыми бактериальными пневмониями в сравнении с 16 сыворотками здоровых лиц без гнойно-воспалительных заболеваний. Пациенты с гнойно-воспалительными процессами были разделены на две группы: 1) с хроническими гнойно-воспалительными процессами (трофические язвы нижних конечностей, хронический остеомиелит); 2) лица с острыми гнойно-воспалительными процессами (флегмоны и абсцессы мягких тканей различной локализации). Все пациенты обследованы стандартными инструментальными и клинико-лабораторными методами.

При определении способности сывороток крови разрушать биопленку использовали музейный штамм *S. aureus* (АТСС 6538), обладающий умеренной способностью к биопленкообразованию. Музейный штамм переносили на агар и инкубировали при 37 °С в течение 24 ч. В асептических условиях с помощью бактериологической петли готовили взвесь на бульоне Мюллера – Хинтона с оптической плотностью 0,5 единиц оптической плотности McFarland на денситометре, что соответствует конечной концентрации $1,5346 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. В лунки полистиролового планшета вносили по 150 мкл полученной взвеси бактерий. Отрицательным контролем служили лунки с 150 мкл бульона Мюллера – Хинтона без бактерий. Герметично закрытый планшет инкубировали в термостате при 37 °С в течение 48 ч.

С помощью автоматической мойки добавляли в лунки по 100 мкл дистиллированной воды. Лунки четырехкратно промывали с помощью автоматической мойки, используя 150 мкл дистиллированной воды на одну лунку на один цикл. После инкубации в контрольные лунки планшета добавляли по 0,15 мл 0,05%-го раствора ТТХ (трифенилтетразолий хлорид), разведенного на бульоне Мюллера – Хинтона. Восстановление ТТХ происходит только в живых бактериях с активными метаболическими процессами, что приводит к изменению цвета биопленки, интенсивность которого обратно пропорциональна количеству активных живых бактерий. В опытные лунки вносили по 0,15 мл 10%-й сыворотки крови, разведенные на 0,05%-го раствора ТТХ с бульоном Мюллера – Хинтона. Инкубировали планшет при температуре 37 °С в течение 3 ч. Далее лунки дважды отмывали по 0,2 мл дистиллированной водой для удаления среды. Для растворения биопленки в лунки добавляли по 0,2 мл раствора диметилсульфоксида и инкубировали 30 мин при комнатной температуре.

Далее измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 492 нм. Степень подавления бактерий в биопленке определяли по формуле

$$П = (E_k - E_{оп})/E_k,$$

где E_k — оптическая плотность в контрольных лунках; $E_{оп}$ — оптическая плотность в опытных лунках.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica (Version 10, StatSoft Inc., США, лицензия № STA Ф999К347156W). Поскольку тип распределения данных отличался от нормального, для описания количественных признаков вычисляли медиану, нижний 25-й и верхний 75-й процентиля. Для сравнения достоверности отличия данных в несвязанных группах использовали критерий Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования было установлено, что сыворотки крови абсолютного большинства исследованных лиц (45 из 48) обладали способностью подавлять активность бактерий в нативной биопленке. Наивысшей эта способность оказалась у сывороток пациентов с острыми гнойно-воспалительными процессами (медиана — 0,56; 25–75 процентиля — 0,45 и 0,74, $n = 14$) и достоверно отличалась от активности в группе лиц без гнойных процессов. В группах пациентов с тяжелыми пневмониями и хроническими гнойно-воспалительными процессами активность сывороток крови в отношении биопленки занимала промежуточное положение и не отличалась достоверно ($p > 0,05$) от других групп (таблица 1). Возможно, при увеличении количества исследованных сывороток отличия станут статистически значимыми.

Таблица 1 — Способность сывороток крови подавлять нативную бактериальную биопленку *S. aureus*

Группа	n	Медиана (25–75 процентиля)	Достоверность отличий
1. Хронические гнойно-воспалительные процессы	8	0,47 (0,29–0,56)	$p_{2-4} < 0,005$
2. Острые гнойно-воспалительные процессы	14	0,56 (0,45–0,74)	
3. Тяжелые пневмонии	10	0,43 (0,31–0,59)	
4. Лица без гнойно-воспалительных процессов	16	0,36 (0,28–0,45)	

Полученные данные позволяют предположить, что острый инфекционный процесс приводит к существенному росту факторов системы иммунитета, подавляющих активность бактерий в составе биопленки. При хронических гнойно-воспалительных процессах этого не происходит, что, воз-

можно, связано с недостаточно интенсивной стимуляцией системы иммунитета. Не исключена и обратная ситуация: недостаточно выраженная антибиопленочная активность системы иммунитета способствовала хронизации инфекционного процесса. Это предположение подтверждается нашими предыдущими исследованиями [6], где было показано, что способность сывороток крови разрушать экзополимерный матрикс биопленки при тяжелых и хронических гнойно-воспалительных процессах была достоверно ниже, чем у здоровых лиц и пациентов с легкими формами инфекционного процесса.

Заключение. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Предложенный метод позволяет оценить способность сыворотки крови подавлять сформированную нативную микробную биопленку.
2. Показано, что сыворотки крови пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и здоровых лиц без гнойно-воспалительных процессов подавляют активность бактерий нативной биопленки *S. aureus*.
3. Наибольшая активность подавления бактерий нативной биопленки обнаружена у сывороток крови лиц с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями.

Литература

1. Французов, В. Н. Хирургические инфекции — проблема современной медицины / Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2006. — Т. 1, № 1. — С. 51–54.
2. Aslam, S. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections / S. Aslam, R. O. Darouiche // Int. J. Artif. Organs. — 2010 Sep. — Vol. 34, № 9. — P. 752–758.
3. Глушанова, Н. А. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека / А. И. Блинов, Н. Б. Алексеева // Медицина в Кузбассе. — 2015. — Спецвыпуск 2. — С. 30–35.
4. Davey, M. E. Microbial Biofilms / M. E. Davey, G. A. O’Toole // Ecology to Molecular Genetics Microbiology and Molecular Biology Reviews. — 2000. — Vol. 64(4). — P. 847–867.
5. Современные представления о механизмах взаимодействия биопленки и факторов клеточного иммунитета / Н. М. Шлепотина [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2020. — № 1. — С. 83–90.
6. Оценка способности сывороток крови, иммуноглобулинов G пациентов с гнойно-воспалительными процессами и ряда ферментов к разрушению экзополимерного матрикса биопленок / В. К. Окулич [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. — 2014. — № 3. — С. 9–17.

Estimation of the ability of serum received from patients with pyoinflammatory diseases to suppress the native *S. aureus* biofilm growth

Lepteeva T. N., Senkovich S. A., Zholudzeva A. A., Okulich V. K.

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

The research proposes usage of triphenyltetrazolium chloride for determination of the blood serum ability to suppress native *S. aureus* biofilm bacteria growth. The ability of serum, received from patients with pyoinflammatory diseases and healthy individuals, to suppress the native bacterial biofilm growth was evaluated. The ability of the majority of blood serum species to inhibit *S. aureus* biofilm bacteria growth has been established. The greatest activity was observed in individuals with acute pyoinflammatory diseases who were influenced by blood serum. No statistically significant differences was found between the biofilm bacteria growth suppression by healthy individuals’ serum and serum received from patients who have chronic pyoinflammatory processes.

Keywords: microbial biofilm, pyoinflammatory diseases, blood serum, triphenyltetrazolium chloride.

Поступила 12.07.2021



УДК616.311-02:616.516-08-074

Показатели крови у пациентов с плоским лишаем слизистой оболочки полости рта

Литвинчук Я. О., Рутковская А. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Плоский лишай представляет собой хроническое заболевание, которое поражает кожные покровы и слизистые оболочки различной локализации. Этиология заболевания до сих пор неизвестна. Принято считать, что плоский лишай является мультифакторным заболеванием, при котором значимая роль отводится аутоиммунным процессам. Так как плоский лишай слизистой оболочки полости рта является дерматозом с проявлениями на слизистой оболочке, для диагностики заболевания требуются как клинические, так и лабораторные методы. Проанализировано 37 стоматологических карт пациентов, которым были выполнены общий анализ крови и/или биохимический анализ крови. Выявлены статистически значимые различия в показателях гемоглобина, АлАТв зависимости от пола пациентов (данные показатели были в пределах референтных значений). Определено повышенное содержание общего холестерина (16/22 пациентов), глюкозы (7/23 пациентов), С-реактивного белка (8/9 пациентов). Своевременное выявление общесоматической патологии является неотъемлемой частью диагностики плоского лишая, что влияет в последующем на продолжительность ремиссии и эффективность лечения.

Ключевые слова: плоский лишай, слизистая оболочка полости рта, лабораторная диагностика.

Введение. Плоский лишай представляет собой хроническое заболевание, которое поражает кожные покровы и слизистые оболочки различной локализации. Плоский лишай слизистой оболочки полости рта (ПЛ СОПР) может возникать как изолированно, так и сочетанно с другими формами патологии. Средний возраст пациентов составляет от 50 до 60 лет (D. Eisen, 2002; M. Carbone с соавт., 2009; A. Vermejo-Fenoll с соавт., 2010). Клинические проявления ПЛ СОПР разнообразны. Типичная форма характеризуется симметрично расположенными, сливающимися между собой папулами серовато-белого цвета (сетка Уикхема), экссудативно-гиперемическая — отеком слизистой с застойной гиперемией, на фоне которого также располагается сетка Уикхема. Эрозивно-язвенная форма проявляется деструкцией тканей с образованием эрозий и язв неправильной формы. Для буллезной формы характерно образование пузырей с последующим вскрытием и эрозированием поверхности. Гиперкератотическая форма отличается развитием белых бляшек (ороговение эпителия) на фоне неизменной слизистой оболочки. Для атипичной формы характерна эритема с перламутровым оттенком на слизистой десны, на десневых сосочках локализируются сливающиеся папулы, на языке — атрофия нитевидных сосочков с папулезным рисунком вокруг.

Этиология заболевания до сих пор неизвестна. Принято считать, что плоский лишай является мультифакторным заболеванием, при котором значимая роль отводится аутоиммунным процессам. Патогенез заключается в том, что иммунная реакция против экзогенного или эндогенного антигена вызывает появление патологического иммунного ответа на внутренний эпителиальный антиген. В патогенезе ПЛ СОПР отводится роль заболеваниям щитовидной железы, гепатиту С, дислипидемии и другим, однако однозначных научных данных по этому вопросу пока нет.

Так как плоский лишай слизистой оболочки полости рта является дерматозом с проявлениями на слизистой оболочке, для диагностики заболевания требуются как клинические, так и лабораторные методы. Для оценки общего здоровья пациента, выявления сопутствующей патологии показано углубленное обследование с выполнением всех необходимых анализов и лабораторных исследований, рекомендованных врачами-специалистами (общий и биохимический анализ крови, определение гормонов щитовидной железы, микроэлементов, витаминов). Необходимо выполнение флюорографии,



осмотра гинеколога (для женщин), исключение ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатитов, кандидоза слизистой оболочки полости рта.

Цель работы — оценка показателей общего и биохимического анализов крови у пациентов с плоским лишаем слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. Исследование является ретроспективным. Проанализировано 47 стоматологических карт пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта, проходивших лечение на базе 1-й кафедры терапевтической стоматологии БГМУ, из которых 37 с плоским лишаем слизистой оболочки полости рта были включены в исследование.

Лабораторные исследования проведены в поликлиниках по месту жительства или в частных медицинских диагностических лабораториях. Исследованы следующие показатели крови: лейкоциты ($4,0-9,5 \cdot 10^9/\text{л}$), эритроциты (м — $4,5-5,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$, ж — $4,1-5,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$), гемоглобин (м — $140-175 \text{ г/л}$, ж — $123-153 \text{ г/л}$), гематокрит (м — $40-52 \%$, ж — $35-47 \%$), средний объем эритроцита ($81-100 \text{ фл}$), среднее содержание гемоглобина в эритроците ($27-31 \text{ пг}$), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах ($320-360 \text{ г/л}$), тромбоциты ($150-450 \cdot 10^9/\text{л}$), лимфоциты ($18-40 \%$; $1,2-3,0 \cdot 10^9/\text{л}$), моноциты ($3-11 \%$; $0,09-0,6 \cdot 10^9/\text{л}$), эозинофилы ($1-5 \%$), базофилы ($0-1 \%$), нейтрофилы (палочкоядерные — $1-6 \%$, сегментоядерные — $47-73 \%$; $2,0-6,5 \cdot 10^9/\text{л}$), ширина распределения эритроцитов ($11-16 \%$), тромбоцитрит ($0,108 \text{ до } 0,282$), средний объем эритроцита ($9-13 \text{ фл}$), относительная ширина распределения тромбоцитов по объему ($9-17 \text{ фл}$), скорость оседания эритроцитов (м — $2-10 \text{ мм/ч}$, ж — $2-15 \text{ мм/ч}$), общий белок ($65-85 \text{ г/л}$), мочевины ($2,5-8,33 \text{ ммоль/л}$), холестерин общий ($3,1-5,2 \text{ ммоль/л}$), глюкоза ($3,0-6,2 \text{ ммоль/л}$), С-реактивный белок ($0-0,5 \text{ мг/л}$), АлАТ ($5-40 \text{ Е/л}$), АсАТ ($5-40 \text{ Е/л}$), гамма-глутамилтранспептидаза (Ед/л), креатинин (м — $11,50 \text{ Е/л}$, ж — $7-32 \text{ Е/л}$), билирубин общий ($5,56-20,52 \text{ мкмоль/л}$), железо (м — $10,6-28,3 \text{ мкмоль/л}$, ж — $6,6-20,6 \text{ мкмоль/л}$), ферритин (м — $30-400 \text{ мкг/л}$, ж — $5-148 \text{ мкг/л}$).

Статистический анализ выполнен в R-версии 4.0.3 с применением пакетов gsummary и dplyr. Для обработки результатов применялись методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона. Категориальные переменные представлены в виде частот. Для оценки различий между группами применялись следующие методы — точный критерий Фишера, критерий Манна – Уитни, критерий Краскела – Уоллиса.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ 37 стоматологических карт пациентов с ПЛ СОПР, которым был выполнен общий и/или биохимический анализ крови. Среди них мужчин — 6 (16 %), женщин — 31 (84 %). Медиана возраста составила 56 лет (min = 25, max = 84) (рисунок 1).

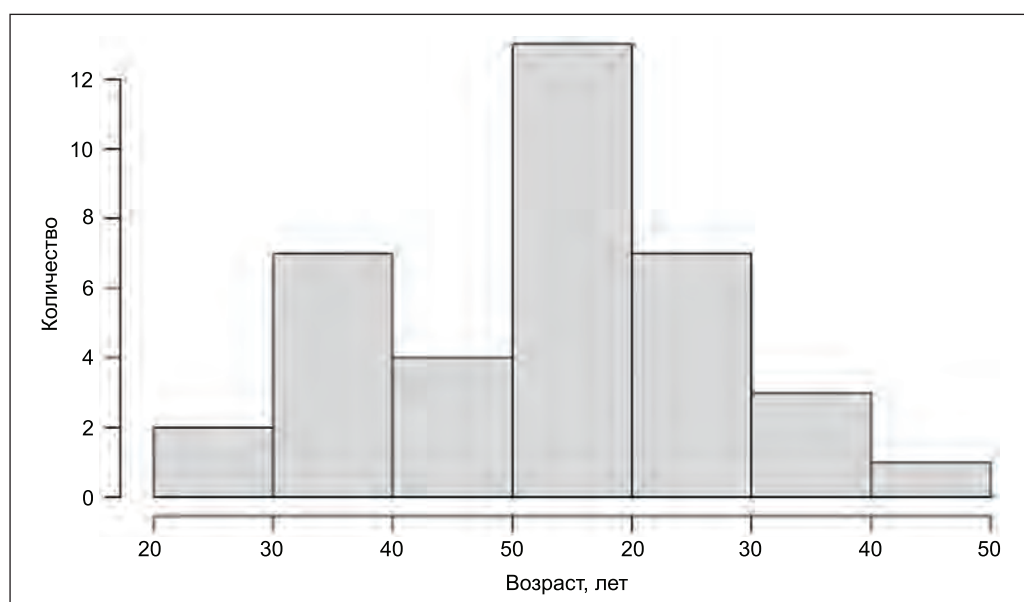


Рисунок 1 — Распределение пациентов с ПЛ СОПР по возрасту

Медианы показателей общего анализа крови составили: лейкоцитов — $5,85 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,72 \cdot 10^9/\text{л}$; $6,94 \cdot 10^9/\text{л}$), эритроцитов — $4,70 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($4,26 \cdot 10^{12}/\text{л}$; $4,99 \cdot 10^{12}/\text{л}$), гемоглобина — 139 г/л (128 г/л , 148 г/л), гематокрита — $41,5 \%$ ($38,5 \%$; $45,4 \%$), среднего объема эритроцитов — 89 фл (85 фл , 93 фл),

среднего содержания гемоглобина в эритроците — 29,30 пг (28,80 пг; 30,75 пг), средней концентрации гемоглобина в эритроцитах — 333 г/л (324 г/л, 348 г/л), тромбоцитов — $219 \cdot 10^9$ /л ($200 \cdot 10^9$ /л, $250 \cdot 10^9$ /л), лимфоцитов — 38 % (33 %, 43 %)/ $2,01 \cdot 10^9$ /л ($1,74 \cdot 10^9$ /л; $2,76 \cdot 10^9$ /л), моноцитов — 6 % (4 %, 8 %)/ $0,39 \cdot 10^9$ /л ($0,27 \cdot 10^9$ /л, $0,56 \cdot 10^9$ /л), базофилов — 0,40 % (0,23 %; 0,78 %), эозинофилов — 1,70 % (1,00 %; 2,30 %)/ $0,08 \cdot 10^9$ /л ($0,06 \cdot 10^9$ /л; $0,15 \cdot 10^9$ /л), нейтрофилов (сегментоядерные) — 56 % (51 %, 65 %), нейтрофилов (все) — 48 % (45 %, 51 %), ширины распределения эритроцитов — 13,35 % (11,90 %; 14,07 %), тромбокрита — 0,19 (0,16; 0,23), среднего объема эритроцита — 9,10 фл (7,80 фл; 10,50 фл), относительную ширину распределения тромбоцитов по объему — 15,35 фл (13,55 фл; 16,72 фл), скорость оседания эритроцитов — 7,0 мм/ч (4,0 мм/ч; 14,0 мм/ч). Медианы показателей биохимического анализа крови составили: общего белка — 69,8 г/л (67,2 г/л; 74,8 г/л), мочевины — 5,65 ммоль/л (5,02 ммоль/л; 6,61 ммоль/л), холестерина общего — 6,10 ммоль/л (5,38 ммоль/л; 6,71 ммоль/л), глюкозы — 5,30 ммоль/л (4,94 ммоль/л; 5,97 ммоль/л), АлАТ — 23 Е/л (17 Е/л, 32 Е/л), АсАТ — 24 Е/л (20 Е/л, 27 Е/л), креатинина — 69 Е/л (64 Е/л, 95 Е/л), билирубина общего — 11,2 мкмоль/л (8,9 мкмоль/л; 14,4 мкмоль/л).

Выявлены статистически значимые различия в медиане возраста пациентов в зависимости от пола (мужчины — 41 год (38, 42), женщины — 57 лет (50, 62), критерий Манна — Уитни, $p = 0,025$). Определены различия в уровне гемоглобина в зависимости от пола (мужчины — 152 г/л (148 г/л, 158 г/л), женщины — 138 г/л (128 г/л, 144 г/л), критерий Манна — Уитни, $p = 0,030$). Статистически значимые различия обнаружены в уровне АлАТ в зависимости от пола (мужчины — 38 Е/л (33 Е/л, 56 Е/л), женщины — 22 Е/л (17 Е/л, 26 Е/л), критерий Манна — Уитни, $p = 0,022$). Различия в уровне гемоглобина и АлАТ связаны с физиологическими особенностями мужского и женского организма и находятся в пределах референтных значений. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Клинико-лабораторные данные пациентов в зависимости от пола

Характеристика	Мужчины ($n = 6$)	Женщины ($n = 31$)	Критерий Манна – Уитни, p -value
Возраст	41 (38; 42)	57 (50; 62)	0,025
Гемоглобин	152 (148; 158)	138 (128; 144)	0,030
АлАТ	38 (33; 56)	22 (17; 26)	0,022

Статистически значимые различия показателей общего и биохимического анализа крови в зависимости от клинической формы ПЛ СОПР не выявлены (критерий Краскела – Уоллеса, $p > 0,05$).

Установлено содержание общего холестерина выше верхней границы нормы у 16 человек из 22 (73 %). Данные представлены на рисунке 2.

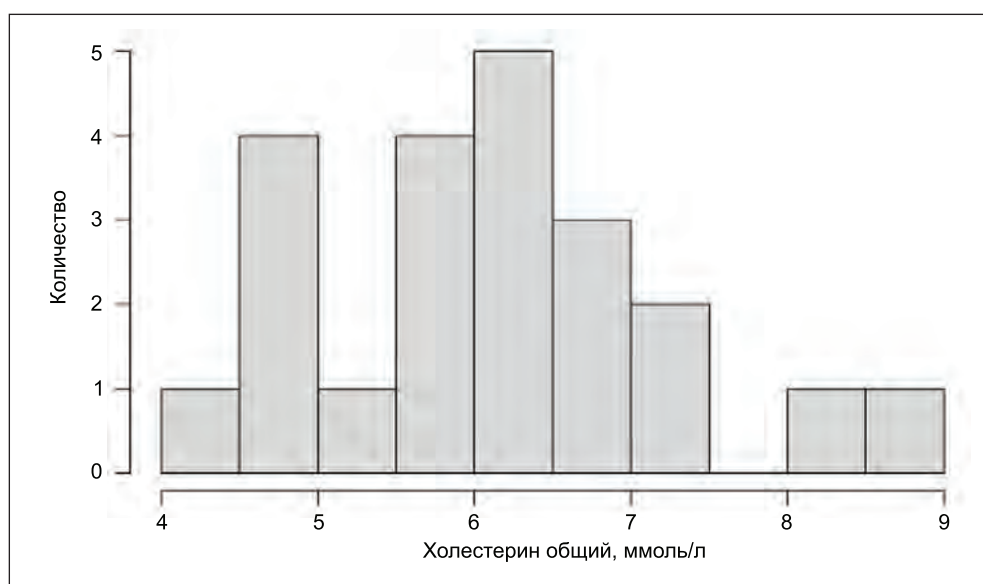


Рисунок 2 — Показатель общего холестерина у пациентов с ПЛ СОПР

Содержание глюкозы выше верхней границы нормы выявлено у 7 человек из 23 (30 %). Данные представлены на рисунке 3.

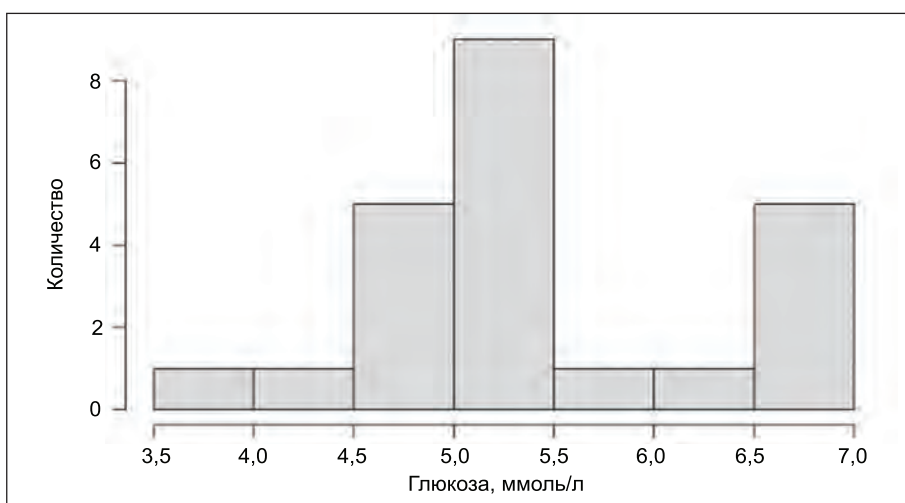


Рисунок 3 — Показатель глюкозы у пациентов с ПЛ СОПР

Показатель С-реактивного белка превысил верхнюю границу нормы у 8 человек из 9 (89 %). Данные представлены на рисунке 4.

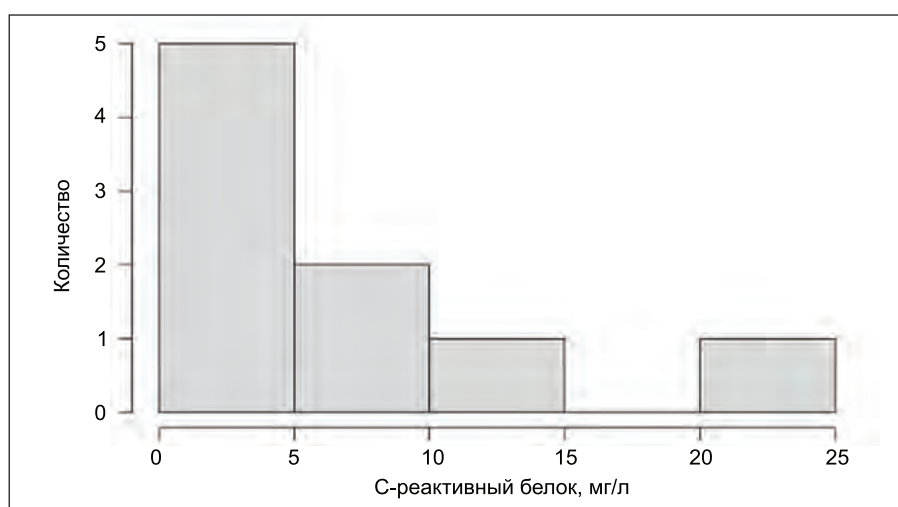


Рисунок 4 — Показатель С-реактивного белка у пациентов с ПЛ СОПР

Плоский лишай — рецидивирующий дерматоз с хроническим воспалительным компонентом в эпителии кожи и слизистых оболочек с неустановленной до сих пор этиологией и сложным патогенезом. Полученные нами данные о том, что ПЛ СОПР чаще встречается у женщин (31/37) в возрастной группе 40–70 лет не противоречат имеющимся литературным данным [1, 2, 3]. Выявлены статистически значимые различия в показателях гемоглобина в зависимости от пола пациентов, показателей АлАТ в зависимости от пола пациентов, однако данные показатели были в пределах нормы. Определено повышенное содержание холестерина общего (16/22 пациентов), глюкозы (7/23 пациентов), С-реактивного белка (8/9 пациентов).

Современные исследования свидетельствуют об увеличении количества случаев дислипидемии у пациентов с хроническими дерматологическими заболеваниями, также недавно была установлена связь между плоским лишаем и дислипидемией. Системный воспалительный ответ и секреция провоспалительных цитокинов предложены для толкования основного механизма развития дислипидемии у данной группы пациентов. Впервые о такой взаимосвязи сообщил J. Dreiherr с соавт. (2009), проведя ретроспективное исследование, в котором приняло участие 1477 пациентов с плоским лишаем

ем и 2856 человек составили контрольную группу. Исследования в последние годы подтвердили, что пациенты с плоским лишаям имеют более высокий риск дислипидемии, а также у них более высокая вероятность развития метаболического синдрома, который сопровождается повышением уровня гомотеина в сыворотке крови, фибриногена, С-реактивного белка и более высоким уровнем эритроцитов, скоростью оседания эритроцитов по сравнению с контрольной группой здоровых людей того же возраста и пола. Так, S. Aniyan с соавт. (2018) оценили показатели дислипидемии у 30 пациентов с ПЛ СОПР в зависимости от возраста или пола, формы ПЛ СОПР и локализации поражения. Индивидуальные уровни липидов в сыворотке крови в группе наблюдения и в контрольной группе не показали связи с упомянутыми выше параметрами, что совпадает с результатами нашего исследования [4].

Более высокая распространенность сахарного диабета у пациентов с ПЛ СОПР была отмечена С. Petrou-Amerikanou с соавт. (1998) и Y. Romero с соавт. (2002). Сахарный диабет и плоский лишай характеризуются аутоиммунным феноменом и активацией Т-клеточного иммунного ответа, это позволяет предположить, что общие иммунологические триггерные факторы могут играть решающую роль в появлении плоского лишая при сахарном диабете [5]. Так, M. Seyhan с соавт. (2007) установили, что у пациентов, страдающих ПЛ СОПР, уровень глюкозы был выше нормы и выше в сравнении с контролем.

Уровень С-реактивного белка у пациентов с ПЛ СОПР изучен недостаточно. Некоторые научные исследования показали значительное повышение уровня маркеров воспаления у пациентов с ПЛ СОПР [6]. Был сделан вывод, что уровень С-реактивного белка в плазме может быть потенциальным маркером повышенного риска малигнизации очагов поражения слизистой оболочки рта при плоском лишае [7]. Повышение уровня данного показателя может подтверждать и аутоиммунный характер заболевания.

Заключение. В связи с влиянием общих заболеваний на клиническое течение плоского лишая слизистой оболочки полости рта, выявление общесоматической патологии является неотъемлемой частью его диагностики, что влияет в последующем на эффективность лечения и продолжительность ремиссии.

Литература

1. Клинико-морфологическая характеристика плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Т. А. Бич [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. — 2018. — Т. 4, № 1. — С. 77–92.
2. McCartan, B. E. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique / B. E. McCartan, C. M. Healy // J. Oral. Pathol. Med. — 2008. — Vol. 37, № 8. — P. 447–453.
3. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain / A. Bermejo-Fenoll [et al.] // J. Oral. Pathol. Med. — 2010. — Vol. 39, № 6. — P. 491–496.
4. Comparison of serum lipid parameters between patients with classic cutaneous lichen planus and oral lichen planus / O. Ozbacivan [et al.] // Clin. Oral. Investig. — 2020. — Vol. 24, № 2. — P. 719–725.
5. Comorbidities in Lichen Planus: A Case-control Study in Indian Patients / S. A. Kumar [et al.] // Indian. Dermatol. Online J. — 2019. — Vol. 10, № 1. — P. 34–37.
6. Predictive value of salivary microRNA-320a, vascular endothelial growth factor receptor 2, CRP and IL-6 in Oral lichen planus progression / M. Shahidi [et al.] // Inflammopharmacology. — 2017. — Vol. 25, № 5. — P. 577–583.
7. Evaluation of Serum C-Reactive Protein Levels in Oral Premalignancies and Malignancies: A Comparative Study / S. Vankadara [et al.] // J. Dent. (Tehran). — 2018. — Vol. 15, № 6. — P. 358–364.

Blood analysis in patients with oral lichen planus

Litvinchuk Yu. O., Rutkouskaya A. S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Lichen planus is a chronic disease that affects skin and mucous membranes of various locations. The etiology of the disease is still unclear. It is generally accepted that lichen planus is a multifactorial disease in which autoimmune processes play a significant role. Since oral lichen planus is a dermatosis with clinical



manifestations on the mucous membrane, both clinical and laboratory methods are required to diagnose the disease. The study included 37 dental records of patients who underwent a complete blood count and / or biochemical blood test. There were statistically significant differences in hemoglobin and ALT indices depending on the sex of the patients, but these indices were within the normal range. The increased content of total cholesterol (16/22 patients), glucose (7/23 patients), C-reactive protein (8/9 patients) was determined. Early determination of general disease is an integral part of the diagnosis of lichen planus, which subsequently affects the duration of remission and the effectiveness of treatment.

Keywords: lichen planus, oral mucosa, laboratory diagnosis.

Поступила 24.06.2021

УДК 614.31:57.08

Принципы оценки санитарно-эпидемиологического состояния объектов среды пищевых производств с применением концепции зонирования

Тонко О. В.¹, Коломиец Н. Д.¹, Ханенко О. Н.¹, Романова О. Н.²,
Левшина Н. Н.³, Гойлова А. В.⁴

¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

³Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»,
г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Государственное учреждение
«Центр гигиены и эпидемиологии Фрунзенского района г. Минска»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Несмотря на то, что общая осведомленность о безопасности пищевых продуктов находится на высоком уровне, существует необходимость усовершенствования требований на основе методологии анализа рисков для обеспечения уверенности в безопасности выпускаемой пищевой продукции. Для гарантированного обеспечения безопасности требуется разработка программ экологического (микробиологического) мониторинга с использованием концепции зонирования как инструмента оценки санитарно-эпидемиологического состояния объектов среды пищевых производств.

Ключевые слова: анализ рисков, микроорганизмы, контаминация, пищевые производства, экологический мониторинг.

Введение. Обеспечение безопасности пищевых продуктов безусловно является прерогативой пищевых предприятий. Когда речь заходит о безопасности пищевых продуктов, микроорганизмы могут быть чрезвычайно опасными в плане развития тяжелых пищевых отравлений, поэтому предотвращение их контаминации является важным условием для предприятий по производству или переработке пищевых продуктов — у производителей фактически нет «права на ошибку». Несмотря на то что общая осведомленность о безопасности пищевых продуктов находится на высоком уровне, особенно после повсеместного внедрения на пищевых предприятиях систем менеджмента безопасности, базирующихся на принципах НАССР, существует необходимость усовершенствования требований на основе методологии анализа рисков для обеспечения уверенности в безопасности выпускаемой пищевой продукции. На современных пищевых производствах должны прилагаться дополнительные

усилия для обеспечения надлежащих гигиенических условий, с пониманием того, что визуализация отсутствия видимых загрязнений является недостаточной и требуются надежные критерии оценки отсутствия микробной и/или вирусной контаминации. Например, известно о высоких естественных рисках контаминации сырья животного происхождения такими известными патогенами, как *Listeria monocytogenes* и *Salmonella spp.* [1, 2].

Listeria monocytogenes является значимым этиологическим агентом для уязвимых групп населения преимущественно со сниженной функцией иммунитета, особенно среди беременных и лиц с онкологическими заболеваниями. Чтобы гарантировать, что перерабатывающий завод свободен от таких патогенов, многие руководящие органы во всем мире рекомендуют предприятиям пищевой промышленности следовать передовым отраслевым методам и критериям гигиены. Чтобы свести к минимуму возможность контаминации пищевых продуктов *L. monocytogenes*, предприятиям пищевой промышленности рекомендуется выполнять соответствующую санитарно-гигиеническую программу, которая включает стандартные рабочие процедуры и график санитарного обслуживания зон, где пищевые продукты обрабатываются или подвергаются иному воздействию.

Salmonella spp является второй по значимости причиной болезней пищевого происхождения и обычно обнаруживается в непастеризованном молоке, сырых яичных продуктах, мясе, морепродуктах и птице. Даже если в пище обнаружено ее минимальное количество, без принятия специальных мер бактерии могут продолжить расти и размножаться. Сальмонеллы могут быстро распространяться среди людей, особенно если не соблюдаются правила личной гигиены. Симптомы сальмонеллезной инфекции включают диарею, лихорадку и боли в животе.

Пищевые патогены хорошо сохраняются в холодной и влажной среде, в том числе на поверхностях технологического оборудования, они могут также размножаться в условиях низких температур, поэтому крайне важно защищать пищевые продукты от контакта с ними.

Контаминация микроорганизмами пищевых продуктов является огромной социальной и экономической проблемой системы здравоохранения во всем мире. Хотя распространенность болезней пищевого происхождения трудно точно оценить, по мнению ВОЗ, число смертей от диарейных болезней, большинство из которых может быть связано с зараженными пищевыми продуктами и бутилированной питьевой водой, превышает 1 млн человек в год. При этом наиболее часто страдают дети в развивающихся странах [3, 4].

Цель работы — обоснование создания программ экологического (микробиологического) мониторинга с использованием концепции зонирования как инструмента оценки санитарно-эпидемиологического состояния объектов среды пищевых производств.

Материалы и методы. Проведена санитарно-эпидемиологическая оценка микробной обсемененности объектов среды технологического окружения на пищевом предприятии по переработке рыбы и морепродуктов. Отбор проб выполнялся в соответствии с методами, описанными ранее [5]. Для оценки микробного статуса среды технологического окружения пищевых производств использовали экспресс-методы: АТФ-биолюминесценцию для поверхностей (АТФ, RLU), определение НАД (никотинамид-аденин-динуклеотид) — индикатора биологического загрязнения [6].

Результаты и их обсуждение. Целью программы экологического мониторинга является выявление проблемных зон, в которых могут скапливаться потенциально опасные микроорганизмы, которые становятся источником заражения, а также проверка эффективности программ уборки, мойки и дезинфекции, обеспечивающих надлежащее санитарно-гигиеническое состояние производства. Эффективная программа экологического мониторинга должна состоять из разных по значимости рисков участков, в этом случае можно быть уверенными, что возможное загрязнение не останется незамеченным в долгосрочной перспективе. Для оптимизации мониторинга предлагается использовать концепцию четырех зон и для каждой из них индивидуально определяется стратегия отбора проб (точка отбора, объем пробы, количество образцов), методы выполнения исследования, итоговая оценка значимости полученных результатов (рисунок 1).

Зона 1 — включает участки (территория, процесс, работники), вступающие в непосредственный контакт с пищей на продолжительное или короткое время во время технологической обработки продукта или области, в которых такие контакты подвергнут потенциальному риску повторного загрязнения обработанных продуктов перед окончательной упаковкой.

Зона 2 — охватывает участки, не контактирующие с пищевыми продуктами, но находящиеся в непосредственной близости от пищевых продуктов и поверхностей, соприкасающиеся с пищевыми продуктами. Поскольку зона 2 непосредственно прилегает к зоне 1, существует риск переноса загрязнения в зону 1 и, возможно, прямого контакта с продуктами.



Зона 3 — включает более удаленные участки, не контактирующие с с пищевыми продуктами, которые находятся в зонах обработки продуктов или вблизи них и могут привести к контаминации зон 1 и 2. Это могут быть участки в зоне обработки продукта, которые непосредственно не связаны с пищевыми продуктами, окружающая среда помещений и поверхности в зонах или помещениях высокого риска.

Зона 4 — участки, расположенные за пределами производственных зон, но из которых потенциально опасные микроорганизмы окружающей среды могут быть занесены в зону обработки.

При определении зон и способов их отслеживания следует учитывать маршруты передвижения сотрудников, сырья, полуфабрикатов, вспомогательных материалов, готовой продукции и отходов пищевого и непищевого происхождения внутри помещений.

Финансовые факторы часто влияют на частоту выборки, поскольку очевидно, что чем чаще проводится тестирование, тем выше затраты. Еще одно решение, которое необходимо принять, — планирование отбора проб. Место и частота отбора проб должны определяться уровнями риска, присущими типу продукта и производственному процессу в установленных зонах.

Поверхностями, контактирующими с пищевыми продуктами, которые могут служить резервуарами патогенов на предприятиях являются: сырье; ломтерезки, измельчители, разделочные доски, блендеры; рассольные растворы и инъекционное оборудование; инструменты для чистки, такие как губки и щетки; контейнеры (ведра, кадки, корзины, сумки и т. д.), используемые для хранения пищевых продуктов; конвейерные ленты и скребки, особенно если они пористые, изношенные или в плохом состоянии; полые ролики для конвейеров; оборудование для розлива и упаковки; стеллажи для перевозки готовой продукции; лед, ледогенератор и лопата для льда; посуда, ручной инструмент, нелатексные перчатки, фартуки и др.; металлические соединения (плохие/грубые сварные швы, щели); упаковочные материалы и оборудование; открытые подшипники в оборудовании; полый металлический или пластиковый каркас; корпус двигателя; руки, одежда сотрудников.

Поверхностями, не контактирующими с пищевыми продуктами, но возможно являющимися резервуарами патогенов на предприятиях, следует считать: стоки, вода на полу; полы и коврики, в том числе полы с плохим дренажом или участки со стоячей водой; стены, потолки, холодные места, где вода конденсируется (особенно если есть трещины, которые удерживают влагу); изоляция на стенах или вокруг труб и охлаждающих устройств, которые стали намокшими; тележки, погрузчики, колеса тележек; умывальник (раковины); инструменты для чистки (шланги, губки, щетки, скребки для пола, лезвия швабры); инструменты для обслуживания; весовое оборудование; морозильные камеры; каркас оборудования и другое оборудование в зоне готовой продукции; потолки, надземные конструкции, подиумы; емкости для сбора конденсата и поддоны; ледогенератор и лопата для льда; пылесосы (для сухой обработки); выключатели и поверхности панелей; резиновые уплотнители вокруг дверей, особенно в охладителях (кулерах); болты, открытые подшипники в оборудовании; мусорные баки, емкости для отходов или другие подобные предметы; полый и/или ржавый металлический каркас; или пластиковый каркас; рабочая обувь сотрудников.

При необходимости или в случае ухудшения прогностических показателей, или при расследовании пищевых отравлений дополнительно следует рассматривать нестандартные ситуации, которые могут привести к загрязнению продукта, требующие проведения дополнительных исследований микробной контаминации объектов окружающей среды пищевых производств.

Перечень нестандартных ситуаций

- Линия обработки или упаковки значительно перемещена или модернизирована.
- Установлено бывшее в употреблении оборудование со склада или другого завода.
- В процессе производства происходит поломка оборудования и необходимо проводить ремонтные работы.

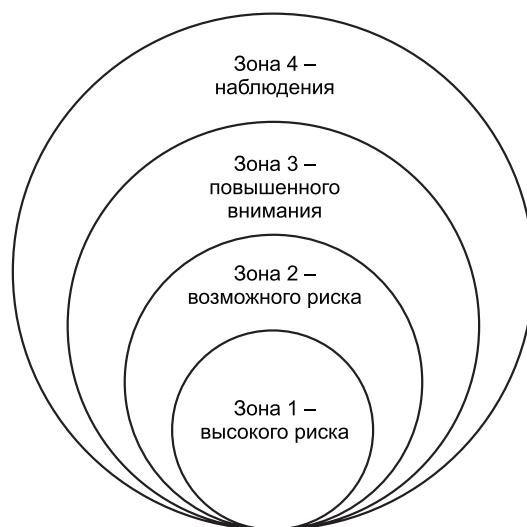


Рисунок 1 — Зоны эпидемиологического риска на пищевых предприятиях

- Ремонт, реконструкция или другие серьезные модификации производятся в зоне производства готовой продукции (например, замена холодильных агрегатов, ремонт полов, стен, строительство перегородок, модификация канализационных линий).
- Новый сотрудник, незнакомый с операциями и средствами контроля патогенов, принят на работу по производству продукта или очистки оборудования в зоне производства готовой продукции.
- Персонал, работающий с готовым к употреблению продуктом, касается поверхностей или оборудования, которые могут быть загрязнены (например, пола, мусорных баков), и не меняет перчатки и не выполняет другие необходимые процедуры перед работой с продуктом.
- Периоды интенсивного производства, которые затрудняют мойку и дезинфекцию.
- Сырой продукт находится в зоне готовой продукции.
- Персонал взаимозаменяемо используется в областях производства сырой и готовой продукции.
- Увеличивается число поверхностей (оборудование, детали, ванны, экраны и т. д.), требующих влажной очистки и находящихся в том же помещении, что и линии, в (по) которых идет продукция.
- Моют непосредственно на полу (область, которую всегда следует считать загрязненной).
- Инструменты (фонарики, калькуляторы, контрольные карты, трафареты для отбора проб и др.) не подвергаются надлежащей очистке и дезинфекции после прямого контакта с производственной зоной.
- Продукт зацепился за оборудование или завис на нем.
- Происходит частая смена продукта на упаковочной линии, частая смена этикеток, упаковочной пленки, форм упаковки.

Существует множество путей проникновения потенциально опасных микроорганизмов из окружающей среды в готовый продукт. Наибольшее беспокойство вызывают те продукты, для которых перед употреблением не предусмотрена температурная обработка. Патогенные микроорганизмы, присутствующие в окружающей среде пищевого производства, могут взаимодействовать с условно-патогенными бактериями, что приводит как к ингибирующему, так и к стимулирующему воздействию на патогены в многовидовых биопленках, к тому же не исключено влияние этого сообщества на передачу генов устойчивости к антибиотикам человеку. Присутствие даже непатогенных микроорганизмов в большом количестве не желательно, поскольку они могут негативно влиять на такие процессы, как мембранная фильтрация и коррозия.

Поэтому план отбора проб должен основываться на обычных процедурах на пищевом предприятии и перед его началом необходимо убедиться, что эти процедуры соблюдались. Как минимум, пробы должны отбираться с поверхностей, которые подвергались регулярной очистке и дезинфекции. Если поверхности всегда или иногда (например, по выходным) высыхают перед началом производства, образцы поверхностей/оборудования следует брать после сушки. Следует учитывать, что при осуществлении государственного санитарного надзора в большинстве исследований проводится только одно посещение для отбора проб. Полученных результатов для анализа и оценки рисков может быть недостаточно, потребуется большее число посещений. Все это может привести к «утяжелению» процедуры, что в свою очередь серьезно отразится на времени и стоимости работ. Для оптимизации исследований предлагается в соответствии с зонами риска определить целевые показатели, методы исследования и количество отбираемых проб (таблица 1).

Таблица 1 — Рекомендуемые показатели для исследования микробной контаминации объектов среды технологического окружения по зонам риска

Зона	Показатель	Количество отобранных проб по зонам от общего числа, %
1	Индикаторные группы микроорганизмов с количественной и качественной оценкой АТФ НАД Патогенные микроорганизмы (с поверхности не менее 500 см ²) Рекомендуется выбирать поверхности, которые не всегда подвергаются тщательной очистке и мойке (например, на нижней стороне конвейера или в стационарном желобе)	10–25



Окончание табл. 1

Зона	Показатель	Количество отобранных проб по зонам от общего числа, %
2	Патогенные микроорганизмы, используя специальные губки, позволяющие отбирать пробу с большой поверхности (не менее 500 см ² , лучше с 3000 см ²) Индикаторные группы микроорганизмов Концентрации клеток мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов АТФ НАД Рекомендуется выбирать области в каркасе оборудования, которые легко накапливают частицы пищи, но в то же время существуют сложности с правильной очисткой и мойкой данных поверхностей	40–50
3	Патогенные микроорганизмы Концентрации клеток мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов АТФ НАД Рекомендуется выбирать области в каркасе оборудования, поверхности, не контактирующие с пищевыми продуктами/продовольственным сырьем, которые не находятся близко к поверхностям зоны 1 (стены, пол, стоки, вентиляционные установки, морозильные камеры/холодильники/сушки и т. д.)	10–25
4	АТФ НАД Микробиологический мониторинг на патогенные, непатогенные и индикаторные микроорганизмы проводить по эпидемиологическим показаниям	до 10

В наших исследованиях по программе экологического мониторинга смывов с объектов внешней среды на пищевом предприятии по переработке рыбы и море продуктов на фартуке, перчатках рабочего, порционном ноже в цехе готовой продукции была обнаружена *L.monocytogenes* и на решетке для посола в посолочном отделении — *L.welshimeri* (таблица 2). *L.welshimeri* не относится к патогенам опасным для человека, но ее обнаружение может свидетельствовать о процессе устойчивого пленкообразования. Полученные результаты послужили основанием для экстренного пересмотра процедур очистки, мойки и дезинфекции с последующим контролем. Прогнозируемое ухудшение санитарно-эпидемиологического состояния объекта было своевременно выявлено и устранено.

Таблица 2 — Результаты исследования объектов окружающей среды пищевого производства микробиологическими и экспресс методами

Объект	АТФ, RLU	НАД	Общее микробное число, КОЕ/мл КОЕ/100 см ²		Рост на дифференциально-диагностических контактных слайдах
			Чашки Петри	Подложки Aerobic count plate	
Стол рабочий	9000	+	1,0 · 10 ⁷	≥10 ⁷	<i>Staphylococcus worneri</i>
Машина моечная (щетка)	6150	+	3,8 · 10 ⁶	20	<i>Staphylococcus worneri</i>
Рыба после мойки	7100	+	6,2 · 10 ⁵	10	Микрофлора не выделена
Разделочная доска до работы	630	+	1,0 · 10 ⁷	3 · 10 ⁴	<i>Leilotia amnigena</i>
Порционный нож	950	+	9,0 · 10 ⁴	5 · 10 ²	<i>Listeria monocytogenes</i>
Лента	1100	+	3,0 · 10 ⁵	3 · 10 ⁴	<i>Aerococcus viridans</i>



Окончание табл. 2

Объект	АТФ, RLU	НАД	Общее микробное число, КОЕ/мл КОЕ/100 см ²		Рост на дифференциально- диагностических контактных слайдах
			Чашки Петри	Подложки Aerobic count plate	
Упаковочная машина	60	+	Нет роста	Нет роста	Микрофлора не выделена
Тележка	450	+	5,0 · 10 ⁴	Нет роста	Микрофлора не выделена
Ведро для хранения солевой рыбы	100	+	2,1 · 10 ⁴	3 · 10 ²	<i>Aeromonas sobria</i>
Решетка и шампур для копчения с готовой продукцией	5	–	Нет роста	Нет роста	Микрофлора не выделена
Стол для упаковки готовой продукции	80	+	Нет роста	Нет роста	<i>Aerococcus viridans</i>
Рыба на копчении (сумбрия кожа)	10	–	Нет роста	Нет роста	Микрофлора не выделена
Стеллаж для дефростации рыбы грязный	1100	+	1,0 · 10 ⁷	≥10 ⁷	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Разделочная доска и нож	90	+	Нет роста	Нет роста	Микрофлора не выделена
Рыба после разделки	40	+	Нет роста	Нет роста	Микрофлора не выделена
Фартук (в процессе разделки рыбы)	1650	+	3 · 10 ⁵	2 · 10 ³	<i>Citrobacter coseri</i>
Соленая рыба (готовая продукция)	10	–	Нет роста	Нет роста	Микрофлора не выделена
Решетка для посола	330	+	1,0 · 10 ⁷	4,2 · 10 ²	<i>Listeria welshimeri</i>
Фартук, перчатки (цех готовой продукции)	140	+	1,0 · 10 ⁷	5,3 · 10 ²	<i>Listeria monocytogenes</i>

Заключение. Многие микроорганизмы, в том числе патогенные, могут присутствовать в окружающей среде на пищевом производстве, создавая угрозу контаминации для выпускаемой продукции. Чтобы свести к минимуму эти риски, необходимо использовать программы экологического (микробиологического) мониторинга, позволяющие оперативно прогнозировать и устранять возможные риски развития санитарно-эпидемиологического неблагополучия [7].

Литература

1. The Benefits of Environmental Monitoring [Electronic resource] / Safe Food Alliance. — Mode of access: <https://safefoodalliance.com/food-safety/the-benefits-of-environmental-monitoring/>. — Date of access: 07.05.2021.
2. Epidemiological Approaches to Food Safety / O. Ajayi [et al.] // Food Protection Trends. — 2011. — Vol. 31, №9. — P. 560–568.
3. Relevance of Microbial Finished Product Testing in Food Safety Management / M. H. Zwietering [et al.] // Food Control. — 2016. — Vol. 60. — P. 31–43.
4. Moretto, T. Residential Bacteria on Surfaces in the Food Industry and Their Implications for Food Safety and Quality / T. Moretto, S. Langsrud // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. — 2017. — Vol. 16, № 5. — P. 1022–1041.
5. Антибиотикорезистентная микробиота среды технологического окружения пищевых производств / Н. Д. Коломиец [и др.] // Медицинские новости. — 2018. — № 11. — С. 42–46.
6. Тонко, О. В. Экспресс-методы мониторинга чистоты и санитарно-эпидемиологического состояния на пищевых производствах / О. В. Тонко, Н. Д. Коломиец, О. Н. Ханенко // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. к науч.-практ. конф. «Новые концепции и методы микробиологии, вирусологии и иммунологии» ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». — Минск, 2020. — Вып. 13. — С. 50–56.



7. Environmental Monitoring Design Utilizing the Zone Concept [Electronic resource] / Q Laboratories. — Mode of access: [https://www.qlaboratories.com/environmental-monitoring-design-utilizing-the-zone-concept/#:~:text=A %20common %20method %20for %20designing,strategy %20for %20each %20zone %20individually/](https://www.qlaboratories.com/environmental-monitoring-design-utilizing-the-zone-concept/#:~:text=A%20common%20method%20for%20designing,strategy%20for%20each%20zone%20individually/). — Date of access: 08.05.2021.

Principles of assessment of the sanitary and epidemiological state of objects of the food processing environment with the application of the zoning concept

*Tonko O. V.¹, Kolomiets N. D.¹, Hanenko O. N.¹, Romanova O. N.²,
Levshina N. N.³, Goylova A. V.⁴*

¹ *State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus;*

² *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

³ *State Institution «Minsk City Center of Hygiene and Epidemiology», Minsk, Republic of Belarus;*

⁴ *State Institution «Center for Hygiene and Epidemiology of the Frunzensky District of Minsk»,
Minsk, Republic of Belarus*

Despite the fact that the general awareness of food safety is at a very high level, regulatory authorities, based on risk analysis, increase the requirements to ensure confidence in the safety of food products. To ensure safety, it is required to create programs of environmental (microbiological) monitoring using the concept of zoning as a tool for assessing the sanitary and epidemiological state of objects in the environment of food production.

Keywords: risk analysis, microorganisms, contamination, food production, environmental monitoring.

Поступила 23.06.2021

УДК 616/053.36(476)

Структура заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь

Девялтовская М. Г.¹, Крамко Д. А.¹, Шишко Г. А.², Артюшевская М. В.²

¹ *Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

² *Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проведен анализ структуры заболеваемости детей грудного возраста за период 2010–2019 гг. С 2010 по 2019 г. показатель заболеваемости детей первого года жизни увеличился на 3,3 %. В структуре заболеваемости детей грудного возраста на протяжении периода 2010–2019 гг. первое место занимали болезни органов дыхания, отмечался рост показателя первичной заболеваемости на 12,7 %. Нозологическая структура заболеваний органов дыхания представлена в основном острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, гриппом, пневмониями. У детей первого года жизни в 2019 г. относительно уровня 2010 г. на-

блюдалось повышение на 8,2 % показателя заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей; снижение на 18,2 % количества случаев пневмонии. В 2019 г. по сравнению с 2010 г. практически в 3 раза снизилась первичная заболеваемость гриппом.

Самый большой рост показателя первичной заболеваемости наблюдался по классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» — на 26,8 %. В структуре врожденных пороков первое место занимали врожденные аномалии системы кровообращения, второе место — врожденные аномалии и деформации костно-мышечной системы.

Ключевые слова: болезни органов дыхания, дети, заболеваемость, грудной возраст.

Введение. Республика Беларусь занимает в мире одно из лидирующих мест по эффективности работы системы здравоохранения. Младенческая смертность относится к числу ведущих индикаторов уровня жизни, а также качества работы службы материнства и детства [1]. Благодаря тому, что в Беларуси создана четырехуровневая система оказания перинатальной помощи, в 2020 г. фиксировался рекордно низкий показатель младенческой смертности, который ниже, чем во многих странах Европы и в США. Он составляет 2,6 на 1 тыс. родившихся живыми. Детская смертность в 2020 г. по сравнению с 2016 г. снизилась более чем в 1,5 раза и составила 25,9 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет.

В тоже время заболеваемость детей первого года жизни и первичная детская инвалидность не имеют тенденции к снижению [2, 3]. Показатель первичной детской инвалидности в 2020 г. составил 22,17 на 10 тыс. детей в возрасте 0–17 лет. Одной из основных задач медицины является разработка и применение технологий, направленных на медицинскую профилактику детской инвалидности [4, 5, 6].

Анализ структуры заболеваемости детей грудного возраста обеспечит платформу для разработки комплекса мероприятий по оптимизации оказания медицинской помощи указанной категории пациентов. Внедрение разработанной технологии в практическое здравоохранение приведет к предупреждению инвалидности, повышению качества жизни, улучшению социальной адаптации детей, родившихся преждевременно и перенесших критические состояния в неонатальном периоде.

Цель работы — анализ структуры заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь за период 2010–2019 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ структуры заболеваемости детей грудного возраста, перенесших отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, за период 2010–2019 гг. Материалом для анализа явились данные формы статистической отчетности Ф1-дети (отчет о медицинской помощи детям) за 2010–2019 гг.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы Statistica 8.0 (Лицензия № STA 862D175437Q). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (% , абс.).

Результаты и их обсуждение. На фоне рекордного снижения показателей младенческой и детской смертности наблюдается незначительный рост общей заболеваемости детей первого года жизни. С 2010 по 2019 г. показатель заболеваемости детей первого года жизни увеличился на 3,3 % (рисунок 1). В 2010 г. зарегистрировано 168 601,9 случаев заболеваний на 100 тыс. детей в возрасте до одного года, в 2019 г. — 174 227,7 на 100 тыс. детей в возрасте до года

В структуре заболеваемости детей грудного возраста на протяжении периода 2010–2019 гг. первое место занимали болезни органов дыхания. Показатели заболеваемости органов дыхания представлены на рисунке 2.

В течение последних 10 лет отмечался рост на 12,7 % показателя первичной заболеваемости органов дыхания у детей грудного возраста: в 2010 г. он составил 94 378,0 на 100 тыс. детей в возрасте до года, в 2019 г. 108 022,2 на 100 тыс. детей в возрасте до года.

Нозологическая структура заболеваний органов дыхания представлена в основном острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, гриппом, пневмониями.

Первичная заболеваемость острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей у детей первого года жизни в 2019 г. составила 102 413,9 на 100 тыс. детей, что на 11,06 % выше относительно уровня 2013 г. (91 087,3 на 100 тыс. детей в возрасте до одного года) и на 8,2 % выше относительно уровня 2010 г. (94 029,0 на 100 тыс. детей в возрасте до года). На фоне роста заболе-

ваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей отмечается снижение количества случаев пневмонии и гриппа. Заболеваемость пневмониями детей первого года жизни снизилась с 1604,9 на 100 тыс. детей в 2010 г. до 1313,7 на 100 тыс. детей в 2019 г., что составило 18,2 %. Практически в три раза снизилась первичная заболеваемость гриппом: в 2010 г. зарегистрировано 29,6 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до года, в 2019 г. — 9,9 случая на 100 тыс. детей в возрасте до года.

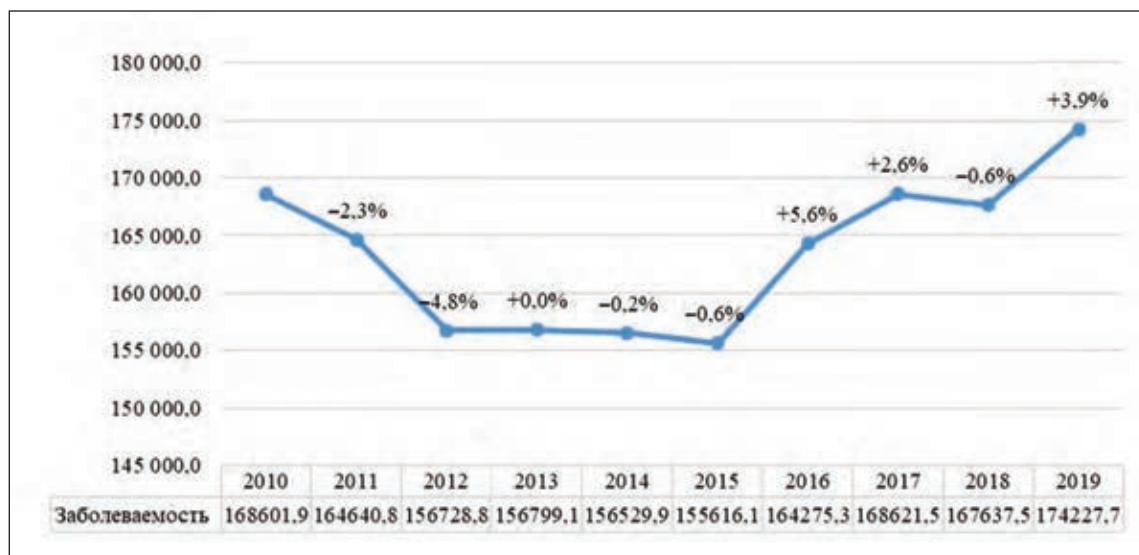


Рисунок 1 — Заболеваемость детей первого года жизни в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. детей до года)

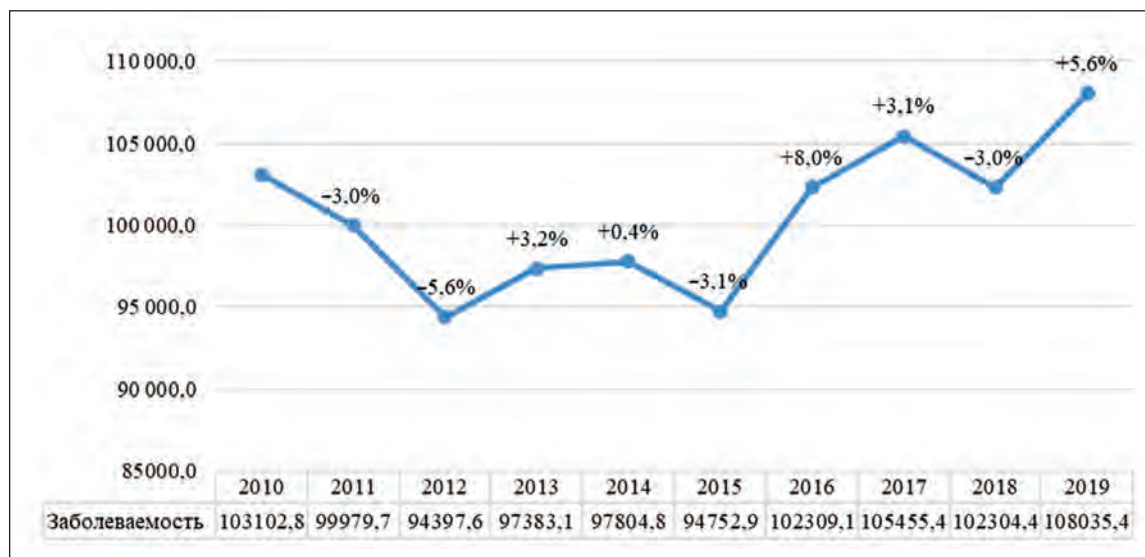


Рисунок 2 — Заболеваемость органов дыхания в 2010–2019 гг. (на 100 тыс. детей до года)

Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, стабильно занимают второе место в структуре заболеваемости детей грудного возраста в период 2010–2019 гг. В 2010 г. показатель первичной заболеваемости отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде, составил 13 432,4 на 100 тыс. детей в возрасте до года, в 2019 г. снизился на 7,9 % и составил 12 382,6 на 100 тыс. детей в возрасте до года. Темпы снижения заболеваемости отличались по годам.

В 2011 г. зарегистрировано снижение показателя первичной заболеваемости отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде, на 7,0 % относительно уровня 2010 г.; в 2015 г. — рост на 1,3 % по сравнению с 2010 г. С 2016 г. до 2019 г. первичная заболеваемость отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде, не превышала показатель 2018 г.:

12 753,1 на 100 тыс. детей до года, что ниже показателя 2010 г. на 5,1 %. Снижение заболеваемости отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде, обеспечено четырехуровневой системой оказания перинатальной помощи, применением новых высокотехнологических методов реанимации, интенсивной терапии и лечения в неонатологии и педиатрии.

В 2019 г. первичная заболеваемость по классу болезней крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм, снизилась относительно 2010 г. на 24,2 %: с 6429,0 на 100 тыс. детей в возрасте до года до 4879,3 на 100 тыс. детей в возрасте до года. Первое место в структуре заболеваемости по классу болезней крови, кроветворных органов и отдельным нарушениям, вовлекающим иммунный механизм, принадлежит железодефицитной анемии, количество случаев которой уменьшилось с 5053,8 на 100 тыс. детей в возрасте до года до 4879,3 на 100 тыс. детей в возрасте до года (3,5 %).

Болезни кожи и подкожной клетчатки на протяжении последних 10 лет занимают одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости детей первого года жизни. В 2010 г. болезней кожи и подкожной клетчатки зарегистрировано 5989,0 на 100 тыс. детей в возрасте до года, в 2019 г. показатель увеличился на 19,5 % и составил 7157,4 на 100 тыс. детей в возрасте до года. Первое место по количеству случаев болезней кожи и подкожной клетчатки у детей грудного возраста занимает атопический дерматит. Общее количество случаев атопического дерматита в 2019 г. относительно уровня 2010 г. было ниже на 16,2 %: с 1925,4 случаев на 100 тыс. детей до 1613,6 случаев на 100 тыс. детей в возрасте до года. Общее количество случаев атопического дерматита в 2019 г. относительно уровня 2013 г. снизилось на 11,2 %: с 1817,7 случаев на 100 тыс. детей до 1613,6 случаев на 100 тыс. детей. В то же время не наблюдается существенного снижения первичной заболеваемости атопическим дерматитом. В 2010 г. первичная заболеваемость атопическим дерматитом составила 1654,8 на 100 тыс. детей в возрасте до года, в 2013 г. 1505,2 на 100 тыс. детей в возрасте до года, в 2019 г. отмечалась практически на том же уровне — 1504,2 на 100 тыс. детей в возрасте до года. Это свидетельствует об успехах в лечении указанной патологии. В то же время кумулируется и приводит к росту атопических реакций влияние пре- и перинатальных факторов и внешней среды, являющихся триггерами реализации генетической предрасположенности.

В период с 2010 по 2019 г. на 10,1 % увеличилось количество болезней глаза и его придаточного аппарата: с 5673,5 на 100 тыс. детей в возрасте до года до 6 252,1 на 100 тыс. детей в возрасте до года.

Самый большой рост показателя первичной заболеваемости наблюдался по классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» — 26,8 %. Количество случаев врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений в 2010 г. составило 5457,5 на 100 тыс. детей в возрасте до года; в 2019 г. — 7251,5 на 100 тыс. детей в возрасте до года. Общее количество случаев врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений в 2019 г. по сравнению с 2010 г. больше на 24,7 % (рисунок 3).

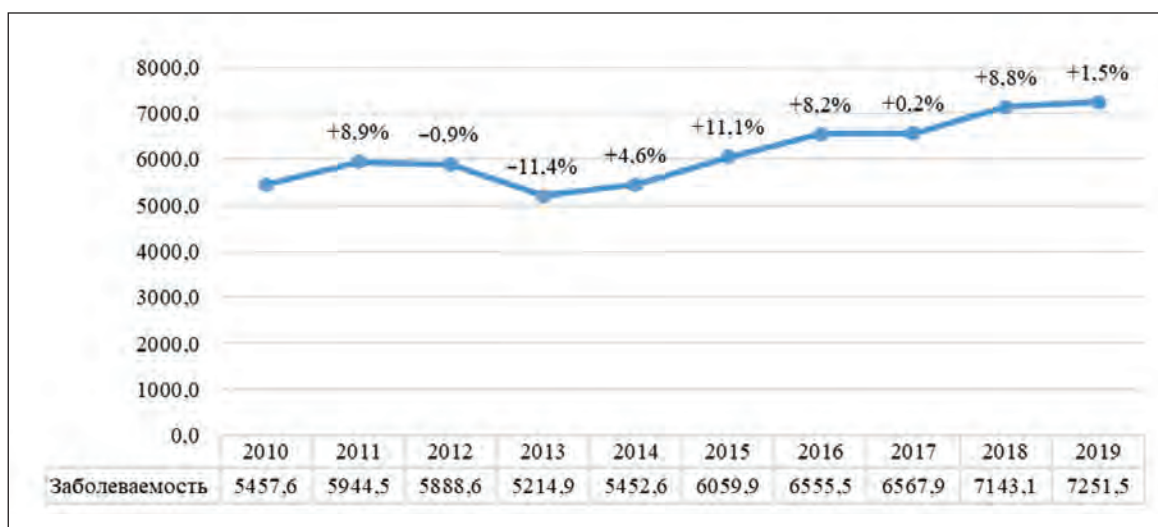


Рисунок 3 — Количество случаев врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений за период 2010–2019 гг. (на 100 тыс. детей до года)

В структуре врожденных пороков первое место занимают врожденные аномалии системы кровообращения, общее количество которых составило в 2010 г. 2 891,8 на 100 тыс. детей в возрасте до года; в 2019 г. увеличилось на 13,3 % и равнялось 3 276,7 на 100 тыс. детей в возрасте до года.

Второе место среди врожденных аномалий принадлежит врожденным аномалиям и деформациям костно-мышечной системы, количество которых в 2019 г. существенно не отличалось от уровня 2010 г. В 2010 г. количество врожденных аномалий и деформаций костно-мышечной системы составило 1391,6 на 100 тыс. детей в возрасте до года, в 2019 г. — 1349,8 на 100 тыс. детей в возрасте до года. Наблюдается рост количества случаев врожденных аномалий мочевой системы — на 37,5 %. Отмечается увеличение на 20 % количества случаев множественных врожденных аномалий развития и хромосомных аномалий: с 107,1 случая до 133,6 случая на 100 тыс. детей в возрасте до года. Обращает на себя внимание рост на 27,2 % числа детей, родившихся с синдромом Дауна: с 20,6 на 100 тыс. детей в возрасте до года до 64,6 на 100 тыс. детей. Около половины случаев рождения детей с синдромом Дауна связаны с отказом матерей от прерывания беременности при установлении диагноза пренатально.

Заключение. На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. На фоне рекордного снижения показателей младенческой и детской смертности наблюдается незначительный рост общей заболеваемости детей первого года жизни. С 2010 г. по 2019 г. показатель заболеваемости детей первого года жизни увеличился на 3,3 %.

2. В структуре заболеваемости детей грудного возраста на протяжении периода 2010–2019 гг. первое место занимали болезни органов дыхания. В течение последних 10 лет отмечается рост на 12,7 % показателя первичной заболеваемости органов дыхания у детей грудного возраста.

3. Нозологическая структура заболеваний органов дыхания представлена в основном острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, гриппом, пневмониями.

Показатель заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей у детей первого года жизни в 2019 г. относительно уровня 2010 г. повысился на 8,2 %.

Наблюдается снижение количества случаев пневмонии: в 2019 г. относительно уровня 2010 г. — на 18,2 %. В 2019 г. по сравнению с 2010 г. практически в 3 раза снизилась первичная заболеваемость гриппом.

4. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, стабильно занимают второе место в структуре заболеваемости детей грудного возраста в период 2010–2019 гг. В 2019 г. показатель первичной заболеваемости отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде, снизился относительно уровня 2010 г. на 7,9 %.

5. В 2019 г. первичная заболеваемость по классу болезней крови, кроветворных органов и отдельных нарушениях, вовлекающим иммунный механизм, снизилась относительно 2010 г. на 24,2 %.

6. Болезни кожи и подкожной клетчатки на протяжении последних 10 лет занимают одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости детей первого года жизни. В 2019 г. по сравнению с 2010 г. болезней кожи и подкожной клетчатки зарегистрировано больше на 19,5 %. Первое место по количеству случаев болезней кожи и подкожной клетчатки у детей грудного возраста занимает атопический дерматит.

7. В период с 2010 по 2019 г. на 10,1 % увеличилось количество болезней глаза и его придаточного аппарата.

8. Самый большой рост показателя первичной заболеваемости наблюдается по классу «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения» — на 26,8 %.

9. В структуре врожденных пороков первое место занимают врожденные аномалии системы кровообращения, общее количество которых в 2019 г. увеличилось на 13,3 %.

Второе место среди врожденных аномалий принадлежит врожденным аномалиям и деформациям костно-мышечной системы, количество которых в 2019 г. существенно не отличалось от уровня 2010 г.

Литература

1. Состояние здоровья детей в Республике Беларусь: успехи и перспективы / М. Г. Девялтовская [и др.] // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. — 2019. — № 3. — С. 43–48.
2. Машина, Н. С. Состояние здоровья детей первого года жизни и определяющие его факторы / Н. С. Машина, М. Ю. Галактионова // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — № 2 (92). — С. 26–31.
3. Копыток, А. В. Анализ детской инвалидности в Республике Беларусь / А. В. Копыток // Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения: сб. материалов науч.-практ. конф.



с междунар. участием, г. Гродно, 21 окт. 2016 г. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т. — 2016. — С. 113–116.

4. Caserta, M. T. Overview of Neonatal Infections / M. T. Caserta // Merck Sharp & Dohme Corp. — 2016. — № 1. — P. 1–7.

5. Chaudhari, S. Neonatal intensive care practices harmful to the developing brain / S. Chaudhari // Indian Pediatr. — 2011. — Vol. 48(6). — P. 437–440.

6. Pursley, D. M. Using Neonatal Intensive Care Units More Wisely for At-Risk Newborns and Their Families / D. M. Pursley // JAMA Netw. Open. — 2020. — Vol. 3(6). — P. 205693.

The structure of incidence in children of the first year of life in the Republic of Belarus

Devyaltovskaya M. G.¹, Kramko D. A.¹, Shishko G. A.², Artyushevskaya M. V.²

*¹State Institution «Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”»,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

The analysis of the morbidity structure in infants for the period 2010–2019 has been carried out. From 2010 to 2019, the incidence rate of children in the first year of life increased by 3.3 %. In the structure of morbidity in infants during the period 2010–2019, the first place was occupied by diseases of the respiratory system, there was an increase in the primary morbidity rate by 12.7 %. The nosological structure of respiratory diseases is represented mainly by acute respiratory infections of the upper respiratory tract, influenza, pneumonia. In children of the first year of life in 2019 compared to the level of 2010, there was an 8.2 % increase in the incidence rate of acute respiratory infections of the upper respiratory tract; decrease by 18.2 % in the number of cases of pneumonia. In 2019, compared to 2010, the primary incidence of influenza decreased by almost 3 times.

The largest increase in the primary morbidity rate was observed in the class “Congenital anomalies (malformations), deformities and chromosomal abnormalities” — by 26.8 %. In the structure of congenital malformations, the first place was taken by congenital anomalies of the circulatory system, the second place was taken by congenital anomalies and deformations of the musculoskeletal system.

Keywords: diseases of the respiratory organs, children, incidence, breast age.

Поступила 11.06.2021

УДК 616-093/-098

Тест-системы для идентификации стрептококков и определения их чувствительности к антибиотикам с учетом способности образовывать биопленку

Пинчук А. Н., Лептеева Т. Н., Гончарова А. И., Шилин В. Е., Окулич В. К.

Учреждение образования

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

Реферат. Стрептококки имеют наибольшую значимость как одни из ведущих патогенов гнойно-воспалительных инфекций верхних дыхательных путей, кожных покровов с развитием постстрептококковых аутоиммунных (ревматизм, гломерулонефрит) и токсико-септических



осложнений (синдром токсического шока, перитонзиллярный абсцесс, сепсис и др.) [1]. В связи с широкой распространенностью стрептококковых заболеваний и угрозой развития осложнений инфекционного и иммуноопосредованного характера проблема рациональной и эффективной профилактики является одной из приоритетных в практическом здравоохранении. Кроме этого, стрептококки, как и большинство других микроорганизмов, в естественных и искусственно созданных окружающих средах пребывают в виде структурированных, прикрепленных к поверхности сообществ — биопленок, что также диктует необходимость пересматривать многие принципы микробиологических исследований, а также искать пути эффективной борьбы с ними [2, 3].

Ключевые слова: стрептококки, гнойно-септические инфекции, биопленки, тест-системы, антибиотики.

Введение. Актуальность гнойно-воспалительных заболеваний, вызываемых различными видами стрептококков, обусловлена убиквитарностью их распространения, высоким уровнем заболеваемости, многообразием нозологических форм и их осложнений, вовлечением в эпидемический процесс наиболее уязвимых групп населения: детей, беременных. В этиологической структуре развития острых респираторных заболеваний около 10–15 % приходится на стрептококки; 70–90 % ангины, каждый шестой случай — острый нефрит/гломерулонефрит, каждый десятый случай — заболевания кожи и подкожной клетчатки также связаны со стрептококковой этиологией [4].

Недостаточная эффективность проводимого лечения гнойно-воспалительных инфекций в определенной мере объясняется наличием у стрептококков действенных механизмов защиты от внешних повреждающих факторов. Широкое применение антисептиков и дезинфектантов в лечебных учреждениях, профильных лабораториях биотехнологических и пищевых производств, а также в повседневной жизни обеспечивает выраженное селективное действие на популяции микроорганизмов и способствует отбору резистентных штаммов в составе биопленки [5].

Таким образом, образование биопленок госпитальными изолятами дают основания для совершенствования методов лабораторной диагностики стрептококковых инфекций, разработки новых подходов для идентификации и изучения биопленок, изменения тактики антибиотикотерапии, а также поиска ингибиторов межклеточной сигнализации, ферментов и других методов разрушения биопленок [6].

Использование разработанных нами тест-систем «ИД-СТРЕП» и «АБ-СТРБ» позволит максимально быстро идентифицировать выделенные штаммы микроорганизмов, определить устойчивость к тем или иным антибиотикам (с учетом формирования стрептококками биопленок), своевременно назначить рациональную этиотропную антибактериальную терапию, а следовательно, предупредить развитие постстрептококковых осложнений и обеспечить благоприятный прогноз заболевания.

Цель работы — разработка автоматизированных тест-систем для идентификации стрептококков и определения их чувствительности к антибиотикам с учетом способности образовывать биопленку.

Материалы и методы. До назначения антибактериального лечения сбор патологического материала из гнойно-некротического очага осуществляли ватным тампоном, который помещали в стерильную пробирку со средой для накопления неспорогенных анаэробов. Материалами также явились биоптаты глубоких тканей, которые являются более информативным материалом по сравнению с мазками и соскобами. Далее, используя 5 %-й кровяной Колумбия-агар, выделяли чистые культуры микроорганизмов или материал изолированных колоний с плотных питательных сред после первичного посева образца клинического материал.

Для тест-системы «ИД-СТРЕП», предназначенной для идентификации и дифференциации микробов рода *Streptococcus*, с учетом коммерческих характеристик реагентов были отобраны 22 хромогенных субстрата, которые в зависимости от проявленной активности были разделены на следующие группы:

а) тесты на способность утилизировать углеводы (D-рибоза, D-маннит, D-лактоза, D-трегалоза, D-раффиноза, D-сахароза, L-арабиноза, α -циклодекстрин, пуллулан, D-мальтоза, D-мелибиоза, D-мелицитоза, метил- β D-глюкопиранозид, D-тагатаза);

б) тест на определение активности щелочной фосфатазы (4-нитрофенил- β D-галактопиранозид);

в) тесты для определения α -, β -галактозидазной, β -глюкозидазной, пироглютаминат-ариламидазной активностей (4-нитрофенил- α D-галактопиранозид, 2-нафтил- β D-галактопиранозид, резорифин- β D-галактопиранозид, резорифин- β D-глюкопиранозид, пироглютаминат- β -нафтиламид);

- г) тест на образование ацетоина (натрия пируват);
- д) тест на определение способности гидролизовать натрия гиппурат.

Взвешенные субстраты растворяли в соответствующих буферных растворах с добавлением индикатора фенолового красного (или без него), после чего полученные растворы вносили в лунки планшета с последующим их дегидрированием в течение суток. Непосредственно для проведения идентификации стрептококков готовили суспензии исследуемых суточных культур на $(2 \pm 0,1)$ мл стерильной деионизированной воде с плотностью 3 оптические единицы *McFarland*, после чего полученную взвесь микроорганизмов вносили по 135 мкл в лунки планшета. Затем планшет накрывали крышкой и инкубировали при температуре $(36 \pm 2)^\circ\text{C}$ в течение 18–24 ч в аэробных условиях и производили визуальный/инструментальный учет.

На основе запатентованной разработки «Способ определения минимальной подавляющей концентрации антибиотика для бактерий, способных формировать биопленку» разработана тест-система «АБ-СТРБ», состоящая из двух иммунологических планшетов с лиофильно высушенными антибиотиками и включающая два этапа исследований.

Первый этап позволяет определить чувствительность планктонной формы стрептококков к антибактериальным лекарственным средствам, а также выявить способность микроорганизмов формировать биопленку. На основании литературных источников были отобраны 19 антибиотиков, рекомендованных EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA), инструкцией Министерства здравоохранения Республики Беларусь при определении чувствительности стрептококков и энтерококков к антибиотикам: амикацин, амоксициллин+клавулат, ампициллин+сульбактам, бензилпенициллин, имипенем, линезолид, меропенем, моксифлоксацин, ципрофлоксацин; ампициллин Е, ванкомицин Е, гентамицин Е, левофлоксацин Е, стрептомицин Е, тетрациклин Е, тигециклин Е, фосфомицин Е, хлорамфеникол Е, эритромицин Е (АБ-СТРБ № 1).

Если микроорганизм формирует биопленку, то следует переходить ко второму этапу, в ходе которого с помощью тест-системы определяется чувствительность стрептококков в составе биопленки к антибактериальным средствам. На основании данных литературы и результатов наших собственных исследований для данной тест-системы были подобраны те антибиотики, которые в той или иной степени способны проникать через матрикс биопленки: фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин), а также тигециклин, линезолид, фосфомицин (АБ-СТРБ № 2).

Для постановки опыта по определению чувствительности готовили взвесь микроорганизмов. Для этого бактериологической петлей вносили одну или более колоний, выращенных в течение 18–24 ч при 37°C на среде для роста стрептококков или селективной для роста энтерококков в ампулу (флакон) с 2 мл стерильного раствора хлорида натрия с массовой долей 0,9 %. Оптическая плотность взвеси в ампуле после внесения микроорганизма должна была соответствовать 0,5 оптических единиц *McFarland*. Далее переносили в ампулу с питательной средой для определения чувствительности стрептококков к антибиотикам 200 мкл приготовленной взвеси бактерий и тщательно перемешивали. Вносили в каждую лунку планшета по 135 мкл приготовленной питательной среды с микроорганизмами (конечная концентрация бактерий $3,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл). Планшет накрывали крышкой и инкубировали 18–24 ч при $35\text{--}37^\circ\text{C}$ в термостате в капнофильных условиях (5–10 % CO_2).

Непосредственно индикацию биопленки проводили с использованием раствора кристаллического фиолетового. Фиксировали пленку в первых двух лунках каждого ряда путем добавления в них по 160 мкл 2,5%-го раствора глютаральдегида (экспозиция в течение 5 мин). Затем от раствора глютаральдегида четырехкратно отмывали с помощью автоматической мойки или вручную, используя по 200 мкл дистиллированной воды на одну лунку на один цикл. Затем для окраски пленки в лунки планшета вносили по 180 мкл 0,25%-го раствора кристаллического фиолетового на 5 мин, после чего планшет снова четырехкратно отмывали, используя по 200 мкл дистиллированной воды на одну лунку на один цикл, и высушили в течение 10 мин. Для экстракции раствора красителя из клеток в лунки добавляли по 200 мкл 33%-й раствор уксусной кислоты (экспозиция при комнатной температуре 10 мин). Измерение оптической плотности ($E_{\text{оп}}$) в лунках планшет определяли в многоканальном спектрофотометре при длине волны 620 нм. Для определения способности изолята формировать биопленку определяли количество биопленки для лунок с микроорганизмами, образующими биопленку, по формуле

$$X = 226,28 \cdot [E_{\text{оп пробы}} - E_{\text{оп контроля}}]^{1,2755},$$

где X — масса биопленки.



Оценка качества и воспроизводимости проводилась с применением стандартного штамма *Streptococcus agalactiae* ATCC 13813 (ATCC — Американская коллекция типов культур). Для сравнения результатов наряду с тест-системами «ИД-СТРЕП» и «АБ-СТРБ» параллельно использовались коммерческие тест-системы rapid ID32 STREP и ATB Expression фирмы BioMerieux (Франция) с помощью программы bactoSTREP (№ 954 от 6 июня 2017 г., зарегистрированная в Национальном центре интеллектуальной собственности).

Полученные данные подвергались статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 Advanced и Excel. Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для признаков с нормальным распределением рассчитывали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (δ). При распределении признака, отличного от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квантили (UQ). Оценку статистической значимости различий между зависимыми группами проводили с учетом распределения признака с использованием дисперсионного анализа по Фридмену и непараметрического теста Вилкоксона с учетом поправки Бонферони ($p \times 6$). Для оценки статистической значимости между несвязанными группами использовался критерий Манна — Уитни (U). Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. С помощью разработанных нами тест-системы «ИД-СТРЕП» и программного обеспечения bactoSTREP было идентифицировано 43 штамма. Визуальный учет результатов оценивался на основании цветовых переходов проб, образовавшихся в результате биохимических реакций под действием ферментов микроорганизмов. Штаммы, обладающие ферментативной активностью, расщепляли соответствующие субстраты с изменением цвета содержимого лунок планшета, при ее отсутствии — изменения цвета содержимого лунок не происходило. Инструментальный учет производили с помощью комплексной автоматизированной системы, состоящей из фотометра универсального Ф300 и компьютера с программным обеспечением bactoSTREP, разработанным совместно с производственным объединением «Витязь».

В результате установлено, что в опытной серии идентификаций контрольного образца тест-система «ИД-СТРЕП» (испытано 16 изолятов стрептококков и энтерококков) соответствует заявленным требованиям по параметру оценки качества и воспроизводимости тест-систем в идентификации микроорганизмов с расчетом различий по точному критерию Фишера, так как различия недостоверны ($p > 0,05$), а также по параметру диагностической специфичности (92 %) по сравнению с референс-методом, так как процент расхождения результатов не более 10 %.

Параллельная постановка тест-системы «ИД-СТРЕП» и rapid ID32 STREP показала, что полное совпадение результатов с точностью до вида составило 86 %. При анализе результатов процент совпадений с точностью до рода и вида в двух программах — 96 %. Полное несовпадение результатов идентификации в обеих программах пришлось на 4 %.

Разработанную тест-систему «ИД-СТРЕП» выпустили в виде комплектов с дегидрированными субстратами, что позволяет осуществлять постановку опыта сразу же после вскрытия комплекта, а также увеличить срок годности тест-систем до года с момента выпуска, что создает возможности по организации промышленного производства (таблица 1).

Таблица 1 — Компоненты тест-системы «ИД-СТРЕП» для определения видовой принадлежности стрептококков и энтерококков

Компонент	Количество
Планшет с дегидрированными субстратами	1 шт.
Стерильный раствор хлорида натрия с массовой долей 0,9 %, объемом ($5 \pm 0,1$) мл	4 флакона или стандартные ампулы
Наконечники полипропиленовые стерильные для автоматических дозаторов объемом 200 мкл	4 шт.

Визуальный учет тест-системы «АБ-СТРБ» оценивался по помутнению в лунке планшета на основании роста микроорганизма (резистентный штамм) либо его отсутствия под действием различных концентраций антибиотиков (чувствительный штамм к определенному антибиотику). Инструментальный учет производился с помощью многоканального спектрофотометра Ф300 на длине волны 450 нм и компьютера с программным обеспечением «bactoSTREP». Положительным считается результат при оптической плотности $\geq 0,2$ OD, а отрицательным $< 0,13$ OD. «Серая зона» располагается



в интервале $<0,2 - \geq 0,13$ — тест считается спорным и требуется для учета визуальное подтверждение. При отсутствии роста в контрольной лунке тест считается недействительным и его необходимо повторить. Определение массы образованной биопленки проводится программой автоматически. В случае превышения концентрации микробного матрикса для исследуемого изолята $>4 \pm 1$ мкг/лунку штамм считается способным образовывать биопленку и для определения его чувствительности к антибиотикам необходимо воспользоваться планшетом № 2.

Тест-система «АБ-СТРБ» прошла предварительные внутренние медицинские испытания на оценку соответствия клинико-аналитическим характеристикам для 12 клинических изолятов, которые показали, что тест-система соответствует заявленным требованиям: по параметру оценки качества и воспроизводимости в серии определений чувствительности контрольного образца к противомикробным препаратам с расчетом различий по точному критерию Фишера, так как различия недостоверны ($p > 0,05$); по параметру диагностической специфичности (93 %) по сравнению с методом бумажных дисков и с тест-системами фирмы bioMerieux ATB STREP 5 и ATB ENTEROC 5 (процент расхождения результатов не более 10 %).

В состав тест-системы «АБ-СТРБ» входят компоненты, представленные в таблице 2, лист с указанием комплектности и инструкция по применению.

Таблица 2 — Компоненты тест-системы «АБ-СТРБ» для определения чувствительности стрептококков, образующих биопленку

Компонент	Количество
Планшет с антибиотиками № 1 с пакетиком силикагеля	1 шт.
Планшет с антибиотиками № 2 с пакетиком силикагеля	1 шт.
Питательная среда для культивирования стрептококков объемом $(4 \pm 0,1)$ мл	8 флаконов
Стерильный раствор хлорида натрия с массовой долей 0,9 %, объемом $(5 \pm 0,1)$ мл	8 флаконов (ампул)
Наконечники стерильные для автоматических дозаторов вместимостью 200 мкл упаковываются в стерильных условиях (ламинарный шкаф 34608 Logic) в пленку полиэтиленовую (ГОСТ 10354-82)	8 шт.

Заключение. Впервые на территории Евразийского экономического союза создан автоматизированный комплекс на основе многоканальных фотометров, изготовленных на РУПП «Витязь», включающий в себя фотометр (АИФ-Ф300, Ф300ТП), адаптированный для анализа результатов по цвету пробы в автоматическом режиме и персональный компьютер с программным обеспечением *bactoSTREP*. При помощи разработанных методик идентификации и определения чувствительности к антибиотикам стрептококков и энтерококков получены современные данные об этиологической значимости данных микроорганизмов в структуре возбудителей гнойно-септической инфекции, их резистентности к антибактериальным препаратам, с учетом способности образовывать биопленку. Полученные результаты позволяют на современном научно-методическом уровне в течение короткого периода времени разрабатывать схемы антибиотикотерапии стрептококковых инфекций с учетом способности микроорганизмов образовывать биопленку для многопрофильных стационаров Республики Беларусь.

В рамках ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» (2016–2020 гг.) по заданию «Разработать тест-системы для идентификации и определения чувствительности к антибиотикам возбудителей стрептококковой инфекции с учетом способности формировать биопленку» было осуществлено финансирование, а также внедрение разработанных тест-систем «ИД-СТРЕП» и «АБ-СТРБ» в производство.

Получены регистрационные удостоверения Тест-система «ИД-СТРЕП» для идентификации стрептококков (рег. № Мн-7.1198642-2004) и Тест-система «АБ-СТРБ» для определения чувствительности к антибиотикам возбудителей стрептококковой инфекции с учетом способности формировать биопленку (рег. № Мн-7.113945/7.004-2004), выданные МЗ Республики Беларусь от 19.12.2019 г.

Литература

1. Ермакова, Т. С. Видовая структура и антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций / Т. С. Ермакова, В. А. Горбунов, Л. П. Титов // Здравоохранение. — 2011. — № 10. — С. 16–25.



2. Лямин, А. В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы / А. В. Лямин, Е. А. Боткин, А. В. Жестков // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. — 2012. — Т. 14, № 1. — С. 17–22.
3. Окулич, В. К. Микробные биопленки в клинической микробиологии и антибактериальной терапии. / В. К. Окулич, А. А. Кабанова, Ф. В. Плотников — Витебск: ВГМУ, 2017 — 300 с.
4. Покровский, В. И. Стрептококки и стрептококкозы / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Л. А. Ряпис. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 544 с.
5. Романова, Ю. М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина / Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2011. — № 3. — С. 99–110.
6. Palmer, R. J. Jr. Biofilms 2007: broadened horizons and new emphases / R. J. Jr. Palmer, P. Stoodley // J. Bacteriol. — 2007. — Vol. 189, № 22. — P. 7948–7960.

Test systems for identification of Streptococcus with determination of their sensitivity to antibiotics taking into account the ability to form biofilm

Pinchuk A. N., Lepteeva T. I., Goncharova A. I., Shilin V. E., Okulich V. K.

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

The article proposes to develop on the basis of domestic equipment and implement a comprehensive automated test system for identification and determination of antibiotic sensitivity of streptococcal pathogens, taking into account the ability to form biofilm. With the help of «ID-STREP» and the program «bactoSTREP» 43 strains were identified, which made it possible to determine the enzymatic activity of microorganisms to 22 chromogenic substrates. Taking into account the results showed that when the test system «ID-STREP» and rapid ID32 STREP were run in parallel, the results coincided with an accuracy of 86%, and the percentage of matches with an accuracy of genus and species in the two programs was 96 %. The test system «AB-STRB» includes two stages of research, meets the declared technical requirements for the parameter of diagnostic specificity (93 %) and operational properties.

Keywords: streptococci, purulent-septic infections, biofilms, test systems, antibiotics.

Поступила 11.06.2021

УДК[618.2+616-053.13]:614.876 (477)

Характеристика когорты женщин, облученных во время беременности в результате аварии на Чернобыльской АЭС

Стожаров А. Н., Одинцова-Стожарова Д. А., Хрусталева В. В.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В работе проанализировано воздействие радиоактивного йода на щитовидную железу (ЩЖ), дозы, полученные за счет проживания на загрязненной местности в течение 30 лет после аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) и заболеваемость по основным классам болезней среди женщин Столинского района Брестской области, которые в период аварии были облучены и находились на разных сроках беременности (основная группа). В качестве группы сравнения была взята выборка женщин из той же местности, у которых беременность наступила позже, после распада I-131. Установлено, что у женщин основной группы были сформиро-



ваны в основном поглощенные дозы на ЩЖ в диапазоне 60–70 мГр, хотя примерно у каждой десятой из них дозы были больше 0,1 Гр. Суммарные эффективные дозы за счет внешнего и внутреннего облучения находились в диапазоне 3–19 мЗв. Возраст женщин в основной группе и группе сравнения был примерно одинаков. Медиана сроков беременности в группе сравнения несколько отличалась от медианы основной группы. Поглощенные дозы на ЩЖ в разные триместры беременности не отличались, при этом доминирующим значением была доза, равная 70 мГр. Кумулятивная заболеваемость по всем классам болезней МКБ-10 зависела от дозы на ЩЖ женщин и в контрольной группе была выше, чем в основной группе. Согласно проведенной нами ранее работе, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) у женщин группы сравнения характеризовалось выраженностью психологических симптомов в постчернобыльский период (нарушением сна, тревожной настроенностью), а также присутствием непосредственной и выраженной связи между большинством факторов ПТСР с психологическим дистрессом. Это может быть связано с обилием негативной информации в средствах массовой информации в ранний постчернобыльский период, что сопровождалось тревогой за свое здоровье, здоровье членов семьи, детей и формированием условий для развития из-за этого общесоматической патологии.

Ключевые слова: авария на Чернобыльской АЭС, радиоактивный йод, беременность, щитовидная железа, общесоматическая заболеваемость.

Введение. Больше 35 лет прошло с момента радиационной аварии на Чернобыльской АЭС. Из поврежденного реактора было выброшено в окружающую среду огромное количество радиоактивных веществ, которые негативно повлияли на состояние здоровья населения. Если радиационный фактор, воздействующий в малых дозах, действительно способен вызывать изменения в состоянии здоровья населения, то за большой промежуток времени должна была выявиться определенная тенденция в изменениях заболеваемости. Поэтому весьма важно осуществить анализ состояния здоровья пострадавших, выявить направленность негативных последствий в развитии патологии, сопоставить их с уровнем радиационного воздействия и определить риски возникновения тех или иных заболеваний. Это необходимо делать для различных групп населения, так как взрослые и дети различаются по степени радиационной чувствительности.

Воздействие радиации на человека долгое время связывали только с онкологической патологией. Общесоматические эффекты после облучения фактически отрицались. Хотя имелись убедительные данные японских авторов после бомбардировок Хиросимы и Нагасаки о влиянии облучения на развитие неонкологической патологии [1]. В более полном виде тенденция по изучению общесоматических эффектов была сформулирована в виде перспективного плана работы до 2024 г. на 66-й сессии Научного комитета ООН по действию атомной радиации (НКДАР ООН) в 2019 г.

Особую группу населения составляют беременные женщины. Дело в том, что этот период жизни для будущей матери характеризуется особыми функциональными особенностями. Резко изменяется гормональный фон, функция многих систем организма перестраивается на поддержание гомеостаза и функций развивающегося организма ребенка. Все это сопровождается существенной перестройкой организма. В этот период времени он может быть значительно более чувствителен к воздействию факторов внешней среды, в том числе и радиации. Период беременности сопровождается сложными изменениями функции щитовидной железы (ЩЖ), что может отражаться на организме плода, а в последствии и ребенка. Нельзя оставлять в стороне и организм самой матери [2]. Особенно опасным фактором, способным воздействовать на ЩЖ, является радиация [3]. В литературе имеются весьма скудные данные о влиянии радиационного фактора на беременных женщин.

Цель работы — анализ заболеваемости беременных женщин, которые пострадали в результате аварии на Чернобыльской АЭС, на протяжении 30 лет.

Материалы и методы. Выборку женщин, получивших облучение в результате аварии на ЧАЭС (апрель-май 1986 г.) и находившихся в этот период на различных сроках беременности, формировали по данным местных органов власти Столинского района Брестской области, полученным при осуществлении прямых измерений мощности экспозиционной дозы над областью щитовидной железы у различных категорий населения. Позже поиск этих лиц и идентификацию осуществляли в базах Государственного регистра лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. Эта группа — основная (в исследовании). Всего в основную группу включена 221 женщина.

В качестве основного радиационного воздействия на беременных мы рассматривали, прежде всего, формирование поглощенных доз на щитовидную железу (ЩЖ) из-за воздействия радиоактив-

ного йода. Последний, как известно, является первым дозообразующим фактором при радиационных авариях. Йод поступает в организм ингаляционно, позже перорально, главным образом, за счет употребления цельного молока. Рассчитанные поглощенные дозы на ЩЖ были предоставлены заведующим лабораторией реконструкции доз облучения населения ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А. И. Бурназяна ФМБА России д. т. н. С. М. Шинкаревым. Дозы были рассчитаны по полуэмпирической модели итерации 2004 г. Помимо этого, для некоторых случаев были рассчитаны дозы на щитовидную железу, по данным радиометрических измерений, так называемых прямых измерений мощности экспозиционной дозы над областью расположения этого органа, проведенных с 26 апреля по 30 июня 1986 г. [4].

Так как беременные женщины после аварии продолжали проживать на загрязненной территории, то в анализе учитывали эффективные дозы и от радиоактивного Cs-137. Указанные суммарные дозы (1986–2016 гг.) рассчитывали с помощью программы RESRAD-ONSITE, версия 7.2 (Environmental Science Division of Argonne National Laboratory, США). Плотности поверхностной активности почвы Столинского района по цезию-137 были предоставлены ГУ «Республиканский центр по гидрометеорологии, контролю радиоактивного загрязнения и мониторингу окружающей среды». В структуре суммарной дозы учитывалось внешнее, ингаляционное и внутреннее облучение. Рацион питания включал: цельномолочная продукция — 100 кг, мясная продукция — 91 кг, растительная продукция — 163 кг.

В качестве группы контроля (сравнения) в исследование включали женщин из того же Столинского района Брестской области, беременность которых была зафиксирована позже, т. е. в 1987 г. Из-за короткого периода полураспада I-131 (8 суток) через год, т. е. в 1987 г. йода в окружающей среде уже почти не было и на беременных женщин он не воздействовал. Однако одинаковые условия проживания на территории Столинского района, соответствующее радиационное воздействие от загрязненной местности, их социальный статус служили хорошими условиями для выбора контрольной группы. В группу контроля было включено 40 женщин.

Данные по заболеваемости были получены из Государственного регистра лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС. В работе использовали только данные уточненных диагнозов по первичной заболеваемости.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладных компьютерных программ Statistika 10,0 (Stat Soft. Inc, США) и Sigma Plot 12,5 (Systat Software Inc., Германия).

Результаты и их обсуждение. Важным условием медицинских последствий облучения может являться степень радиационного воздействия. С этой целью на начальном этапе работы нами были проанализированы поглощенные дозы на ЩЖ беременных женщин. На рисунке 1 показаны данные распределения поглощенных доз на ЩЖ у женщин в исследуемой выборке.

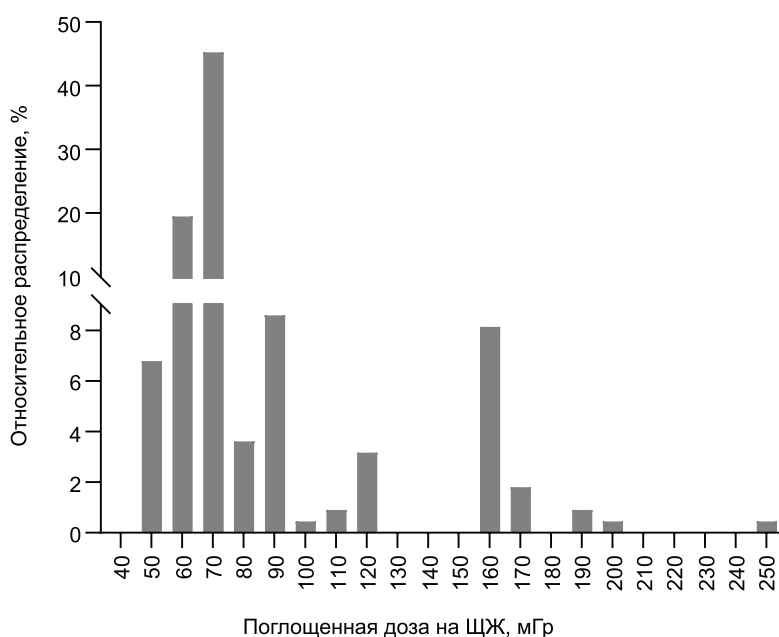


Рисунок 1 — Распределение поглощенных доз за счет I-131 на ЩЖ беременных женщин

Хорошо видно, что в анализируемой группе преобладают поглощенные дозы в диапазоне 60–70 мГр, хотя примерно у каждой десятой из женщин были сформированы дозы больше 0,1 Гр.

Выше уже отмечалось, что помимо облучения ЩЖ за счет инкорпорации I-131 в обеих группах у женщин на протяжении их последующей жизни формировались эффективные дозы за счет внешнего облучения от загрязненной местности, внутреннего облучения за счет ингаляционного и перорального поступления радионуклидов, в основном Cs-137. Вполне естественно, что эти дозы, полученные суммарно за период 1986–2016 гг. должны быть оценены. На рисунке 2 представлены данные распределения суммарных эффективных доз на основную группу. Хорошо видно, что доминирующими суммарными дозами являются 19 и 3 мЗв. В силу этих обстоятельств контрольная группа была сформирована из женщин, проживающих в населенных пунктах, в которых формируются аналогичные эффективные дозы, т. е. 19 и 3 мЗв.

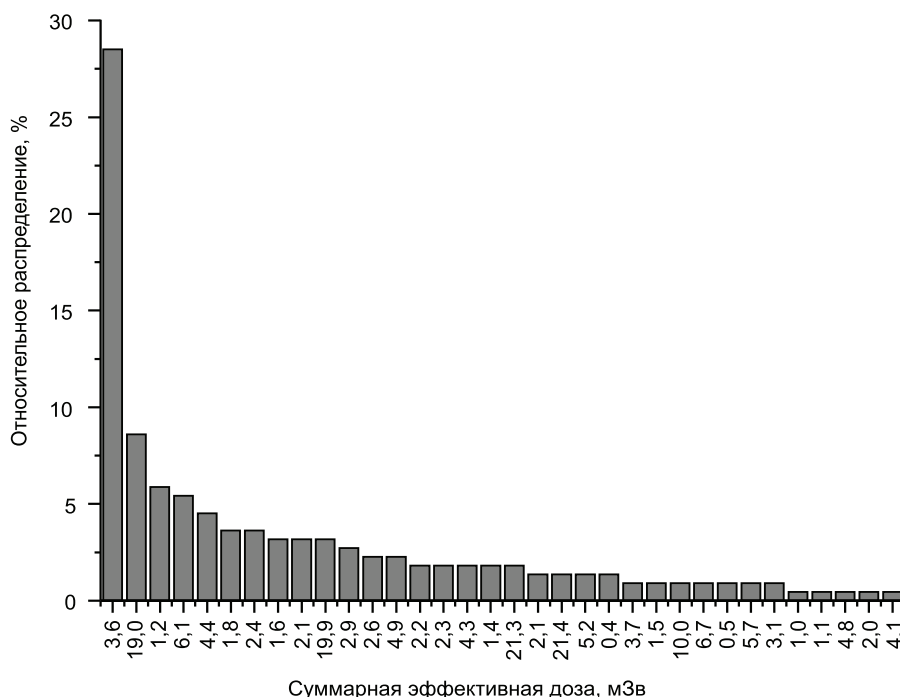


Рисунок 2 — Распределение суммарных эффективных доз (1986–2016 гг.) на основную группу беременных женщин

Для дальнейшей работы определенным интерес представлял возрастной состав женщин. На рисунке 3 представлены данные о возрастном составе основной группы облученных (за счет инкорпорации радиоактивного йода) женщин и контрольную группу женщин Столинского района Брестской области, у которых не было сформировано доз на ЩЖ.

Доминирующий возраст женщин основной группы, т. е. тех из них, которые получили дозу облучения на ЩЖ, составлял 24 года. Напротив, в контрольной группе преобладали беременные в возрасте 22 лет, хотя разницу в возрасте нельзя признать критической.

Женщины из выбранной нами когорты в момент аварии на ЧАЭС (апрель 1986 г.) находились на разных сроках и триместрах беременности. Разные сроки беременности связаны с определенными этапами развития плода, что может приводить к различной чувствительности к действию радиационного фактора. Особенно это касается первого и второго триместров беременности, когда происходит закладка органов у будущего ребенка и еще не функционирует собственная ЩЖ. В этой связи необходимо было проанализировать сроки беременности в основной и контрольных группах (рисунок 4). Основная масса женщин, попавших под воздействие радиоактивного облака в апреле 1986 г., находилась на 20 неделе беременности. У некоторой части женщин фиксировались сроки на 22, 24, 30 и 32 неделях беременности (медиана 22 недели). На ранних сроках (4–12 недель) находилось около 16 % женщин. Редко встречались беременные со сроками более 36 недель. Несколько иная картина наблюдалась в группе сравнения. Преобладающими сроками были 28–32 недели, а также 18 и 22 недели (медиана 27 недель). На ранних сроках находились только около 13 % женщин.

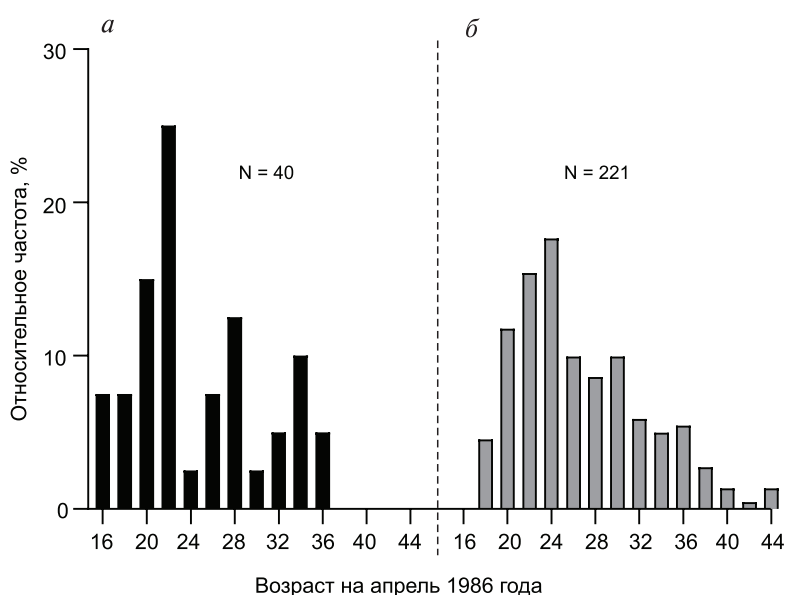


Рисунок 3 — Распределение по возрасту беременных женщин контрольной (а) и основной группы (б)

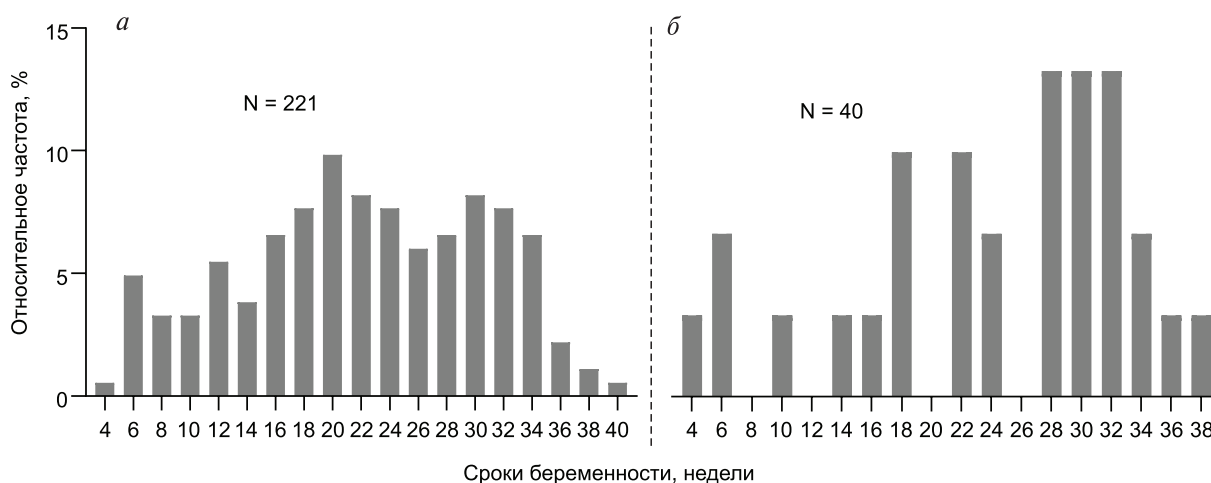


Рисунок 4 — Сроки беременности на апрель 1986 г. женщин основной группы (а) и женщин контрольной группы на апрель 1987 г. (б)

Распределение поглощенных доз на щитовидную железу беременных женщин, находившихся на разных сроках беременности, показано на рисунке 5. Хорошо видно, что дозы по своему значению распределялись довольно равномерно, в диапазоне 50–90 мГр. Доминирующей была поглощенная доза 70 мГр. Однако последняя фиксировалась главным образом среди женщин, которые находились во 2 триместре беременности (51 %) и несколько меньше в 3 и 1 триместрах беременности (46 и 37 % женщин соответственно).

Наибольший интерес при изучении радиационных последствий представляет анализ заболеваемости населения. На рисунке 6 представлены данные первичной кумулятивной заболеваемости двух исследуемых групп по всем основным классам болезней, представленных в МКБ-10. Обнаруживается отчетливая разница в заболеваемости контрольной и основной группы. Она начинает проявляться спустя 14 лет после аварии и увеличивается на протяжении всего остального промежутка времени. Другими словами, женщины, у которых беременность наступила спустя примерно год после аварии на ЧАЭС и которые не подвергались воздействию радиоактивного йода, характеризовались более высокими показателями первичной заболеваемости, чем женщины, которые вошли в основную группу исследуемых. На первый взгляд, это довольно парадоксальные данные, которые требуют объяснений.

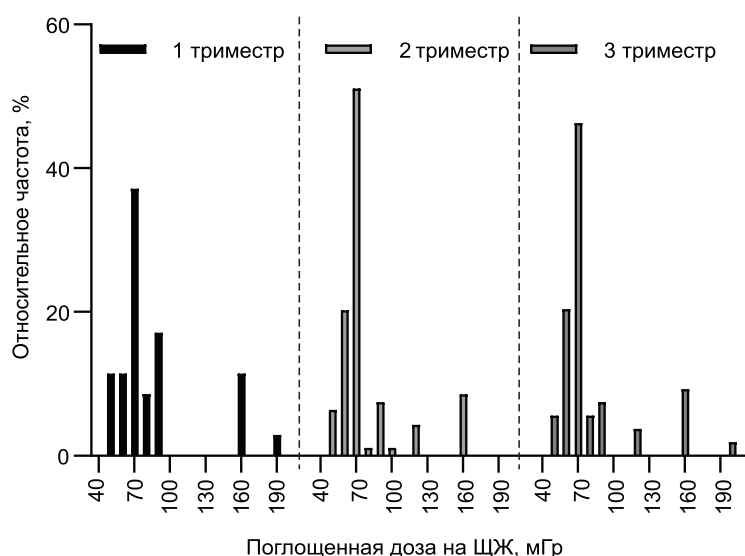


Рисунок 5 — Распределение поглощенных доз на ЩЖ беременных женщин, находившихся на разных сроках беременности на момент аварии на ЧАЭС

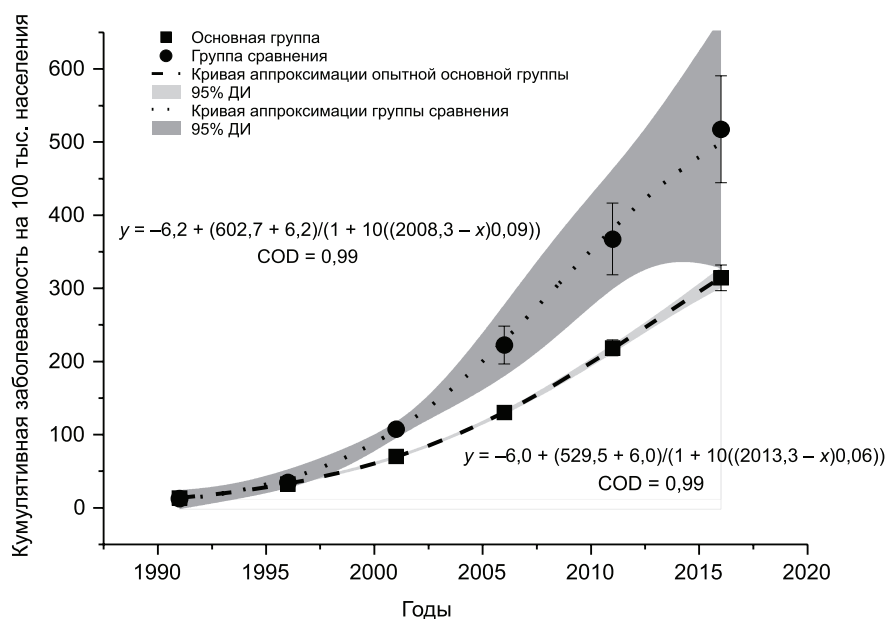


Рисунок 6 — Кумулятивная первичная заболеваемость по всем классам болезней в основной и контрольной группах за 1991–2016 гг. (На рисунке представлены данные первичной заболеваемости, рассчитанные на 100 тыс. населения с ошибками показателя.)

Этот факт подтверждается и при рассмотрении основных классов болезней в основной и контрольной группах (рисунок 7). Почти по всем представленным классам можно видеть у женщин группы сравнения более высокий уровень заболеваемости. Следует напомнить, что в эту группу вошли женщины, беременность у которых наступила спустя продолжительный промежуток времени после аварии на ЧАЭС, и, следовательно, они не подвергались воздействию радиоактивного йода. Фактор воздействия эффективной дозы можно исключить, так как внешнее и внутреннее облучение формировалось одинаково как на представительниц основной, так и контрольной группы.

Тем не менее, необходимо было определить, имеют ли значение поглощенные дозы, сформированные на ЩЖ беременных женщин в их заболеваемости в разные сроки после аварии. С этой целью весь диапазон поглощенных доз на ЩЖ разделили на два поддиапазона: меньших (<70 мГр) и больших по значению доз (>70 мГр). Такое деление было чисто условным. На основании этого была рассчитана кумулятивная заболеваемость женщин из основной группы (рисунок 8).

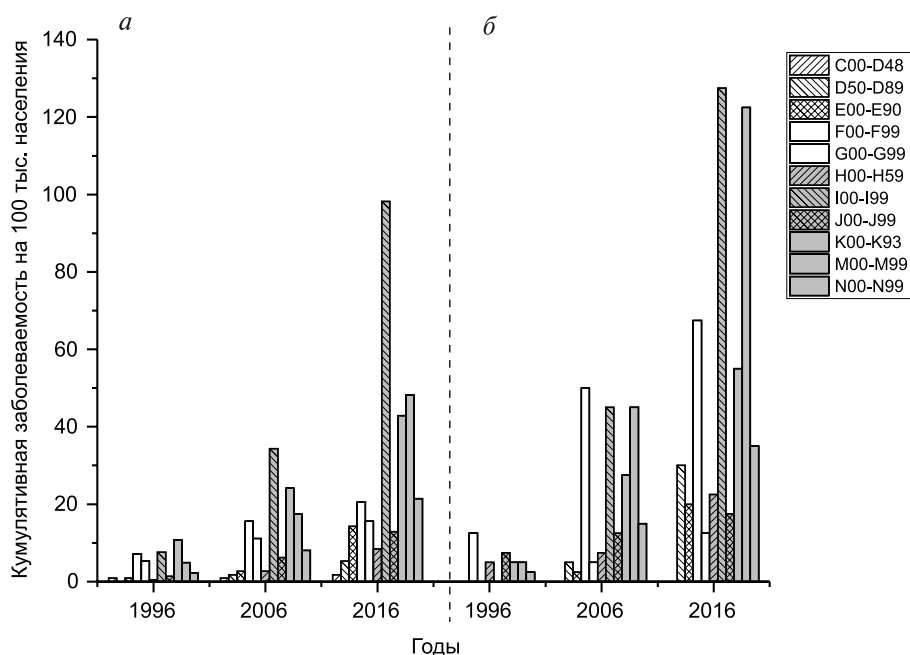


Рисунок 7 — Кумулятивная заболеваемость по основным классам болезней МКБ-10 основной (а) и контрольной группы женщин (б)

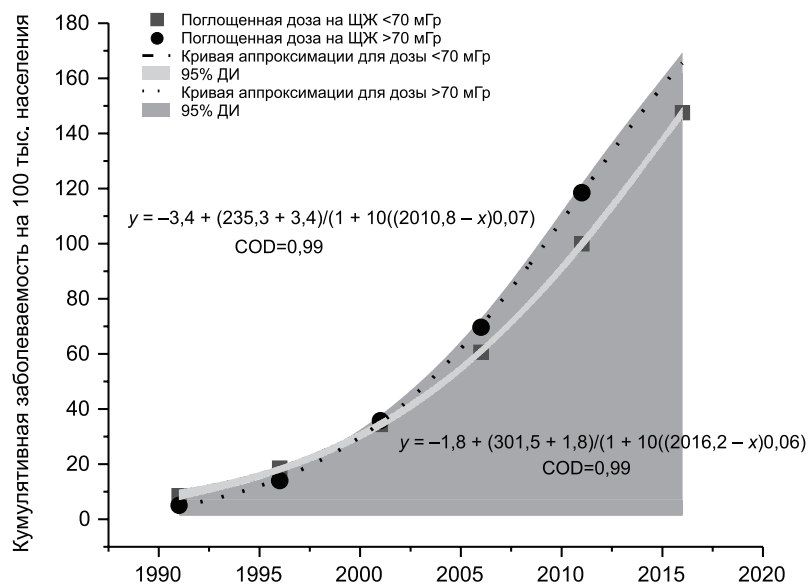


Рисунок 8 — Кумулятивная заболеваемость женщин с разными по величине поглощенными дозами на ЩЖ

Как видно из рисунка 8, с большими дозами на щитовидную железу связана более высокая первичная заболеваемость по всем классам болезней. При этом в первые 14–15 лет заболеваемость при малых и больших дозах почти не отличается друг от друга, а затем начинает прогрессивно увеличиваться.

Самый большой интерес вызывают данные о значительно выраженной заболеваемости женщин, которые в период беременности не получили облучения на ЩЖ за счет инкорпорации радиоактивного йода, т. е. тех, которые забеременели после аварии на ЧАЭС. Здесь необходимо выделить общие для выборок характеристики с тем, чтобы сконцентрировать внимание на отличительных факторах,

которые могут быть ответственны за наблюдаемые эффекты. Женщины из двух выборок проживали на одной территории, их социальный статус был одинаковым, их возраст почти не отличался. Представительницы первой и второй групп в определенный момент времени были беременны. И наконец, женщины основной и контрольной групп продолжали в течение 30 лет проживать на загрязненной радионуклидами территории. Главной же отличительной особенностью являлось радиационное воздействие на женщин основной группы за счет инкорпорации ими радиоактивного йода в апреле-мае 1986 года. Последствиями этого могут быть фиксированные молекулярно-генетические дефекты тиреоцитов, ведущие к нарушению гормонального баланса, изменению метаболизма в органах и тканях, которые являются мишенями для гормонов щитовидной железы и появлению соответствующей патологии [6, 7].

Однако другой причиной наблюдаемых явлений может быть психоэмоциональный стресс. В своем предыдущем исследовании мы сравнивали показатели психоэмоционального стресса у беременных женщин, которые в апреле-мае 1986 г. получили радиационное воздействие от радиоактивного йода с женщинами, у которых беременность была зафиксирована позже [8]. В работе оценивали корреляционные характеристики и скрытые факторы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) с показателями психологического дистресса. Исследование было основано на общераспространенных опросниках PCL-S и К-6 [9, 10]. В результате проведенного анализа было установлено, что когорта женщин контрольной группы, которые не подвергались воздействию радиоактивного йода во время беременности, характеризовалась наличием выраженных признаков (нарушение сна, тревожная настроенность), а также присутствием непосредственной и выраженной связи между большинством факторов ПТСР с психологическим дистрессом.

Известно, что симптомы ПТСР связаны как с физическим, так и с психическим статусом любого индивидуума, и, следовательно, могут увеличивать риск возникновения в последующем различной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта и т. д.) [11]. Это может объяснять повышенный уровень заболеваемости у женщин в группе сравнения в последующий период. Данный вывод может подтверждаться данными, представленными на рисунке 6. Разница в заболеваемости начинает проявляться не сразу, а спустя 10–12 лет и в дальнейшем становится более выраженной.

Тем не менее, имеются доказательства дозозависимого характера заболеваемости среди женщин, которые во время беременности были облучены радиоактивным йодом. При этом, как следует из рисунка 8, большие по значению поглощенные дозы на ЩЖ вызывали в последующем более значительный рост общесоматической заболеваемости. Однако здесь необходим более тщательный и конкретный анализ для каждого из видов патологии.

Анализ доз на щитовидную железу женщин показал, что диапазон их довольно широк — от 0,05 до 0,25 Гр. Эти данные совпадают с результатами дозиметрических исследований по оценке доз в когортах Беларуси и Украины [5]. С нашей точки зрения, подобное радиационное воздействие может быть связано с индивидуальными особенностями женщин, их образом жизни, пищевым рационом и др. Дело в том, что одним из основных путей поступления I-131 в организм является ингаляционное поступление. И доза, полученная за счет ингаляции, будет зависеть от времени, проведенного на открытой местности. А так как у жителей Столинского района имеются приусадебные участки, особенно в сельской местности, величина поглощенной дозы будет зависеть от времени работы на участке. Безусловно, что определенное значение может играть пищевой рацион, в плане потребления молочных продуктов и особенно цельного молока, которое является проводником радиоактивного йода в организм.

Имеются небольшие отличия в выбранных группах женщин в сроках беременности, хотя поглощенная доза на щитовидную железу, сформированная в различных триместрах беременности, почти не отличается и, следовательно, выбранные группы женщин являются сопоставимыми по основным параметрам, которые могут быть связаны с радиационными последствиями.

Заключение. Таким образом, облучение радиоактивным йодом во время беременности с его инкорпорацией в ЩЖ может быть связано с последующим ростом общесоматической патологии у женщин. При этом имеет место рост заболеваемости среди необлученных женщин, что обусловлено воздействием не радиационных, а психологических факторов в постчернобыльский период (обилие негативной информации в средствах массовой информации), что сопровождается тревогой за свое здоровье, здоровье членов семьи и детей, формированием ПТСР и созданием условий для развития у них из-за этого патологии.

Литература

1. Heart Disease Mortality in the Life Span Study, 1950–2008 / I. Takahashi [et al.] // *Radiation Research*. — 2017. — № 187. — P. 319–332.
2. Прилуцкий, А. С. Физиологические изменения функции щитовидной железы во время беременности / А. С. Прилуцкий, С. Ю. Глушич // *Международный эндокринологический журнал*. — 2016. — № 5(69). — С. 140–146.
3. Iodine and thyroid gland with or without nuclear catastrophe / Dilas L. Todorović [et al.] // *Med. Pregl.* — 2012. — Vol. 65(11–12). — P. 489–95.
4. Chernobyl accident: reconstruction of thyroid dose for inhabitants of the Republic of Belarus / Y. Gavrilin [et al.] // *Health. Phys.* — 1999. — Vol. 2(76). — P. 105–119.
5. Drozdovitch V. Radiation Exposure to the Thyroid After the Chernobyl Accident / V. Drozdovitch // *Front. Endocrinol (Lausanne)*. — 2021. — № 5(11). — P. 1–9.
6. Воробцова, И. Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома / И. Е. Воробцова // *Радиационная биология. Радиоэкология*. — 2006. — № 4(46). — P. 441–446.
7. Transcriptional response to ¹³¹I exposure of rat thyroid gland / N. Rudqvist [et al.] // *PLoS ONE*. — 2017. — February, 21. — P. 1–19.
8. Характер психоэмоциональных расстройств у женщин, облученных во время аварии на ЧАЭС / Д. А. Одинцова-Стожарова [и др.] // *Медицинский журнал*. — 2021. — № 3 (в печати).
9. Stozharov, A. N. Psychometric analysis of questionnaire data on the severity of post-traumatic stress in women exposed during pregnancy as a result of the Chernobyl accident / A. N. Stozharov, N. Hayashida, J. Takahashi // *Collection of materials of the Republican scientific-practical conference with international participation «Health and the Environment»*. — 2017. — № 1. — P. 96–99.
10. Breslau, N. Outcomes of posttraumatic stress disorder / N/ Breslau // *J. of Clinical Psychiatry*. — 2001. — Vol. 62(17). — P. 55–58.
11. Психоэмоциональный статус жителей Беларуси, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС / А. Н. Стожаров [и др.] // *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. Н. П. Жуковой*. — Минск: РНМБ. — 2018. — Вып. 28. — С. 59–63.

Characteristics of a cohort of women exposed during pregnancy as a result of the Chernobyl accident

Stojarov A. N., Odinzova-Stojarova D. A., Khrustalev V. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The paper analyzes the radiation exposure due to the effect of radioactive iodine on the thyroid gland (TG), doses due to living in a contaminated area for 30 years after the Chernobyl accident and morbidity by the main classes of diseases among women in the Stolín district of the Brest region, who during the accident were irradiated and were at different stages of pregnancy (main group). As a control group, a sample of women from the same area was taken, in whom pregnancy was recorded later, after the decay of I-131. It was found that in women of the main group, absorbed doses on the TG were formed, in the range of 60–70 mGy, although approximately every tenth of women had doses greater than 0,1 Gy. The total effective doses due to external and internal irradiation were in the range of 3–19 mSv. The age of women in the study and in the group was approximately the same. The median of gestational age in the comparison group slightly differed from the median of the main group. Absorbed thyroid doses in different trimesters of pregnancy did not differ, with the dominant value being 70 mGy. The cumulative morbidity for all classes of diseases MBK-10 depended on the dose on the TG of women and was higher in the control group than in the main group. According to our earlier work, post-traumatic stress disorder (PTSD) in women of the comparison group was characterized by the severity of psychological symptoms in the post-Chernobyl period (sleep disturbance, anxious alertness), as well as the presence of a direct and pronounced relationship between most of the factors of PTSD with psychological distress. This may be due to the abundance of negative information in the media, the Internet, etc. in the early



post-Chernobyl period, which was accompanied by anxiety about one's health, the health of family members, children and the creation of conditions for the development of general somatic pathology due to this.

Keywords: accident at the Chernobyl nuclear power plant, radioactive iodine, pregnancy, thyroid gland, somatic morbidity.

Поступила 25.06.2021

УДК 616. 853.82 (31-07)

Электрофизиологические аспекты центральной слуховой обработки информации при эпилепсии

Лихачев С. А., Рыбакова В. Д.

Государственное учреждение

*«Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В работе представлены результаты электрофизиологических исследований слуховой обработки информации на разных уровнях слухового анализатора у пациентов с эпилепсией. На основании оценки коротколатентных, среднелатентных и длиннолатентных вызванных акустических потенциалов установлены изменения центральной слуховой обработки информации при эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, акустические вызванные потенциалы, центральное слуховое расстройство.

Введение. Эпилепсия — заболевание головного мозга, характеризующееся повторными эпилептическими приступами, возникающими в результате патологической избыточной или синхронной нейрональной активности. Концептуальное определение эпилепсии предполагает характеристику не только стойкой предрасположенности к эпилептическим приступам, но и нейробиологическим, когнитивным и социальным последствиям этого заболевания [1]. Более 50 млн человек во всем мире страдают эпилепсией, что делает его одним из самых распространенных неврологических заболеваний. Ежегодно диагностируется более 5 млн новых случаев. Дальнейший ожидаемый рост связан с увеличением продолжительности жизни, доли пациентов, перенесших травмы, инфекции, инсульт [2].

Современные исследования изменили взгляд на патофизиологические механизмы и показали, что эпилепсия является сетевым заболеванием, а не симптомом локальных аномалий головного мозга. Согласно сетевой концепции припадки могут возникать в неокортикальных, таламокортикальных, лимбических, стволовых сетях. Вопросы происхождения сетей трансформация физиологических сетей в эпилептические или появление новых эпилептических сетей, являются предметом дискуссий. Межприступная эпилептиформная активность, зарегистрированная на скальповой электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с эпилепсией, может представлять лишь небольшую часть более широких событий, которые затрагивают распространенные области мозга, несмотря на их региональные проявления [3].

Центральными слуховыми расстройствами называют нарушения, которые обусловлены патологией различных структур слухового анализатора, локализованных в головном мозге, включая ствол (продолговатый мозг с расположенными в нем улитковыми ядрами; мост с ядрами верхней оливы; средний мозг с ядрами боковой петли и ядрами нижних холмиков четверохолмия); промежуточный мозг (таламус, включающий медиальное коленчатое тело; слуховая лучистость); конечный мозг (мозолистое тело и кора височной доли больших полушарий). Центральные отделы слухового анализатора ответственны за такие функции, как локализация звукового стимула, распознавание и интеграция звуковой информации, восприятие звука на фоне помехи, восприятие искаженного акустического сигнала [4].



Акустические вызванные потенциалы являются отражением электрических изменений в периферических и центральных слуховых путях, возникающих в результате акустической стимуляции, и позволяют оценить функциональное состояние структур головного мозга, принимающих участие в слуховой обработке информации.

Цель работы — оценка состояния слухового пути у пациентов с эпилепсией с применением мультимодального исследования акустических вызванных потенциалов.

Материалы и методы. Обследованы 37 пациентов с эпилепсией и 22 здоровых испытуемых. Медиана возраста составила 25 (22; 29), в контрольной группе — 24 (21; 26). Симптоматическая форма заболевания установлена в 12 (32,4 %), неуточненная — в 25 (67,6 %) наблюдениях. При визуальном анализе ЭЭГ патологические формы активности выявлены у 29 (78,4 %) пациентов. Региональная эпилептиформная активность — у 20 (54,1 %) человек: 15 (40,5 %) — в левом, 5 (13,5 %) — в правом полушарии. Региональная медленноволновая активность зарегистрирована в 8 (24 %) случаях: 6 (21,6 %) — в левом, 2 (5,4 %) — в правом полушарии. Генерализованная медленноволновая активность установлена у 6 (16,2 %), генерализованная эпилептиформная — у 3 (8,1 %) человек. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурные изменения выявлены у 18 (48,6 %) пациентов, среди них, у 12 (32,4 %) — явились причиной эпилепсии: 7 (18,9 %) — в правом, 5 (13,5 %) — в левом полушарии. Локализация структурных изменений в височной доле установлена в 10 (27 %) случаях, при этом в 7 (18,9 %) — в левом и в 3 (8,1 %) — в правом полушарии головного мозга. Жалобы на снижение слуха испытуемые не предъявляли.

Выполнялась оценка электрических реакций слуховых путей, которые возникают в диапазоне от 10 до 15 (коротколатентные), от 10 до 80 (среднелатентные) и через 250–300 (длиннолатентные) миллисекунд от начала акустического стимула. Исследование проводилось с использованием нейрофизиологической системы Nicolet «Viking Select». Порог слышимости у пациентов с эпилепсией и в контрольной группе находился в пределах 15–25 децибел. Анализируемые показатели волны: латентность, которая соответствует скорости передачи в нейробиологической системе, выражается в миллисекундах, и амплитуда как результат корковой активации слуховых областей, реагирующих на стимул, в микровольтах.

Результаты и их обсуждение. Проведена оценка амплитудно-временных параметров коротколатентных акустических стволовых вызванных потенциалов (таблица 1). Анализировались основные пики (I, III, V) и межпиковые интервалы (I–III; III–V, I–V). Волна I отражает функцию слухового нерва, III — структур понтомедуллярного региона, V — верхней части моста и нижней среднего мозга.

Таблица 1 — Параметры коротколатентных акустических стволовых вызванных потенциалов, Me (25%; 75%)

Параметр	Группа пациентов с эпилепсией	Контрольная группа	Различия
Слева			
Латентность I	1,36 (1,28; 1,52)	1,4 (1,32; 1,48)	$p > 0,05$
Латентность III	3,8 (3,6; 3,82)	3,8 (3,32; 3,55)	$p = 0,01$
Латентность V	5,5 (5,26; 5,82)	5,36 (5,34; 5,66)	$p > 0,05$
Амплитуда I	0,17 (0,11; 0,33)	0,21 (0,1; 0,32)	$p > 0,05$
Амплитуда V	0,38 (0,36; 0,58)	0,46 (0,25; 0,58)	$p > 0,05$
Латентность I–III	2,4 (2,08; 2,52)	2,02 (1,88; 2,52)	$p = 0,027$
Латентность III–V	1,96 (1,48; 2,14)	2,0 (1,86; 2,08)	$p > 0,05$
Латентность I–V	4,22 (3,94; 4,46)	4,02 (3,88; 4,24)	$p > 0,05$
Амплитуды I/V	2,08 (1,39; 3,15)	2,0 (1,21; 2,98)	$p > 0,05$
Справа			
Латентность I	1,46 (1,36; 1,61)	1,44 (1,34; 1,52)	$p > 0,05$
Латентность III	3,67 (3,56; 3,86)	3,6 (3,52; 3,62)	$p > 0,05$
Латентность V	5,74 (5,42; 5,84)	5,5 (5,3; 5,74)	$p > 0,05$
Амплитуда I	0,18 (0,10; 0,26)	0,22 (0,19; 0,36)	$p > 0,05$
Амплитуда V	0,41 (0,35; 0,46)	0,45 (0,4; 0,52)	$p > 0,05$



Окончание табл. 1

Параметр	Группа пациентов с эпилепсией	Контрольная группа	Различия
Латентность I–III	2,10 (2,06; 2,38)	2,1 (2,06; 2,20)	$p > 0,05$
Латентность III–V	1,98 (1,568 2,18)	2,0 (1,7; 2,06)	$p > 0,05$
Латентность I–V	4,2 (4,04; 4,4)	4,08 (3,84; 4,28)	$p > 0,05$
Амплитуды I/V	2,04 (1,18; 3,45)	1,92 (0,99; 2,50)	$p > 0,05$

Сравнительный анализ показателей коротколатентных стволовых вызванных потенциалов в группе пациентов с эпилепсией по сравнению с контрольной группой выявил различия в длительности латентного периода пика III и интервала I–III слева ($p = 0,01$, $p = 0,027$). У пациентов с эпилепсией без структурных изменений на МРТ по сравнению с контрольной группой установлены различия по показателю латентности пика III и интервала I–III слева ($p = 0,0001$). В зависимости от полушарной локализации патологической активности на ЭЭГ изменений показателей не установлено ($p > 0,05$). Различия наблюдались при выявлении генерализованной билатеральной активности на ЭЭГ у пациентов с эпилепсией в сравнении с контрольной группой по показателю латентности пика III и интервалов I–III, III–V при стимуляции слева ($p = 0,001$, $p = 0,001$, $p = 0,03$).

Проведена оценка показателей латентности (Na, Pa, Nb, Pb) и амплитуды (NaPa, NbPb) средне-латентных акустических стволовых вызванных потенциалов у пациентов с эпилепсией и в группе контроля (таблица 2).

Таблица 2 — Параметры среднелатентных акустических стволовых вызванных потенциалов, Me (25%; 75%)

Параметр	Группа пациентов с эпилепсией	Контрольная группа	Различия
Стимуляция слева			
Ипсилатеральное полушарие:			
Na	16,95 (14,4; 18,4)	14,7 (12,75; 17,25)	$p = 0,05$
Pa	23,8 (22; 26,9)	22,5 (21,25; 23,95)	$p > 0,05$
Nb	34,55 (32,8; 37,9)	32,5 (30,8; 35,25)	$p > 0,05$
Pb	47,1 (42,7; 50,3)	43,8 (41,35; 49,7)	$p > 0,05$
NaPa	1,67 (0,6; 2,18)	1,27 (0,69; 2,36)	$p > 0,05$
NbPb	1,43 (0,87; 1,8)	1,0 (0,68; 1,69)	$p > 0,05$
Контрлатеральное полушарие:			
Na	17,15 (15,0; 18,5)	13,7 (12,05; 17,05)	$p = 0,022$
Pa	24,4 (22,4; 27,1)	22,7 (20,95; 24,3)	$p = 0,026$
Nb	37,55 (32,9; 39,9)	32,9 (30,6; 34,75)	$p = 0,022$
Pb	46,9 (43,4; 51,1)	44,55 (42,15; 48,65)	$p > 0,05$
NaPa	1,65 (0,87; 2,7)	1,1 (0,56; 2,2)	$p > 0,05$
NbPb	1,35 (1,03; 1,83)	0,88 (0,56; 1,605)	$p > 0,05$
Стимуляция справа			
Ипсилатеральное полушарие:			
Na	16,25 (13,6; 18,9)	12,85 (11,7; 16,7)	$p = 0,004$
Pa	24,35 (20,7; 27,2)	21,55 (19,9; 23,8)	$p = 0,04$
Nb	35,15 (31,7; 39,3)	31,95 (29,35; 33,65)	$p > 0,05$
Pb	45,95 (42,4; 49,3)	44,2 (40,3; 47,3)	$p > 0,05$
NaPa	0,88 (0,39; 1,88)	0,92 (0,55; 1,37)	$p > 0,05$
NbPb	1,13 (0,75; 1,77)	1,02 (0,66; 1,48)	$p > 0,05$
Контрлатеральное полушарие:			
Na	17,0 (14,5; 19,3)	13,35 (11,95; 16,8)	$p = 0,005$
Pa	24,25 (22,1; 27,7)	22,3 (19,9; 24,1)	$p = 0,03$
Nb	36,35 (31,5; 41,2)	32,7 (30,3; 34,9)	$p = 0,037$
Pb	47,15 (44,5; 50,6)	44,6 (41,1; 48,05)	$p > 0,05$
NaPa	1,66 (0,87; 2,54)	1,085 (0,62; 2,25)	$p > 0,05$
NbPb	1,31 (0,74; 1,97)	1,39 (0,81; 1,84)	$p > 0,05$



В группе пациентов с эпилепсией показатели Na, Pa и Nb в контрлатеральном полушарии как при стимуляции слева, так и справа были выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). При стимуляции справа в ипсилатеральном полушарии выявлены различия по показателям Na и Pa ($p < 0,05$).

При анализе длиннолатентных акустических вызванных потенциалов у пациентов с эпилепсией по сравнению с контрольной группой выявлены отличия по латентности пика P3: более высокие значения были характерны для пациентов с эпилепсией (345,0 (325,0; 387,0) и 305,5 (289,0; 326,0), $p = 0,0009$), таблица 3.

Таблица 3 — Параметры длиннолатентных акустических стволовых вызванных потенциалов, Me (25%; 75%)

Параметр	Группа пациентов с эпилепсией	Контрольная группа
Частый стимул		
Латентность N1	97,0 (90; 106,0)	91 (89,0; 101,0)
Латентность P2	176,0 (160,0; 188,0)	169,0 (160,0; 185,0)
Амплитуда N1–P2	8,5 (6,8; 10,5)	8,95 (7,52; 12,2)
Редкий стимул		
Латентность N1	102,0 (88,0; 108,0)	100,0 (91,0; 108,0)
Латентность P2	161,0 (154,0; 179,0)	159,0 (150,0; 171,0)
Латентность N2	230,0 (220,0; 256,0)	212,0 (196,5; 253,0)
Амплитуда N1–P2	7,36 (5,97; 11,6)	7,57 (5,62; 10,9)
Латентность P3	345,0 (325,0; 387,0)	305,5 (289,0; 326,0)
Амплитуда P3	7,12 (3,73; 15,8)	9,09 (6,38; 11,9)

Важность оценки слуховых структур с применением электрофизиологических тестов различной модальности обусловлена необходимостью определить потенциальный вклад периферической слуховой обработки информации и/или нарушения восходящего слухового пути. Коротколатентные акустические стволовые вызванные потенциалы — электрические реакции слуховых путей, которые возникают в пределах 10–15 миллисекунд от начала акустического стимула. Этот общий термин охватывает две категории событий «электрокохлеограмма» и «слуховые вызванные потенциалы ствола мозга». Большинство его компонентов возникают из нескольких источников, включают реакции слухового нерва, ствола мозга [5].

Среднелатентные акустические стволовые вызванные потенциалы возникают в диапазоне от 10 до 80 миллисекунд. Наиболее надежными параметрами среднелатентных акустических стволовых вызванных потенциалов являются Na и Pa. Pb (также называемый P1) считается первым отклонением длиннолатентных вызванных слуховых потенциалов. Нейронными генераторами этого потенциала являются первичная слуховая кора, ассоциативная кора, таламические проекции и таламус. В первичной коре происходит обработка поступающих акустических сигналов как вербальных, так и невербальных. Результаты электрофизиологических исследований указывают, что Na возникает в таламусе. Исследования с использованием имплантируемых электродов у пациентов с эпилепсией показали, что волна Pa генерируется в первичной слуховой коре [6]. Кортикальное происхождение волны Pa дополнительно подтверждается исследованиями, показывающими, что двусторонние поражения височных долей изменяют компонент Pa. С учетом международных рекомендаций электрофизиологическая оценка среднелатентных акустических стволовых вызванных потенциалов для диагностики и лечения центрального расстройства обработки слуховой информации является общепринятой [7].

Длиннолатентный акустический стволовой вызванный потенциал (волна P300) является ответом, который возникает через 250–300 миллисекунд после начала стимула. Основными структурами, ответственными за генерацию волны, являются гиппокамп, лобная и теменная область. При проведении исследования используются два разных стимула — частый и редкий. Обычно 1000 Гц является частым, а 2000 Гц — редким стимулом. Пациенту предлагается подсчитать количество раз, когда он слышит более высокочастотный тон или редкий раздражитель. Уменьшение амплитуды и увеличение латентного периода указывают на изменения когнитивных функций. P300 является чувствительным электрофизиологическим тестом, который, как считается, отражает скорость обработки слуховой информации.

Центральная обработка слуховой информации поддерживается когнитивной, языковой системами, делаая маловероятным чистую слуховую обработку. Даже при нормальном восприятии простых



звуков пациентам с нарушением центральной слуховой обработки трудно распознавать более сложную звуковую информацию, возникают трудности в обучении, коммуникации, что влияет на качество жизни и социальные функции. В настоящее время не существует единых стандартов диагностики, хотя предложено немало методов, позволяющих с той или иной степенью достоверности определить уровень поражения слухового анализатора. Клиническая картина центрального расстройства слуховой обработки может быть сходна с поведенческими особенностями, речевыми нарушениями, дислексией, синдромом дефицита внимания и др. Поэтому уточнение нарушений возможно при комплексном подходе с привлечением различных специалистов, включая аудиологов, неврологов, психологов, логопедов.

Заключение. У пациентов с эпилепсией при отсутствии кохлеарных нарушений выявлены признаки изменения центральной слуховой обработки информации, которые проявлялись заинтересованностью слуховых стволовых структур на медуллопонтинном уровне, вовлечением таламокортикального слухового пути и изменениями в слуховой области головного мозга, включая височную долю.

Применение мультимодальных акустических вызванных потенциалов позволяет оценить вклад различных областей головного мозга в эпилептический процесс. Своевременное выявление изменений центральной слуховой обработки информации может явиться основой для разработки рациональной тактики ведения данной категории пациентов.

Литература

1. Fisher, R. S. A practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fisher // *Epilepsia*. — 2014. — № 55 (4). — P. 475–482.
2. Organization WH. Epilepsy: a public health imperative. — 2019.
3. Controversies on the network theory of epilepsy: Debates held during the ICTALS 2019 conference / H. P. Zaveri [et al.] // *Seizure*. — 2020. — № 78. — P. 78–85.
4. Бобошко, М. Ю. Центральные слуховые расстройства (обзор литературы) / М. Ю. Бобошко, Е. В. Жилинская, М. А. Салахбеков // *Российская оториноларингология*. — 2014. — № 5 (72). — С. 87–92.
5. Guideline 9C: Guidelines on Short-Latency Auditory Evoked Potentials // *American J. of Electroneurodiagnostic Technology*. — 2006. — № 46 (3). — P. 275–286.
6. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components / C. Liégeois-Chauvel [et al.] // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Evoked Potentials Section*. — 1994. — № 92 (3). — P. 204–214.
7. Bellis, T. J. Central auditory processing disorders in children and adults / T. J. Bellis, J. D. Bellis // *Handbook of Clinical Neurology. The Human Auditory System*. G. G. Celesia and G. Hickok, Editors 2015 Elsevier B. V. — 2015. — Vol. 129. — P. 537–556.

Electrophysiological aspects of central auditory information processing in epilepsy

Likhachev S. A., Rybakova V. D.

*State Institution «Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery»,
Minsk, Republic of Belarus*

The paper presents the results of electrophysiological studies of auditory information processing at different levels of the auditory pathway in patients with epilepsy. Based on the assessment of short-latency, medium-latency and long-latency auditory evoked potentials, changes in the central auditory processing of information in epilepsy were established.

Keywords: epilepsy, auditory evoked potentials, central auditory disorder.

Поступила 11.06.2021





**Фундаментальная
наука — медицине**

**Fundamental
science — for medicine**

УДК [617.713-007.17-002.2+617.7-007.681]-018.2:575.117.2

Анализ экспрессии люмикана, окклюдина, фактора роста соединительной ткани, белка плотных контактов при хронических дистрофических заболеваниях роговицы на фоне глаукомы

Семак Г. Р.¹, Захарова В. А.¹, Жерко И. Ю.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В исследовании была поставлена цель установить характер экспрессии люмикана, окклюдина, фактора роста соединительной ткани, белка плотных контактов в эксплантах роговиц пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы на фоне глаукомы.

В проспективное исследование были включены пациенты с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы: кератопатиями в исходе кератитов, врожденной и приобретенной эндотелиально-эпителиальной дистрофией, ожоговой болезнью, болезнью трансплантата с глаукомой и нормальным внутриглазным давлением. Всем включенным в исследование по показаниям выполнялась кератопластика. Выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием первичных моноклональных антител к люмикану, фактору роста соединительной ткани, окклюдину, белку плотных контактов 1.

По сравнению с дистрофией на фоне нормального внутриглазного давления, при ХДЗР на фоне глаукомы наблюдалось достоверное снижение позитивности экспрессии окклюдина (88,0 [73,0; 93,0], 75,5 [67,5; 82,0], соответственно, $p = 0,019$) и индекса интенсивности экспрессии белка плотных контактов в эпителии (80,7 [78,2; 82,69], 111,87 [78,22; 139,63], соответственно, $p = 0,015$).

Неблагоприятное влияние повышенного внутриглазного давления на течение хронических дистрофических заболеваний роговицы, вероятно, в большей мере связано с ассоциированным применением гипотензивных препаратов, что приводит к повреждению эпителия роговицы и выражается в изменении экспрессии окклюдина.

Ключевые слова: дистрофия роговицы, кератопластика, иммуногистохимия, окклюдин, глаукома.

Введение. Хронические дистрофические заболевания роговицы (ХДЗР) — группа дистрофических заболеваний различной этиологии, сопровождающихся снижением прозрачности роговицы и нарушением гомеостаза в тканях глазной поверхности. Такие процессы часто приводят к кератопластике из-за критического снижения зрения. Однако и в случае пересадки роговицы удовлетворительного результата удается достичь не всегда.

Одним из важных неблагоприятных факторов выживаемости трансплантата является повышенное внутриглазное давление. Во-первых, гипертензия приводит к необходимости применять гипотензивные препараты, в том числе содержащие консерванты. Во-вторых, изменение внутриглазного давления изменяет биомеханические свойства роговицы, способствуя развитию стромального и эпителиального отека [1].

Также ранее в клиническом исследовании нами было показано более тяжелое течение ХДЗР на фоне глаукомы [2]. Кроме того, было выявлено увеличение экспрессии MMP9 и TGFβ1 в эпителии и строме роговицы при ХДЗР на фоне глаукомы. Это свидетельствует о более активных процессах воспаления и фиброобразования в тканях роговицы при наличии повышенного внутриглазного давления.



Изменение биомеханических свойств роговицы на фоне офтальмогипертензии может способствовать активации процесса образования соединительной ткани, а длительные инстилляции гипотензивных препаратов потенциально неблагоприятно влияют на роговичный эпителий. Люмикан и фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) — важные компоненты процесса воспаления, регенерации и образования соединительной ткани [3], а окклюдин и белок плотных контактов (TJP1) являются структурными компонентами межклеточных соединений в эпителии [4].

Цель работы — установление характера экспрессии люмикана, окклюдина, фактора роста соединительной ткани, белка плотных контактов в эксплантах роговиц пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы на фоне глаукомы.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе кафедр офтальмологии и патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет».

В проспективное исследование были включены пациенты с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы (ХДЗР): кератопатиями в исходе кератитов, врожденной и приобретенной эндотелиально-эпителиальной дистрофией, ожоговой болезнью, болезнью трансплантата с глаукомой и нормальным внутриглазным давлением, обратившиеся в 2017–2019 гг. для обследования и последующего лечения в УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова».

Клинико-лабораторное обследование включало: визометрию, биомикроскопию, тонометрию, тест Ширмера I, LIPCOF-тест, определение времени разрыва слезной пленки, оптическую когерентную томографию переднего отрезка глазного яблока. Всем включенным в исследование пациентам была выполнена сквозная кератопластика по показаниям. В качестве контроля использовались экспланты роговиц нормального строения (таблица 1)

Таблица 1 — Структура материала для анализа морфологических и иммуногистохимических признаков

Вид дистрофии	Глаукома + <i>n</i> случаев (<i>n</i> полей зрения)	Глаукома – <i>n</i> случаев (<i>n</i> полей зрения)
В исходе кератита	2 (12)	16 (96)
ЭЭД приобретенная	4 (24)	7 (42)
ЭЭД врожденная	–	7 (42)
Ожоговая болезнь	–	3 (18)
Болезнь трансплантата	5 (30)	7 (42)
Всего	11 (66)	40 (240)

Проводилось гистологическое исследование удаленных дисков роговицы с окрашиванием срезов гематоксилином и эозином. С целью анализа характера экспрессии эпителиальных и стромальных маркеров выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием первичных моноклональных антител к люмикану, фактору роста соединительной ткани, окклюдину, белку плотных контактов 1. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO», в качестве хромогена — диаминобензидин (ДАБ). Позитивный контроль — ткани и органы, рекомендованные производителем, негативный — исключение первичного антитела.

Для морфометрического анализа выполняли сканирование препаратов с применением цифрового слайд-сканера MotiEasyScan с последующим программным анализом экспрессии маркера в материале ткани роговицы с использованием AperioImageScore v12.4.0.5043. Рассчитывались следующие параметры: позитивность экспрессии (ПЭ) (отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей × 100 %), индекс интенсивности экспрессии в иммунопозитивных участках (ИИ) (отношение суммы интенсивностей пикселей с высокой, средней, низкой интенсивностью к числу позитивных пикселей).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Анализ проводился отдельно для каждой из нозологий. Полученные результаты обработаны статистически с вычислением медианы (Me), межквартильного размаха (МКР — 25 % и 75 % процентиля) и 95%-го доверительного интервала (ДИ), максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовался критерий Шапиро — Уилка (W). Уровень статистической значимости — 0,05. Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводилось с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных

ANOVA и определением критериев Манна – Уитни (U-критерий) с целью парного сравнения выборок.

Результаты и их обсуждение. При окраске гематоксилин-эозином дисков роговиц с кератопатией на фоне глаукомы выявлялись преимущественно тяжелые поражения. В эпителии определялись массивная отслойка эпителия с формированием булл, апоптотические тела в значительном количестве, истончение роговичного эпителия, формирование субэпителиального фиброзно-сосудистого паннуса. В строме наблюдались обильная васкуляризация, отслойка глубоких слоев стромы роговицы с десцеметовой мембраной, отек. Морфологическая картина отражает более тяжелое клиническое течение кератопатии на фоне глаукомы и офтальмогипертензии (рисунок).

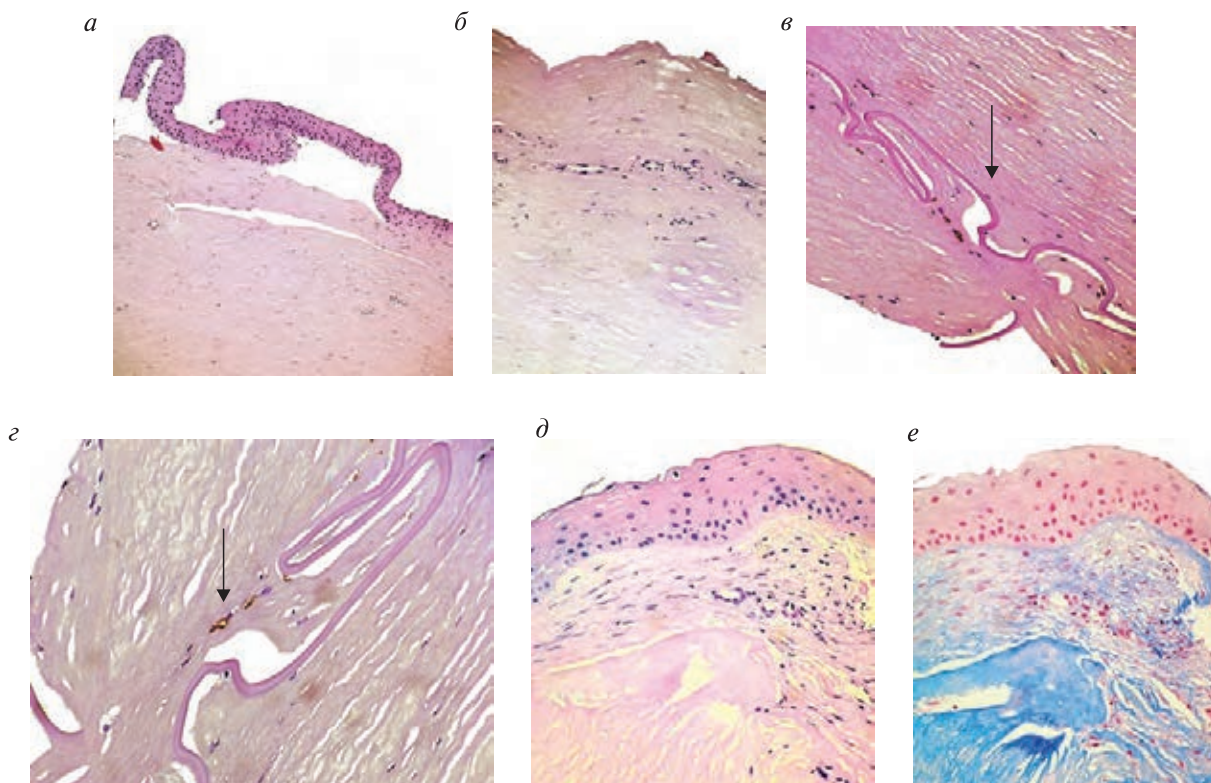


Рисунок — Морфологическая картина роговицы при кератопатии:

***a* — отслойка эпителия с формированием булл; *б* —склерокорнея; *в* — передняя синехия между стромой роговицы и стромой радужной оболочкой (десцеметова мембрана указана стрелкой); *г* — скопления меланина в передней синехии (указано стрелкой), окраска гематоксилин-эозин, ув. 65; *д, е* — формирование фиброзно-сосудистого паннуса (*д* — окраска гематоксилин- эозином, ув.130; *е* — окраска по Массону)**

Экспрессия люмикана, ФРСТ, белка плотных контактов и окклюдина выявлялась в тканях нормальных роговиц, а также в группах эксплантов с дистрофическими заболеваниями на фоне нормального или повышенного внутриглазного давления. Люмикан имел цитоплазматический паттерн экспрессии в эпителии с преобладанием окрашивания базальных кератиноцитов. В строме люмикан выявлялся в кератоцитах и соединительнотканых волокнах, клетках воспалительного инфильтрата с отсутствием или фоновым окрашиванием боуменовской и десцеметовой мембран. Экспрессия ФРСТ была выражена в эпителии роговицы с окрашиванием как базальных, так и поверхностных эпителиальных клеток, в строме роговицы ФРСТ экспрессировался очагово в кератоцитах и эндотелии. Экспрессия окклюдина и белка плотных контактов была выражена в эпителии роговицы с окрашиванием как базальных, так и поверхностных эпителиальных клеток. Белок плотных контактов также экспрессировался в эндотелии роговицы и фокусах неоваскуляризации.

По сравнению с дистрофией на фоне нормального внутриглазного давления, при ХДЗР на фоне глаукомы наблюдалось достоверное снижение позитивности экспрессии окклюдина (88,0 [73,0; 93,0], 75,5 [67,5; 82,0], соответственно, $p = 0,019$) и индекса интенсивности экспрессии белка плотных кон-

тактов в эпителии (80,7 [78,2; 82,69], 111,87 [78,22; 139,63], соответственно, $p = 0,015$). В уровнях и интенсивностях экспрессии других маркеров различий не наблюдалось либо они были статистически не значимы (таблица 2).

Таблица 2 — Дисперсионный анализ позитивности и индекса интенсивности экспрессии молекулярных маркеров в тканях роговицы при ХДЗР различной этиологии на фоне нормального (Глаукома–) и повышенного (Глаукома+) внутриглазного давления

Показатель	Глаукома–	Глаукома+
Коэффициент экспрессии люмикана в эпителии, %		
Me [МКР]	99,0 [97,0; 99,0]	98,0 [0,0; 100,0]
	$p = 0,22$	
Индекс интенсивности экспрессии люмикана в эпителии		
Me [МКР]	109,66 [83,77; 133,99]	109,09 [92,92; 128,68]
	$p = 0,99$	
Коэффициент экспрессии люмикана в строме, %		
Me [МКР]	95,0 [92,0; 97,0]	95,0 [94,0; 96,0]
	$p = 0,05^*$	
Индекс интенсивности экспрессии люмикана в строме		
Me [МКР]	120,58 [105,66; 137,24]	113,23 [96,31; 134,89]
	$p = 0,24$	
Коэффициент экспрессии окклюдина в эпителии, %		
Me [МКР]	88,0 [73,0; 93,0]	75,5 [67,5; 82,0]
	$p = 0,019^*$	
Индекс интенсивности экспрессии окклюдина в эпителии		
Me [МКР]	174,39 [152,58; 185,94]	185,97 [177,62; 188,05]
	$p = 0,024^*$	
Коэффициент экспрессии ФРСТ в строме, %		
Me [МКР]	20,0 [14,0; 30,5]	16,0 [14,0; 23,0]
	$p = 0,11$	
Индекс интенсивности экспрессии ФРСТ в строме		
Me [МКР]	180,23 [165,73; 189,50]	178,4 [170,46; 183,13]
	$p = 0,23$	
Коэффициент экспрессии TJP1 в эпителии, %		
Me [МКР]	93,0 [83,0; 97,0]	94,5 [92,0; 96,0]
	$p = 0,42$	
Индекс интенсивности экспрессии TJP1 в эпителии		
Me [МКР]	111,87 [78,22; 139,63]	80,7 [78,2; 82,69]
	$p = 0,015^*$	

* Различия достоверны при $p < 0,05$.

Неблагоприятное влияние повышенного внутриглазного давления на течение ХДЗР может объясняться как изменением биомеханических свойств роговицы, так и усилением повреждения тканей роговицы компонентами гипотензивных препаратов.

Окклюдин является белком комплекса плотных контактов. При этом он относится к группе мембранных белков и регулирует межклеточный транспорт малых гидрофильных молекул и нейтрофилов [3].

Препараты, снижающие внутриглазное давление и входящие в их состав консерванты, могут прямо или косвенно влиять на развитие дистрофии роговичного эпителия и глазной поверхности.

Гипотензивными препаратами первой линии являются β -блокаторы или простагландины, эффект усиливается ингибиторами карбоангидразы. Долгосрочное применение капель вызывает уменьшение времени разрыва слезной пленки. Также было отмечено значимое уменьшение плотности

бокаловидных клеток и увеличение патологической кристаллизации муцина у пациентов, постоянно принимавших 0,5 % тимолол [5]. Простагландины являются медиаторами воспаления. В эксперименте на мышах было показано снижение экспрессии окклюдина в роговичном эпителии при воздействии латанопроста при одновременном повышении экспрессии провоспалительных матриксных металлопротеаз 3 и 9 [6].

Консерванты, содержащиеся во многих каплях многократного применения, обладают выраженной цитотоксичностью. Их разделяют на две группы — детергентные консерванты и окислительные.

Бензалкония хлорид (БАХ) — четвертичное аммонийное соединение, обладающее поверхностно-активными свойствами. БАХ увеличивает проникновение препаратов местного применения через роговицу посредством повышения проницаемости роговичного эпителиального барьера. В то же время БАХ стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов и рецепторов на поверхности глаза и увеличивает инфильтрацию воспалительными клетками, вызывает утрату бокаловидных [7]. Вызываемое БАХ разрушение бокаловидных клеток конъюнктивы запускает каскад процессов, приводящих к повреждению поверхности глаза и другим побочным эффектам, включая нестабильность слезной пленки, повышенный риск изъязвления роговицы, обнажение нервных окончаний, приводящее к повышению чувствительности. Утрачивается поверхностный дифференцированный эпителий, что может приводить к изменению барьерной функции, повреждению муцинового слоя и соединений между эпителиальными клетками [7]. Токсическое воздействие консерванта на эпителий роговицы и конъюнктивы тем больше, чем дольше продолжается лечение. Особенно это выражено у пожилых людей на фоне сахарного диабета, патологии щитовидной железы, приема β -блокаторов, антиаритмических средств, антидепрессантов, цитостатиков [6]. Длительное применение капель с консервантами вызывает и поддерживает хроническое воспаление в тканях переднего отрезка глаза, что ведет к развитию и прогрессированию БСГ.

Снижение позитивности экспрессии окклюдина в эпителии на фоне глаукомы может отражать неблагоприятное влияние гипотензивных препаратов на ткани роговицы.

Заключение. Неблагоприятное влияние повышенного внутриглазного давления на течение хронических дистрофических заболеваний роговицы, вероятно, в большей мере связано с ассоциированным применением гипотензивных препаратов, что приводит к повреждению эпителия роговицы и выражается в изменении экспрессии окклюдина. Как при лечении хронических дистрофических заболеваний роговицы, так и в периоперационном периоде кератопластики необходимо по возможности избегать длительного назначения гипотензивных препаратов, снижая внутриглазное давление оперативным путем.

Литература

1. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage / N. G. Congdon [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — May. 141(5). — P. 868–75. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.12.007. Epub 2006 Mar. 9. PMID: 16527231.
2. Семак, Г. Р. Влияние внутриглазного давления на биомеханические свойства и прозрачность роговицы / Г. Р. Семак, И. Ю. Жерко // *Офтальмология. Восточная Европа.* — 2019. — Т. 9, № 3. — С. 345–355.
3. Jun, J. I. Taking aim at the extracellular matrix: CCN proteins as emerging therapeutic targets / J. I. Jun, L. F. Lau // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2011. — Vol. 10(12). — P. 945–963. Doi:10.1038/nrd3599. Published 2011 Dec 1.
4. Anderson, J. M. Physiology and function of the tight junction / J. M. Anderson, C. M. Van Itallie // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* — 2009. — Aug. 1(2). — P. a002584. DOI: 10.1101/cshperspect.a002584. PMID: 20066090; PMCID: PMC2742087.
5. How ocular surface disease impacts the glaucoma treatment outcome / S. Kaštelan [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — P. 696328. DOI: 10.1155/2013/696328. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24224176; PMCID: PMC3809958.
6. 0.005 % Preservative-Free Latanoprost Induces Dry Eye-Like Ocular Surface Damage via Promotion of Inflammation in Mice / *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2018. — Jul. 2. — Vol. 59(8). — P. 3375–3384. DOI: 10.1167/iovs.18–24013. PMID: 30025085.
7. Holló, G. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice / G. Holló, F. Topouzis, R. D. Fechtner // *Expert. Opin. Pharmacother.* — 2014. — Aug. 15(12). — P. 1737–47. DOI: 10.1517/14656566.2014.936850. Epub 2014 Jul 5. PMID: 24998246.



Lumican, occludin, connective tissue growth factor, tight junctions protein expression in chronic cornea dystrophies with glaucoma

Semak G.¹, Zakharava V.¹, Zherka I.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named A. A. Aleksandrov», Minsk, Republic of Belarus

The study set a goal of the expression patterns of lumican, occludin, connective tissue growth factor, tight junctions protein in corneal explants of patients with chronic cornea dystrophies with glaucoma.

The prospective study included patients with chronic cornea dystrophies: keratopathies due to keratitis, congenital and acquired endothelial-epithelial dystrophy, cornea graft rejection with glaucoma, and normal intraocular pressure. All included in the study underwent keratoplasty according to indications. An immunohistochemical study was performed using primary monoclonal antibodies to lumican, connective tissue growth factor, occludin, and tight junction protein 1.

Compared with dystrophy with normal intraocular pressure, there was a significant decrease in the positivity of occludin expression (88.0 [73.0; 93.0], 75.5 [67.5; 82.0], respectively, $p = 0.019$) and the intensity index of tight junctions protein expression in the epithelium (80.7 [78.2; 82.69], 111.87 [78.22; 139.63], respectively, $p = 0.015$) in dystrophies with glaucoma.

The adverse effect of increased intraocular pressure on the course of chronic dystrophic diseases of the cornea is probably more associated with the of antihypertensive drugs application, which leads to damage to the corneal epithelium and is expressed in a change of occludin expression.

Keywords: corneal dystrophy, keratoplasty, immunohistochemistry, occludin, glaucoma.

Поступила 21.06.2021

УДК 618.39-039.41:616-018.2]:577.118:546.46

Значение различных биологических сред в диагностике дефицита магния у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани

Грудницкая Е. Н., Воскресенский С. Л.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлены результаты определения магния в различных биологических средах у 15 женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани. Оценивали информативность содержания магния в сыворотке крови, суточной моче и слюне у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани для выявления дефицита данного элемента. Было установлено, что в сыворотке крови у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани показатели магния были в норме, в суточной моче — в 3,5 раза ниже нормы (различия достоверны по сравнению со здоровыми женщинами $p < 0,02$), в слюне — в 1,8 раза ниже (различия достоверны, $p < 0,003$). У всех женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани в слюне и у $93 \pm 7\%$ в суточной моче выявлен недостаток магния. Определение магния в суточной моче и слюне

является информативным. Эти биологические среды могут быть использованы для диагностики скрытого дефицита магния у женщин с привычным выкидышем и дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: привычный выкидыш, дисплазия соединительной ткани, магний, сыворотка, суточная моча, слюна.

Введение. Привычный выкидыш (N96 по МКБ-10) — это два и более самопроизвольных прерывания беременности подряд. Повторяющиеся потери беременности возникают в результате нарушений репродуктивного и соматического здоровья женщины. Согласно данным отечественной и зарубежной литературы выделяют генетические, эндокринные, анатомические, тромбофилические, аутоиммунные и аллоиммунные причины невынашивания беременности [1].

В последние годы врачами всех специальностей большое внимание уделяется дисплазии соединительной ткани (ДСТ), имеющей особое значение в характеристике здоровья современного человека. Соединительная ткань имеется во всех органах и тканях человека. ДСТ — это гетерогенная группа заболеваний, обусловленная вовлечением в патогенез общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса этой ткани, полигенной многофакторной природы. Распространенность ДСТ в человеческой популяции колеблется от 17 до 43 % [2]. Во многих органах присутствие соединительной ткани может достигать 50 % и более [3].

Не является исключением репродуктивная система женщин. Общность механизмов формирования множественных проявлений ДСТ распространяется и на все звенья репродуктивной системы, организация структуры и функции которых зависят от изменяющегося состояния коллагенов и матриксных белков. Поэтому рассмотрение акушерских осложнений, в частности, недержание плода в матке (привычное невынашивание), гибель эмбриона (погибшее плодное яйцо. Код O02.0 по МКБ-10), в аспекте «представительства» соединительной ткани в структуре женских репродуктивных органов, ее функционирования и нарушений метаболизма, обусловленных ДСТ, представляется актуальным.

Важная роль в анаболических процессах соединительной ткани отводится магнию. В частности, при достаточной его концентрации замедляется деградация и ускоряется белковый синтез новых молекул коллагена. Поэтому дефицит магния причастен к усилению катаболических процессов в соединительной ткани.

Диагностика дефицита магния в организме у человека в клинической практике осуществляется путем его определения спектрофотометрическим методом. Средой для исследования, как правило, служит сыворотка крови. Однако по данным литературы показатели содержания магния в этой среде далеко не всегда отражают его скрытый дефицит. Поэтому для выявления дефицита магния используют другие биологические среды — например, суточную мочу или слюну.

Цель работы — оценка информативности содержания ионов магния в сыворотке крови, суточной моче и слюне у женщин с привычным выкидышем при диагностированной ДСТ для выявления дефицита данного элемента.

Материалы и методы. Объектом исследования стали женщины, находившиеся на лечении в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» с 2020 по 2021 г. с диагнозом «привычный выкидыш» и признаками ДСТ.

Критерии включения: два и более самопроизвольных аборта подряд и наличие у женщин внешних и висцеральных фенотипических признаков ДСТ.

Заключение о наличии ДСТ устанавливали в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» (2014) на основании совокупности указанных в медицинской документации диагнозов, поставленных врачами различных специальностей, в связи с наличием жалоб на состояние здоровья, с учетом имеющейся акушерской патологии. В исследование вошли женщины, имевшие не менее пяти из перечисленных признаков ДСТ: гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почки и/или мочевыводящих путей, повышенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, обильные менструации), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей, пролапс митрального клапана [3].

Контрольную группу сформировали репродуктивно здоровые женщины с отсутствием указанных выше признаков ДСТ.

Общие условия включения — добровольное информированное согласие женщин на участие в научном исследовании.



В основную группу нашего исследования вошли 15 женщин от 24 до 36 лет с двумя и более выкидышами в анамнезе и ДСТ. Их средний возраст составил $30,3 \pm 3,7$ лет. Контрольную группу ($n = 8$) сформировали из репродуктивно здоровых женщин без признаков ДСТ в возрасте от 32 до 38 лет ($34,9 \pm 1,9$) года. Контрольная и основная группы отличались по возрасту ($p < 0,008$). Это связано с тем, что женщины контрольной группы уже выполнили свои репродуктивные планы, родили двух и более детей. По критериям ВОЗ они входят в группу позднего репродуктивного возраста (от 36 до 49 лет). Женщины основной группы еще не выполнили свои репродуктивные планы, по причине повторяющихся самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности. По критериям ВОЗ они входят в группу раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет). Так как женщины обеих групп репродуктивного возраста, то другие параметры их здоровья могут сравниваться.

Определение магния выполняли в трех биологических средах: сыворотке крови, взятой из локтевой вены натощак; суточной моче; слюне, также взятой натощак.

Кровь для получения сыворотки брали как для рутинного биохимического исследования: утром (между 8 и 10 ч), до физической нагрузки и проведения диагностических процедур, в сухую стеклянную или пластиковую пробирку. После того как произошло свертывание крови, ее центрифугировали и отделяли сыворотку от сгустка.

Перед сбором анализа суточной мочи женщин инструктировали о последовательности выполнения ими действий для получения образца мочи для лабораторного исследования. Утром опорожнить мочевого пузыря как обычно (эта порция мочи не учитывалась). Зафиксировать время мочеиспускания, например 7:00. Последующие порции мочи в течение дня, ночи и первую утреннюю порцию следующего дня (например, в 8:00) собирать в чистую емкость вместимостью 2–3 л. Хранить в холодильнике ($+2 - +8$ °C) с плотно закрытой крышкой. Перемешивать содержимое каждый раз после сбора. После завершения сбора мочи содержимое емкости нужно точно измерить, обязательно тщательно перемешать и 30–50 мл перелить контейнер с крышкой. На контейнере нужно указать суточный объем мочи (диурез) в миллилитрах, например «Диурез: 1250 мл».

Слюну собирали путем сплевывания в чистые сухие полиэтиленовые пробирки после прополаскивания полости рта водой в течение 5–10 с.

Исследование полученных биологических сред проводили спектрофотометрическим методом в биохимическом анализаторе «BA 400» при помощи реагента Bio Systems S. A. Costa Brava, 30. 08030 Barsezona (Spain). Принцип метода основан на том, что магний, содержащийся в образце, вступает в реакцию с ксилидиновым синим в щелочной среде, образуя окрашенное комплексное соединение, которое определяется при спектрофотометрическом анализе.

Референтные значения для магния установлены в диапазоне нормальных значений для сыворотки крови — 0,7–0,98 ммоль/л, для мочи — 2,5–8,5 ммоль/сут, для слюны — 0,4–0,9 ммоль/л.

Статистическая обработка предусматривала установление достоверных различий между группами обследуемых по всем изучаемым признакам и стандартным критериям. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Статистическое обеспечение работы выполнено с использованием *U*-критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney) для независимых групп и критерия Уилкоксона (Wilcoxon) для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что у большинства женщин с привычным выкидышем и ДСТ (87 ± 9 %) уровень магния в сыворотке крови находился в пределах нормальных значений. Так же у большинства здоровых женщин (88 ± 13 %) показатели магния в сыворотке крови были в норме. Средний показатель уровня магния в сыворотке крови в группе женщин с привычным выкидышем и ДСТ составил $0,9 \pm 0,02$ ммоль/л, у здоровых женщин — $0,8 \pm 0,05$ ммоль/л, показатели достоверно не различались ($p < 0,9$).

Полученные результаты указывают на то, что у большинства женщин обеих групп количество магния в сыворотке крови достаточное (согласно данным диапазона референтных значений для магния 0,7–0,98 ммоль/л).

Показатели уровня магния в суточной моче у женщин с привычным выкидышем и ДСТ и здоровых женщин имели различия. Так в группе женщин с привычным выкидышем и ДСТ у большинства (93 ± 7 %) установлены значения ниже референтных, т. е. менее 2,5 ммоль/сут. Средний показатель уровня магния в суточной моче в группе женщин с привычным выкидышем и ДСТ составил $1,5 \pm 0,3$ ммоль/сут. В группе здоровых женщин у большинства (75 ± 16 %) значения уровня магния в суточной моче находились в пределах референтных значений (2,5–8,5 ммоль/сут), средний показатель уровня магния у них составил $5,3 \pm 1,4$ ммоль/сут.

У женщин с привычным выкидышем и ДСТ уровень магния в суточной моче оказался ниже в 3,5 раза по сравнению со здоровыми женщинами и эти различия были достоверными ($p < 0,02$).

В нашем исследовании содержание магния в слюне у всех 15 женщин с привычным выкидышем и ДСТ оказался ниже референтных значений, т. е. менее 0,4 ммоль/л. Средний показатель уровня магния в этой группе составил $0,3 \pm 0,03$ ммоль/л. В группе здоровых женщин у 63 ± 18 % уровень магния был в пределах референтных значений (0,4–0,9 ммоль/л), средний показатель уровня магния в слюне составил $0,53 \pm 0,07$ ммоль/л, он оказался выше в 1,8 раза по сравнению с женщинами с привычным выкидышем и ДСТ — эта разница была достоверной ($p < 0,003$).

Магний — это положительно заряженный ион, четвертый по распространенности в организме человека и второй по количеству во внутриклеточной жидкости. Для многих белков он является кофактором, т. е. он присоединяется к белку и участвует в осуществлении его биологических функций. Низкий уровень магния сопряжен с эндотелиальной дисфункцией, снижением чувствительности к инсулину, гипертонией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом. Дефицит магния («недостаточность магния» E61.2 по МКБ-10) распространен у женщин детородного возраста как в развивающихся, так и в развитых странах. Потребность в магнии увеличивается во время беременности. Сочетание дефицита магния с дисплазией соединительной ткани приводит к различным осложнениям течения гестации, и в частности может приводить к самопроизвольному выкидышу [4].

По данным литературы измерение уровня магния в сыворотке крови — наиболее широко используемый метод, однако, он имеет значительные ограничения, которые не только затрудняют оценку дефицита, но и влияют на надежность исследований. Сыворотка крови — это плазма, лишенная фибриногена. При определении ионов магния в плазме крови учитывается его присутствие в составе белков плазмы крови. При получении сыворотки происходят потери магния в составе белков [5].

Необходимая концентрация магния в плазме крови поддерживается при помощи двух механизмов — обмена с клетками и всасывания в почках. Обмен магния между плазмой крови и клетками тканей происходит по принципу простой диффузии: при большей концентрации магния в плазме происходит его поступление внутрь клеток, а при большей концентрации магния внутри клетки магний выводится в плазму крови. В почках плазма отфильтровывается от белков крови, проходя через мембраны клубочков с образованием первичной мочи, которая содержит продукты распада — мочевину, мочевую кислоту, креатин, креатинин, аммиак и питательные вещества: аминокислоты, глюкоза, витамины, минеральные вещества. В канальцах почек из первичной мочи магний всасывается обратно в плазму крови.

Регуляция обратного всасывания магния осуществляется при помощи белков TRPM6 и TRPM7 (*transient receptor potential cation channel*) при участии рецептора CASR ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ — чувствительный рецептор). Белки и рецепторы имеют высокую чувствительность даже к незначительным колебаниям магния в плазме крови, при его понижении обратное всасывание увеличивается, плазма обогащается ионами магния, соответственно в самой моче концентрация магния будет низкой. При избыточной концентрации магния в плазме крови процесс обратного всасывания уменьшается, соответственно в самой моче концентрация ионов магния увеличится. Обмен магния с клетками и обратное всасывание его в почках поддерживает в динамике необходимый диапазон концентраций ионов магния в плазме крови [5].

Дефицит — термин, означающий «недостача» или «недостаточность», т. е. имеющееся количество не обеспечивает потребность в чем-либо. Для многих веществ в организме человека определен диапазон референтных значений. Это значит, что 95 % здоровых людей будут иметь то количество вещества, которое попадает в установленный как норма диапазон значений, и при таких величинах обеспечивается нормальное функционирование организма.

В живых организмах совокупность процессов регулирования обеспечивает необходимые режимы их функционирования, достижение определенных целей или полезных для организма приспособительных результатов. Управление процессами жизнеобеспечения при их отклонении предусматривает наличие механизмов, способных определить разность между задаваемым и фактическим значением регулируемой величины или функции. Эта разность используется для выработки регулирующего воздействия на объект регуляции, которое уменьшает величину отклонения.

Примером такого управления служит перераспределение магния из депо (кости, мышцы, эритроциты) в плазму крови при его повышенных потребностях. Фактически необходимо одно количество магния, а поступает с пищей меньше. Необходимая разница в количестве восполняется путем изъятия из мест накопления. Итогом данного механизма является постоянное обеспечение организ-

ма необходимым количеством магния. Если поступление этого элемента в организм возобновляется в достаточном количестве, то «запасы» магния не уменьшаются.

Если поступление магния ограничено или возникает необходимость в повышенном потреблении (например, стресс, беременность, дисплазия соединительной ткани), то имеющаяся недостаточность проявляется в уменьшении его выведения из организма, т. е. в суточной моче и слюне его станет меньше, чем референтные значения нормы. Длительный и выраженный дефицит магния проявляется снижением количества магния в плазме крови ниже референтных значений, т. е. дефицит становится очевидным при проведении клинического биохимического исследования крови. Имеющиеся знания о механизмах всасывания и диффузии для поддержания уровней магния в плазме крови в физиологическом диапазоне указывают на то, что истощение главных депо магния может долго оставаться незамеченным, если определяются только уровни магния в сыворотке или в плазме крови. Низкий уровень магния в сыворотке крови является показателем значительного и длительного дефицита магния в организме.

Для предупреждения длительного и выраженного дефицита необходимо определение магния в выделительных биологических средах (суточная моча, слюна).

В нашем исследовании мы не установили недостаточность магния у женщин с привычным выкидышем и ДСТ в сыворотке крови, так как в плазме осуществляется поддержание определенного диапазона концентраций ионов магния в динамике.

Другая среда (суточная моча) была нами использована для определения в ней ионов магния, так как физиологический механизм диффузии и всасывания магния позволяет нам установить его нехватку в организме, при нормальных значениях в сыворотке крови. Содержание магния в суточной моче характеризует общее выведение магния из организма. Полученные нами результаты содержания магния в суточной моче у женщин с привычным выкидышем и ДСТ показали у них снижение уровня этого элемента по сравнению со здоровыми женщинами. При том что в сыворотке крови таких различий выявлено не было. Полученные данные были достоверными ($p < 0,02$).

Анализ содержания магния в слюне является малоинвазивным, доступным и оперативным. Поэтому слюна, как среда для исследования магния, была выбрана нами для ранней диагностики скрытой недостаточности магния. Полученные результаты исследования магния в этой биологической среде показали, что у женщин с привычным выкидышем и ДСТ в слюне уровень магния достоверно ниже, чем у здоровых женщин ($p < 0,003$).

Таким образом, в суточной моче и в слюне показатели магния у женщин с привычным выкидышем и ДСТ были ниже, чем у здоровых женщин. Исследование сыворотки крови не позволило установить низкие значения магния у женщин с привычным выкидышем и ДСТ.

Заключение. На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- У здоровых женщин, включенных в исследование, уровень магния в биологических средах (сыворотка, суточная моча, слюна) был в норме.
- У женщин с привычным выкидышем и ДСТ уровень магния в сыворотке крови находился в пределах референтных значений, т. е. в норме.
- Показатели магния в суточной моче у женщин с привычным выкидышем и ДСТ были в 3,5 раза ниже нормы $1,5 \pm 0,3$ ммоль/сут, разница оказалась достоверной ($p < 0,02$).
- Уровень магния в слюне у женщин с привычным выкидышем и ДСТ был в 1,8 раза ниже, чем у здоровых женщин $0,3 \pm 0,03$ ммоль/л, разница оказалась достоверной ($p < 0,003$).

Достоверность различий значений уровня магния в суточной моче и слюне у женщин с привычным выкидышем и ДСТ по сравнению со здоровыми женщинами позволяет использовать эти биологические среды для диагностики недостаточности магния при нормальных показателях этого элемента в сыворотке крови и подозрении на его дефицит. Женщины с привычным выкидышем и ДСТ относятся к группе риска по скрытому дефициту магния, так как потребности в этом элементе у них повышены из-за нарушения анаболических процессов соединительной ткани. Определение магния в суточной моче и слюне является информативным. При нормальных показателях магния в сыворотке крови позволит обеспечить его своевременное выявление, восполнение и снизить риск осложнения течения гестации.

Литература

1. Неразвивающаяся беременность / под ред. В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 176 с.

2. Клинические рекомендации Российского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2018. — Т. 13, № 1, 2. — С. 137–209.

3. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани: Национальные клинические рекомендации / Е. Л. Трисветова [и др.]. — Минск: Доктор Дизайн, 2014. — 72 с.

4. Лукина, Т. С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина, О. Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — № 1. — С. 78–82.

5. Громова, О. А. Нормативы при диагностике дефицита магния в различных биосубстратах / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Человек и лекарство. Казахстан. — 2019. — № 9. — С. 59–69.

The importance of different biological environments in the diagnosis of magnesium deficiency in women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia

Hrudnitskaya E. N., Voskresenskiy S. L.

*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the results of the determination of magnesium in various biological media in 15 women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia. The informative content of magnesium in blood serum, daily urine and saliva in women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia was evaluated to identify the deficiency of this element. It was found that in the blood serum of women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia, magnesium levels were normal, in the daily urine — 3.5 times lower than normal (differences are significant compared to healthy women $p < 0.02$), in saliva — 1.8 times lower (differences are significant, $p < 0.003$). In all women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia in saliva and in $93 \pm 7\%$ of the daily urine, magnesium deficiency was detected. The determination of magnesium in daily urine and saliva is informative. These biological environments can be used to diagnose latent magnesium deficiency in women with habitual miscarriage and connective tissue dysplasia.

Keywords: habitual miscarriage, connective tissue dysplasia, magnesium, serum, daily urine, saliva.

Поступила 23.06.2021

УДК 616.36-099:612.017.4

Значимость эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни

Висмонт Ф. И.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Изучение состояний предболезни и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляют для современной профилактической медицины особую актуальность.

Известно, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов, ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени.



Целью исследования было выяснение значимости эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма при действии эндотоксина *E. Coli* (ЛПС) зависят от выраженности эндотоксинемии, состояния детоксикационной функции печени, от нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значения для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма. Показано, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции эндотоксин в одной и той же дозе может активировать процессы энергетического и пластического обеспечения организма и вызывать повышение температуры тела, не оказывая на них влияние или приводить к угнетению их активности и к гипотермии. Обнаружено, что неоднозначная направленность и характер выявленных изменений в изучаемых процессах во многом обусловлены изменением свойств церебральных нейронов, в частности, холино- и адренореактивных систем гипоталамической области мозга, вызванных поступлением в структуры гипоталамуса аргинина из плазмы крови и ликвора.

Полученные данные дают основание полагать, что эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным общепатологическим фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Ключевые слова: эндотоксинемия, дисрегуляция, детоксикация, хемореактивные свойства церебральных нейронов, предболезнь.

Введение. Тенденция развития современной мировой медицинской науки состоит в том, что все в большей мере возникает необходимость изучения фундаментальных закономерностей жизнедеятельности организма как в нормальных условиях, так и при возникновении патологии. Это веление времени.

Очень важной задачей современной медицины является разработка проблемы формирования переходных состояний между здоровьем и болезнью (предпатологическое, преморбидное состояние, предболезнь). Как известно, нарушения жизнедеятельности развиваются на основе процессов, протекающих в здоровом организме, которые, изменяясь по интенсивности, длительности, локализации или по характеру взаимоотношений, не имеют адаптивного характера и становятся патогенными, т. е. болезнетворными. Состояние предболезни характеризуется перенапряжением приспособительных саногенетических механизмов организма в связи с действием на него повреждающих факторов. На фоне такого состояния воздействие какого-либо агента (в других условиях непатогенного) может вызвать болезнь. Это нередко наблюдается при хроническом, повторном стрессе; жизни в условиях воздействия различных экстремальных факторов. Учитывая все это, изучение состояний предболезни и ранних стадий заболевания, а также их механизмов представляет для современной профилактической медицины особую актуальность. Нам нужны идеи, программы здоровья сохраняющие, а не только болезни залечивающие.

Известно, что дисрегуляция лежит в основе многих патологических процессов [1], ведущим звеном в патогенезе которых является эндотоксинемия, выраженность которой во многом определяется состоянием детоксикационной функции печени [2].

Основным источником эндотоксинов в организме человека и животных является кишечник, в просвете которого освобождаются структурные компоненты микроорганизмов, среди которых находится эндотоксин [3]. Без каких-либо преувеличений можно сказать, что человек и другие виды животных живут в окружении эндотоксинов и эндотоксинемия является атрибутом жизни. Считается, что поступающий в кровотоки эндотоксин, в небольших количествах выполняет функцию гормона, так называемого гормона адаптации [3]. Однако постоянно поступающий из кишечника или от куда-то еще эндотоксин в условиях недостаточности детоксикационной и антиэндотоксиновой защиты становится патогенным фактором, фактором патогенеза целого ряда патологических состояний и болезней, как инфекционного, так и неинфекционного генеза.

Цель работы — выяснение значимости фактора детоксикационной функции печени и эндотоксинемии в возникновении дисрегуляции и формировании предболезни.

Материалы и методы. Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с тем, что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 часов утра). Все наблюдения производили в термонеutralных условиях (20–22 °C).

Для создания общепринятой модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин *E. Coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам — внутрибрюшинно, кроликам — в краевую вену уха.

Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили с помощью тиреостатика мерказолила (НПО «Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25,0 мг/кг на 1%-м крахмальном растворе вводили крысам интрагастрально ежедневно в течение 20 дней. Для создания модели гипертиреоза использовали синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, Berlin Chemie, Германия), который на 1%-м крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно в течение 20 дней в дозе 30,0 мкг/кг.

Для оценки вегетативных показателей в процессе развития лихорадки проводили наряду с определением частоты дыхания регистрацию частоты сердечных сокращений. Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени. Частоту сердечных сокращений контролировали по ЭКГ.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ) и степени токсичности крови (СТК). Определение содержания СМ производили методом кислотнo-этанольного осаждения, разработанным В. М. Мойным с соавт. (1989), СТК — способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. (1985). О ПНС у крыс (гексенал 100,0 мг/кг, внутрибрюшинно) судили по времени нахождения животных в боковом положении (Д. В. Парк, 1983).

Активность системы гипофизитовидная железа оценивали по содержанию в плазме крови гормонов: тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃) и тетраiodтиронина (Т₄). Уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси.

Содержание интерлейкинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа, а нейропептидов и гормонов — радиоиммунологическим методом с помощью наборов различных фирм [4].

Количественное содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C₈.

Содержание катехоламинов норадреналина и дофамина в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом. Для изучения скорости оборота норадреналина в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-*p*-тирозин и ингибитор моноаминоксидазы паргилин (внутрибрюшинные инъекции).

Для изменения активности центральных нейромедиаторных систем использовали холино- и адреномиметики, а также аминокислоту L-аргинин, водные растворы которых вводили однократно: крысам под местной анестезией (5%-й новокаин, подкожно) в правый боковой желудочек мозга в объеме 20 мкл или в боковую вену хвоста — 0,2 мл; кроликам — в полость правого бокового желудочка через вживленные химиотроды в объеме, не превышающем 50 мкл, или в краевую вену уха — 1,0 мл. При изучении влияния L-аргинина на показатели терморегуляции кроликам вводили внутривенно, а крысам внутрибрюшинно раствор L-аргинина гидрохлорида (Carl Roth GmbH+Co. KG, Германия).

Опыты с регистрацией импульсной активности нейронов мозга выполняли на кроликах под хлоралозо-уретановым наркозом (60/600 мг/кг) внутрибрюшинно. Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам A₃L_{1,5}N₁₄. Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали каждые 4 с с помощью анализатора АМГ-1.

Для изучения распределения ¹⁴C-аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мкКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченого по углероду аргинина животных декапитировали. Выделение гипоталамуса при температуре 0 — +4°C проводили по методу



J. Glowinsky с соавт. (1966). Определение величины радиоактивности в пробах проводили при помощи сцинтилляционного счетчика LS-1801 фирмы «Beckman» (США).

Температуру кожи уха у кроликов, как и ректальную температуру у крыс и кроликов (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно), измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация). В ряде опытов регистрацию глубокой температуры тела у бодрствующих крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).

Эксперименты на крысах и кроликах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($X \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при «*p*» менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их гормональной и гуморальной регуляции при действии ЛПС зависят от выраженности эндотоксинемии, состоянии детоксикационной функции печени. Показано, что в условиях действия в организме ЛПС в следовых концентрациях повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность процессов энергетического и пластического обеспечения организма, детоксикации, системы гипофиз-щитовидная железа [4, 5]. В опытах установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина (ЛПС) в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3 °С, 1,2 °С, 1,8 °С, 1,2 °С и 0,7 °С ($p < 0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина и составляла $38,9 \pm 0,11$; $38,8 \pm 0,12$; $39,4 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12$ °С соответственно. Введение в кровотоки ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n = 9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6 °С, 1,3 °С, 1,6 °С и 1,2 °С ($p < 0,001$) и составляла соответственно $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$; $40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12$ °С. Развитие эндотоксиновой лихорадки у крыс и кроликов сопровождалось, наряду с повышением температуры тела, активацией детоксикационной функции печени, о чем свидетельствовало снижение ПНС, СТК и содержание СМ в плазме крови [4, 5].

Таким образом, ЛПС в большей дозе (50 мг/кг у крыс и 10 мг/кг у кроликов) вызывал выраженную гипотермию. Снижение температуры тела было обусловлено угнетением процессов теплопродукции и усилением теплоотдачи. Установлено, что в выявленных изменениях имеет важное значение повышение содержания в крови ИЛ-6, но не ИЛ-1 β [4, 5, 6].

Складывалось впечатление, что терморегуляция зависит от выраженности эндотоксинемии. Как известно, развитие эндотоксинемии зависит не только и не столько от поступления в кровотоки избыточного количества эндотоксинов, сколько от недостаточности антиэндотоксиновой защиты. Избыток эндотоксина в системном кровотоке имеет место при недостаточности эндотоксинобезвреживающих и элиминирующих систем, в частности, детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функции печени. Подтверждение было получено в опытах с введением бактериального эндотоксина животным с функциональной недостаточностью печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функций.

Нами было показано, что в зависимости от функционального состояния печени, ее детоксикационной функции, эндотоксин в одной и той же дозе может вызывать повышение температуры тела, не оказывая на нее влияния или приводить к гипотермии [4, 5, 6].

Было установлено, что система протеолиза и эндогенных ингибиторов протеиназы, определяющая «баланс нейромедиаторов и нейромодуляторов» в центрах регуляции вегетативных функций и терморегуляции, в частности, может из фактора регуляции стать фактором патогенеза [5, 6].

Выявлено, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах, гуморальных и гормональных механизмах регуляции теплообмена при эндотоксиновой лихорадке значительная роль принадлежит снижению активности центральных адренореактивных систем и, в частности, α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга [4, 5, 6], которое возникает в результате сдвигов в работе центральных пептидэргических механизмов, проявляющихся угнетением ренин-ангиотензиновой системы, растворимых форм нейтральных пептидгидролаз и повышением содержания β -эндорфина в гипоталамусе и ПГЕ₂ в ликворе [5, 6].

Опыты показали, что в условиях эндотоксиновой лихорадки повышается, а при выраженной эндотоксинемии снижается активность тиреотропной функции гипофиза и изменяется содержание

в крови йодсодержащих гормонов щитовидной железы [7], имеющих важное значение в механизмах терморегуляции и адаптации к экстремальным условиям существования. Внутривенное введение ЛПС (5,0 мкг/кг) крысам ($n = 7$) приводило через 120 и 180 мин после инъекции к повышению на 32,1 % ($p < 0,05$) и 40,7 % ($p < 0,05$) уровня ТТГ в плазме крови. Содержание T_3 в крови животных снижалось на 33,3 % ($p < 0,05$), а концентрация T_4 повышалась на 24,2 % ($p < 0,05$) только на 180 мин лихорадки.

Обнаружено, что неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе [4, 5, 6, 7]. В условиях эндотоксиновой лихорадки, через 120 мин после инъекции ЛПС, в плазме крови у крыс ($n = 7$) снижалось содержание аминокислоты аргинина на 32,4 % ($p < 0,02$) и составляло $163,5 \pm 12,96$ мкмоль/л. Опыты, выполненные на ненаркотизированных кроликах, показали, что введение в кровотоки ЛПС приводит к снижению (через 60 мин после инъекции) содержания свободной аминокислоты аргинина как в плазме крови (с $264 \pm 16,4$ до $115 \pm 23,5$ мкмоль/л; $p < 0,05$), так и в спинномозговой жидкости (с $44,7 \pm 4,5$ до $11,2 \pm 6,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Учитывая, что при эндотоксиновой лихорадке имеет место значительное снижение содержания аргинина в крови и ликворе у кроликов и в плазме крови у крыс, можно было предположить, что аргинин плазмы крови и ликвора участвуют в центральных механизмах терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой. Для уточнения такой возможности нами было изучено влияние на температуру тела, некоторые эффективные процессы и механизмы терморегуляции аминокислоты аргинина как при центральном, так и системном введении.

Как видно из графических данных, представленных на рисунке 1, введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга в дозе 100 мкг на животное или в кровотоки в дозе 20 мг/кг в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) оказывает выраженный антипиретический эффект. Антипиретический эффект L-аргинина солянокислого сопровождался угнетением теплопродукции (снижение частоты сердечных сокращений, угнетение липолиза и т. д.) и усилением теплоотдачи (полипное, вазодилатация поверхностных сосудов). После инъекции L-аргинина солянокислого крысам и кроликам в желудочки мозга в дозе 50 и 100 мкг на животное температура тела интактных животных в термонеutralных условиях (20–24 °С) не изменялась.

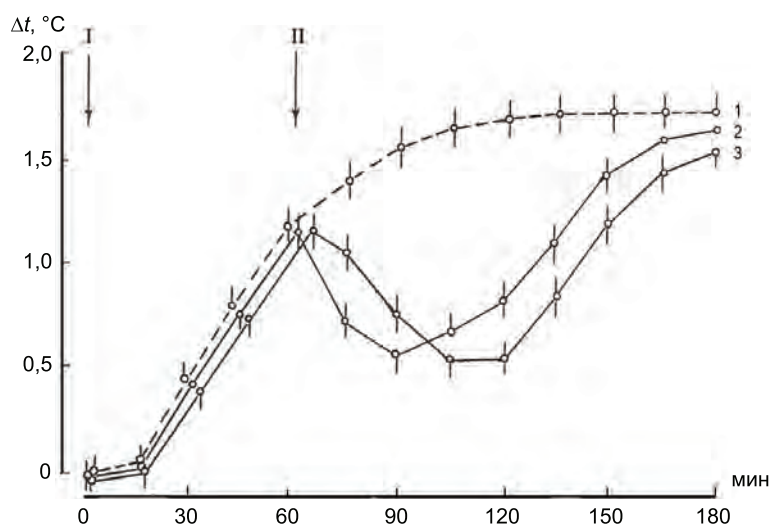


Рисунок 1 — Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксиновой лихорадки:

1 — ЛПС + бидистиллированная вода ($n = 20$); 2 — ЛПС + аргинин-НСI (100 мкг в желудочки мозга, $n = 10$); 3 — ЛПС + аргинин-НСI (20 мг/кг внутривенно, $n = 16$), где n — число опытов;

I (стрелка) — момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг); II (стрелка) — момент введения в желудочки мозга или в кровотоки препарата или бидистиллированной воды (в контроле)

В серии исследований, проведенной с целью выяснения центральных механизмов антипиретического действия аминокислоты аргинина, нами установлено, что хотя содержание и скорость оборота норадреналина в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс аргинина солянокислого в дозе 100 мкг достоверно не изменяется по сравнению с животными в контроле, однако хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина [4, 5, 6].

В опытах на крысах выявлено, что центральное действие 1-норадреналина в дозе 10 мкг в условиях предварительного введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животного (за 15 мин) оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина в дозе 2,5 мкг с эзерином (5 мкг) уменьшались (рисунок 2).

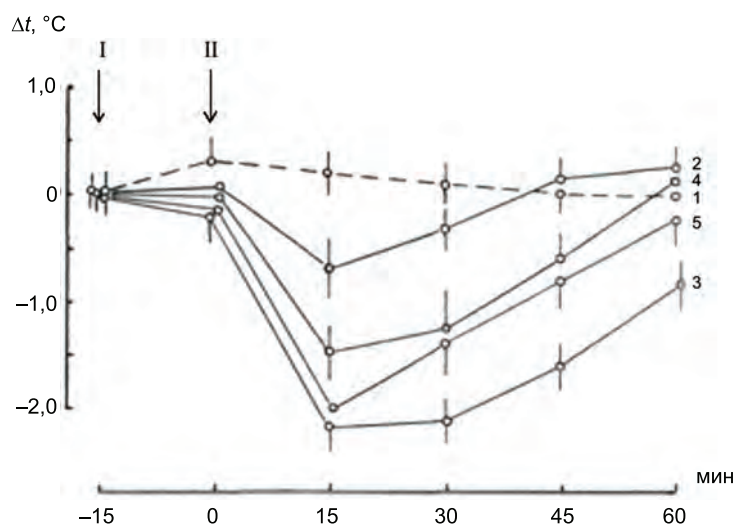


Рисунок 2 — Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого:

1 — аргинин-HCl + бидистиллированная вода, n = 8; 2 — бидистиллированная вода + норадреналин (10 мкг), n = 9; 3 — бидистиллированная вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг), n = 8; 4 — аргинин-HCl + норадреналин (10 мкг), n = 9; 5 — аргинин-HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг), n = 9, где n — число животных в опыте; I (стрелка) — момент введения в желудочки мозга аргинина-HCl (100 мкг) или бидистиллированной воды (в контроле); II (стрелка) — момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидистиллированной воды (в контроле)

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных нейронов, и в частности повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодовой и что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных механизмах теплоотдачи и, как следствие, в пусковых механизмах, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

В специальной серии исследований установлено, что аргинин солянокислый в дозе 100 мкг при введении в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Введение в желудочки мозга кроликам L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35 °C вызывало значительное повышение (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов.

С целью выяснения вопроса, обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на высоте эндотоксиновой лихорадки действием аминокислоты

на терморегуляторные центры, мы исследовали, как распределяется радиоактивность между кровью, ликвором и тканями терморегуляторных структур мозга в условиях эндотоксической лихорадки после введения в кровоток меченого по углероду аргинина солянокислого. Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ^{14}C -аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксической лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение (по сравнению с животными контрольной группы) уровня радиоактивности (на 28,9 %, $n = 8$, $p < 0,05$) в плазме крови, повышение (до 253 %, $n = 7$, $p < 0,02$) в спинномозговой жидкости и ее увеличение (до 150 %, $n = 8$, $p < 0,05$) в ткани гипоталамуса.

По-видимому, в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, т. е. ведущей терморегуляторной структурой мозга.

Заключение. Полученные данные дали основание полагать, что:

- изменения в аппарате нервной, гормональной и гуморальной регуляции процессов энергетического и пластического обеспечения организма при бактериальной эндотоксинемии зависят от ее выраженности, от нейромедиаторного, гормонального и гуморального дисбаланса ее сопровождающего, имеющего значение для обеспечения взаимодействия различных органов и систем, формирования различных состояний организма;
- неоднозначная направленность и характер изменений в процессах теплообмена, энергетического и пластического обеспечения организма, их нейромедиаторного, гормонального и гуморального обеспечения в условиях развития эндотоксинемии зависят от ее выраженности и во многом обусловлены изменением холино- и адренореактивных свойств церебральных нейронов;
- эндотоксинемия является ключевым звеном патогенеза дисрегуляторной патологии и универсальным общепатологическим фактором развития такого состояния, как предболезнь.

Литература

1. Крыжановский, Г. Н. Введение в общую патофизиологию / Г. Н. Крыжановский. — М.: ГРМУ, 2000. — 71 с.
2. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // Пат. физиология и эксперим. медицина. — 1985. — № 4. — С. 80–86.
3. Яковлев, М. Ю. Элементы эндотоксической теории физиологии и патологии человека / М. Ю. Яковлев // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2003. — Т. 29, № 4. — С. 98–109.
4. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в дисрегуляторной патологии / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. — 2012. — № 1. — С. 17–21.
5. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия и дисрегуляторная патология / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Новости медико-биологических наук. — 2008. — № 1–2, — С. 41–46.
6. Висмонт, Ф. И. К механизму формирования нейромедиаторной дисрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Медицинский журнал. — 2011. — № 2 (36). — С. 27–30.
7. Висмонт, Ф. И. Роль эндотоксинемии в формировании тиреоидного статуса организма и терморегуляции / Ф. И. Висмонт // Здравоохранение. — 2011. — № 9. — С. 26–30.

The importance of endotoxynemia in the occurrence of dysregulation and formation of pre-disease

Vismont F. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The aim of the study was to clarify the significance of endotoxynemia in the occurrence of dysregulation and preexisting disease formation.

In experiments on rats and rabbits, it was found that the direction and nature of changes in the processes of heat exchange, energy and plastic supply of the body under the action of *E. coli* endotoxin (LPS) depend on the severity of endotoxynemia, the state of the detoxification function of the liver, on the neurotransmitter, hormonal and humoral imbalance of its accompanying, which is important for ensuring the interaction of



various organs and systems, the formation of various states of the body. It was found that the ambiguous direction and nature of the revealed changes in the processes under study are largely due to changes in the properties of cerebral neurons, in particular, choline and adrenergic systems of the hypothalamic region of the brain, caused by the entry of arginine from blood plasma and cerebrospinal fluid into the hypothalamic structures.

The data obtained suggest that endotoxemia is a key link in the pathogenesis of dysregulatory pathology and a universal general pathological factor in the development of such a condition as a pre-disease.

Keywords: endotoxemia, dysregulation, detoxification, chemoreactive properties of cerebral neurons, pre-disease.

Поступила 14.06.2021

УДК 616.24-036.12:615.357:577.17

Изменение синтеза провоспалительных цитокинов НК- и НКТ-подобными клетками крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием N-ацетилцистеина и глюкокортикоидов

*Кадушкин А. Г.¹, Таганович А. Д.¹, Талабаева Э. И.², Пластинина А. В.²,
Левандовская О. В.³*

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Учреждение здравоохранения «Минский клинический консультативно-диагностический центр»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

³*Государственное учреждение
«Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»,
г. Минск, Республика Беларусь.*

Реферат. Глюкокортикостероиды (ГКС) широко используются для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поскольку обладают противовоспалительным механизмом действия. Однако клетки пациентов с ХОБЛ оказались устойчивыми к действию этих препаратов. Полагают, что N-ацетилцистеин (N-АЦЦ) способен влиять на молекулярные механизмы развития стероидорезистентности. Целью настоящего исследования явилось установить способность N-АЦЦ потенцировать противовоспалительные эффекты ГКС в отношении синтеза фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ (ИФН γ), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИЛ-8 НК- и НКТ-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ. К клеткам цельной крови пациентов с ХОБЛ ($n = 21$) добавляли будесонид (10 нМ), N-АЦЦ (1 мМ) или оба препарата и далее клетки активировали форбол-миристан-ацетатом. Внутриклеточный синтез провоспалительных цитокинов в НК- и НКТ-подобных клетках крови оценивали методом проточной цитометрии. N-АЦЦ подавлял синтез ИЛ-4 и ИЛ-8 НК- и НКТ-подобными клетками. Сочетание N-АЦЦ и будесонида оказывало более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию ИЛ-4 НК- и НКТ-подобными клетками, чем действие любого из этих препаратов. Статистически значимой разницы процентного содержания НК- и НКТ-подобных клеток, продуцирующих ИЛ-8, ИФН γ и ФНО α , под влиянием комбинации N-АЦЦ и будесонида по сравнению с клетками, культивированными в присутствии одного будесонида, выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют об ограниченной способности N-АЦЦ потенцировать противовоспалительные эффекты ГКС.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, N-ацетилцистеин, НК-клетки, НКТ-подобные клетки.



Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется хроническим, частично обратимым ограничением скорости воздушного потока, которое неуклонно прогрессирует и сопровождается воспалительным процессом в дыхательных путях. Во всем мире от этого заболевания страдает 384 млн человек, при этом около 65 млн пациентов имеют ХОБЛ средней или тяжелой степени тяжести [1].

Главным фактором риска развития ХОБЛ признается табакокурение. Отказ от курения является наиболее эффективным способом замедлить прогрессирование заболевания и предотвратить смертность пациентов. Однако даже после исключения этого фактора риска воспалительный процесс в легких пациентов с ХОБЛ не прекращается.

Курение сигарет индуцирует развитие окислительного стресса и последующую активацию фактора транскрипции NF-κB. Этот фактор транскрипции стимулирует экспрессию и образование провоспалительных цитокинов и хемокинов активированными макрофагами, эпителиальными клетками воздухоносных путей, нейтрофилами и лимфоцитами.

Глюкокортикостероиды (ГКС) широко используются для лечения ХОБЛ, поскольку обладают противовоспалительным механизмом действия. Однако клетки пациентов с ХОБЛ оказались устойчивыми к действию этих препаратов. В частности, сообщается о сниженной чувствительности к ГКС НК- (англ. *natural killer cells*) и НКТ-подобных (англ. *natural killer T-like cells*) клеток. Процентное содержание этих лимфоцитов повышено в дыхательных путях пациентов с ХОБЛ [2].

НК-клетки относят к эффекторным клеткам врожденной иммунной системы. Они взаимодействуют с дендритными клетками, макрофагами, Т-лимфоцитами и эндотелиальными клетками, что позволяет им ограничивать или усиливать иммунный ответ. НК-клетки проявляют цитотолитическую активность в отношении чужеродных и собственных измененных клеток организма за счет секреции перфорина и гранзимов. У пациентов с ХОБЛ выявлена повышенная цитотоксичность НК-клеток в дыхательных путях, а также увеличенная экспрессия гранзима В в НК-клетках крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости по сравнению со здоровыми людьми [2]. Более того, эти лимфоциты являются важным источником цитокинов и хемокинов, таких как интерферон γ (ИФНγ), фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-8 и др.

НКТ-подобные клетки, аналогично НК-клеткам, одними из первых реагируют на чужеродные агенты, проникающие в организм. Они могут регулировать направленность иммунного ответа за счет изменения активности Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, НК клеток, регуляторных Т-лимфоцитов, дендритных и миелоидных клеток [2]. У пациентов с ХОБЛ выявлена повышенная естественная цитотоксичность НКТ-подобных клеток в отношении собственных клеток легких, что свидетельствует об их участии в развитии заболевания. Эти клетки также синтезируют ФНОα и ИФНγ, свойственные Т-хелперам 1-го типа (Тх1), ИЛ-4 и ИЛ-13, характерные Тх2-клеткам, и другие цитокины и хемокины [2].

Резистентность клеток пациентов с ХОБЛ к ГКС подтолкнула клиницистов и ученых к поиску лекарственных средств, способных усиливать противовоспалительные эффекты стероидов. Экспериментальные исследования позволили сделать предположение о способности N-ацетилцистеина (N-АЦЦ) преодолевать стероидорезистентность. N-АЦЦ — безопасное и недорогое лекарственное средство, прекрасно зарекомендовал себя как муколитик для лечения ХОБЛ. N-АЦЦ способен снижать последствия окислительного стресса, присущего пациентам с ХОБЛ, путем восстановления содержания внутриклеточного антиоксиданта глутатиона [3]. N-АЦЦ также регулирует активность фактора транскрипции NF-κB. Получены данные о способности N-АЦЦ усиливать противовоспалительные эффекты стероидов [3], которые не нашли подтверждения в работе других исследователей [4].

Цель работы — установление способности N-АЦЦ потенцировать противовоспалительные эффекты ГКС в отношении синтеза ФНОα, ИФНγ, ИЛ-4 и ИЛ-8 НК- и НКТ-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 21 пациент с ХОБЛ. Критерии включения пациентов в исследование: соответствие диагноза критериям GOLD 2019 (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких пересмотра 2019 г.), возраст старше 40 лет, индекс курящего человека (ИКЧ) более 10 пачко-лет, стабильное течение заболевания. Критериями исключения из исследования являлись наличие у пациентов бронхиальной астмы, аллергологического анамнеза, туберкулеза легких, острых инфекционных заболеваний, декомпенсации сахарного диабета, острого коронарного синдрома, онкопатологии, нарушений свертывающей системы крови. Пациенты, принимавшие системные ГКС или имевшие обострение ХОБЛ в течение 6 недель до начала исследова-

ния, также исключались из исследования. За двое суток до забора крови пациенты, использовавшие N-АЦЦ, прекращали прием данного лекарственного средства.

У всех пациентов определялись демографические показатели, ИКЧ, статус питания по индексу массы тела, данные объективного и лабораторно-инструментального обследований, сопутствующие заболевания, количество обострений в предыдущем году. Для исследования функции внешнего дыхания проводилась компьютерная спирометрия с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и их отношения до и после бронходилатационной пробы (таблица).

Таблица — Характеристика участников исследования

Показатель	Пациенты с ХОБЛ
Пациенты	21
Пол, м/ж	17/4
Возраст (годы)	65,1 ± 1,5
Индекс массы тела, кг · м ⁻²	26,7 ± 1,2
Статус курения	—
Курильщик	10
Экс-курильщик	11
Индекс курящего человека	32,5 ± 2,4
ОФВ ₁ до БП, % от должного	49,4 ± 3,9
ОФВ ₁ после БП, % от должного	52,4 ± 4,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ до БП, %	56,2 ± 2,6
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после БП, %	57,0 ± 2,5
Эозинофилы крови, ×10 ⁹ /л	0,131 ± 0,017
Количество обострений в предыдущем году	1,1 ± 0,2
Количество госпитализаций в предыдущем году	0,3 ± 0,1
Пациенты, принимающие ИГКС	14
Пациенты, принимающие N-АЦЦ	3

Примечание. Данные представлены как абсолютное количество или среднее ± стандартная ошибка среднего. БП: бронходилатационная проба; ИГКС: ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁: объем форсированного выдоха за 1-ю с; ФЖЕЛ: форсированная жизненная емкость легких; N-АЦЦ: N-ацетилцистеин.

Все обследованные пациенты приняли решение участвовать в исследовании добровольно, дав письменное информированное согласие. Одобрение проведения настоящего исследования было получено на заседании Комитета по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет».

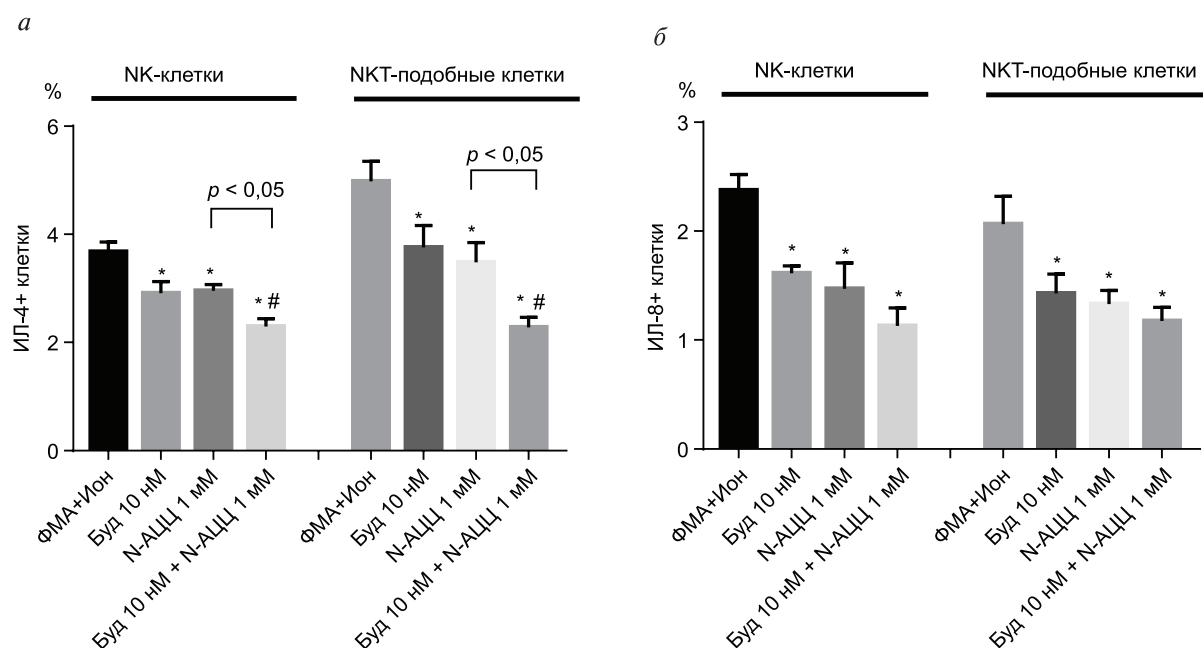
Венозную кровь у пациентов забирали в пробирки, содержащие антикоагулянт гепарин натрия (Белмедпрепараты, Беларусь), и в течение 1 ч доставляли в лабораторию. В новых стерильных пробирках смешивали 7 мл крови с 7 мл культуральной среды RPMI 1640, обогащенной 10%-й фетальной телячьей сывороткой (Capricorn Scientific, ФРГ). К клеточным культурам добавляли 10 нМ будесонида (Glentham Life Sciences Ltd, Великобритания) и/или 1 мМ N-АЦЦ (Sigma-Aldrich, США), и далее пробирки инкубировали в течение 1 ч при 37 °С, 5 % CO₂. Для стимуляции клеток в пробирки вносили 50 нг/мл форбол-миристан-ацетата (ФМА, Cayman Chemical, США) и 1 мкг/мл кальциевой соли иономицина (Cayman Chemical, Израиль), для прекращения секреции цитокинов из клетки — 10 мкг/мл брэфельдина А (Cayman Chemical, Израиль). По окончании 6 ч для остановки Ca²⁺-зависимой активации клеток к ним добавляли 100 мкл 20 мМ раствора ЭДТА, пробирки встряхивали в течение 20 с. После отмывки к клеткам добавляли моноклональные антитела (CD45-APC-Alexa Fluor 750, Beckman Coulter, Франция; CD3-PE-DyLight 594, CD56-PE-Cy7, Exbio, Чехия) для связывания с соответствующими поверхностными антигенами в течение 15 мин в темноте. Проводили лизирование эритроцитов с применением раствора Versalysе (Beckman Coulter, Франция) в течение 15 мин. Затем, используя IntraPrep Permeabilization Reagent (Beckman Coulter), клетки последовательно отмывали, фиксировали в течение 15 мин, снова отмывали и пермеабилizировали в течение 5 мин. В опытные пробирки вносили конъюгированные с флюорохромами антитела к внутриклеточным

цитокинам: ИЛ-8-FITC (R&D systems Europe, Великобритания), ИЛ-4-PE, ИФН γ -APC или ФНО α -PE (Beckman Coulter), а в контрольные пробирки — соответствующие изотипические антитела. Спустя 15 мин инкубации клеток с антителами, их отмывали и фиксировали, используя 500 мкл 1%-го раствора параформальдегида. Фенотипирование клеток проводили на проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США). НК-клетки определяли как CD45+CD3-CD56+ события, а НКТ-подобные клетки оценивали по фенотипу CD45+CD3+CD56+.

При описании результатов настоящего исследования выражения «продукция (образование, синтез) цитокина клетками» и «процент клеток, продуцирующих (экспрессирующих) цитокин» использовались нами как равнозначные.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы GraphPad Prism (GraphPad Software, США). Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Дальнейший анализ проводили с использованием метода ANOVA (однофакторного дисперсионного анализа) и критерия Тьюки. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $>95\%$).

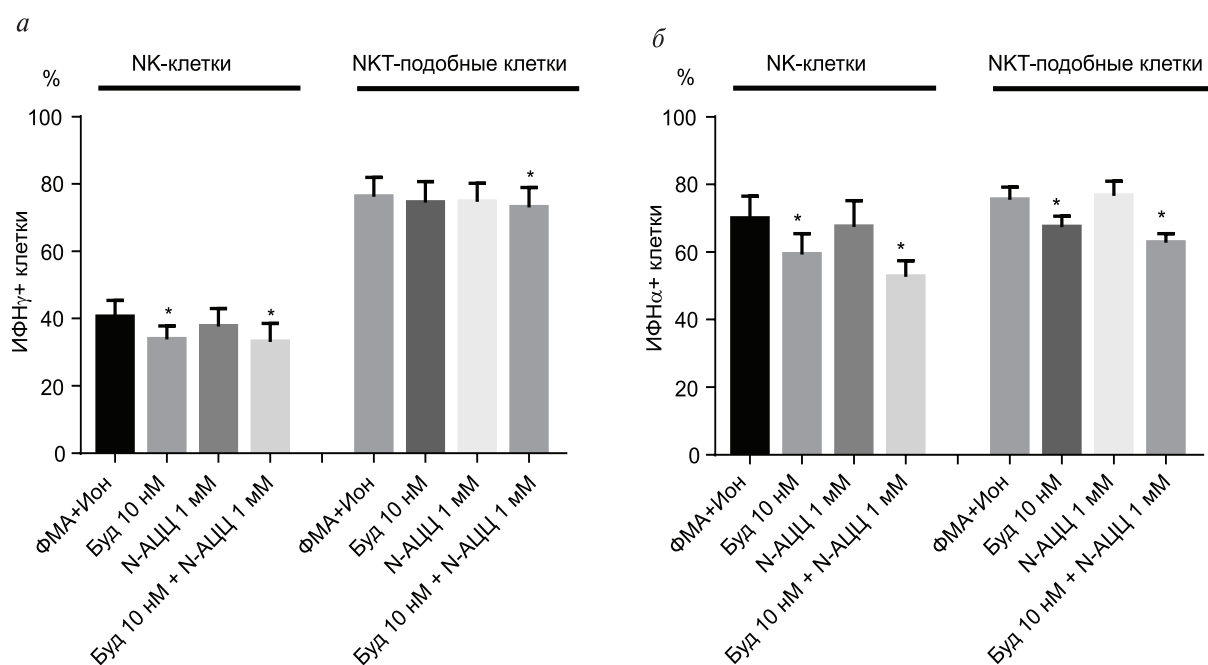
Результаты и их обсуждение. В настоящей работе добавление глюкокортикоида будесонида к культуре клеток периферической крови приводило к снижению продукции ИЛ-4 НК- и НКТ-подобными клетками (рисунок 1). Схожие результаты были получены при использовании N-АЦЦ, который также подавлял синтез этого цитокина НК- и НКТ-подобными клетками. Совместное использование N-АЦЦ и ГКС приводило к более выраженному ингибирующему воздействию на образование ИЛ-4 НК- и НКТ-подобными клетками, чем каждый из препаратов по отдельности. Как известно, ИЛ-4 у пациентов с ХОБЛ играет значимую роль в развитии эозинофильного воспаления. Сообщается, что треть пациентов с ХОБЛ стабильного течения имеют признаки эозинофильного воспаления, при этом имеется прямая корреляционная связь между уровнем эозинофилов крови и риском развития обострений этого заболевания [5]. Приведенные данные дают основания полагать, что медикаментозная (с использованием N-АЦЦ и ГКС) супрессия продукции ИЛ-4 клетками крови может приводить к снижению количества обострений ХОБЛ.



Примечание. К клеткам цельной крови добавляли на 1 ч 1 мМ N-ацетилцистеина (N-АЦЦ), 10 нМ будесонида (Буд) или оба лекарственных средства, после чего вносили 50 нг/мл форбол-миристан-ацетата (ФМА) и 1 мкг/мл иономицина (Ион) и далее клетки инкубировали в течение 6 ч. Синтез интерлейкина-4 (ИЛ-4) и ИЛ-8 в НК- и НКТ-подобных клетках (НКТ-под. клетки) крови анализировали методом проточной цитометрии. Результаты представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего; $n = 5-6$. * $p < 0,05$ по сравнению с ФМА/Ион; # $p < 0,05$ по сравнению с Буд.

Рисунок 1 — Влияние N-ацетилцистеина, будесонида и их комбинации на внутриклеточную продукцию интерлейкина-4 (а) и интерлейкина-8 (б) в НК- и НКТ-подобных клетках крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

ИЛ-8 известен своей способностью привлекать нейтрофилы в участки воспаления в легочной ткани. Его уровень повышается у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, и еще более возрастает в период обострения заболевания. Установлена взаимосвязь между концентрацией ИЛ-8 в крови пациентов с ХОБЛ и прогрессированием эмфиземы в течение 5 лет после измерения уровня этого цитокина [6]. В связи с этим снижение концентрации ИЛ-8 в крови пациентов является одной из приоритетных задач при лечении ХОБЛ. Результаты нашего исследования показали, что будесонид и N-АЦЦ по отдельности снижают процент НК-клеток, продуцирующих ИЛ-8. Эти препараты также самостоятельно подавляют синтез ИЛ-8 НКТ-подобными клетками. При комплексном внесении в культуральную среду будесонида и N-АЦЦ угнеталось образование ИЛ-8 в НК- и НКТ-подобных клетках крови пациентов с ХОБЛ по сравнению с такими же клетками, находившимися в культуральной среде в отсутствие этих лекарственных средств. Однако статистически значимой разницы при сравнении процента НК- и НКТ-подобных клеток, экспрессирующих ИЛ-8, в присутствии одновременно будесонида и N-АЦЦ с процентом этих клеток, культивированных только с одним из этих препаратов, не наблюдалось. Это свидетельствует об отсутствии преимуществ комбинированного применения N-АЦЦ и ГКС в отношении снижения продукции ИЛ-8 НК- и НКТ-подобными клетками крови.



Примечание. К клеткам цельной крови добавляли на 1 ч 1 мМ N-ацетилцистеина (N-АЦЦ), 10 нМ будесонида (Буд) или оба лекарственных средства, после чего вносили 50 нг/мл форбол-миристат-ацетата (ФМА) и 1 мкг/мл иономицина (Ион) и далее клетки инкубировали в течение 6 часов. Синтез интерферона γ (ИФН γ) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) в НК- и НКТ-подобных клетках (НКТ-под. клетки) крови анализировали методом проточной цитометрии. Результаты представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего; $n = 6$. * $p < 0,05$ по сравнению с ФМА/Ион.

Рисунок 2 — Влияние N-ацетилцистеина, будесонида и их комбинации на внутриклеточную продукцию интерферона γ (а) и фактора некроза опухоли α (б) в НК- и НКТ-подобных клетках крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

В то время как ИЛ-8 участвует в миграции нейтрофилов, другой цитокин ИФН γ способствует перемещению Т-лимфоцитов в дыхательные пути пациентов с ХОБЛ. Это происходит за счет его способности индуцировать экспрессию клетками воздухоносных путей хемокинов Mig, IP-10 и I-TAC, которые, связываясь с рецептором Т-лимфоцитов CXCR3, запускают перемещение этих клеток. Как видно из рисунка 2, N-АЦЦ не влиял на образование ИФН γ НК- и НКТ-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ. Будесонид также не оказывал влияния на продукцию ИФН γ НКТ-подобными клетками крови, зато снижал синтез этого цитокина НК-клетками. Сочетание

N-АЦЦ с ГКС оказалось эффективным в подавлении продукции ИФН γ НК-клетками крови по сравнению с клетками, инкубация которых проводилась в отсутствии обоих лекарственных средств. Однако процент НК-клеток, продуцирующих ИФН γ , в присутствии одного будесонида не отличался от процента этих клеток, находившихся в культуральной среде совместно с обоими препаратами (будесонидом и N-АЦЦ). Вместе с тем в экспериментах с NKT-подобными клетками N-АЦЦ в сочетании с ГКС имел преимущества перед одним будесонидом, поскольку в отличие от последнего снижал синтез ИФН γ в этих лимфоцитах.

ФНО α способен усиливать воспалительный процесс у пациентов с ХОБЛ за счет активации факторов транскрипции NF- κ B и AP-1. Установлена его способность индуцировать в эпителиальных клетках дыхательных путей экспрессию генов, кодирующих цитокины (ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), хемокины (эотаксин, MCP-1, CCL5), молекулы адгезии (ICAM-1), муцины (MUC1, MUC2, MUC5AC) и цитозольную фосфолипазу A2 [7]. В нашей работе внесение N-АЦЦ в культуру клеток периферической крови не приводило к изменению синтеза ФНО α НК- и NKT-подобными клетками периферической крови, тогда как будесонид подавлял образование ФНО α этими клетками. Сочетание N-АЦЦ и ГКС также ингибировало продукцию ФНО α НК- и NKT-подобными клетками. Вместе с тем статистически значимой разницы процентного содержания НК- и NKT-подобных клеток, экспрессирующих ФНО α , при инкубации клеток с будесонидом и комбинацией лекарственных средств N-АЦЦ/будесонид обнаружено не было. Такие результаты нашего исследования демонстрируют неспособность N-АЦЦ, во-первых, самостоятельно ингибировать синтез ФНО α , а во-вторых, потенцировать противовоспалительные эффекты ГКС в отношении продукции этого цитокина.

Стоит отметить, что продукция цитокинов НК- и NKT-подобными клетками крови под влиянием будесонида, N-АЦЦ либо их комбинации не отличалась у пациентов, использующих и не использующих ингаляционные ГКС.

Заключение. N-ацетилцистеин самостоятельно проявляет противовоспалительные эффекты в отношении продукции цитокинов НК- и NKT-подобными клетками крови пациентов с ХОБЛ. Так, N-АЦЦ подавляет синтез ИЛ-4 и ИЛ-8 НК- и NKT-подобными клетками. Сочетание N-АЦЦ и будесонида оказывает более выраженное ингибирующее воздействие на продукцию ИЛ-4 НК и NKT-подобными клетками, чем действие любого из этих препаратов. Вместе с тем отсутствует разница процентного содержания НК- и NKT-подобных клеток, продуцирующих ИЛ-8, ИФН γ и ФНО α , в присутствии комбинации N-АЦЦ и будесонида по сравнению с клетками, находившимися в культуральной среде лишь с одним будесонидом. Полученные результаты свидетельствуют об ограниченной способности N-АЦЦ потенцировать противовоспалительные эффекты ГКС.

Литература

1. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis / D. Adeloye [et al.] // *J. Glob. Health.* — 2015. — Vol. 5, № 2. — P. 1–17.
2. Hodge, G. Therapeutic Targeting Steroid Resistant Pro-Inflammatory NK and NKT-Like Cells in Chronic Inflammatory Lung Disease / G. Hodge, S. Hodge // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20, № 6. — P. 1–10.
3. Benefits of high-dose N-acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD / H. N. Tse [et al.] // *Chest.* — 2014. — Vol. 146, № 3. — P. 611–623.
4. Impact of smoking status and concomitant medications on the effect of high-dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A post-hoc analysis of the PANTHEON study / A. Papi [et al.] // *Respir. Med.* — 2019. — Vol. 147. — P. 37–43.
5. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study / S. Vedel-Krogh [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 193, № 9. — P. 965–974.
6. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD / E. Bradford [et al.] // *Respir. Res.* — 2017. — Vol. 18, № 1. — P. 1–11.
7. Matera, M. G. TNF-alpha inhibitors in asthma and COPD: we must not throw the baby out with the bath water / M.G. Matera, L. Calzetta, M. Cazzola // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 23, № 2. — P. 121–128.



Altered synthesis of proinflammatory cytokines by NK and NKT-like cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of N-acetylcysteine and budesonide

Kadushkin A. G.¹, Tahanovich A. D.¹, Talabayeva E. I.², Plastinina A. V.², Levandovskaya O. V.³

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Health Care Institution «Minsk Clinical Consultative and Diagnostic Center», Minsk, Republic of Belarus;

³State Institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology», Minsk, Republic of Belarus.

Glucocorticosteroids (GCS) are widely used to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) because of their anti-inflammatory mechanism of action. However, the cells of patients with COPD were found to be resistant to the action of these drugs. N-acetylcysteine (N-ACC) has been supposed to be able to influence the molecular mechanisms of steroid resistance. The aim of this study was to establish the ability of N-ACC to potentiate the anti-inflammatory effects of GCS on the synthesis of tumor necrosis factor α (TNF α), interferon γ (IFN γ), interleukin 4 (IL-4) and IL-8 by blood NK- and NKT-like cells of COPD patients. Budesonide (10 nM), N-ACC (1 mM), or both drugs were added to whole blood cells of patients with COPD ($n = 21$), and then the cells were activated by phorbol myristate acetate. Intracellular synthesis of proinflammatory cytokines in blood NK- and NKT-like cells was assessed by flow cytometry. N-ACC inhibited the synthesis of IL-4 and IL-8 by NK- and NKT-like cells. The combination of N-ACC and budesonide had a greater inhibitory effect on the production of IL-4 by NK- and NKT-like cells than the effect of these drugs alone. There were no statistically significant differences in the percentage of NK- and NKT-like cells producing IL-8, IFN γ , and TNF α in the presence of N-ACC combined with budesonide compared with cells cultured with budesonide alone. The results obtained indicate the limited ability of N-ACC to potentiate the anti-inflammatory effects of GCS.

Keywords: glucocorticoids, chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, N-acetylcysteine, NK-cells, NKT-like cells.

Поступила 07.07.2021

УДК 611.714

Клиническая анатомия наружных и внутренних теменных отверстий черепа человека

Татур А. А.¹, Денисов С. Д.², Лёвина Д. И.³

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

³Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучение клинической анатомии таких малых структур, как теменные отверстия черепа человека классическими методами очень трудоемко и порой имеет серьезные ограничения, несет за собой неточности. Хорошей альтернативой для проведения подобных работ

является компьютерная томография из-за своей дешевизны, доступности и высокой точности. В настоящей работе авторами проведено исследование методом рентгеновской компьютерной томографии теменных отверстий как на внутренней, так и на наружной поверхности черепа человека.

Ключевые слова: теменные отверстия, компьютерная томография, линейные измерения, топография.

Введение. Теменное отверстие (*foramen parietale*) расположено на наружной поверхности теменной кости на границе ее задней и средней трети вблизи сагиттального шва, впервые описано G. Lancisi в 1707 г. Краниометрическая точка, соответствующая расположению теменного отверстия, называется «обелион». Название этой точки произошло от греческого слова «*obelios*», обозначающего знак деления «÷», который похож на сагиттальный шов и располагающийся по бокам теменного отверстия. Размеры, топография и количество теменных отверстий подвержены значительным индивидуальным вариациям, эти отверстия выявляются в 91,8 % случаев [1]. Через теменное отверстие на поверхность черепа выходит эмиссарная вена, соединяющая верхний сагиттальный синус и затылочную вену, в ряде случаев артериальный анастомоз, соединяющий артерии скальпа и ветви средней менингеальной артерии, а также выходят на поверхность черепа чувствительные окончания, иннервирующие надкостницу [2]. Основная тематика работ, посвященных теменным отверстиям, — это частота встречаемости, количество отверстий, а также их латерализация только на наружной поверхности черепа. Изучение отверстий на внутренней поверхности теменной кости ранее не проводилось [2, 3, 4, 5, 6].

Обычно изучение теменных отверстий проводится на трупном либо костном материале (целом черепе, либо отдельных теменных костях), что имеет ряд серьезных ограничений:

- 1) проблемы с доступностью трупного материала, трудоемкость и длительность процесса препарирования, необходимость проведения исследований в лабораторных условиях, дороговизна подобных исследований [2, 6];
- 2) невозможность описания топографии и определения возрастных и гендерных корреляций при изучении отдельных, не имеющих данных по возрасту и полу костей и целых черепов [3, 4];
- 3) невозможность в ряде случаев отличить теменное отверстие от дефекта наружной кортикальной пластинки теменной кости.

В настоящее время альтернативой для таких исследований является использование данных компьютерной томографии (КТ), которые обеспечивают высокую точность измерений, являются более доступными, а также достоверно соответствуют результатам исследования натурального анатомического материала.

Цель работы — описание клинической анатомии теменных отверстий на наружной и внутренней поверхности черепа человека с использованием компьютерных томограмм.

Материалы и методы. Изучение топографии теменного отверстия проводилось путем анализа 90 случайных томограмм черепа с толщиной среза 1 мм, выполненных на компьютерном томографе Toshiba Aquilion в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Измерения выполнялись в режиме костного окна при помощи программного комплекса 3DSlicer по разработанной нами методике, опубликованной ранее [7]. Проводилась оценка по следующим параметрам:

- 1) НИ — линия соединяющая назион и инион, проведенная по наружной поверхности черепа;
- 2) вТО-НИ — перпендикуляр, проведенный от медиального края внутреннего теменного отверстия (вТО) к линии, соединяющей передние и задние отделы НИ;
- 3) нТО-НИ — перпендикуляр от медиального края наружного теменного отверстия (нТО) к линии НИ;
- 4) Н-првТО-НИ — линия, проведенная от назион до проекции переднего края вТО на НИ;
- 5) Н-прнТО-НИ — линия, проведенная от назион до проекции переднего края нТО на НИ;
- 6) првТО-НИ — проекция переднего края вТО на НИ;
- 7) прнТО-НИ — проекция переднего края нТО на НИ;
- 8) РОАП — максимальный размер отверстия в аксиальной плоскости;
- 9) РОСП — максимальный размер отверстия в сагиттальной плоскости.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием Statistica 10 for Windows. Проверка данных на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро — Уилки. Данные описательной статистики указаны в виде медианы (Me) и квартилей (про-

центиль 25 % — q1, процентиль 75 % — q3). Сравнение двух независимых нормально распределенных выборок проводилось при помощи *t*-теста, в остальных случаях при помощи двустороннего теста Манна — Уитни с поправкой Бонферрони. Для трех и более тест Краскала — Уоллиса. Для сравнения двух зависимых выборок применялся тест Вилкоксона. Для сравнения частот признаков в различных группах применялся критерий Пирсона χ^2 с поправкой Пирсона. Статистически значимым считали результат в случае, если вероятность того, что нулевая гипотеза об отсутствии различий верна, не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Материалы и методы. Проанализировано 90 томограмм черепа, из них 39 (43,3 %) мужчины, 51 (56,7 %) женщина. Средний возраст по выборке составил $58,3 \pm 17,3$ года (19–89 лет). В 61 случае (67,7 %) теменное отверстие выявлено как на наружной, так и на внутренней поверхности черепа. В 29 случаях (32,3 %) отверстий ни на наружной, ни на внутренней поверхности теменной кости не выявлено. Наружное и внутреннее теменные отверстия соединены между собой отчетливо видимым на томограмме костным каналом. Наружное теменное отверстие во всех случаях расположено в типичной точке, внутреннее располагается либо близко от борозды верхнего сагиттального синуса, либо непосредственно в ней. Чаще всего наружное теменное отверстие было одиночным (93,4 %) и лишь в 6,6 % двойным. Размеры наружных и внутренних отверстий в сагиттальной и аксиальной плоскости в целом по выборке составили: для наружного 1,4 (1,03; 2,05) мм и 1,09 (0,85; 1,38) мм, для внутреннего 1,23(0,95; 1,64) мм и 1,02(0,86; 1,26) мм. В зависимости от соотношения сагиттального и аксиальных размеров отверстия отличаются по форме (таблица 1). Как видно из представленной таблицы, наиболее часто отверстие вытянуто в переднезаднем направлении, что соответствует овально-вертикальной форме отверстия. Каких-либо статистически достоверных различий между формой отверстия и полом, а также латерализацией не выявлено.

Таблица 1 — Распределение наружных и внутренних теменных отверстий по форме

Форма отверстий	Наружное отверстие (%)	Внутреннее отверстие (%)
Овально-вертикальная	80 (75,5 %)	67 (63,2 %)
Круглая	8 (7,5 %)	23 (21,7 %)
Овально-горизонтальная	18 (17 %)	16 (15,1 %)
Всего	106 (100 %)	106 (100 %)

Для более объективной оценки размеров отверстий на основании линейных данных, используя формулу для вычисления площади эллипса, вычислена площадь наружных и внутренних отверстий (таблица 2). Каких-либо статистически значимых различий площади отверстий в зависимости от латерализации и пола не выявлено.

Таблица 2 — Площадь наружных и внутренних теменных отверстий, мм²

Сторона	Наружное отверстие		Внутреннее отверстие	
	Me (q1; q3)	min–max	Me (q1; q3)	min–max
Обе стороны	1,14 (0,71; 2,2)	0,2–15,6	0,99 (0,66; 1,55)	0,29–4,52
Слева	1,13 (0,71; 2,44)	0,2–15,57	1,04 (0,68; 1,67)	0,32–4,52
Справа	1,16 (0,77; 1,96)	0,2–9,34	0,89 (0,66; 1,49)	0,29–4,08

Однако отмечается практически двукратное различие медиан площадей в зависимости от формы отверстий как для наружных отверстий (таблица 3), так и для внутренних (таблица 4).

Таблица 3 — Площадь наружных теменных отверстий в зависимости от формы отверстий

Форма отверстия	Площадь отверстия		Статистическая значимость различий
	Me (q1; q3)	min–max	
Овально-вертикальная	1,42 (0,81; 2,67)	0,2–15,57	$H = 12,74$ $p = 0,0017$
Круглая	0,75 (0,58; 1,09)	0,2–3,92	
Овально-горизонтальная	0,72 (0,55; 1,16)	0,36–4,85	

Таблица 4 — Площадь внутренних теменных отверстий в зависимости от формы отверстий

Форма отверстия	Площадь отверстия		Статистическая значимость различий
	Me (q1; q3)	min–max	
Овально-вертикальная	1,05 (0,75; 1,57)	0,32–4,08	$H = 7,5$ $p = 0,02$
Круглая	0,66 (0,5; 1,12)	0,27–2,39	
Овально-горизонтальная	1,14 (0,77; 2,02)	0,62–4,52	

Для сравнения площадей наружных и внутренних теменных отверстий в подгруппах по полу и латерализации все данные сведены в одну общую таблицу 5. При статистическом анализе отмечается статистически значимая разница в каждой из подгрупп ($p < 0,05$).

Таблица 5 — Сводная таблица по площадям наружных и внутренних теменных отверстий в целом по выборке и в подгруппах, мм²

Показатель	Me (q1; q3)	Min	Max	Статистическая значимость различий
В целом по выборке				
Наружное отверстие	1,14 (0,71; 2,2)	0,2	15,6	$T = 1676$ $Z = 3,65$ $p = 0,003$
Внутреннее отверстие	0,99 (0,66; 1,55)	0,29	4,52	
Мужчины				
Наружное отверстие	1,25 (0,71; 2,68)	0,2	9,34	$T = 380$ $Z = 2,31$ $p = 0,02$
Внутреннее отверстие	0,93 (0,68; 1,52)	0,33	4,52	
Женщины				
Наружное отверстие	1,28 (0,71; 1,96)	0,2	15,57	$T = 462$ $Z = 2,9$ $p = 0,004$
Внутреннее отверстие	1,04 (0,71; 1,84)	0,29	3,61	
Слева				
Наружное отверстие	1,13 (0,71; 2,44)	0,2	15,57	$T = 332$ $Z = 2,79$ $p = 0,005$
Внутреннее отверстие	1,04 (0,68; 1,67)	0,32	4,52	
Справа				
Наружное отверстие	1,16 (0,77; 1,96)	0,2	9,34	$T = 526$ $Z = 2,39$ $p = 0,017$
Внутреннее отверстие	0,89 (0,66; 1,49)	0,29	4,08	

Для описания топографии отверстий в качестве основных опорных точек, как уже было описано ранее [6], выбраны точки: нион, назион и соединяющая их линия, проведенная по наружной поверхности свода черепа — линия назион-нион (НИ).

Линия НИ в целом по выборке варьировала от 291,34 мм до 348,59 мм. При проведении анализа (таблица 6) нами отмечена закономерность. Так, в группе людей, у которых было выявлено теменное отверстие, медиана расстояния назион-нион больше, нежели у тех, у кого оно не было выявлено (325,15 мм и 315,92 мм соответственно). При последующем проведении статистического анализа с использованием U -теста выявлена статистическая значимость данного различия ($p = 0,027$).

Таблица 6 — Расстояние назион-нион в зависимости от наличия теменного отверстия, мм

Теменное отверстие	Me (q1; q3)	Min	Max	Статистическая значимость различий
Отсутствует	315,92 (310,58; 322,27)	295,29	348,59	$U = 629$ $p = 0,027$
Присутствует	325,15 (313,06; 332,46)	291,34	345,84	
Присутствует с одной стороны	326,34 (314,78; 333,89)	302,41	345,28	$U = 381$ $p = 0,48$
Присутствует с двух сторон	324,92 (310,47; 332,19)	291,34	345,84	

В зависимости от длины назион-инион можно проследить определенную закономерность. Так, если разделить все исследованные черепа на группы в зависимости от длины НИ (таблица 7), то можно отметить, что каждые 15 мм процент черепов с выявленными ТО снижается с 75 % при длине НИ 335–350 мм до 33 % при длине НИ 290–305 мм.

Таблица 7 — Процент выявления ТО в различных группах по размеру НИ

НИ, мм	n (%)	ТО выявлено, абс (%)	ТО выявлено, %
335–350	16 (17,8 %)	12 (75 %)	75
320–335	35 (38,9 %)	26 (74,2 %)	74,2
305–320	27 (30 %)	18 (66,7 %)	66,7
290–305	12(13,3 %)	4 (33 %)	33

Измерение удаленности нТО и вТО от назион. При сравнении медиан удаленности от назион отверстий в группах мужчин и женщин в целом по выборке (таблица 8) отмечается значительная разница как для наружных (228,14 мм и 216,2 мм соответственно), так и для внутренних отверстий (226,76 мм и 215,67 мм соответственно), которая при проведении статистического анализа также оказывается значимой ($p < 0,02$).

Таблица 8 — Расстояние переднего края наружного и внутреннего теменного отверстия от назион, мм

Показатель	Me (q1; q3)	Min	Max	Статистическая значимость различий
Наружное отверстие				
В целом по выборке	222,49 (212,73; 232,09)	168,97	249,51	$U = 1027,5$ $Z = 2,33$ $p = 0,019$
Мужчины	228,14 (217,43; 233,48)	168,97	246,94	
Женщины	216,2 (209,94; 229,52)	195,74	249,51	
Внутреннее отверстие				
В целом по выборке	219,89 (210,57; 230,13)	167,19	247,71	$U = 1018$ $Z = 2,39$ $p = 0,017$
Мужчины	225,76 (214,41; 231,42)	167,19	240,77	
Женщины	214,67 (208,36; 226,58)	189,5	247,71	

Измерение удаленности нТО и вТО от линии НИ. Выполненные измерения представлены в таблице 9, каких-либо статистически достоверных различий между исследуемыми группами, а также другими параметрами не выявлено.

Таблица 9 — Удаленность наружного и внутреннего теменного отверстия от линии назион-инион, мм

Показатель	Me (q1; q3)	Min	Max	Статистическая значимость различий
Наружное отверстие				
В целом по выборке	7,76 (6,08; 9,63)	0,795	16,7	$U = 1229$ $Z = 1,06$ $p = 0,29$
Мужчины	7,85 (6,44; 10,5)	0,795	16,7	
Женщины	7,69 (5,8; 9,14)	1,27	13,0	
Внутреннее отверстие				
В целом по выборке	5,69 (3,75; 7,83)	0,53	15,1	$U = 1313$ $Z = 0,53$ $p = 0,6$
Мужчины	5,96 (3,18; 8,81)	1,24	15,1	
Женщины	5,2 (4,03; 7,6)	0,53	14,6	

Взаимоотношения теменных отверстий и верхнего сагиттального синуса. Взаимоотношения теменных отверстий и верхнего сагиттального синуса оценивали по разработанному нами алгоритму. Каждое из отверстий отнесено к одному из трех типов (таблица 10). Тип 1 — отверстие расположено на расстоянии более 0,5 мм латеральнее края верхнего сагиттального синуса, тип 2 — отверстие расположено на расстоянии $\pm 0,5$ мм от края верхнего сагиттального синуса, тип 3 — отверстие расположено на расстоянии более 0,5 мм медиальнее от края верхнего сагиттального синуса.

Таблица 10 — Распределение типов положения наружного и внутреннего теменных отверстий относительно ВСС

Тип	Наружное отверстие	Внутреннее отверстие
1	80 (75,5 %)	51 (48,1 %)
2	4 (3,8 %)	21 (19,8 %)
3	22 (20,7 %)	34 (32,1 %)

Как видно из представленной таблицы, в большинстве случаев (75,5 %) наружное теменное отверстие располагается на удалении от ВСС (тип 1), тогда как внутреннее теменное отверстие в большинстве случаев (51,9 %) располагается либо непосредственно над ним (тип 3), либо у его края (тип 2).

Результаты и их обсуждение. Частота выявления наружных теменных отверстий. Данные о наружных теменных отверстиях, опубликованные ранее, представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Опубликованные исследования, посвященные изучению теменных отверстий

Автор, год, страна	Объект исследования	Число образцов	Выявлены, %	Множественность отверстий	Отсутствуют, %	Диаметр, мм	Изучение топографии
G. L. Boyd, 1930, Британия [3]	Сухие черепа	1500	60,4	Двойное отверстие в 1,3 %	39,6	0,5–1,5	Нет
N. Yoshioka и соавт., 2006, США [2]	Трупы	20	60	Двойное в 1 случае — 5 %	40	0,4–4,3	Нет
V. V. Murlimanju и соавт., 2015, Индия [4]	Сухие черепа	58	87,9	Двойные 8 случаев — 13,8 % Тройные 2 случая — 3,5 %	12,1	—	Да
G. Gaining и соавт., 2018, Индия [1]	Сухие черепа	48	91,8	Двойное — 1 случай (2,1 %) Тройное — 1 случай (2,1 %)	8,2	—	Нет
J. Wysocki, 2006, Польша [7]	Сухие черепа	100	60	Нет информации	40	0,38–16,8	Да
V. Shantharam, 2018, Индия [5]	Сухие черепа	78	55,8	Двойное — 5 случаев (6,4 %)	44,2	0,86–5,57	Да

В нашем исследовании частота выявления теменных отверстий составила 67,7 %, что соответствует результату большинства работ [2, 3, 5, 6]. Однако из общего ряда выбиваются две публикации, где частота выявления составила 87,9 % [4] и 91,8 % [1]. Столь большая разница между исследованиями, конечно, может быть обусловлена расовыми различиями, различиями процессов оссификации переднего родничка [2], однако наиболее вероятно имеет место методологическая ошибка проведения исследований. В указанных работах авторами не была проверена сквозная проходимость отверстий. Таким образом, вероятно, столь большой отрыв от других исследований обусловлен тем фактом, что за теменное отверстие были приняты либо какие-то дефекты теменной кости, либо каналы, сформированные дренирующими венами диплоической венозной системы. Та же ситуация и с множественностью отверстий. В нашей работе выявлены только двойные отверстия, доля которых составила 66 %, что соответствует результатам единственного исследования [2], где проводилось препарирование канала и была проверена проходимость отверстия. Поэтому столь высокий процент множественных отверстий — 17,5 % [4], а также сам факт выявления тройных отверстий [1, 4], которые в нашей работе вообще не были выявлены, также объясняются, вероятно, методологическими просчетами при проведении исследований.



Ввиду использования в качестве материала в большинстве работ музейного костного материала либо слишком малого количества трупного материала, попытка оценить какие-либо гендерные различия не предпринималась. В нашей работе продемонстрировано, что частота выявления отверстий не зависит от пола.

Латерализация отверстий описана лишь в одном исследовании [3], где отмечается, что отверстие наиболее часто выявляется справа (20,7%), чем слева (15,2%), что соответствует данным нашего исследования (16,7%:7,8%).

Размер наружных теменных отверстий. Лишь в четырех опубликованных работах (таблица 11) проводились измерения размеров отверстий. Причем во всех работах оценка была проведена с использованием одного линейного размера без указания конкретной локализации, где именно проводилось измерение. Неудивительно, что результаты измерений неоднородны — от крайне малых величин 0,5–1,5 мм [3], до крайне больших 0,39–16,8 мм [6]. Причем в работе последнего автора выявлены гендерные различия, показано, что диаметр отверстий у женщин более чем в два раза превосходит диаметр отверстий у мужчин (3 и 1,5 мм соответственно). В нашей работе, чтобы избежать неточностей в измерениях, мы использовали два размера (максимальный аксиальный и сагиттальный размеры) и вычисленную на их основании площадь. Так, размер отверстий в сагиттальной плоскости варьировал от 0,582 до 6,2 мм, медиана 1,31 ($q_1 = 0,94$, $q_3 = 2,07$) мм, размеры в аксиальной плоскости варьировали от 0,437 мм до 3,2 мм, медиана 1,07 ($q_1 = 0,895$, $q_3 = 1,43$) мм, площадь отверстий варьировала от 0,2 до 15,574 мм², медиана 1,131 ($q_1 = 0,713$, $q_3 = 2,435$) мм, каких либо гендерных различий не выявлено. Сравнение полученных нами результатов с другими провести невозможно ввиду отсутствия аналогичных опубликованных работ.

Внутреннее теменное отверстие. На сегодняшний день ни в одном исследовании не выполнялось описание теменного отверстия на внутренней поверхности теменной кости. В нашей работе мы продемонстрировали, что количество отверстий на наружной поверхности соответствует количеству отверстий на внутренней поверхности черепа. Каждое наружное отверстие соединено с внутренним хорошо видимым при КТ исследовании костным каналом, проходящим в диплоическом слое теменной кости. Размеры внутренних теменных отверстий в сагиттальной плоскости варьировали от 0,667 мм до 2,36 мм, 1,3 ($q_1 = 0,984$, $q_3 = 1,68$) мм, в аксиальной плоскости от 0,574 мм до 2,46 мм, 1,03 ($q_1 = 0,924$, $q_3 = 1,28$) мм, площадь отверстий варьировала от 0,32 мм² до 4,52 мм², 1,04 ($q_1 = 0,68$, $q_3 = 1,67$) мм². Разница между медианами площадей внутреннего и наружного отверстий — статистически значима ($p = 0,0003$), что может говорить в пользу того, что ток крови по теменным эмиссарным венам идет в направлении изнутри-кнаружи.

Топография теменных отверстий. На сегодняшний день имеется лишь три опубликованные работы, в которых предпринята попытка описания топографии наружного теменного отверстия [4, 5, 6]. В каждой из этих работ в качестве ориентира использованы сагиттальный и лямбдовидный швы. Однако, швы черепа отличаются непостоянством топографии. Поэтому точность предыдущих исследований носит сомнительный характер. Для описания топографии теменных отверстий нами разработана методика, которая опирается на постоянные костные ориентиры, чтоб позволяет полученные данные на разных объектах сравнивать между собой, а также применять в клинической практике. Нами разработан алгоритм исследования, при котором в качестве опорных точек использованы назион и иниион, которые доказали свою состоятельность в таких схемах, как схема Кренлейна — для локализации внутричерепных образований, «Схема 10–20» — для расстановки электродов при выполнении электроэнцефалографии. Полученные результаты показали, что медиана удаленности от назион наружного и внутреннего теменных отверстий статистически достоверно различается ($p < 0,02$) между группами мужчин и женщин и составляет для наружного 228,14 ($q_1 = 217,43$, $q_3 = 233,48$) мм и 216,2 ($q_1 = 209,94$, $q_3 = 229,52$) мм и 225,76 ($q_1 = 214,41$, $q_3 = 231,42$) мм и 214,67 ($q_1 = 208,36$, $q_3 = 226,58$) мм для внутреннего отверстий. Медиана удаленности наружного и внутреннего теменных отверстий от НИ в целом по выборке составила 7,76 ($q_1 = 6,08$, $q_3 = 9,63$) и 5,69 ($q_1 = 3,75$, $q_3 = 7,83$) мм соответственно без каких-либо гендерных различий.

Заключение. На основании проведенных исследований и изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Представления анатомов о теменном отверстии как об отверстии на наружной поверхности теменной кости должны быть изменены. Следует различать наружное и внутреннее теменные отверстия, так как при наличии теменного отверстия на наружной поверхности теменной кости всегда обнаруживается и внутреннее теменное отверстие.
2. Теменные отверстия (наружные и внутренние) выявляются в 67,7% случаев.

3. Внутреннее теменное отверстие располагается либо непосредственно над верхним сагиттальным синусом, либо у самого его края.
4. Медиана площади наружных теменных отверстий статистически значимо ($p = 0,0003$) превосходит медиану площади внутренних теменных отверстий.
5. На вероятность выявления теменного отверстия влияет размер черепа, о чем свидетельствует статистически достоверная связь между частотой выявления отверстия и длиной линии, соединяющей назион и иниион ($p = 0,027$).
6. Медиана удаленности от назион наружного теменного отверстия статистически достоверно различается ($p < 0,02$) между группами мужчин и женщин и составляет 228,14 ($q1 = 217,43$, $q3 = 233,48$) мм и 216,2 ($q1 = 209,94$, $q3 = 229,52$) мм соответственно. Медиана удаленности наружного теменного отверстия от НИ в целом по группе составляет 7,76 ($q1 = 6,08$, $q3 = 9,63$) мм без каких-либо гендерных различий.
7. Данные о топографии наружного теменного отверстия могут применяться для предоперационной навигации и интраоперационного определения положения верхнего сагиттального синуса.

Литература

1. Gangmei, G. Variations of parietal foramen in dried adult human skulls / G. Gangmei // IOSR-JDMS. — 2018. — Vol. 17, № 4. — P. 26–29.
2. Yoshioka, N. Scalp to meningeal arterial anastomosis in the parietal foramen / N. Yoshioka, A. L. Jr. Rhoton, H. Abe // Neurosurgery. — 2006. — Vol. 58. — P. 123–126.
3. Boyd, G. I. The emissary foramina of the cranium in man and the anthropoids / G. I. Boyd // J. Anat. — 1930. — Vol. 65. — P. 108–121.
4. Morphology and topography of the parietal emissary foramina in South Indians: an anatomical study / B. V. Murlimanju [et al.] // Anat. Cell. Biol. — 2015. — Vol. 48. — P. 292–298.
5. Shantharam, V. Anatomical Study of Parietal Emissary Foramina in Human Skulls / V. Shantharam, K. Manjunath // Int. J. / of Anat., Rad. and Surg. — 2018. — Vol. 1, № 7 — P. 11–14.
6. Татур, А. А. Применение метода компьютерной томографии для изучения топографии теменных и сосцевидных отверстий на наружной поверхности черепа взрослого человека / А. А. Татур, С. Д. Денисов, Д. И. Лёвина // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2020. — Вып. 10. — С. 403–410.
7. The size of selected human skull foramina in relation to skull capacity / J. Wysocki [et al.] // Folia. Morphol. — 2006. — Vol. 65. — P. 301–308.

Clinical anatomy of the external and internal parietal foramen of the human skull

Tatur A. A.¹, Denisov S. D.², Lyovina D. I.³

¹ State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrova», Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³ State Institution «Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology», Minsk, Republic of Belarus

The study of the clinical anatomy of such small structures as the parietal foramen of the human skull by classical methods is very laborious and sometimes has serious limitations and inaccuracies. A good alternative for such work is computed tomography due to its low cost, availability and high accuracy. In this work, the authors carried out a study by the method of computed tomography of the parietal foramen of the human skull both on the inner and outer surfaces of the human skull.

Keywords: parietal foramen, computed tomography, linear measurements, topography.

Поступила 22.06.2021



УДК 616.24-036.12-036.65-078:575

Методика определения гена 16S рРНК бактерий в изучении респираторного микробиома

Рузанов Д. Ю.¹, Митьковская Н. П.^{1,3}, Воропаев Е. В.²,
Осипкина О. В.², Буйневич И. В.²

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

² Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
г. Минск, Республика Беларусь

В исследовании была поставлена цель изучить возможности методики определения гена 16S рРНК бактерий в определении бактериального спектра обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Перспективно оценены 68 госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ. Использовались молекулярно-генетическое определение гена 16S рРНК бактерий и культуральные микробиологические методики из материала бронхиального дерева, полученного при защищенной браш-биопсии и рутинные микробиологические исследования мокроты.

Бактериальные агенты были выявлены в 91,2 % случаев обострения ХОБЛ. Так, *Pseudomonas aeruginosa* выявлялась в биопсийном материале в 1,8 раза чаще, чем при использовании рутинных методик. Определены паттерны течения ХОБЛ с частыми обострениями, инфекционного обострения и псевдомонадной этиологии обострения.

Использование методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК позволяет верифицировать бактериальный спектр обострения ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, 16S рРНК, метагеном.

Введение. Ген 16S рРНК — один из трех основных типов рРНК, образующих основу рибосом прокариот. Цифры в названии рРНК равны значению константы седиментации. Соответственно, для данной молекулы это значение равно 16S (единиц Сведберга). Всего в прокариотических микроорганизмах обнаружено три типа рРНК: 23S и 5S в большой субъединице рибосомы (50S), 16S в малой субъединице рибосомы (30S). Аналогично константы двух других молекул рРНК равны 23S и 5S соответственно. Эукариотическим аналогом 16S рРНК является 18S рРНК [1]. К настоящему времени изучены последовательности нуклеотидов в 16S рРНК и 18S рРНК для более чем 400 разных видов живой природы. Последовательность гена 16S рРНК главным образом используется в исследовании филогенетики бактерий и архей. С 2010 г. последовательность гена 16S рРНК применяется для медицинских исследований патогенных бактерий. Полные последовательности генов 16S рРНК, как и многих других, собирают из чтений — определенных нуклеотидных последовательностей, полученных после секвенирования. Секвенирование проводится на платформе *Illumina* (длина чтений достигает 250 пар оснований); с использованием технологии секвенирования по Сэнгеру (длина чтений — до 1000 пар оснований); с использованием ионного полупроводникового секвенирования (длина чтений — до 200 пар оснований). Далее чтения сопоставляются с референсной последовательностью гена 16S рРНК, таким образом из множества чтений собирается полная последовательность гена. Последовательности генов 16S рРНК определены для типовых штаммов бактерий и архей и собраны в открытые базы данных, таких как NCBI. Тем не менее, качество отсеквенированных последовательностей, содержащихся в подобных базах данных, часто не проверяется. В результате этого широко используются вторичные базы данных, содержащие только последовательности генов 16S рРНК [2].

В данном исследовании мы изучали возможности методики определения гена 16S рРНК бактерий в определении бактериального спектра обострения хронической обструктивной болезни легких

с использованием защищенного забора материала с целью этиологического назначения антибиотиков. В рутинной практике назначение антибактериальных лекарственных средств (АБЛС) проводится, как правило, эмпирически [3, 4]. Инфекционные обострения могут быть вызваны активным размножением колонизированных бактерий или инфекцией дыхательных путей новыми штаммами микроорганизмов. Поскольку пациенты с ХОБЛ, вероятно, имеют хроническую бактериальную колонизацию, микробиологические исследования мокроты трудно интерпретировать, если только предшествующие данные культуры недоступны для сравнения. Поэтому существует мнение, что рутинное микробиологическое исследование мокроты не информативно [5]. Методы высокопроизводительного секвенирования произвели революцию в исследованиях микробиоты легких, что привело к пониманию того, что здоровые легкие не являются стерильными. Несколько исследований микробиоты здоровых и пациентов с ХОБЛ с использованием бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и мокроты были описаны с использованием молекулярных методов [6]. В этих исследованиях использовались образцы, полученные через верхние дыхательные пути, такие как индуцированная мокрота, бронхоальвеолярный лаваж и эндотрахеальный аспират. Многие из этих исследований идентифицировали оральные бактерии в образцах легких нижних дыхательных путей. Микробиота легких была почти неотличима от микробиоты полости рта, но авторы не смогли определить, были ли их результаты следствием аспирации и загрязнения бронхоскопа во время введения через рот.

У пациентов с обострением ХОБЛ, которые отвечают критериям антибактериальной терапии, необходимо учитывать спектр традиционных респираторных патогенов, такие как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [7]. Вероятность атипичных бактерий обычно не рассматривается. Антибиотики, рекомендованные GOLD, включают амоксициллин/клавуланат, макролид или доксициклин, если не требуется активность в отношении устойчивых организмов, основанная на клинических и анамнестических факторах. В большинстве клинических рекомендаций по антибиотикотерапии обострений ХОБЛ амоксициллин/клавуланат заслуженно рассматривается как АБЛС стартовой терапии. К его достоинствам относится высокая биодоступность при приеме внутрь, накопление в тканях и жидкостях организма, широкий спектр антибактериальной активности по отношению к грамотрицательным возбудителям, способным к продукции β -лактамаз (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*), некоторым энтеробактериям (*Klebsiella pneumoniae* и др.), метициллиночувствительным *Staphylococcus aureus* и неспорообразующим анаэробам. У пациентов, использовавших антибиотики последние 30 дней или при наличии рецидивирующих респираторных инфекций, показаны другие классы антибиотиков и/или идентификация микроорганизмов с проведением теста лекарственной чувствительности [8, 9]. Однако в июле 2016 г. FDA заявило о недостаточно изученной безопасности класса фторхинолонов с позиции отдаленных необратимых нежелательных лекарственных реакций, таких как эффекты со стороны центральной нервной системы, периферическая нейропатия и тендинит или разрыв сухожилий, суициды и др. [10]. Поэтому в рекомендациях Американского торакального общества фторхинолоны не рекомендуются для лечения острых обострений ХОБЛ, если только у пациента нет тяжелой аллергии на бета-лактамы и отсутствуют другие доступные варианты лечения [11].

В Республике Беларусь фторхинолоны широко используются в лечении респираторной патологии, в том числе неосложненной, хотя возможность нежелательных реакций, вероятно, недооценена. Но и высокую активность по отношению к *S. pneumoniae*, включая мультирезистентные штаммы, респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин), нельзя сбрасывать со счетов. При этом респираторные фторхинолоны сохраняют высокую активность и в отношении грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae* и *M. catarrhalis*) и внутриклеточных патогенов.

Важным фактором этиологической терапии ХОБЛ является верификация вероятного возбудителя и определение лекарственной чувствительности, однако ряд факторов сдерживают использование культуральных методов выявления бактериального тригераинфекционного обострения ХОБЛ. Это длительность и низкая чувствительность проводимого исследования. В этой связи представляется актуальным использование современных молекулярно-генетических методов, воспроизводимых в рутинной лабораторной и клинической практике.

Цель работы — изучение возможности методики определения гена 16S рРНК бактерий в определении бактериального спектра острого обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с использованием защищенного забора материала.

Материалы и методы. Проспективно оценены пациенты с диагнозом «ХОБЛ, обострение», госпитализированные в пульмонологические отделения УЗ «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» (ГОТКБ) с января по ноябрь 2018 г. и давшие согласие на включение в исследо-

вание с использованием молекулярно-генетических исследований. ХОБЛ была диагностирована в соответствии с руководящими принципами Глобальной инициативы по обструктивным заболеваниям легких (GOLD). Обострение ХОБЛ предполагалось, если пациент имел по крайней мере два из трех симптомов: (а) увеличение одышки, (б) увеличение объема мокроты и (в) увеличение гнойности мокроты. Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования. Исследование одобрено комитетом по этике.

Пациенты не включались в исследование, если получили антибиотик в течение последних 48 ч до госпитализации; были выявлены ограниченные затемнения на рентгенограмме грудной клетки; обнаружены злокачественные новообразования и долгосрочное использование стероидов (>5 мг преднизолона или эквивалент в день более 3 месяцев). Пациенты были включены в исследование только один раз, даже если они повторно госпитализировались в течение периода исследования. Всего в исследование включено 68 пациентов.

Контрольные группы сформированы из пациентов, которые также были госпитализированы в пульмонологические отделения ГОТКБ с января 2018 г. по ноябрь 2018 г. с диагнозом «ХОБЛ, обострение». Материалом для исследования служила мокрота пациента, а в качестве рутинного микробиологического исследования — посев на питательный агар в лаборатории ГОТКБ (63 пациента). В 37 случаях у одного и того же пациента использовались методики защищенного забора материала и рутинного микробиологического исследования мокроты. Также спектр микробиома легких пациентов с ХОБЛ из группы исследования сравнивался с группой пациентов (8 дифференциально-диагностических случаев) без выявленной бронхолегочной патологии.

Для взятия клинического материала из бронхиального дерева с целью молекулярно-генетических исследований был использован разработанный алгоритм защищенной щеточной браш-биопсии. Алгоритм направлен на предотвращение контаминации микрофлорой из ротовой полости и верхних дыхательных путей. В качестве биоматериала для выделения ДНК использовали соскоб слизистой оболочки бронха пациентов. Браш-биоптаты вместе с фрагментом цитощетки, с помощью которой была выполнена биопсия, помещали в стерильную транспортную пробирку, содержащую транспортную среду.

Для изучения метагенома нижних дыхательных путей использована разработанная методика молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий в соскобах слизистой оболочки бронхов пациентов с обострением ХОБЛ.

Выделение ДНК проводили с использованием готовых коммерческих наборов, позволяющих выделять ДНК из небольшого количества образца. Для определения качества полученной ДНК проводили спектрофотометрический анализ. Для дальнейшего анализа использовали образцы, соотношение экстинкций A260/A280 которых составляло не ниже 1,85. В качестве контрольных образцов использовали паспортизованные чистые бактериальные культуры (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853). Рестрикционный анализ проводили с применением коммерческой рестриктазы согласно инструкции производителя. Детекцию продуктов ПЦР и рестрикционных фрагментов проводили с помощью горизонтального гель-электрофореза. Для окрашивания применяли раствор бромистого этидия. Для визуализации полученных результатов использовали видеосистему фирмы Bio-Rad (США) GelDocXR, для переноса изображения на компьютер и регистрации протоколов использовали программу QuantiOne той же фирмы. Для выполнения данного исследования в структуру прямого праймера был введен флуоресцентный краситель FAM, а в структуру обратного — HEX. Продукты ПЦР (ампликоны) обрабатывали рестриктазой MspI, согласно инструкции производителя. На следующем этапе проводили фрагментный анализ с использованием генетического анализатора ABI PRISM 310 фирмы Applied Biosystems (США), используя реагенты той же фирмы.

Анализ полученных результатов проводили при помощи программного пакета Sequencing Analysis Software 5.1.1 (Applied Biosystems, США), CLC Sequence Viewer 6.5.4. Полученные данные о нуклеотидной последовательности в формате FASTA были использованы для поиска с помощью программы BLAST (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

Учитывая, что культуральное исследование является «золотым» микробиологическим стандартом, у 39 пациентов пробы, полученные из браш-биоптатов или промывных вод бронхов, засеивали на питательные среды с кровяным агаром, средой желточно-солевого агара, средой Эндо, средой Сабу-ро. С целью обнаружения анаэробных микроорганизмов производился посев на чашку Петри с анаэробным агаром и помещался в контейнер с газогенерирующим пакетом Genbag anaer (bioMérieux, Франция). Оставшийся материал использовался для посева на среду «обогащения» (тиогликолевая

среда). Инкубация посевов производилась при температуре 35–37 °С и 5 % содержании CO₂ (CO₂-инкубатор Nuairе NU-4950E, США) в течение 24–48 ч, в анаэробных условиях в течение 72 ч.

Результаты и их обсуждение. Бактериальные агенты были выявлены в 91,2 % случаев (62 пациента) при использовании методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий из материала полученного при защищенной браш-биопсии; в 66,7 % при прицельном микробиологическом исследовании на питательных средах с кровяным агаром, средой желточно-солевого агара, средой Эндо, средой Сабуро. Для сравнения бактериальные возбудители, выявленные из мокроты без использования методик защищенного забора материала, с использованием рутинных культуральных методик были обнаружены в 46,0 % случаев (29 пациентов), при этом спектр возбудителей в 55,2 % случаев существенно отличался.

В бронхиальном дереве было выделено 26 различных видов микроорганизмов, которые, по-видимому, представляют только часть метагенома нижних дыхательных путей (bronхов). Секвенирование по Сэнгеру позволило, как правило, определить один род микроорганизмов в случаях гетерогенной матрицы. Использование метода фрагментного анализа позволяет определить более широкий спектр родов микроорганизмов в метагеноме нижних дыхательных путей. На рисунке представлена частота встречаемости различных родов микроорганизмов, выявленных у пациентов с обострением ХОБЛ с использованием методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий из материала полученного при защищенной браш-биопсии.

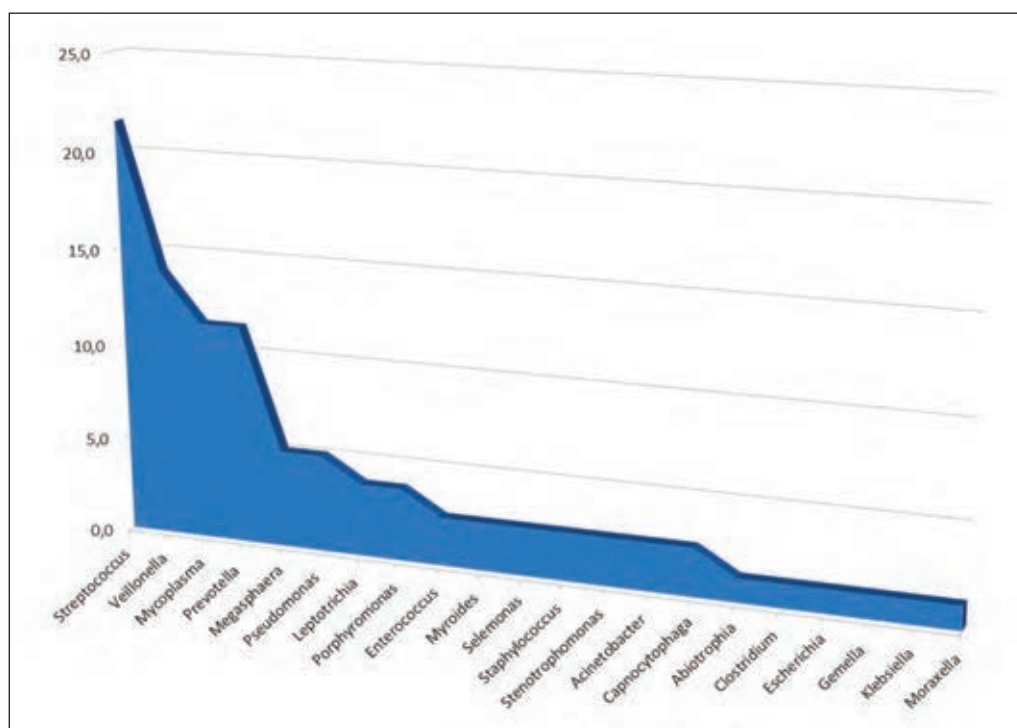


Рисунок — Преобладающие роды микроорганизмов в микробиоте бронхиального дерева пациентов с ХОБЛ без учета клинического течения и факторов риска

В 39 случаях пробы, полученные из браш-биоптатов или промывных вод бронхов, засевали также на питательные среды с кровяным агаром, средой желточно-солевого агара, средой Эндо, средой Сабуро: в 57,4 % наблюдались признаки инфекционного обострения. В результате бактериальные возбудители были выявлены в 32 (82,1 %) случаях.

Наиболее частыми выявленными патогенами были *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter spp.* Более редко выявлялись в диагностических титрах *Moraxella catarrhalis*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium sp.*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus lentus* и *Escherichia coli*. В низких диагностических титрах выявлено 11 различных видов организмов. У 9 пациентов выделено два и более патогенных возбудителя.

У одного пациента выделялось от одного до 8 микроорганизмов (геномов микроорганизмов). Множественные комбинации выявлялись, как правило, молекулярно-генетическими методами. При-

мечательно, что результаты детекции возбудителей при заборе материала промывными водами бронхов и защищенной браш-биопсией отличались (*Pseudomonas aeruginosa* выявлялась методикой молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК в биопсийном материале в 1,8 раза чаще). Для пациентов с редкими обострениями характерно существенно более выраженное разнообразие микроорганизмов: 23 вида микроорганизмов у пациентов с редкими обострениями против 11 штаммов от пациентов с частыми обострениями и 8 — с тяжелым обострением.

Мы сравнили характеристики пациентов, у которых были обнаружены потенциально-патогенные микроорганизмы (ППМ), в сравнении с не-ППМ. Так, инфекционный характер воспаления с выделением бактериального патогена коррелировал с возрастом ($p < 0,02$), обострениями два и более раз в год ($p < 0,001$), использованием системных кортикостероидов ($p < 0,005$) и снижением ОФВ1 ниже 50 % от должного ($p < 0,02$). Не выявлено существенной разницы в статусе курения и использования ингаляционных стероидов.

Также проанализированы характеристики пациентов, у которых были обнаружены псевдомонадные и непсевдомонадные микроорганизмы.

Выделение *P. aeruginosa* значительно чаще встречается у пациентов с частыми обострениями, требующих госпитализации, также использующих системные стероиды по сравнению с другими патогенами.

Для кластерного анализа пациенты разделены по течению ХОБЛ (в качестве основного критерия выбрана частота обострений в год) и степени тяжести обострения. Данные кластерного анализа подтверждают сокращение родового разнообразия микробиоты трахеобронхиального дерева пациентов с частыми и тяжелыми обострениями ХОБЛ. Причины данного явления не до конца понятны. Возможно частое использование антибиотиков у пациентов с частыми обострениями приводит к гибели колонистов бронхиального дерева с сокращением родового разнообразия и более частым обнаружением респираторных патогенов. Маркерами частых и тяжелых обострений по данным нашего исследования являются: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, обычно не культивируемая, *Mycoplasma pneumoniae* (о роли которой в обострении ХОБЛ имеются противоречивые мнения) и *Myroides odoratimimus*.

Изучение чувствительности к антибиотикам выделенных изолятов продемонстрировало устойчивость хотя бы к одному бета-лактаму в 29 (61,9 %) случаях. Анализ структуры чувствительности различных антибиотиков к *Pseudomonas aeruginosa* показал, что большинство изолятов демонстрируют устойчивость к аминопенициллинам, макролидам и цефалоспорином 4-го поколения, как к часто используемым антибиотикам у этих пациентов. Ципрофлоксацин и пиперациллин/тазобактам эффективны в 79,4 % изолятов, за которыми следуют аминогликозиды в 76 %. Данные АБЛС, по видимому, являются наиболее подходящими для большинства микроорганизмов, выделенных от госпитализированных пациентов с выявленными факторами индивидуального риска псевдомонадной этиологии инфекционного обострения ХОБЛ. Существенной проблемой оказалась антибиотикорезистентность *Acinetobacter*, который способен быстро формировать резистентность к различным классам антибактериальных препаратов. Выделенные культуры *A. baumannii* были резистентны к цефепиму (100 %), цефтазидиму (75 %). Высокий уровень резистентности был выявлен и к другим препаратам: к ципрофлоксацину (75 %), гентамицину (100 %), амикацину (50 %).

Заключение. При использовании методики молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий из материала, полученного при защищенной браш-биопсии, бактериальные агенты были выявлены в 91,2 % случаев и в 46,0 % случаев при использовании рутинных микробиологических исследований, при этом спектр возбудителей в 55,2 % случаев существенно отличался. *Pseudomonas aeruginosa* выявлялась методикой молекулярно-генетического определения гена 16S рРНК бактерий в биопсийном материале в 1,8 раза чаще.

Инфекционный характер воспаления с выделением бактериального патогена коррелировал с возрастом ($p < 0,02$), обострениями два и более раз в год ($p < 0,001$), использованием системных кортикостероидов ($p < 0,005$) и снижением ОФВ1 ниже 50 % от должного ($p < 0,02$). Для пациентов с редкими обострениями характерно существенно более выраженное разнообразие микроорганизмов (определение гена 16S рРНК бактерий): 23 вида микроорганизмов у пациентов с редкими обострениями против 11 штаммов от пациента с частыми обострениями или 8 с тяжелым обострением.

Кластерный анализ продемонстрировал, что данные полученные молекулярно-генетическими методами совпадают с результатами культуральных микробиологических методов. Антибиотикотерапия оказывает влияние на микробиом (уменьшая его разнообразие) респираторного тракта, что, возможно, связано с частотой и тяжестью обострения ХОБЛ.

Литература

1. Woese, C. R. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms / C. R. Woese, G. E. Fox // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1977. — Vol. 74, № 11. — P. 5088–5090.
2. Park, S. C. Evaluation of 16S rRNA Databases for Taxonomic Assignments Using Mock Community / S. C. Park, S. Won // Genomics & Informatics. — 2018. — Vol. 16, № 4. — P. e24–24. DOI:10.5808/GI.2018.16.4.e24.
3. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial / Wang Jin-Xiang [et al.] // International J. of Infectious Diseases. — 2016.— Vol. 48. P. 40–45. DOI:10.1016/j.ijid.2016.04.024.
4. Lin, C. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / C. Lin, Q. Pang // Clinical Respiratory J. — 2016. DOI:10.1111/crj.12519.
5. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD / C. Corti [et al.] // Inter. J. of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2016. — Vol. 11. — P. 1381–1389. DOI: 10.2147/COPD.S104051.
6. Exacerbations of COPD / I. D. Pavord [et al.] // Inter. J. of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2016. — Vol. 11 (Spec Iss). P. 21–30. DOI:10.2147/COPD.S85978.
7. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract / E. S. Charlson [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. Vol. 184. — P. 957–963.
8. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD / R. A. Stockley [et al.] // CHEST. — 2000. Vol. 117(6). — P. 1638–1645. DOI: 10.1378/chest.117.6.1638.
9. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / D. J. Vollenweider // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. — Vol. 12. (Art. No.): CD 010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.
10. Is it possibly to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? / M. Miravittles // CHEST. — 2013. — Vol. 144(5). — P. 1571–1577. DOI: 10.1378/chest.13-0518.
11. U. S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. — Updated 9. — August 2016. — Mode of access: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. — Date of access: 01.06.2021.

Method for determining the 16S rRNA gene of bacteria in studying the respiratory microbiome

Ruzanov D. Yu.¹, Mitkovskaya N. P.^{1,3}, Voropaev E. V.², Osipkina O. V.², Buynevich I. V.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Gomel State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

The study set a goal to the possibilities of the method of determining the 16S rRNA gene of bacteria in the determination of the bacterial spectrum of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using a protected material sampling

68 Hospitalized patients with acute exacerbation of COPD were prospectively evaluated. Molecular genetic determination of the 16S rRNA gene of bacteria and cultural microbiological techniques from sputum and a bronchial tree material obtained using a protected brush biopsy were used.

Bacterial agents were detected in 91,2 % of cases of acute exacerbation of COPD. *Pseudomonas aeruginosa* was detected in the biopsy material 1.8 times more often than with the use of routine methods. Patterns of COPD with frequent exacerbations, infectious exacerbations and *Pseudomonas* etiology of exacerbations were determined.

Using the method of molecular-genetic determination of the 16S rRNA gene allows to verify the bacterial spectrum of acute exacerbation of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, 16S rRNA, metagenome.

Поступила 12.07.2021



УДК 616.36-002:612.118.22:616.89-008.441.13-036.12:616-092.9

О значимости активности аргиназы печени и L-аргинин-NO системы в процессах детоксикации, формирования тиреоидного статуса и поддержания температуры тела у крыс при хронической алкоголизации

Лобанова В. В., Висмонт Ф. И.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В опытах на крысах установлено, что хроническая алкоголизация животных сопровождается снижением активности аргиназы печени, температуры тела, уровня три- и тетраидтиронины в плазме крови, увеличением продолжительности наркотического сна и повышением уровня нитратов/нитритов, «средних молекул», степени токсичности крови, а также активности АЛАТ и АсАТ в плазме крови. Действие в организме животных ингибитора NO-синтазы метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина ослабляет, а ингибитора аргиназы N^o-гидрокси-нор-L-аргинина, как и L-валина усугубляет развитие характерных изменений детоксикационной функции печени, уровня триидтиронины в крови и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации.

По-видимому, взаимодействие аргиназы и L-аргинин-NO системы печени, их активность, определяют выраженность процессов детоксикации, формирования тиреоидного статуса и поддержания температуры тела при хронической алкогольной интоксикации, что имеет значение в патогенезе этаноловой интоксикации.

Ключевые слова: аргиназа печени, L-аргинин-NO система, триидтиронин, детоксикация, температура тела.

Введение. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии, приводящей к сокращению продолжительности жизни и отрицательно сказывающейся на состоянии здоровья.

Как известно, заболеваемость и смертность при регулярном потреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека, и в первую очередь печень [1, 2].

В механизмах развития защитно-приспособительных реакций организма при состояниях, сопровождающихся токсинемией, важное значение имеют активность детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа [3, 4].

К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [5]. Показано, что от функционального состояния печени зависит активность процессов метаболизма, йодсодержащих гормонов щитовидной железы [6], имеющих важное значение в процессах детоксикации [3].

Рядом исследователей выявлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови тесно коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO) [4], в процессах образования которого имеет значение аргиназа печени [7]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина как основного субстрата для индуцибельной NO-синтазы [7], а соответственно, сказывается на активности L-аргинин-NO системы. Системы, определяющей уровень NO и имеющей важное значение в процессах жизнедеятельности и регуляции температуры тела в норме и при патологии, были основания полагать, что взаимодействие аргиназы и L-аргинин-NO системы печени, их активность, имеют значение в регуляции ее детоксикационной функции и формировании тиреоидного статуса при хронической алкогольной интоксикации. Однако участие аргиназы и L-аргинин-NO системы печени, значимость их взаимодействия в процессах детоксикации, формирования тиреоидного статуса и поддержания температуры тела при хронической алкогольной интоксикации не было предметом специального комплексного исследования.

Цель работы — выяснение значимости активности аргиназы и L-аргинин-NO системы печени в процессах детоксикации, формирования тиреоидного статуса и поддержания температуры тела у крыс при хронической алкоголизации.

Материалы и методы. Исследование было проведено на ненаркотизированных взрослых белых крысах-самцах массой 180–220 г.

Учитывая, что у животных, в зависимости от времени суток, происходят значимые колебания содержания ряда гормонов и физиологически активных веществ в крови, которые оказывают значительное влияние на процессы пластического и энергетического обмена, все манипуляции с животными проводились в строго определенное время суток (с 8 до 12 часов утра). Соблюдался световой и шумовой режим.

Экспериментальная модель хронической этаноловой интоксикации воспроизводилась на крысах при помощи ежедневного интрагастрального введения животным 30%-го водного раствора этанола (из расчета 3,5 г 92%-го этанола на кг массы тела) на протяжении 60 дней. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрическим методом (W. Geyer, D. Dabich, 1971). Продукцию монооксида азота (NO) оценивалась по суммарному уровню нитратов/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) в плазме крови (H. Moshage с соавт., 1995). Детоксикационную функцию печени и степень эндогенной интоксикации оценивали по степени токсичности крови (СТК), продолжительности наркотического сна (ПНС), а также по содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). ПНС (введение гексена в дозе 100 мг/кг внутривенно) оценивали по времени пребывания животных в положении на боку (Д. В. Парк, 1973). Методом кислотно-этанольного осаждения (В. М. Моин с соавт., 1987) проводилось определение содержания в крови СМ, а оценка СТК осуществлялось способом, предложенным О. А. Радьковой с соавт. (1985). О тяжести повреждения печени судили по активности в сыворотке крови аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови было проведено с помощью колориметрического динитрофенилгидразинового метода.

Гипотиреоз у животных воспроизводили при помощи тиреостатика мерказолила («Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25 мг/кг на 1%-м крахмальном растворе вводился крысам ежедневно интрагастрально на протяжении 20 дней. Гипертиреоидное состояние воспроизводили с помощью синтетического препарата трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, Berlin Chemie, Германия), который в дозе 30 мкг/кг на 1%-м крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно на протяжении 20 дней. Уровень в плазме крови трийодтиронина (T_3) и тетрайодтиронина (T_4) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Для выяснения значимости аргиназы печени и NO в процессах детоксикации, терморегуляции и формировании тиреоидного статуса использовали ингибитор аргиназы N^{ω} -гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) (Bachem AG., Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективный ингибитор NO-синтазы — метиловый эфир N^G -нитро-L-аргинина (L-NAME) (Acros organics, США). Nor-NOHA в дозе 10 мг/кг, а L-валин — в дозе 100 мг/кг вводили крысам внутривенно ежедневно за 30 мин до начала эксперимента. L-NAME в дозе 25 мг/кг вводили крысам (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола или физраствора в течение 60 дней) внутривенно. Ректальную температуру измеряли медицинским электротермометром «ТПЭМ-1» (НПО «Мед-физприбор», Российская Федерация).

Взятие ткани печени и крови у животных для исследований осуществлялось после их декапитации, которая проводилась через один час после последнего введения этанола (в опытной группе) или физиологического раствора (в контрольной группе).

Все эксперименты были выполнены в соответствии с этическими нормами по обращению с лабораторными животными.

Полученные в исследовании данные обрабатывались при помощи параметрических методов статистики. Значения моды, медианы и среднего значения совпадали, а значения эксцесса, асимметрии и их стандартные отклонения были равны нулю. Следовательно, данные подчиняются нормальному закону распределения Гаусса, что позволило применить параметрический критерий оценки достоверности (t -критерий Стьюдента). Все данные представлялись в виде среднего арифметического и его ошибки ($X \pm S_x$). Результаты считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$, что является достаточным при проведении медико-биологических исследований. Статистическая обработка и графическая визуализация полученных данных выполнялись на персональном компьютере с помощью прикладных программ Statistica, Microsoft Excel и Graph Pad Prism 4.



Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах выявлено, что интрагастральное ежедневное введение животным 30%-го водного раствора этанола на протяжении 60 дней приводит к значительным изменениям активности аргиназы и детоксикационной функции печени, температуры тела, уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, три- и тетраiodтиронина и активности трансаминаз в плазме крови.

Установлено, что в условиях длительной алкоголизации у животных развивается выраженная гипотермия. Уже через 20 дней от начала ежедневного интрагастрального введения этанола температура тела снижалась на $0,8^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n = 20$), а через 40 и 60 дней ректальная температура снижалась на $1,0 \pm 0,12^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n = 16$) и $1,1 \pm 0,15^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n = 12$) соответственно. Смертность животных через 60 дней ежедневного интрагастрального введения этанола составила 17 %.

Опыты показали, что продолжительное интрагастральное введение этанола также приводит к угнетению детоксикационной функции печени, что проявилось повышением уровня СМ в плазме крови — на 38,5 % ($p < 0,05$, $n = 10$), СТК на 57,8 % ($p < 0,05$, $n = 10$) и увеличением ПНС на 24,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контрольной группе (при ежедневном интрагастральном введении физиологического р-ра на протяжении двух месяцев, $n = 10$) составило соответственно $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед. и $27,8 \pm 3,22$ мин. Активность аргиназы печени после длительной алкоголизации животных снизилась на 54,7 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составила $2,5 \pm 0,27$ мкмоль мочевины/г сырой ткани · ч. Активность АлАТ и АсАТ, важнейших показателей тяжести повреждения печени, в крови у алкоголизированных животных в сравнении с соответствующим контролем повысилась на 488,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 196,3 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составила $2,71 \pm 0,13$ мккат/л и $1,77 \pm 0,16$ мккат/л соответственно. Интрагастральное введение этанола после 60 дней алкоголизации привело к повышению в плазме крови у крыс ($n = 8$) уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, конечных продуктов деградации NO на 79,1 % ($p < 0,01$), который составил $11,02 \pm 1,34$ мкмоль/л. Ректальная температура снизилась (спустя 60 дней от начала эксперимента) на $1,1 \pm 0,15^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n = 20$).

Обнаружено, что у крыс в результате хронической алкоголизации возникают изменения в тиреоидном статусе. Продолжительное (на протяжении 60 дней) ежедневное интрагастральное введение 30%-го водного раствора этанола приводило у животных к снижению уровня T_3 в плазме крови на 58,8 % ($p < 0,05$, $n = 8$), в то же время концентрация T_4 по сравнению с группой контроля (ежедневное интрагастральное введение физиологического раствора на протяжении 60 дней) достоверно не изменялась. Концентрация T_4 и T_3 в плазме крови у животных в контрольной группе ($n = 7$) составляла $71,1 \pm 11,04$ нмоль/л и $1,7 \pm 0,2$ нмоль/л соответственно.

Для выяснения значимости гормонов щитовидной железы в процессах детоксикации и изменения активности аргиназы печени при хронической алкоголизации проводились опыты по выяснению особенностей изменения активности аргиназы печени и процессов детоксикации у гипо- и гипертиреоидных животных.

Установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мг/кг у животных активируются процессы детоксикации, повышается активность аргиназы печени (на 41,0 %, $p < 0,05$, $n = 7$) и температура тела (на $0,7^\circ\text{C}$, $p < 0,05$, $n = 8$). ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась на 27,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и составляла $20,9 \pm 2,3$ мин. Содержание в плазме крови СМ снижалось на 23,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а степень ее токсичности уменьшалась на 19,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$). При этом концентрация в плазме крови трийодтиронина (T_3) возрастала с $1,2 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,2$ нмоль/л (на 58,3 % $p < 0,05$, $n = 8$), а тетраiodтиронина (T_4) снижалась с $44,7 \pm 3,1$ до $17,2 \pm 2,0$ нмоль/л (на 61,5 %, $p < 0,05$, $n = 8$).

Депрессия функциональной активности щитовидной железы мерказолилом приводила к снижению активности аргиназы печени (на 25,6 %, $p < 0,05$, $n = 7$), угнетению процессов детоксикации и снижению температуры тела. Так, до начала введения мерказолила ректальная температура у крыс опытной группы ($n = 10$) составляла $37,3 \pm 0,10^\circ\text{C}$, а через 20 дней его применения снижалась на $0,9^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$). Концентрация T_3 и T_4 в плазме крови у гипотиреоидных крыс по сравнению с контрольной группой (интрагастральное введение 1%-го крахмального раствора в течение 20 дней) снижалась в 2,5 раза ($p < 0,05$) и 3,2 раза ($p < 0,05$) и составила, соответственно, $0,54 \pm 0,07$ нмоль/л ($n = 7$) и $16,4 \pm 1,05$ нмоль/л ($n = 7$). ПНС у крыс в этих условиях увеличивалась на 28,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и составляла $31,6 \pm 2,85$ мин. Содержание СМ в плазме крови гипотиреоидных крыс повышалось на 17,4 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а СТК возрастала на 14,1 % ($p < 0,05$, $n = 6$).

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора аргиназы norNOHA в дозе 10 мг/кг, как и ингибитора аргиназы L-валина в дозе 100 мг/кг статистически значимо не сказывалось на ректальной температуре тела и приводило к снижению активности

аргиназы печени на 71,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 83,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) соответственно. У животных контрольной группы ($n = 7$), получавших внутрибрюшинно физраствор в течение недели, активность аргиназы печени составляла соответственно $5,7 \pm 0,51$ мкмоль мочевины/г сырой ткани·ч.

Выявлено, что действие этанола у крыс в условиях предварительной (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола в течение 60 дней) внутрибрюшинной инъекции в организм животных L-валина в дозе 100 мг/кг, по сравнению с животными контрольной группы, приводит к более выраженному угнетению процессов детоксикации. ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у опытных крыс, которые подвергались хронической алкоголизации в условиях депрессии аргиназы печени, по сравнению с животными контрольной группы (внутрибрюшинное введение физраствора и хроническая алкоголизация, $n = 8$) были выше на 19,2 % ($p < 0,05$, $n = 8$), 37,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 20,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$) соответственно. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови крыс, подвергшихся хронической алкоголизации, в условиях действия в организме L-валина в сравнении с животными контрольной группы повышалась на 34,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 19,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$) соответственно, а уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ — на 67,6 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

Следовательно, полученные данные позволяют заключить, что активность аргиназы и L-аргинин-NO системы печени имеют важное значение в механизмах регуляции детоксикационной функции гепатоцитов и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. Были основания полагать, что не только от функционального состояния системы гипофиз-щитовидная железа, но и от активности аргиназы и L-аргинин-NO системы печени зависит тиреоидный статус организма и активность процессов детоксикации.

Для проверки правомочности сделанного нами предположения представляло интерес выяснить, как будет изменяться температура тела и активность процессов детоксикации на действие экзогенного T_3 в условиях депрессии у животных L-аргинин-NO системы.

Опыты показали, что предварительное (за 12 ч до интрагастрального введения T_3) внутрибрюшинное введение крысам ($n = 8$) L-валина (100 мг/кг) в течение 20 дней предупреждает повышение температуры тела, индуцируемое ежедневным в течение этого периода введением T_3 (30 мкг/кг).

В специальной серии исследований выявлено, что введение крысам ($n = 8$) экзогенного T_3 в условиях действия в организме ингибитора синтеза NO (L-NAME, 25 мг/кг, внутрибрюшинно за 30 мин до введения трийодтиронина гидрохлорида) не приводит к активации процессов детоксикации и повышению температуры тела. Так, интрагастральное введение в течение 20 дней трийодтиронина гидрохлорида (30 мкг/кг) крысам, предварительно за 30 мин до инъекции T_3 получавших внутрибрюшинно физраствор, приводило к повышению у животных ректальной температуры на $0,8^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n = 8$), а в условиях действия ингибитора NO-синтазы (L-NAME, 25 мг/кг), действие T_3 у животных ($n = 8$) не вызывало достоверных изменений температуры тела.

Так, ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) у крыс опытной группы, получавших в течение 20 дней T_3 в условиях угнетения активности NO-синтазы L-NAME, через 12 ч после последнего интрагастрального введения гормона, увеличивалась на 28,7 % ($p < 0,05$, $n = 7$) по сравнению с животными в контроле. Длительность наркотического сна у крыс в контроле (интрагастральное введение T_3 в дозе 30 мкг/кг в течение 20 дней и физиологического раствора внутрибрюшинно за 30 мин до введения гормона) составляла $20,4 \pm 2,51$ мин ($n = 7$).

Наряду с увеличением ПНС у гипертиреоидных крыс, предварительно получавших L-NAME, наблюдалось также повышение, по сравнению с животными контрольной группы, содержания в плазме крови СМ на 22,7 % ($p < 0,05$, $n = 7$). Показатель токсичности крови у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле был выше на 24,3 % ($p < 0,05$, $n = 6$).

Следовательно, в условиях действия в организме ингибитора NO-синтазы L-NAME трийодтиронин не оказывает свое характерное активирующее влияние на процессы детоксикации и термогенеза.

Установлено, что действие этанола у крыс в условиях предварительной (за 30 мин до интрагастрального введения животным этанола в течение 60 дней) инъекции в организм животных L-NAME, по сравнению с контролем, приводит к менее выраженному угнетению процессов детоксикации. ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у опытных крыс, которые подверглись хронической алкоголизации, по сравнению с животными контрольной группы (внутрибрюшинное введение физиологического раствора и хроническая алкоголизация, $n = 8$), были ниже на 27,1 % ($n = 9$, $p < 0,05$), 48,3 % ($n = 8$, $p < 0,05$) и 24,2 % ($n = 8$, $p < 0,05$) соответственно. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови у крыс, подвергшихся хронической алкоголизации в условиях действия в организме животных блокатора NO-синтазы, в сравнении с животными контрольной группы, снизилась со-

ответственно на 48,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 37,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ — на 39,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание заключить, что:

- хроническая алкогольная интоксикация у крыс сопровождается снижением активности аргиназы печени, температуры тела, уровня три- и тетраiodтиронина в плазме крови, увеличением ПНС и повышением уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, СМ, СТК, а также активности АлАТ и АсАТ в плазме крови;
- действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NAME ослабляет, а ингибитора аргиназы *nos*-НОНА способствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени, уровня трийодтиронина в крови и температуры тела при хронической алкогольной интоксикации;
- аргиназа и L-аргинин-NO система печени участвуют в реализации биологических эффектов тиреоидных гормонов, в частности их влияния на процессы детоксикации и температуру тела;
- изменения температуры тела и процессов детоксикации у крыс в условиях как депрессии аргиназы печени, так и L-аргинин-NO системы в значительной степени обусловлены сдвигами содержания трийодтиронина в плазме крови, определяющего во многом активность процессов термogeneза и детоксикации.

На основании изложенного выше результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что взаимодействие аргиназы и L-аргинин-NO системы печени, их активность, определяют выраженность процессов детоксикации, формирование тиреоидного статуса и поддержание температуры тела при хронической алкоголизации, что имеет значение в патогенезе этаноловой интоксикации.

Литература

1. Буко, В. У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В. У. Буко, О. Я. Лукивская, А. М. Хоха. — Минск: Белорусская наука, 2005. — 207 с.
2. Лелевич, С. В. Центральные и периферические метаболические механизмы хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Наркология. — 2013. — № 7. — С. 50–56.
3. Висмонт, Ф. И. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф. И. Висмонт, С. А. Артюшкевич // Белорусский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 45–47.
4. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat / V. Fernandez [et al.] // Nitric Oxide. — 1997. — № 6. — P. 463–468.
5. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участие в механизмах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // Доклады НАН Беларуси. — 2011. — Т. 55, № 2. — С. 83–87.
6. Greg Kelly, N. D. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review / N. D. Greg Kelly // Altern. Med. Rev. — 2000. Aug. 5 (4). — P. 306–333.
7. Scibior, D. Arginine — metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czeczot // Postepy Hig. Med. Dosw. — 2004. — Vol. 58. — P. 321–332.

About the significance of the liver arginase and L-arginin-NO system activity in detoxication processes, thyroid status formation and body temperature manifestation in rats during chronic alcoholization

Lobanova V. V., Vismont F. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In experiments on rats, it was found that chronic alcoholization in rats is accompanied by a decrease in liver arginase activity, body temperature, the level of tri- and tetraiodothyronine in the blood plasma, an increase in the duration of narcotic sleep, level of nitrates/nitrites, «medium molecules», the degree of blood toxicity,



and also activity of ALT and AST in blood plasma. It was established that the N^G-nitro-L-arginine methylester NO-synthase inhibitor action in animals reduces than the effect of arginase inhibitor N^o-hydroxy-nor-L-arginine, like L-valine, aggravates the development of characteristic changes in the liver detoxification function, the level of triiodothyronine in the blood and body temperature in chronic ethanol intoxication.

Apparently, the interaction of liver arginase and L-arginine-NO system, their activity, determine severity of the detoxification processes and the formation of the thyroid status in chronic ethanolic intoxication.

Keywords: liver arginase, L-arginine-NO system, triiodothyronine, detoxification, body temperature.

Поступила 14.06.2021

УДК 616.381-002-092.4:616.36:612.397.81:577.175.44:612.56

О значимости активности клеток купфера в регуляции содержания холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель)

Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Несмотря на успехи современной хирургии, достижения асептики и антисептики, достаточно широкие возможности антибактериальной, инфузионной и детоксикационной терапии, частота возникновения перитонита и летальность от него остаются на высоком уровне. Целью исследования явилось выяснение значимости активности клеток Купфера в регуляции содержания общего холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель).

Установлено, что в условиях экспериментального перитонита у крыс развивается вторичная атерогенная дислиппротеинемия и снижается уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. В изменениях содержания общего холестерина в печени, общего холестерина, холестерина липопротеинов, уровня йодсодержащих гормонов в крови и температуры тела при перитоните участвуют клетки Купфера и монооксид азота. Снижение активности клеток Купфера при перитоните, по-видимому, играет компенсаторную роль, ослабляя развитие характерных изменений содержания общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов крови и йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и препятствует развитию вторичной дислиппротеинемии.

Ключевые слова: перитонит, сепсис, клетки Купфера, холестерин, липопротеины, йодсодержащие гормоны, температура тела.

Введение. Перитонит, будучи частым и наиболее опасным осложнением острых хирургических, гинекологических заболеваний, повреждений органов брюшной полости и оперативных вмешательств на них, является широко распространенной патологией и представляется серьезной как медицинской, так и социальной проблемой. Летальность в терминальных стадиях данного заболевания может достигать 50–70 % [1].

В связи с этим поиск путей коррекции основных жизненных функций и обмена веществ при септических состояниях и перитоните, в частности, является одной из актуальных задач современной медицины.

Проведенные за последние десятилетия исследования позволили по-новому взглянуть на проблему перитонита и оценить роль печени в этом процессе [2].



Известно, что печеночная недостаточность сопровождается значительными нарушениями обменных процессов, особое значение среди которых имеют изменения метаболизма липидов, в частности, обмена липопротеинов (ЛП) сыворотки крови. Предполагается, что холестерин (ХС) ЛП, являясь важнейшим фактором поддержания физико-химических свойств и функций клеточных мембран, основным субстратом для стероидогенеза, обеспечивает формирование компенсаторного ответа организма на инфекцию.

Известно, что при септических состояниях и перитоните имеет место выраженная эндотоксинемия. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении клеток Купфера (КК) в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии, в процессах детоксикации и элиминации эндотоксинов в печени [3, 4]. Показано, что патогенные эффекты эндотоксинов на метаболизм и функции различных клеток и гепатоцитов, в частности при перитоните, связаны с усиленной продукцией КК целого ряда цитокинов, а также монооксида азота (NO), под воздействием которых происходят изменения в системе нейроэндокринной регуляции органов и систем [5].

Рядом исследователей выявлено, что печень участвует в метаболизме гормонов и физиологически активных веществ, участвующих в регуляции обмена ХС ЛП сыворотки крови и, в частности, гормонов щитовидной железы, обеспечивая поддержание их оптимальной концентрации в крови [3, 6].

Однако несмотря на то что исследования по выяснению значимости функционального состояния печени в патогенезе септических состояний многочисленны, значимость активности клеток КК в процессах изменения липидного профиля, метаболизма ХС ЛП крови, уровня йодсодержащих гормонов в плазме крови и температуры тела при перитоните остается во многом не изученной.

Цель работы — выяснение значимости активности КК в регуляции содержания общего ХС в печени и ЛП крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и температуры тела у крыс с экспериментальным перитонитом (CLP-модель).

Материалы и методы. Опыты выполнены на 108 взрослых белых крысах обоих полов массой 180–250 г. Животные до постановки эксперимента адаптировались к условиям вивария. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с правилами содержания лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с имеющимися в литературе данными о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводились в строго определенное время (8–12 часов утра). Все наблюдения проводили в термонеutralных условиях (20–22 °С).

Для создания экспериментального перитонита использована модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки — *cecal ligation and puncture* (CLP) [7]. Для этого крысам под гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутривенно) производили двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илеоцекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно пунктировали ее иглой с внешним диаметром 1,3 мм (18 gauge). Пассаж пищевых масс при этом не нарушался. По данным литературы, через 18–24 ч после CLP-операции у животных развивается тяжелый полимикробный сепсис, который сопровождается выраженной полиорганной недостаточностью [7]. В качестве контроля использовали ложнопериорванных (ЛО) крыс, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки. Всем животным ушивали брюшную стенку и через 30 мин после оперативного вмешательства подкожно вводили 2,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Селективную депрессию КК вызывали у животных за 12 ч до CLP-операции или ложной операции внутривенным введением ингибитора КК, который вводили на водном растворе гадолиния хлорида ($GdCl_3$) в дозе 10 мг/кг.

Декапитацию животных проводили через 24 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки или ложной операции. Взятие для исследования крови, ткани печени у контрольных и опытных животных проводилось за максимально короткое время после декапитации. Суммарную фракцию ЛПОНП и ЛПНП выделяли из сыворотки крови осаждением по методу M. Burstein, J. Samaille (1955). Для определения содержания общего ХС, ХС ЛПВП в сыворотке крови и ХС в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М. А. Креховой, М. К. Чехрановой (1971). Содержание ХС в сухих липидных экстрактах сыворотки крови определяли с использованием реак-

пии Либермана – Бурхарда. Расчет содержания ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП проводили по формуле

$$\text{ХС ЛПОНП} + \text{ЛПНП} = \text{Общий ХС сыворотки крови} - \text{ХС ЛПВП.}$$

Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле

$$\text{Коэффициент атерогенности} = (\text{ХС ЛПОНП} + \text{ЛПНП}) / \text{ХС ЛПВП.}$$

Продукцию NO определяли по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов ($\text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$).

Содержание общего трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА- T_3 -СТ и РИА- T_4 -СТ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

Тяжесть поражения печени оценивали по изменению соотношения активности АлАТ/АсАТ в сыворотке крови — важнейших показателей тяжести поражения печени. Определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови производили колориметрическим динитрофенилгидрозиновым методом.

У всех животных проводилось измерение ректальной температуры с использованием электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация). Эксперименты на крысах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что через 24 ч после CLP-операции у всех крыс развиваются некротические изменения слепой кишки, перитонит с выпотом в брюшную полость, парез кишечника, выраженные признаки генерализованной воспалительной реакции: адинамия, вялость, в большинстве случаев — геморрагический конъюнктивит и диарея.

Установлено, что в условиях экспериментального перитонита через 24 ч после CLP-операции, но не у ЛО крыс, ректальная температура снижается на $1,1^\circ\text{C}$: с $37,9 \pm 0,09^\circ\text{C}$ до $36,8 \pm 0,21^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 12$). Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови животных с перитонитом через 24 ч после CLP-операции возрастала. Развитие перитонита у крыс ($n = 10$), по сравнению с ЛО животными ($n = 10$), сопровождалось повышением активности АлАТ в сыворотке крови на $71,2\%$ ($p < 0,01$): активность составляла $0,59 \pm 0,05$ мккат/л у ЛО и $1,01 \pm 0,09$ мккат/л у опытных крыс после CLP-операции. Активность АсАТ в плазме крови крыс в этих условиях возрастала, по сравнению с ЛО животными, на $15,5\%$ ($p < 0,05$) и составляла $0,84 \pm 0,04$ мккат/л у ЛО крыс ($n = 10$) и $0,97 \pm 0,05$ мккат/л у опытных крыс ($n = 10$). Соотношение активностей АлАТ/АсАТ составляло у ЛО $0,70 \pm 0,04$ и $1,04 \pm 0,08$ у крыс с перитонитом (рисунок).

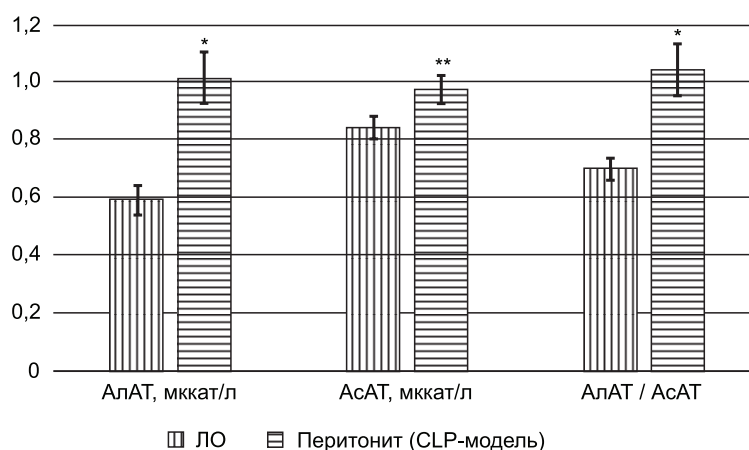


Рисунок — Изменения активности АлАТ, АсАТ и их соотношения в сыворотке крови у крыс в условиях экспериментального перитонита (CLP-модель) (* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$)

Выявлено, что содержание общего ХС в печени крыс после CLP-операции повышалось на 14,1 % ($p < 0,05$): у ЛО составляло $0,298 \pm 0,007$ мг/100 мг ткани ($n = 10$), а у крыс с перитонитом $0,340 \pm 0,014$ мг/100 мг ткани ($n = 10$). Также имело место повышение уровня общего ХС в сыворотке крови на 23,3 % ($p < 0,05$) с $2,66 \pm 0,14$ ммоль/л ($n = 10$) до $3,28 \pm 0,11$ ммоль/л ($n = 10$) и выраженные изменения содержания ХС различных классов ЛП сыворотки крови крыс: снижалось содержание ХС ЛПВП на 37,1 % ($p < 0,01$) по сравнению с ЛО животными: с $1,32 \pm 0,09$ ммоль/л ($n = 10$) до $0,83 \pm 0,07$ ммоль/л ($n = 10$), повышался уровень ХС ЛПОНП + ЛПНП на 82,8 % ($p < 0,001$): с $1,34 \pm 0,07$ ммоль/л ($n = 10$) до $2,45 \pm 0,08$ ммоль/л ($n = 10$). Установлено, что в условиях перитонита имеет место возрастание коэффициента атерогенности (Ка) на 189,2 % ($p < 0,001$): с $1,02 \pm 0,07$ ед. у ЛО крыс ($n = 10$) до $2,95 \pm 0,08$ ед. у опытных животных ($n = 10$). Таким образом, повышение коэффициента атерогенности обусловлено как понижением содержания ХС ЛПВП, так и главным образом увеличением содержания ХС суммарных фракций ЛПОНП + ЛПНП в крови, что свидетельствует о развитии вторичной атерогенной дислипотеинемии.

Обнаружено, что в организме у крыс при перитоните через 24 ч после CLP-операции имеет место снижение в плазме крови уровня T_4 на 69,7 % ($p < 0,05$) и содержания T_3 на 24,1 % ($p < 0,05$): с $48,40 \pm 9,5$ нмоль/л у ЛО ($n = 8$) до $14,67 \pm 1,6$ нмоль/л у опытных животных ($n = 8$) и с $1,62 \pm 0,12$ нмоль/л ($n = 8$) до $1,23 \pm 0,07$ нмоль/л ($n = 8$) соответственно.

Выявлено, что в этих условиях у крыс изменяется содержание в плазме крови NO_3^-/NO_2^- — конечных продуктов деградации NO. Развитие перитонита у крыс приводило к повышению концентрации NO_3^-/NO_2^- в плазме крови животных на 81,8 % ($p < 0,05$): с $5,27 \pm 0,46$ мкмоль/л у ЛО ($n = 8$) до $9,58 \pm 1,27$ мкмоль/л у крыс с перитонитом ($n = 8$).

Учитывая, что КК играют важную роль в инактивации эндотоксина бактериального происхождения и в образовании целого ряда цитокинов, а также NO, участвующих в регуляции процессов жизнедеятельности, в частности обмена тиреоидных гормонов и ЛП крови, можно было предположить, что в выявленных изменениях тиреоидного статуса организма, ЛП обмена и температуры тела в условиях перитонита, сопровождающегося печеночной дисфункцией, могут иметь значение и КК.

Подтверждение было получено в опытах на крысах при выяснении особенностей изменения температуры тела, содержания ХС ЛП, уровня NO_3^-/NO_2^- и тиреоидных гормонов в плазме крови в условиях действия в организме животных селективного ингибитора КК $GdCl_3$.

Обнаружено, что действие в организме у крыс $GdCl_3$ в дозе 10 мкг/кг — дозе, подавляющей эндотоксинобезвреживающую функцию КК, — сопровождается изменениями температуры тела и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови животных. Внутривентриальное введение раствора $GdCl_3$ приводило через 12 ч после введения препарата к повышению температуры тела на $1,1$ °C ($p < 0,05$; $n = 12$) по сравнению с контрольными животными (внутривентриальное введение физраствора 1,0 мл). Через 12 ч после введения препарата возрастал уровень T_3 в плазме крови у крыс на 171,4 % ($p < 0,05$; $n = 8$), а концентрация T_4 в крови была на 38,9 % ($p < 0,05$; $n = 8$) ниже по сравнению с животными в группе контроля. Концентрация в плазме крови NO_3^-/NO_2^- в этих условиях снижалась на 37,5 % ($p < 0,05$; $n = 8$) и составляла $3,5 \pm 0,37$ мкмоль/л.

Депрессия КК $GdCl_3$ ослабляла развитие характерных изменений уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, содержания общего ХС в печени и ЛП плазмы крови и температуры тела у крыс с перитонитом (см. таблицу 1). Опыты показали, что предварительное (за 12 ч до CLP-операции) введение крысам $GdCl_3$ в дозе 10 мг/кг не приводило к значительному снижению содержания общего T_4 в крови животных по сравнению с животными контрольной группы. Содержание T_4 в плазме крови животных опытной группы ($n = 8$) увеличилось на 302,6 % ($p < 0,01$) по сравнению с уровнем T_4 в крови контрольной группы животных ($n = 8$), подвергнутых CLP-операции и получивших внутривентриально 1,0 мл физраствора. Применение $GdCl_3$ препятствовало и практически устраняло снижение содержания T_3 у животных с перитонитом, а также приводило к менее значительному повышению уровня NO_3^-/NO_2^- в крови. Концентрация T_3 в плазме крови крыс через 24 ч после CLP-операции ($n = 8$), предварительно получивших $GdCl_3$, составила $1,58 \pm 0,09$ нмоль/л, а у крыс с перитонитом ($n = 8$), предварительно получивших физраствор, $1,24 \pm 0,06$ нмоль/л. Уровень NO_3^-/NO_2^- в плазме крови крыс с перитонитом, получивших $GdCl_3$, по сравнению с животными с перитонитом, но получивших физраствор, был ниже на 31,8 % ($p < 0,05$) и составил $6,51 \pm 1,04$ мкмоль/л ($n = 8$).

Выявлено, что у крыс с перитонитом в условиях депрессии КК ($n = 10$) отмечаются менее выраженные изменения содержания общего ХС в крови и печени, ХС ЛП крови животных, а также менее значимое повышение уровня АлАТ и АсАТ в плазме крови. Так, уровень общего ХС в крови и в печени в этих условиях по сравнению с животными контрольной группы ($n = 10$), подвергшихся

CLP-операции и получивших внутривентриально 1,0 мл физраствора, был ниже на 22,1 % ($p < 0,05$) и 17,1 % ($p < 0,05$). Имело место снижение по сравнению с животными контрольной группы содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП в сыворотке крови на 39,1 % ($p < 0,01$; $n = 10$) и повышение содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови на 25,6 % ($p < 0,01$; $n = 10$).

Температура тела у крыс с перитонитом, которым до CLP-операции предварительно внутривентриально вводили $GdCl_3$ (10 мкг/кг) снижалась на 0,6 °C ($p < 0,05$; $n = 12$).

Активность АлАТ и АсАТ — важнейших показателей тяжести поражения печени — в плазме крови крыс опытной группы ($n = 10$) (развитие перитонита в условиях депрессии КК) по сравнению с животными с перитонитом, получивших физраствор ($n = 10$), понижалась на 25,77 % ($p < 0,01$) и 8,5 % ($p < 0,05$) соответственно.

Изменения температуры тела, содержания общего ХС в крови и печени и ХС ЛП крови, активности АлАТ и АсАТ, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы и нитратов/нитритов в плазме крови у крыс в эксперименте представлены в таблице 1.

Известно, что у людей и крыс более 2/3 циркулирующего 3,5,3'-трийодтиронина — высокоэффективного тиреоидного гормона — продуцируется в периферических органах из тироксина путем 5'-дейодирования последнего. Показано, что конверсия T_4 в T_3 , в основном происходящая в печени, — одно из ведущих звеньев клеточного метаболизма тиреоидных гормонов — во многом определяет тиреоидный статус организма.

Показано, что тиреоидные гормоны ингибируют окисление ХС ЛПНП, тем самым проявляют антиатерогенный эффект.

Можно было предположить, что выявленные изменения уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы при перитоните в условиях поражения печени $GdCl_3$, обусловлены изменениями функционального состояния печени, ее детоксикационной и эндотоксинобезвреживающей функций, и, возможно, являются важным звеном оптимизации тиреоидного статуса организма при этом состоянии.

С целью подтверждения выдвинутого предположения представляло интерес выяснить значимость гипертиреоидного состояния, вызываемого T_3 в выявленных изменениях содержания ХС в печени и ЛП крови и характера формирования терморегуляторных реакций организма у крыс при перитоните, вызываемом CLP-операцией.

С этой целью изучали сдвиги содержания общего ХС в крови и печени и ХС ЛП крови, а также изменения ректальной температуры у крыс с повышенным уровнем йодсодержащих гормонов в организме животных при перитоните. Для этого крысам через 3 ч после оперативного вмешательства (ЛО или CLP-операции) однократно интрагастрально вводили на 1%-м крахмальном растворе синтетический препарат трийодтиронина гидрохлорид (Liothyronin, Berlin Chemi, Германия) в дозе 30 мкг/кг.

Установлено, что интрагастральное введение T_3 крысам через 3 ч после CLP-операции предотвращает развитие у них гипотермии. Так, если через 24 ч после CLP-операции ректальная температура снижалась с $37,9 \pm 0,09$ °C ($n = 12$) до $36,8 \pm 0,21$ °C ($p < 0,05$; $n = 12$), то в условиях действия T_3 ректальная температура крыс с перитонитом составляла $37,8 \pm 0,29$ °C ($p < 0,05$; $n = 12$). Действие T_3 у крыс с перитонитом ослабляло вызываемое CLP-операцией снижение содержания ХС ЛПВП в крови, а также характерное для перитонита повышение уровня ХС в печени, ХС ЛПОНП + ЛПНП в крови и коэффициента атерогенности.

Так, если у крыс с экспериментальным перитонитом, получивших интрагастрально 1,0 мл 1%-го крахмального раствора, содержание ХС ЛПВП крови понижалось на 37,7 % ($p < 0,01$): с $1,30 \pm 0,11$ ммоль/л у ЛО крыс ($n = 10$), получивших 1%-й крахмальный раствор, до $0,81 \pm 0,07$ ммоль/л у крыс с перитонитом ($n = 10$), получивших 1%-й крахмальный раствор, то у крыс дополнительно получивших T_3 ($n = 8$) данный показатель снижался лишь на 19,2 % ($p < 0,01$) до $1,05 \pm 0,04$ ммоль/л по сравнению с ЛО крысам ($n = 10$), получившими 1%-й крахмальный раствор.

Развитие перитонита у крыс, получивших T_3 , сопровождалось менее значимым возрастанием содержания ХС ЛПОНП + ЛПНП — на 16,3 % ($p < 0,01$). Содержание ХС ЛПНОП + ЛПНП в крови животных с перитонитом, получивших 1%-й крахмальный раствор, составляла $2,49 \pm 0,08$ ммоль/л ($n = 8$), а у крыс с перитонитом, получивших T_3 , — $1,76 \pm 0,14$ ммоль/л ($n = 8$). Повышение коэффициента атерогенности у крыс с перитонитом, получивших 1%-й раствор крахмала, составляло 192,4 % ($p < 0,01$): с $1,05 \pm 0,05$ ед. у ЛО ($n = 10$) до $3,07 \pm 0,16$ ед. у крыс с перитонитом ($n = 10$), в то время как у животных, получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе, развитие перитонита сопровождалось менее выраженным возрастанием данного показателя — на 60,0 % ($p < 0,01$): с $1,05 \pm 0,05$ ед. у ЛО крыс, получивших 1%-й крахмальный раствор ($n = 10$), до $1,68 \pm 0,11$ ед. у крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе ($n = 8$).

Таблица 1 — Изменения температуры тела, содержания общего холестерина в крови и печени, холестерина липопротеинов крови, активности АлАТ и АсАТ, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы и нитратов/нитритов в плазме крови у крыс в эксперименте

Группа	Рек- тальная темпера- тура, °С	АлАТ, мккат/л	АсАТ, мккат/л	АлАТ/ АсАТ	Общий ХС крови, ммоль/л	Общий ХС печени, мг/100мг ткани	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, ммоль/л	Ка, ед.	T ₄ , нмоль/л	T ₃ , нмоль/л	NO ₃ ⁻ / NO ₂ ⁻ , мкмоль/л
1. Интакт- ные	37,4 ± 0,07 (n = 12)	0,51 ± 0,05 (n = 10)	0,62 ± 0,04 (n = 10)	0,82 ± 0,04 (n = 10)	2,68 ± 0,10 (n = 10)	0,271 ± 0,08 (n = 10)	1,35 ± 0,08 (n = 10)	1,33 ± 0,06 (n = 10)	0,99 ± 0,05 (n = 10)	54,6 ± 5,22 (n = 8)	1,6 ± 0,11 (n = 8)	5,6 ± 0,34 (n = 8)
2. ЛО	37,9 ± 0,09 (n = 12)	0,59 ± 0,05 (n = 10)	0,84 ± 0,04 (n = 10)	0,70 ± 0,04 (n = 10)	2,66 ± 0,14 (n = 10)	0,298 ± 0,007 (n = 10)	1,32 ± 0,09 (n = 10)	1,34 ± 0,07 (n = 10)	1,02 ± 0,07 (n = 10)	48,40 ± 9,5 (n = 8)	1,62 ± 0,12 (n = 8)	5,27 ± 0,46 (n = 8)
3. Перито- нит	36,8 ± 0,21 *P ₃₋₂ < 0,05 (n = 12)	1,01 ± 0,09 *P ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	0,97 ± 0,05 *P ₃₋₂ < 0,05 (n = 10)	1,04 ± 0,08 *P ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	3,28 ± 0,11 *P ₃₋₂ < 0,05 (n = 10)	0,340 ± 0,014 *P ₃₋₂ < 0,05 (n = 10)	0,83 ± 0,07 *P ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	2,45 ± 0,08 *P ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	2,95 ± 0,08 *P ₃₋₂ < 0,01 (n = 10)	14,67 ± 1,6 *P ₃₋₂ < 0,05 (n = 8)	1,23 ± 0,07 *P ₃₋₂ < 0,05 (n = 8)	9,58 ± 1,27 *P ₃₋₂ < 0,05 (n = 8)
4. Физра- стор + перитонит	36,9 ± 0,27 (n = 12)	0,97 ± 0,11 (n = 10)	0,71 ± 0,04 (n = 10)	1,37 ± 0,06 (n = 10)	3,26 ± 0,12 (n = 10)	0,346 ± 0,011 (n = 10)	0,86 ± 0,08 (n = 10)	2,40 ± 0,09 (n = 10)	2,79 ± 0,07 (n = 10)	14,71 ± 1,7 (n = 8)	1,24 ± 0,06 (n = 8)	9,55 ± 1,23 (n = 8)
5. GdCl ₃ + перитонит	36,3 ± 0,23 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 12)	0,72 ± 0,07 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	0,65 ± 0,05 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	1,11 ± 0,06 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	2,54 ± 0,12 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	0,287 ± 0,015 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 10)	1,08 ± 0,11 *P ₅₋₄ < 0,01 (n = 10)	1,46 ± 0,07 *P ₅₋₄ < 0,01 (n = 10)	1,24 ± 0,09 *P ₅₋₄ < 0,01 (n = 10)	44,51 ± 7,8 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 8)	1,58 ± 0,09 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 8)	6,51 ± 1,04 *P ₅₋₄ < 0,05 (n = 8)

* Изменения достоверны по отношению к контролю.



У крыс с перитонитом, получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе ($n = 8$), по сравнению с животными после CLP-операции и получивших 1%-й крахмальным раствор, содержание общего ХС в печени крыс было меньше на 12,9 % ($p < 0,05$): $0,340 \pm 0,014$ мг/100 мг ткани у крыс ($n = 10$) с перитонитом, получивших 1%-й крахмальным раствор, и $0,296 \pm 0,018$ мг/100 мг ткани у крыс с перитонитом ($n = 8$), получивших T_3 на 1%-м крахмальном растворе.

Изменения ректальной температуры, содержания общего ХС в печени и крови и уровня ХС ЛП крови после CLP-операции у крыс, получивших интрагастрально T_3 (30 мкг/кг) представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Изменения ректальной температуры, содержания общего ХС в крови и печени и уровня ХС ЛП крови после CLP-операции у крыс, получивших интрагастрально T_3 (30 мкг/кг)

Группа	Ректальная температура, °С	Общий ХС печени, мг/100 мг ткани	Общий ХС крови, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПОНП + ЛПНП, ммоль/л	Ка, ед.
1. ЛО + 1%-й крахмальным раствором	$37,8 \pm 0,10$ ($n = 12$)	$0,307 \pm 0,009$ ($n = 8$)	$2,66 \pm 0,12$ ($n = 10$)	$1,30 \pm 0,11$ ($n = 10$)	$1,36 \pm 0,06$ ($n = 10$)	$1,05 \pm 0,05$ ($n = 10$)
2. Перитонит + 1%-й крахмальным раствором	$36,6 \pm 0,21$ $*p_{2-1} < 0,05$ ($n = 12$)	$0,340 \pm 0,014$ $*p_{2-1} < 0,05$ ($n = 10$)	$3,30 \pm 0,11$ $*p_{2-1} < 0,05$ ($n = 10$)	$0,81 \pm 0,07$ $*p_{2-1} < 0,01$ ($n = 10$)	$2,49 \pm 0,08$ $*p_{2-1} < 0,01$ ($n = 10$)	$3,07 \pm 0,16$ $*p_{2-1} < 0,01$ ($n = 10$)
3. ЛО + T_3 на 1%-м крахмальном растворе	$38,5 \pm 0,32$ ($n = 12$)	$0,281 \pm 0,016$ ($n = 8$)	$2,48 \pm 0,14$ ($n = 8$)	$1,41 \pm 0,12$ ($n = 8$)	$1,07 \pm 0,11$ ($n = 8$)	$0,76 \pm 0,07$ ($n = 8$)
4. Перитонит + T_3 на 1%-м крахмальном растворе	$37,8 \pm 0,29$ $*p_{4-3} < 0,05$ $*p_{4-2} < 0,05$ ($n = 12$)	$0,296 \pm 0,018$ $*p_{4-3} < 0,01$ $*p_{4-2} < 0,05$ ($n = 8$)	$2,81 \pm 0,16$ $*p_{4-3} < 0,05$ $*p_{4-2} < 0,05$ ($n = 8$)	$1,05 \pm 0,04$ $*p_{4-3} < 0,01$ $*p_{4-2} < 0,01$ ($n = 8$)	$1,76 \pm 0,14$ $*p_{4-3} < 0,01$ $*p_{4-2} < 0,05$ ($n = 8$)	$1,68 \pm 0,11$ $*p_{4-3} < 0,01$ $*p_{4-2} < 0,01$ ($n = 8$)

* Изменения достоверны по отношению к контролю.

Таким образом, развитие перитонита у крыс, которым интрагастрально однократно вводили T_3 на 1%-м крахмальном растворе, сопровождалось менее значительным приростом содержания общего ХС в печени и крови, ХС ЛПОНП + ЛПНП, менее значимым снижением ХС ЛПВП в крови и коэффициента атерогенности по сравнению с контрольной группой животных после CLP-операции. Полученные экспериментальные данные дают основание полагать, что повышение уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови при перитоните ослабляет характерные для его развития атерогенные нарушения показателей липопротеинового обмена крови.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях экспериментального перитонита у крыс развивается вторичная атерогенная дислипидопропротеинемия и снижается уровень йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. В изменениях содержания холестерина в печени и липопротеинах крови, уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови и температуре тела при перитоните (CLP-модель) участвуют клетки Купфера и NO. Снижение активности клеток Купфера при перитоните, по-видимому, играет компенсаторную роль, повышая уровень T_3 в крови и ослабляя развитие характерных изменений содержания общего холестерина в печени, холестерина липопротеинов в крови и препятствует развитию вторичной дислипидопропротеинемии.

Литература

1. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов / Н. Д. Томнюк [и др.] // Современные наукоемкие технологии. — 2010. — № 10. — С. 81–84.
2. Мишнев, О. Д. Патология печени при сепсисе / О. Д. Мишнев, У. Н. Туманова, А. И. Щеголев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2017. — № 8–2. — С. 267–271.
3. Висмонт, Ф. И. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния триглицеридов на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф. И. Висмонт, С. А. Артюшквич // Белорусский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 45–47.



4. Маянский, Д. Н. Клетки Купфера и патология печени / Д. Н. Маянский // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. — 1985. — № 4. — С. 80–86.
5. Nitric oxide synthase isoforms play distinct roles during acute peritonitis / N. Jie [et al.] // Nephrol Dial Transplant. — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 86–96.
6. Функциональное состояние щитовидной железы и липидный профиль крови / С. В. Мустафина [и др.] // Атеросклероз. — 2010. — Т. 6, № 2. — С. 15–19.
7. Моделирование экспериментального сепсиса путем выполнения лигирования и пункции слепой кишки (CLP-процедура) / Е. Ю. Шаповалова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2020. — № 3. — С. 150–158.

On the significance of the activity of kupfer cells in the regulation of cholesterol content in the liver and blood lipoproteins, the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood and the body temperature in rats with experimental peritonitis (CLP-model)

Chepeleva E. N., Vismont F. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Despite the progress and success of modern surgery, the achievements of asepsis and antisepsis, rather broad possibilities of antibacterial, infusion and detoxification therapy, the incidence of peritonitis and mortality from it remain at a high level. The aim of the study was to clarify the significance of the activity of Kupffer cells in the regulation of total cholesterol in the liver and blood lipoproteins, the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood and body temperature in rats with experimental peritonitis (CLP-model).

It was found that in conditions of experimental peritonitis in rats, secondary atherogenic dyslipoproteinemia develops and the level of iodine-containing thyroid hormones in the blood decreases. Kupffer cells and nitrogen monoxide are involved in changes in the content of total cholesterol, lipoproteins, the level of iodine-containing hormones in the blood plasma and body temperature during peritonitis. A decrease in the activity of Kupffer cells in peritonitis, apparently, plays a compensatory role, weakening the development of characteristic changes in the content of total cholesterol in the liver, lipoprotein cholesterol and iodine-containing thyroid hormones in the blood and prevents the development of secondary dyslipoproteinemia.

Keywords: peritonitis, sepsis, Kupffer cells, cholesterol, lipoproteins, iodine-containing hormones, body temperature.

Поступила 14.06.2021

УДК 616.36-008.9:612.111.19:612.556:612.57

О значимости аргиназы печени, монооксида азота и мочевины крови в регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке

Висмонт А. Ф., Жадан С. А., Писарик Д. М., Висмонт Ф. И.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Проведено комплексное исследование значимости активности аргиназы печени и уровня мочевины крови в регуляции L-аргинин-NO системы и температуры тела при эндотоксической лихорадке.



Установлено, что действие бактериального эндотоксина в организме приводит к повышению температуры тела, уровня мочевины и нитратов/нитритов в крови у крыс и кроликов. Депрессия аргиназы печени как N^o-гидрокси-нор-L-аргинином, так и L-валином препятствует повышению температуры тела и развитию характерных изменений в процессах теплообмена на действие эндотоксина. Мочевина, введенная в кровоток кроликам и внутривенно крысам, понижает температуру тела у животных в условиях эндотоксиновой лихорадки, а также устраняет характерные для действия бактериального эндотоксина изменения содержания L-аргинина в плазме крови. По-видимому, утечка аргинина из цикла синтеза мочевины в реакции синтеза монооксида азота в печени имеет важное значение в патогенезе эндотоксиновой лихорадки, а усиление использования аргинина в процессах образования мочевины — в механизмах эндогенного антипиреза.

Ключевые слова: аргиназа печени, мочевина, монооксид азота, детоксикация, эндотоксическая лихорадка.

Введение. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли эндотоксинов в процессах жизнедеятельности организма. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значении мочевины и аргиназы печени в процессах жизнедеятельности в норме и патологии [1, 2, 3]. Имеются сведения о том, что между функциональным состоянием печени и процессами регуляции температуры тела существует тесная взаимосвязь. Рядом исследователей выявлено, что изменение уровня мочевины в крови коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO), играющего важную роль в терморегуляции и в процессах образования которого имеет значение аргиназа печени [3]. В то же время данные о значимости аргиназы печени, NO и мочевины в процессах формирования терморегуляторных реакций организма при бактериальной эндотоксинемии отсутствуют.

Цель работы — выяснение значимости аргиназы печени, NO и мочевины крови, взаимосвязи и взаимодействия цикла синтеза мочевины с циклом синтеза NO в регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

Материалы и методы. Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с тем, что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра). Все наблюдения производили в термонеutralных условиях (20–22 °C). Для создания модели эндотоксиновой лихорадки, использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин *E. Coli* (серия 0111:B4 Sigma, США), который вводили однократно крысам внутривенно в дозе 5 мкг/кг, кроликам внутривенно в дозе 0,5 мкг/кг. Для оценки вегетативных показателей в процессе развития лихорадки проводили наряду с определением частоты дыхания регистрацию частоты сердечных сокращений. Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени. Частоту сердечных сокращений контролировали по ЭКГ. С целью выяснения значимости аргиназы печени и монооксида азота (NO) в процессах регуляции температуры тела использовали ингибитор аргиназы N^o-гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия) и неселективный блокатор NO-синтазы — метиловый эфир N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США). Взятие для исследования крови у животных проводилось сразу же после декапитации. Содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс определяли методом жидкостной хроматографии на аналитической колонке Zorbax Eclipse XDB-C8. Содержание мочевины в плазме крови оценивали фотометрически; активность аргиназы печени — спектрофотометрически [4]. Продукцию NO определяли по суммарному уровню в плазме крови нитратов/нитритов (NO₃⁻/NO₂⁻) [5].

Температуру кожи уха у кроликов, как и ректальную температуру у крыс и кроликов (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно), измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация). В ряде опытов регистрацию глубокой температуры тела у бодрствующих крыс осуществляли при помощи телеметрической установки Mini Mitter (модель 4000, США).



Эксперименты на крысах и кроликах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($X \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Опыты показали, что внутрибрюшинное введение ЛПС крысам ($n = 12$) приводило к медленному нарастанию температуры тела и к слабовыраженной гипертермии. Так, температура тела повышалась на $1,1^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) и $1,0^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) через 120 и 180 мин после введения экзопирогена. Инъекция ЛПС кроликам ($n = 9$) в кровоток приводила к быстрому нарастанию ректальной температуры и к выраженной гипертермии (на $0,6^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$), $1,2^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) и $1,5^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$) через 30, 60 и 120 мин соответственно.

Действие ЛПС у крыс через 120, 180 и 330 мин после введения в организм экзопирогена приводило к повышению активности аргиназы в печени на $53,1\%$ ($n = 8$), $39,2\%$ ($n = 7$) и $23,3\%$ ($n = 7$) ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с контролем. Активность аргиназы в печени у крыс контрольной группы через 120, 180 и 330 мин после внутрибрюшинного введения физраствора составляла $5,6 \pm 0,27$ ($n = 7$), $5,0 \pm 0,22$ ($n = 7$) и $5,4 \pm 0,29$ ($n = 7$) мкмоль мочевины/г сырой ткани · ч.

Выявлено, что действие ЛПС в организме у крыс через 120, 180 и 330 мин после инъекции экзопирогена сопровождается повышением на $26,0\%$ ($n = 8$, $p < 0,05$), $30,7\%$ ($n = 8$, $p < 0,05$) и $39,8\%$ ($n = 7$, $p < 0,05$) у опытных животных по сравнению с контролем (введение физраствора) концентрации мочевины в плазме крови, которая составляла соответственно $4,4 \pm 0,50$; $5,1 \pm 0,60$ и $5,2 \pm 0,43$ ммоль/л. При эндотоксической лихорадке, через 120 мин после инъекции ЛПС в плазме крови у крыс снижалось на $32,4\%$ содержание аргинина, которое составляло $0,164 \pm 0,013$ ммоль/л.

Действие ЛПС у крыс ($n = 7$) через 120 и 180 мин после введения экзопирогена приводило к повышению уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови животных на $28,2\%$ ($p < 0,05$) и $58,4\%$ ($p < 0,05$) и составляло соответственно $6,8 \pm 0,1$ и $9,5 \pm 1,27$ мкмоль/л.

Внутривенное введение ЛПС одновременно с ростом ректальной температуры вызывало повышение концентрации мочевины в плазме крови у кроликов на $39,8\%$ ($p < 0,05$, $n = 7$) через 60 мин и на $77,8\%$ ($p < 0,05$, $n = 7$) через 120 мин после инъекции и снижение уровня аминокислоты аргинина на $57,7\%$ и $42,3\%$ (с $0,26 \pm 0,016$ до $0,11 \pm 0,024$ и $0,15 \pm 0,026$ ммоль/л) соответственно.

С целью выяснения значимости аргиназы печени в регуляции температуры тела использовался ингибитор аргиназы N^0 -гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) фирмы BACHEM (Германия), а также L-валин (Carl Roth GmbH+Co.KG, Германия), которые вводили за 30 мин до начала опыта крысам — внутрибрюшинно, а кроликам — внутривенно.

В опытах на крысах установлено, что лихорадочная реакция на внутрибрюшинное введение ЛПС у крыс ослабляется предварительным ежедневным внутрибрюшинным введением в течение 7 дней раствора nor-NOHA в дозе 10 мг/кг, и полностью устраняется как однократным внутрибрюшинным введением (за 30 мин до инъекции экзопирогена), так и многократным введением аминокислоты L-валина в дозе 100 мг/кг.

Так, температура тела у крыс ($n = 7$) в контроле (через 7 дней после ежедневного внутрибрюшинного введения 1,0 мл физраствора) под влиянием внутрибрюшинного введения ЛПС (5,0 мкг/кг) через 120 и 180 мин от начала инъекции эндотоксина, повышалась на $1,2 \pm 0,14^\circ\text{C}$ и $1,1 \pm 0,11^\circ\text{C}$ ($p < 0,01$), соответственно, а в условиях действия nor-NOHA через 2 и 3 ч после введения ЛПС — на $0,5 \pm 0,06$ и $0,4 \pm 0,02^\circ\text{C}$ ($n = 8$). В условиях действия в организме L-валина, лихорадочная реакция у крыс на ЛПС не развивалась, даже если экзопироген вводили в дозе 50 мкг/кг (рисунок 1).

Установлено, что через 120 мин после инъекции ЛПС в условиях действия в организме животных L-валина уровень мочевины в плазме крови снижается, а содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ повышается по сравнению с контролем на $35,2\%$ и $55,7\%$ ($p < 0,01$, $n = 7$), соответственно.

В опытах на крысах и кроликах установлено, что лихорадочная реакция, вызываемая ЛПС, ослабляется предварительным введением в кровоток (за 30 мин до инъекции ЛПС) L-NAME (25 мг/кг). В экспериментах на крысах выявлено, что действие ЛПС (5 мкг/кг) в условиях предварительного введения в организм животных L-NAME (25 мг/кг) сопровождалось ослаблением лихорадочной реакции. Так, ректальная температура у крыс, получивших только ЛПС повышалась на $1,2^\circ\text{C}$ и $1,1^\circ\text{C}$ через 120 и 180 мин после инъекции, в то время как у животных ($n = 10$), которые получили ЛПС в условиях действия L-NAME имело место повышение температуры в указанные промежутки времени после введения эндотоксина всего лишь на $0,8^\circ\text{C}$ и $0,6^\circ\text{C}$.

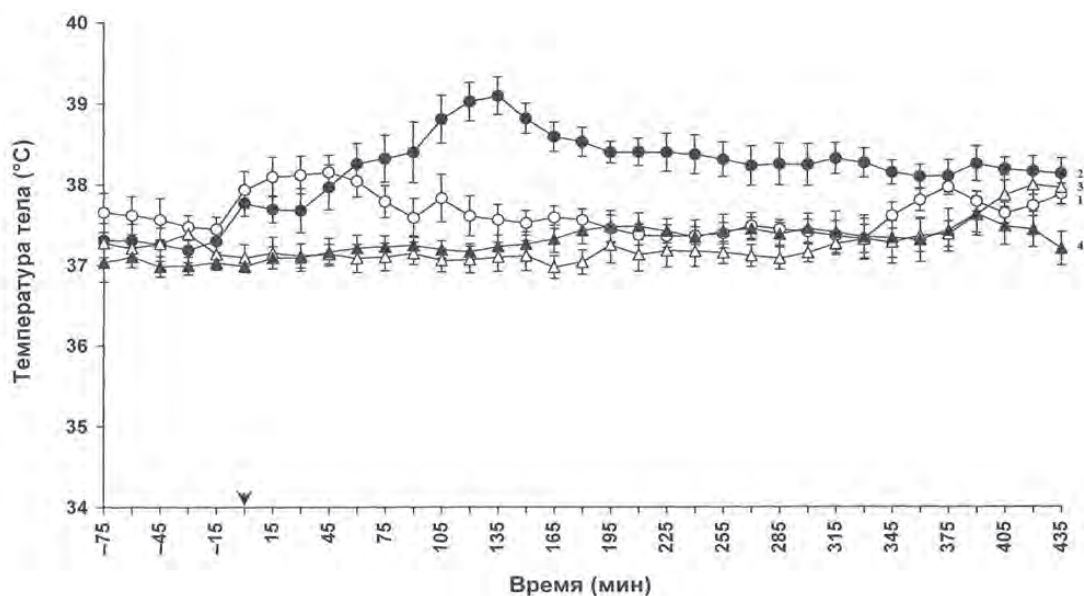


Рисунок 1 — Изменения ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения:
 1 — физраствора ($n = 8$); 2 — ЛПС (50 мкг/кг, $n = 6$); 3 — L-валина (100 мг/кг, $n = 6$);
 4 — ЛПС (50 мкг/кг) в условиях действия L-валина (100 мг/кг, $n = 7$); стрелка — момент
 введения ЛПС (50 мкг/кг); n — количество животных в группе

У кроликов через 120 мин после инъекции ЛПС (0,5 мкг/кг) в условиях предварительного введения в кровоток L-NAME ректальная температура повышалась с $38,8 \pm 0,12$ °C до $39,3 \pm 0,128$ °C ($p < 0,05$, $n = 6$), в то время как у животных контрольной группы ($n = 7$) с $38,6 \pm 0,10$ °C до $40,3 \pm 0,11$ °C, т. е. развитие эндотоксиновой лихорадки в условиях действия ингибиторов NOS характеризовалось меньшей скоростью нарастания и меньшими значениями температуры тела.

Выявлено, что действие ЛПС в организме у крыс ($n = 7$), предварительно (за 30 мин до инъекции экзопирогена) получивших внутрибрюшинно L-NAME (25 мг/кг), сопровождается значительным повышением уровня мочевины.

Учитывая, что гидролитическое расщепление аминокислоты аргинина является последним этапом образования мочевины, в экспериментах на кроликах было изучено влияние введения в кровоток L-аргинина. Опыты, выполненные на кроликах, показали, что введение в краевую вену уха L-аргинина солянокислого (50 мг/кг), спустя 60 и 90 мин после инъекции ЛПС, не только предотвращало дальнейшее повышение температуры тела, но и оказывало выраженный антипиретический эффект. Снижение ректальной температуры у животных на высоте лихорадки (через 15 и 30 мин после введения аминокислоты) составляло $0,8$ °C и $0,7$ °C ($p < 0,05$, $n = 8$).

В опытах на кроликах также установлено, что введение в кровоток L-аргинина гидрохлорида через 30 мин после инъекции приводит не только к снижению температуры тела у лихорадящих животных, но и к повышению содержания мочевины и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в крови. Уровень мочевины и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови повышался (по сравнению с соответствующим контролем — введение физраствора лихорадящим животным) на 29,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 27,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и составлял $5,4 \pm 0,60$ ммоль/л ($n = 7$) и $10,3 \pm 1,20$ мкмоль/л ($n = 7$) соответственно.

Как известно, мочевина может оказывать стабилизирующее действие на мембраны, в частности мембраны лизосом, на ферментативную активность, а через инактивацию протеолитических ферментов, препятствуя усилению протеолиза, соответственно и на метаболизм пептидных гормонов, провоспалительных цитокинов, на процессы образования NO, имеющие важное значение в терморегуляции. Учитывая, что мочевина может играть важную роль в процессах образования и деградации целого ряда пептидных гормонов, цитокинов и простагландинов, участвующих в регуляции температуры тела, можно предположить, что мочевина крови может иметь значение в процессах терморегуляции и, в частности, в регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

Результаты исследований показали, что внутрибрюшинное введение крысам и введение в кровоток (краевую вену уха) интактным кроликам 30%-го раствора мочевины в дозе 0,1; 0,3 и 1,0 г/кг не

влияет на температуру тела, и только лишь в дозе 3,0 г/кг приводит к значительному ее снижению. Развитие гипотермии у крыс через 60 мин после внутрибрюшинного введения мочевины в дозе 3,0 г/кг сопровождалось снижением концентрации аргинина на 95,5 % ($p < 0,001$, $n = 7$). Содержание $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ у животных в этих условиях повышалось на 69,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и составляло $10,4 \pm 0,41$ мкмоль/л.

Введение в кровоток кроликам мочевины в дозе 0,3 г/кг на высоте подъема температуры тела приводило к ослаблению лихорадки (рисунок 2).

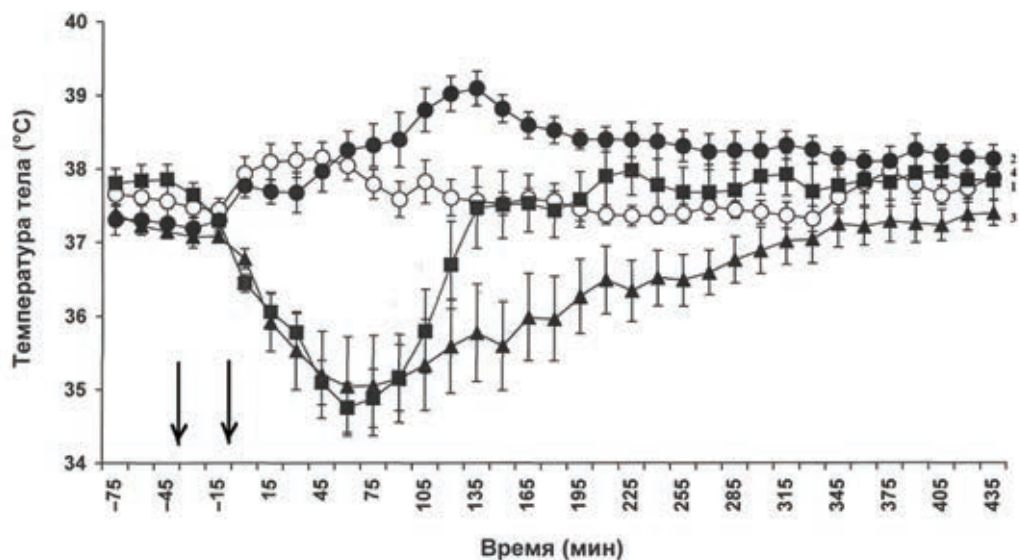


Рисунок 2 — Изменение ректальной температуры у крыс после внутрибрюшинного введения:
 1 — физраствор + физраствор ($n = 8$); 2 — физраствор + ЛПС (50 мкг/кг, $n = 7$);
 3 — мочевина (3,0 г/кг) + физраствор ($n = 7$); 4 — мочевина (3,0 г/кг) + ЛПС (50 мкг/кг, $n = 8$);
 стрелка — момент введения препаратов

Так, через 15 и 30 мин от момента введения мочевины, на высоте лихорадки (60 мин), ректальная температура снижалась по сравнению с контролем на $0,9 \pm 0,08$ °C ($p < 0,05$, $n = 12$) и $0,8 \pm 0,10$ °C ($p < 0,05$, $n = 12$). У крыс внутрибрюшинное введение мочевины в дозе 3,0 г/кг за 30 мин до инъекции ЛПС полностью устраняло развитие лихорадочной реакции. Установлено также, что внутривенное введение мочевины (0,3 г/кг) через 30 мин после инъекции приводило у лихорадящих кроликов (90 мин действия ЛПС) к повышению уровня аргинина на 29,3 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

Следовательно, результаты опытов свидетельствуют о том, что вещества, угнетающие активность NOS, при их системном действии, способны изменять уровень мочевины и $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в крови и формирование терморегуляторных реакций организма на действие бактериального эндотоксина. Учитывая, что внутрибрюшинное введение мочевины, которое вызывает у крыс значительное повышение содержания $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и снижение уровня аргинина в плазме крови, оказывает выраженный антипиретический эффект в условиях лихорадки; есть основание полагать, что уровень мочевины в крови сказывается на активности L-аргинин-NO системы и, соответственно, на уровне NO в условиях действия в организме ЛПС. Очевидно, что и активность L-аргинин-NO системы может влиять на процессы мочевинообразования. Ослабление лихорадочной реакции на действие ЛПС в условиях угнетения активности NOS, может быть связано как со снижением уровня NO, а соответственно, влияния NO на сосудистые терморегуляторные реакции [6], на процессы теплоотдачи, так и с повышением содержания мочевины в крови в этих условиях и с ее влиянием на ферментативную активность [1, 2], а через инактивацию протеолитических ферментов, препятствовать образованию таких цитокинов «медиаторов» лихорадки, как ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , имеющих важное значение в механизмах терморегуляции [7].

Заключение. На основании результатов проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Действие бактериального эндотоксина в организме приводит к снижению содержания аргинина, повышению уровня мочевины, нитратов/нитритов в крови и температуры тела у крыс и кроликов.

2. Депрессия аргиназы печени как N° -гидрокси-нор-L-аргинином, так и L-валином препятствует повышению температуры тела и содержания мочевины в крови, а также усугубляет повышение в ней уровня NO_3^-/NO_2^- на действие эндотоксина.

3. Мочевина, введенная в кровоток кроликам и внутрибрюшинно крысам, понижает температуру тела у животных в условиях эндотоксической лихорадки, а также устраняет характерные для действия бактериального эндотоксина изменения содержания L-аргинина в плазме крови.

4. Утечка аргинина из цикла синтеза мочевины в реакции синтеза монооксида азота в печени имеет важное значение в патогенезе эндотоксической лихорадки, а усиление использования аргинина в процессах образования мочевины — в механизмах эндогенного антипиреза.

Литература

1. Мочевина в живых организмах / З. С. Гершенович [и др.]. — Ростов н/Д: Изд-во Ростов. гос. ун-та. — 1970. — 83 с.

2. Шугалей, В. С. Содержание мочевины и активность аргиназы в органах крыс при акклимации к холоду / В. С. Шугалей, Л. С. Козина // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. — 1977. — Т. 63, № 8. — С. 1199–1202.

3. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени и мочевины крови в процессах теплообмена, детоксикации, формирования тиреоидного статуса и тепловой устойчивости / А. Ф. Висмонт, Ф. И. Висмонт / Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. — 2014. — № 2. — С. 48–55.

4. Geyer, J. W. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates / J. W. Geyer, D. Dabich // Anal. Biochem. — 1971. — Vol. 39, № 2. — P. 412–417.

5. Moshage, H. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, J. R. Huizenga, P. L. Jansen // Clin. Chem. — 1995. — Vol. 41, № 6. — P. 892–896.

6. Nitric oxide increases cutaneous and respiratory heat dissipation in conscious rabbits / M. L. Mathai [et al.] // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 272, № 6. — P. 1691–1697.

7. Kluger, M. J. Cytokines and fever / M. J. Kluger, W. Kozak, L. R. Leon // Neuroimmunomodulation J. — 1995. — № 4. — P. 216–223.

On the importance of liver arginase, nitrogen monoxide and blood urea in body temperature regulation during endotoxin fever

Vismont A. F., Zhadan S. A., Pisarik D. M., Vismont F. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

A comprehensive study of the significance of liver arginase activity and blood urea level in the regulation of the L-arginine-NO system and body temperature in endotoxin fever was carried out.

In experiments on rats and rabbits it was found that the action of bacterial endotoxin in the body leads to an increase in body temperature, the level of urea and nitrates/nitrites in the blood in rats and rabbits. Depression of liver arginase by both N° -hydroxy-nor-L-arginine and L-valine prevents an increase in body temperature and the development of characteristic changes in heat exchange processes on the action of endotoxin. Urea, introduced into the bloodstream of rabbits and intraperitoneally to rats, lowers body temperature in animals under conditions of endotoxin fever, and also eliminates changes in the content of L-arginine in blood plasma characteristic of the action of bacterial endotoxin. The leakage of arginine from the urea synthesis cycle in the reaction of nitrogen monoxide synthesis in the liver is important in the pathogenesis of endotoxin fever, and the increased use of arginine in the processes of urea formation — in the mechanisms of endogenous antipyrasis.

Keywords: liver arginase, urea, nitrogen monoxide, detoxification, endotoxin fever.

Поступила 14.06.2021



УДК 611.664-006.3.04:615.28(476)

Определение в эксперименте *in vivo* эффективности химиотерапевтических лекарственных средств, используемых для адъювантной терапии карциносаркомы эндометрия

*Литвинова Т. М.¹, Церковский Д. А.², Матылевич О. П.²,
Косенко И. А.², Демидова С. А.³*

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены результаты экспериментальных исследований *in vivo*, в которых изучали влияние трех комбинаций цитостатиков, при этом одна из них (паклитаксел+ифосфамид) рекомендована национальными стандартами в качестве 1-й линии химиотерапии, остальные — в качестве 2-й для послеоперационной терапии пациентов с карциносаркомой эндометрия. Исследование выполнено на 47 крысах с лимфосаркомой Плисса. Определяли показатели, характеризующие ее рост по объему опухоли, показатели выживаемости животных и частоты полных регрессий опухолей. Установлено, что две комбинации, состоящие из Паклитаксела и Ифосфамида и Паклитаксела, Цисплатина и Ифосфамида, наиболее выражено тормозят рост лимфосаркомы Плисса, но максимальное число полных регрессий наблюдается после введения Паклитаксела и Цисплатина.

Ключевые слова: лимфосаркома Плисса, Цисплатин, Паклитаксел, Ифосфамид, крысы.

Введение. Карциносаркома эндометрия (злокачественная мезодермальная смешанная опухоль, метапластический рак, злокачественная смешанная муллерова опухоль) относится к редким, высокоагрессивным, активно метастазирующим новообразованиям, имеющим плохой прогноз. Она развивается одновременно из обоих слоев эндометрия: железистого эпителия и мезенхимальной ткани [1]. Источником для возникновения карциносаркомы эндометрия (КЭ) служит стволовая клетка, из которой развивается раковый и саркоматозный компоненты.

От сарком тела матки, процент которых среди злокачественных опухолей тела матки равен 3–7 %, КС составляет 40 %, а от рака эндометрия — 1,5 %. Заболеваемость КЭ в мире варьирует от 0,5⁰/₀₀₀₀ до 1,0⁰/₀₀₀₀. В Беларуси грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности равны между собой и составляют 0,51⁰/₀₀₀₀. Одногодичная летальность за последние 30 лет выросла с 9,4 % до 31,7 %, что свидетельствует о необходимости совершенствования существующих методов не только ее диагностики, но и лечения.

В 2003 г. КЭ была включена в группу рака эндометрия, поскольку большинство ее характеристик соответствует карциноме тела матки, а не саркоме. Раковая часть опухоли считается более агрессивной и представлена эндометриоидными (высоко-, умеренно- и низкодифференцированная карцинома) или неэндометриоидными (серозный, светлоклеточный и недифференцированный гистотипы) карциномами. Саркоматозный компонент новообразования бывает гомологичным (лейомиосаркома, недифференцированная саркома, различные гистотипы эндометриальной стромальной саркомы и фибросаркома) и гетерологичным (эмбриональная или плеоморфная рабдомиосаркома, иногда хондро- и остеосаркомой) [2]. Согласно имеющимся генетическим данным карциносаркома эндометрия по профилю генов и их экспрессии ближе к саркомам, что позволяет связать ее высокую агрессивность не только с наличием ракового компонента [3].



Существующие методы лечения КЭ имеют низкую эффективность, о чем свидетельствует показатель 5-летней выживаемости, равный при I стадии 56 %, II — 31 %, III — 13 %, IV — 0 %. В целом по группе его величина варьирует от 27,2 % до 39 % и снижается при наличии в мезенхимальном компоненте КЭ экспрессии PTEN [4].

По современным рекомендациям для лечения КЭ необходимо использовать операцию, лучевую терапию и адъювантные курсы полихимиотерапии, из которых максимальным противоопухолевым эффектом обладает схема из ифосфамида и паклитаксела.

В новых национальных стандартах Беларуси 2019 г. для адъювантного лечения карциносаркомы эндометрия рекомендованы две схемы химиотерапии, одна из которых состоит из Ифосфамида и Паклитаксела, вторая — Ифосфамида и Цисплатина, последняя используется как вторая линия лечения цитостатиками. Экспериментальных работ, выполненных *in vivo*, по изучению влияния указанных выше цитостатиков в самостоятельном варианте и в сочетании друг с другом на саркоматозный компонент КЭ в литературе нами не было найдено. Изучение подобного рода данных представляет не только теоретический, но и практический интерес.

Цель работы — определение в эксперименте *in vivo* противоопухолевого действия нескольких современных схем химиотерапевтических лекарственных средств (ХЛС), используемых для адъювантного лечения карциносаркомы эндометрия после операции, и сравнение их эффективности.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 47 лабораторных животных (белые беспородные крысы обоих полов), полученных из вивария РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, с массой тела 130 ± 20 г в возрасте 2 месяцев. Длительность карантина перед включением в эксперимент составляла 14 суток. Крысы содержались в стандартных условиях пищевого и питьевого рациона при 12-часовом режиме освещения, температуре 18–20 °С, влажности 50–60 % в индивидуальных клетках по 6–7 особей в каждой. Показатели влажности, температуры, освещенности в помещении соответствовали действующим санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию вивариев.

В качестве опухолевого штамма использовали лимфосаркому Плисса (ЛСП), полученную Г. Б. Плиссом в 1960 г. от крысы-самки, которая с рождения получала диету, содержащую 3,3-дихлорбензидин. Опухоль состоит из мелких и крупных лимфоидных клеток с высокой митотической активностью (рисунок 1). Перевиваемость штамма составляет 75–100 %.

Опухолевую модель у крыс создавали путем перевивки, включающей трансплантацию под кожу левой паховой области 0,5 мл 10 % взвеси опухолевых клеток, содержащейся в 0,6%-м растворе Хенкса, объем ЛСП при этом был равен от 0,05 см³ до 0,25 см³ (рисунок 2). Продолжительность жизни крыс с перевивными опухолями варьировала от 12 до 95 суток.

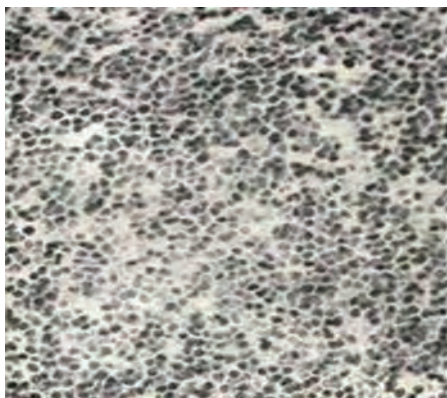


Рисунок 1 — Морфологическое строение лимфосаркомы Плисса

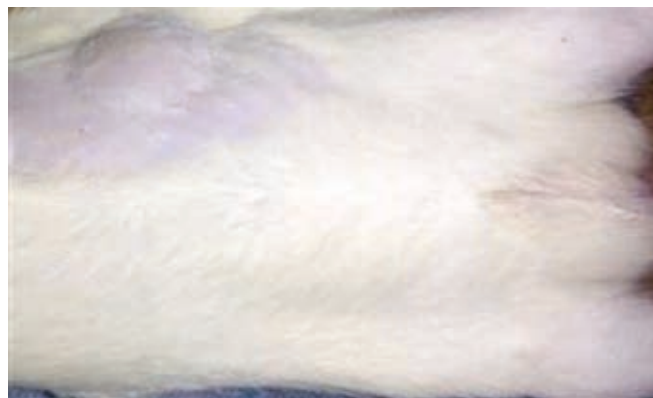


Рисунок 2 — Крыса с перевивной опухолью

Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с международным законодательством и действующими в Республике Беларусь нормативными правовыми актами по проведению экспериментальных исследований с лабораторными животными:

Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (г. Страсбург, Франция, от 18.03.1986 г.) с изменениями в соответствии с положениями Протокола (СЕД № 170 от 02.12.2005 г.);

Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010 г.).

Сотрудники лаборатории, осуществлявшие уход за лабораторными животными, имели достаточную квалификацию, необходимую подготовку и практический опыт по доклиническому изучению противоопухолевой эффективности методов лечения в экспериментальной онкологии.

Для экспериментов использовано рассчитанное заранее и научно обоснованное число лабораторных животных на основе углубленного изучения проблемы по данным литературы. Строго соблюдались меры предосторожности, обеспечивающие безопасность персонала и исключающие отрицательное влияние на окружающую среду.

После завершения эксперимента и окончания периода наблюдения за лабораторными животными их умерщвляли с помощью одного из методов эвтаназии (*aether pro narcosi*), при этом биологическая смерть констатировалась на основании следующих признаков: прекращение сердцебиения и дыхания; отсутствие рефлексов; снижение температуры тела ниже 25 °С.

В исследовании применяли инъекционные формы ХЛС: Цисплатин Каби в дозе 5 мг/кг, Паклитаксел в дозе 20 мг/кг и Ифосфамид в дозе 200 мг/кг (РУП «Белмедпрепараты» Республика Беларусь). Введение лекарственных средств (ЛС) осуществляли внутривенно через 8 суток после перевивки ЛСП при достижении минимального диаметра опухолевого узла не менее 4–5 мм.

Крысы были распределены на 7 групп по 7 особей в 1–5 группах и по 6 — в 6-й и 7-й. Первая группа представляла интактный контроль (без воздействий). Крысам 2-й группы вводили Цисплатин 5 мг/кг; 3-й — Паклитаксел 20 мг/кг; 4-й — Ифосфамид 200 мг/кг; 5-й — Паклитаксел 20 мг/кг и Цисплатин 5 мг/кг; 6-й — Паклитаксел 20 мг/кг и Ифосфамид 200 мг/кг; 7-й — Паклитаксел 20 мг/кг, Цисплатин 5 мг/кг и Ифосфамид 200 мг/кг. Все дозы ЛС, вводимых крысам, были стандартными.

Оценку непосредственных результатов лечения выполняли по показателям, характеризующим динамику изменения объема (V), и коэффициенту абсолютного прироста ЛСП (K). Объем опухоли вычисляли по формуле

$$V = \frac{1}{6} \pi \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3,$$

где d_1, d_2, d_3 — три взаимно перпендикулярных диаметра новообразования, см; $\pi/6 = 0,52$ — постоянная величина; V — объем опухоли, см³.

Коэффициент абсолютного прироста ЛСП рассчитывали по формуле

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0},$$

где V_0 — исходный объем опухоли (до введения ХЛС); V_t — объем опухоли на определенный срок наблюдения.

Динамику роста опухоли регистрировали на 8, 10, 13, 15, 17, 20 и 22-е сутки после введения ЛС.

Оценку отдаленных результатов исследования производили на основании анализа показателей выживаемости: средней продолжительности жизни павших животных (СПЖ, сутки), медианы общей выживаемости (сутки), показателя увеличения продолжительности жизни (УПЖ, %). Последнюю определяли по отношению к контрольной группе по формуле

$$\text{УПЖ} = [(\text{СПЖ}_{\text{опыт}} - \text{СПЖ}_{\text{контроль}}) / \text{СПЖ}_{\text{контроль}}] \cdot 100 \%,$$

где $\text{СПЖ}_{\text{опыт}}$ и $\text{СПЖ}_{\text{контроль}}$ — средняя продолжительность жизни павших крыс в опытной и контрольной группах в конце эксперимента.

Подсчет числа полных регрессий опухолей (ПР) производился через 60 суток после начала эксперимента. Отсутствие признаков опухолевого роста определяли на основании отсутствия визуальных и пальпаторных признаков.

Статистическая обработка полученных данных и графическое представление результатов проводилось с помощью пакетов прикладных программ Origin Pro 7.0 и Statistica 10.0. Данные представляли как $M \pm m$ (среднее значение \pm ошибка среднего значения). Для оценки достоверности получен-

ных результатов использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Различия всех рассчитываемых в исследовании величин считали статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ роста опухоли во всех группах, кроме контрольной, показал, что ХЛС как в самостоятельном варианте, так и в сочетании друг с другом в эксперименте *in vivo* обладает противоопухолевым действием, что приводит к более медленному увеличению размеров перививных опухолей.

Цисплатин тормозит рост ЛСП, но эти данные статистически незначимы и различия между двумя кривыми по росту объема опухоли в изучаемые минимальные сроки нет, хотя с увеличением длительности наблюдения она все-таки увеличивается, что видно на графике (рисунок 3).

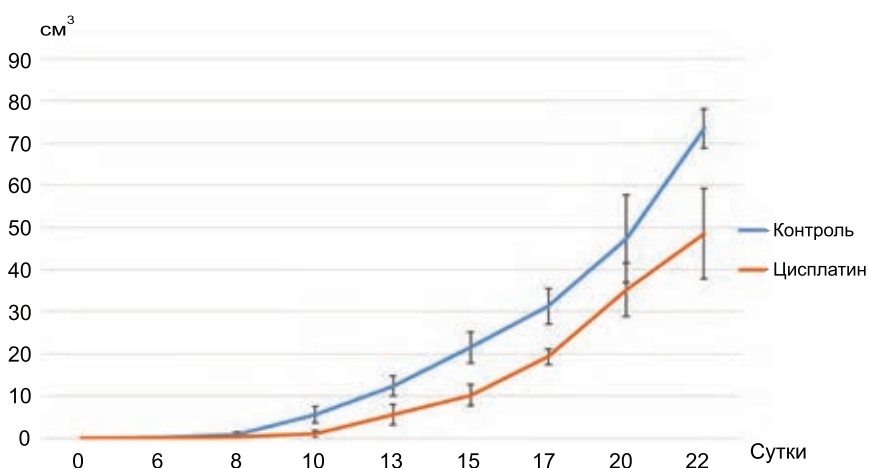


Рисунок 3 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Цисплатина ($p = 0,05$)

Ифосфамид обладает более выраженным действием на рост ЛСП, чем Цисплатин, которое существенно отличается от контроля до 17-х суток наблюдения, а в дальнейшем тормозящее влияние ЛС на рост опухоли уменьшается, что приводит к ее увеличению, достигая максимума на 22-е сутки после инъекции ХЛС (рисунок 4).

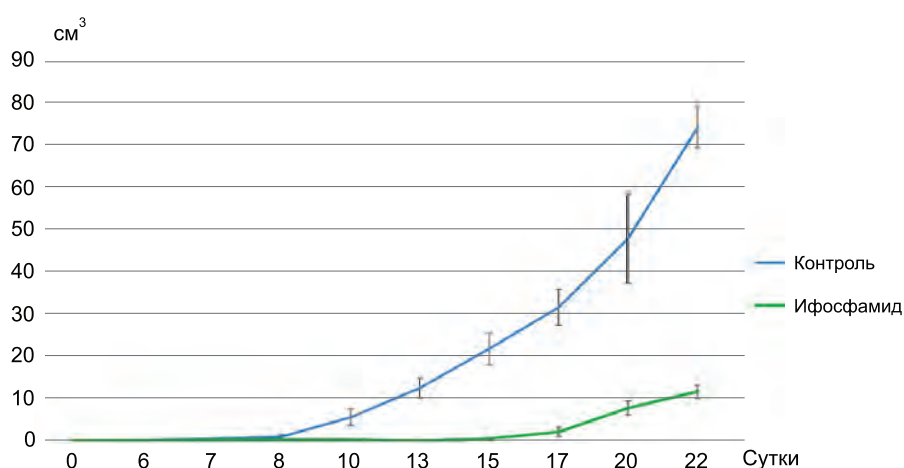


Рисунок 4 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Ифосфамида ($p < 0,000001$)

После введения неразведенного Паклитаксела в стандартной для эксперимента *in vivo* дозе (20 мг/кг) отмечена гибель 6 из 7 (85,7 %) крыс на 3–7-е сутки, что не позволило в дальнейшем по данным одной крысы, прожившей 60 дней, изучить динамику роста ЛСП в этой группе животных.

Сочетанное введение в организм крыс Паклитаксела и Цисплатина обладает более выраженным тормозящим действием на ЛСП, чем один Цисплатин, но менее выраженным, чем Ифосфамид. Меж-

ду объемом опухоли в контроле и ее размерами после введения цитостатиков имеется статистически значимая разница (рисунок 5).

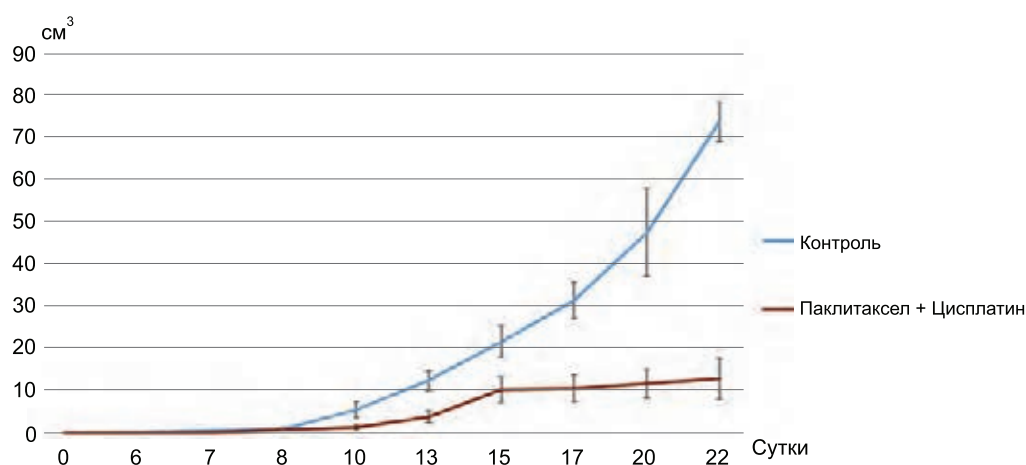


Рисунок 5 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Паклитаксела и Цисплатина ($p = 0,000001$)

Одновременное использование в эксперименте Паклитаксела и Ифосфамида приводит к отсутствию существенного роста ЛСП до 15-х суток после введения ХЛС за счет торможения опухолевого процесса. Однако на 15-е сутки опухоль начинает вновь расти, что свидетельствует о противоречии с существующим в химиотерапии правилом о необходимости повторного введения цитостатиков только через 21 день после очередного курса лечения, так как считается, что только после 3-недельного перерыва опухоль начинает увеличиваться в размерах (рисунок 6).

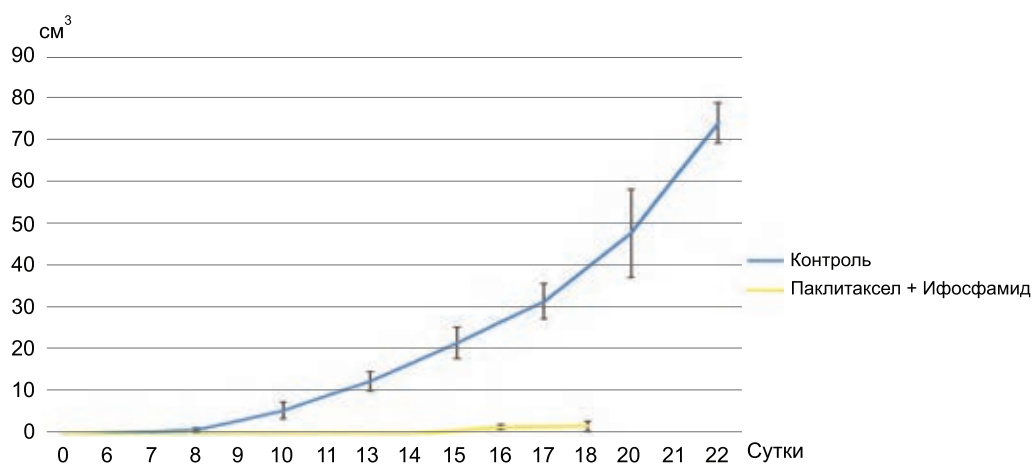


Рисунок 6 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Паклитаксела и Ифосфамида ($p < 0,000001$)

Совместное введение трех цитостатиков: Паклитаксела, Цисплатина и Ифосфамида позволяет практически прекратить начавшийся рост опухоли, но с 19 суток после введения ХЛС рост ее возобновляется, но этот процесс слабо выражен. Установлено, что одновременное введение этих трех ЛС обладает максимальным тормозящим действием на рост опухоли в эксперименте (рисунок 7).

Сравнивая тормозящий эффект всех цитостатиков на опухоль в различных группах можно сделать вывод, что максимальным действием обладает совместное действие ХЛС двух исследуемых групп: 6-й (Паклитаксел и Ифосфамид) и 7-й (Паклитаксел, Ифосфамид и Цисплатин), но при этом рост опухоли на фоне двух цитостатиков возобновляется на 15-е сутки, а трех — на 19-е (рисунок 8).

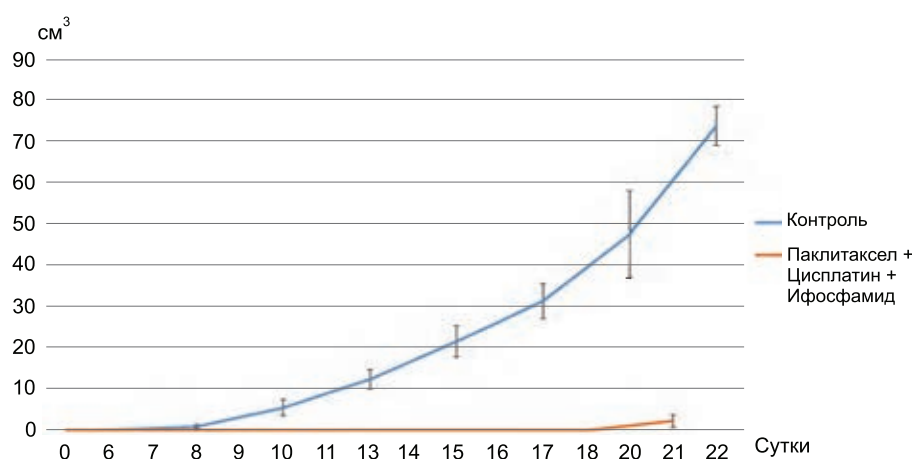


Рисунок 7 — Динамика роста ЛСП в контрольной группе животных и после введения Паклитаксела, Ифосфамида и Цисплатина ($p < 0,000001$)

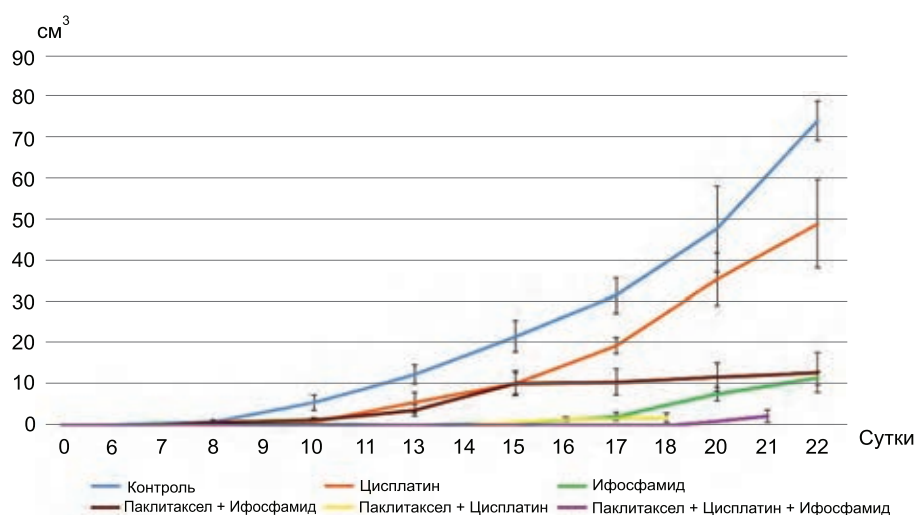


Рисунок 8 — Динамика роста ЛСП в контрольной и исследуемых группах

Оценка противоопухолевого действия цитостатиков показала, что их влияние на рост и коэффициент абсолютного прироста ЛСП отличается не только от аналогичных показателей животных контрольной группы, но и между собой. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Объем опухоли и коэффициент ее абсолютного прироста в исследуемых группах

№	Группа	Средний объем опухолей в группе на 1-е сутки, см ³	Средний объем опухолей в группе на 22-е сутки, см ³	p	Коэффициент абсолютного прироста опухоли (К)
1	Интактный контроль	0,18 ± 0,12	73,4 ± 4,7	—	406,8
2	Цисплатин, 5 мг/кг	0,05 ± 0,02	48,5 ± 10,7	0,05	969,0
3	Паклитаксел, 20 мг/кг	0,12 ± 0,05	—	—	—
4	Ифосфамид, 200 мг/кг	0,25 ± 0,05	11,5 ± 1,6	<0,000001	45,0
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	0,19 ± 0,03	12,8 ± 4,8	0,000001	66,4
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	0,014 ± 0,01	1,8 ± 1,1	<0,000001	127,6
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	0,012 ± 0,01	2,3 ± 1,5	<0,000001	190,7

Как видно из таблицы, начальный объем опухоли у крыс был различным во всех группах. До введения ХЛС максимальные его размеры отмечены у крыс, которым вводили Ифосфамид, минимальные — в 6-й и 7-й группах, где животным одновременно вводили нескольких цитостатиков. Итоговый объем ЛСП в контрольной группе увеличился в 407,8 раз, а после введения Ифосфамида — лишь в 46 раз. Эта величина была меньше по сравнению с контролем в 6,4 раза, в группе с Цисплатином — 1,5 раза, Паклитаксела и Цисплатином — 5,7 раза, Паклитакселом и Ифосфамидом — в 40,7 раза, а на фоне трех препаратов — в 31,9 раза.

Объем опухоли до введения Цисплатина крысам был равен 0,05 см³, что в 3,6 раза меньше, чем в контроле. Итоговый размер опухоли после инъекции Цисплатина увеличился в 970 раз по сравнению с первичным объемом. Коэффициент абсолютного прироста опухоли в исследуемой группе с Цисплатином оказался выше в 2,4 раза и составил 969,0 ед. по сравнению с его величиной в контрольной группе (406,8 см³). Несколько иные данные были получены при изучении влияния аналогичной дозы Цисплатина на рост саркомы-45 (Са-45) у крыс. На 21-й день наблюдения объем Са-45 в исследуемой группе был меньше в 6,9 раза по сравнению с размерами опухоли в контроле [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что один и тот же цитостатик может по-разному действовать на экспериментальные опухоли. Изучение на клеточных культурах типов гибели клеток злокачественной опухоли (апоптоз, некроз, аутофагия, макропиноцитоз и смешанный тип) под влиянием Цисплатина показало, что он вызывает только апоптоз и некроз. Отсутствие остальных типов гибели клеток, особенно смешанного, свидетельствуют о его недостаточной противоопухолевой эффективности [6].

Гибель крыс 3-й группы, несмотря на стандартные дозы используемого Паклитаксела, связана с высокой токсичностью ЛС. Обнаружено, что под влиянием Паклитаксела у крыс возникает гипоплазия костного мозга и развивается панцитопения. Более того, он вызывает изменения в печени животных, подобные острому токсическому гепатиту, который наиболее выражен на 10–15-е сутки после введения ХЛС [7]. Установлено, что Ифосфамид, введенный крысам, обладает нефротоксичным действием, истощает антиоксидантное звено гомеостаза и снижает иммунитет [8].

Совместное введение крысам Паклитаксела и Цисплатина усиливает действие последнего и приводит к торможению опухолевого роста. Объем ЛСП за изучаемый срок вырос до 12,8 см³, что превышает первичную величину опухоли в 67,4 раза. Коэффициент абсолютного прироста новообразования составил 66,4 и был в 6,1 раза меньше, чем в 1-й группе и в 14,6 раза, чем во 2-й, где крысам вводили только один Цисплатин. Таким образом, Паклитаксел усиливает противоопухолевое действие Цисплатина.

Одновременное использование Паклитаксела и Ифосфамида, который в самостоятельном варианте обладают более выраженным тормозящим действием на рост ЛСП, чем Цисплатин, о чем свидетельствует увеличение итогового объема опухоли по сравнению с начальным в 128,6 раза. Это намного выше (в 7,5 раза) эффекта угнетения роста опухоли после совместного введения животным Паклитаксела и Цисплатина. Итоговые размеры ЛСП в 6-й группе были меньше в 40,8 раза, а по сравнению со 2-й группой в 26,9 раза. У этих крыс коэффициент абсолютного прироста опухоли составил 127,6, что ниже, чем в 1, 2 и 7-й группах, но выше, чем в 4-й и 5-й. Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на более медленный рост опухоли и небольшие ее итоговые размеры, коэффициент абсолютного прироста высокий: в 2,8 раза выше, чем у Ифосфамида и в 1,9 раза выше, чем у Паклитаксела с Цисплатином.

Установлено, что три цитостатика: Паклитаксел, Ифосфамид и Цисплатин увеличивают итоговый объем опухоли в 191,7 раза, но при этом его величина была в 31,9 раза меньше, чем у животных контрольной группы. Однако коэффициент абсолютного прироста новообразования в этой группе животных был больше, чем в 5-й — в 2,9 раза и в 1,5 раза, чем в 6-й группе. В исследовании обнаружено, что тормозящее действие ХЛС на рост ЛСП во всех группах — различно, однако наиболее выраженным противоопухолевым эффектом обладает Ифосфамид.

Данные по выживаемости, представленные СПЖ павших животных, медианой выживаемости и УПЖ крыс в зависимости от инъекции различных ЛС, представлены в таблицах 2 и 3.

Максимальная СПЖ крыс после перевивки ЛСП отмечена в 4-й и 5-й группах. Она составила $29,3 \pm 1,3$ сутки и $27,8 \pm 3,1$ сутки соответственно. В остальных группах крыс СПЖ не отличалась от интактного контроля (кроме группы с применением Ифосфамида, $p = 0,001$). После перевивки опухоли и после введения цитостатиков СПЖ была максимальной на фоне введения Ифосфамида ($29,3 \pm 1,3$ сутки), а после инъекции Паклитаксела крысы пали на 3–7-е сутки. Максимальное УПЖ крыс, рассчитанное после инъекции цитостатиков в 4-й и 5-й группах, составило 40,2 % и 33,0 %, однако эти данные статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 2 — Показатели выживаемости лабораторных животных при использовании различных схем химиотерапии

№	Группа	Число животных, <i>n</i>	СПЖ					
			после перевивки			после введения ХЛС		
			<i>M ± m</i> , сутки	<i>p</i>	УПЖ, %	<i>M ± m</i> , сутки	<i>p</i>	УПЖ, %
1	Интактный контроль	7	20,9 ± 1,6	—	—	14,9 ± 1,6	—	—
2	Цисплатин 5 мг/кг	7	21,6 ± 2,0	>0,05	3,4	15,6 ± 2,2	>0,05	4,7
3	Паклитаксел 20 мг/кг	7	10,0 ± 0,6	>0,05	−52,2	4,0 ± 0,6	>0,05	−73,2
4	Ифосфамид 200 мг/кг	7	29,3 ± 1,3	0,001	40,2	22,3 ± 1,3	0,003	49,7
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	7	27,8 ± 3,1	0,07	33,0	20,8 ± 3,1	>0,05	39,6
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	17,8 ± 3,7	>0,05	−14,8	10,6 ± 3,5	>0,05	−28,9
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	18,3 ± 2,9	>0,05	−12,4	11,3 ± 2,9	>0,05	−24,2

Таблица 3 — Медиана выживаемости лабораторных животных при использовании различных цитостатиков и схем химиолекарственных средств

№	Группа	Медиана общей выживаемости, сутки
1	Интактный контроль	20
2	Цисплатин, 5 мг/кг	23
3	Паклитаксел, 20 мг/кг	10
4	Ифосфамид, 200 мг/кг	29
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	26
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	15
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	17

Медиана выживаемости варьировала от 10 до 29 суток. Максимальная ее величина составила 26 суток для крыс 5-й группы и 29 суток — для 4-й. Минимальным этот показатель был у особей после введения Паклитаксела (10 суток).

Данные о частоте ПР, зарегистрированных через 60 суток после начала экспериментов, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Данные о частоте полных регрессий опухолей

№	Группа	Число животных в группе, <i>n</i>	Число полных регрессий	
			<i>n</i>	%
1	Интактный контроль	7	0	0
2	Цисплатин, 5 мг/кг	7	0	0
3	Паклитаксел, 20 мг/кг	7	0	0
4	Ифосфамид, 200 мг/кг	7	1	14,3
5	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг	7	2	28,6
6	Паклитаксел 20 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	1	16,7
7	Паклитаксел 20 мг/кг + Цисплатин 5 мг/кг + Ифосфамид 200 мг/кг	6	0	0

Полная регрессия у крыс с ЛСП на фоне введения цитостатиков зарегистрирована редко и только в трех группах животных. После инъекции Ифосфамида она отмечена у одной крысы (14,3 %). В 5-й группе животных (Паклитаксел и Цисплатин) ПР было две (28,6 %), в 6-й (Паклитаксел и Ифосфамид) — одна (16,7 %).



Заключение. Подводя итоги сказанному выше, в эксперименте *in vivo* установлено, что максимально тормозят рост ЛСП две комбинации ХЛС: одна из которых рекомендована национальными стандартами Республики Беларусь (Паклитаксел и Ифосфамид), и вторая, состоящая из трех ХЛС (Паклитаксел, Цисплатин и Ифосфамид; $p < 0,0001$). Комбинация Паклитаксела и Цисплатина также статистически значимо тормозит рост ЛСП, позволяя при этом добиться ПР опухолей в 28,6 % случаев и величины медианы общей выживаемости (29 суток). Эти данные свидетельствуют о необходимости выполнения дальнейших экспериментальных исследований *in vivo* подобрать такую схему химиотерапии, которая способствовала бы не только быстрому уменьшению опухоли, но и, продлевая жизнь крысам, приводила бы к полной резорбции новообразования.

Литература

1. Бахидзе, Е. В. Хирургическое и комбинированное лечение карциносаркомы матки / Е. В. Бахидзе, А. В. Беляева // Фарматека. — 2017. — № 17. — С. 39–44.
2. Nomonde Mbatani. Uterine sarcomas / Nomonde Mbatani, A. B. Olawaiye, J. Prat // Int. J. Gynecol. Obstet. — 2018. — Vol. 143 (2). — P. 51–58. DOI: 10.1002/ijgo. 12613.
3. Whole-genome DNA methylation profiling identifies epigenetic signatures of uterine carcinosarcoma / J. Li [et al.] // Neoplasia. — 2017. — Vol. 19(2). — P. 100–111.
4. Карциносаркома матки — значение p53, COX-2 и PTEN в определении выживаемости больных / Н. В. Левицкая [и др.] // Вопросы онкологии. — 2011. — Vol. 57(2). — P. 204–212.
5. Изучение комплексного влияния винорельбина, этопозида и цисплатина на рост и метастазирование опухолей в эксперименте / Э. А. Жаврид [и др.] // Вести фармации. — 2005. — № 3. — С. 49–53.
6. Чернов, А. Н. Ультраструктурные корреляты механизмов обособленного и комбинированного действия цисплатина, темозоломида, фактора роста нервов в клетках астроцитомы и медуллобластомы человека / А. Н. Чернов // Трансляционная медицина. — 2019. — № 6(1). С. 27–42.
7. Снижение токсического эффекта паклитаксела на систему крови водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и аира болотного / Е. А. Сафонова [и др.] // Сибирский онкол. журн. — 2010. — № 2(38). — С. 42–46.
8. Колотова, О. Б. Токсические эффекты паклитаксела и пути их снижения / О. Б. Колотова, Е. П. Федорова, Л. А. Ермолаева // Сибирский онкол. журн. — 2009. — Прил. № 1. — С. 100–101.

Determination in the *in vivo* experiment of the effectiveness of chemotherapeutic medicines used for adjuvant therapy of endometrial carcinosarcoma

Litvinova T. M.¹, Tzerkovsky D. A.², Matylevich O. P.², Kosenko I. A.², Dziamidova S. A.³

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution «The Republican Scientific and Practical Center named after A. A. Alexandrov», Minsk, Republic of Belarus;

³Health Care Institution «Minsk Siti Clinical Oncologic Center», Minsk, Republic of Belarus

An experimental *in vivo* study investigated the effect of Pliss lymphosarcoma and animal survival on tumor growth rates when using three different combinations of chemotherapeutic drugs (paclitaxel, cisplatin and ifosfamide). The study included 47 laboratory animals, divided into 7 groups of 6–7 animals each. The maximum inhibition of the growth of transplanted tumors was recorded with the combination of paclitaxel and ifosfamide, as well as paclitaxel, cisplatin and ifosfamide, complete tumor regression was 16.6 %. At the same time, after the introduction of paclitaxel and cisplatin against the background of suppression of the growth of Pliss lymphosarcoma, the percentage of complete regressions is 28.6 %, and the median survival rate is 29 days.

Keywords: Pliss lymphosarcoma, cisplatin, paclitaxel, ifosfamide, rats.

Поступила 27.06.2021



УДК 612.354:616.36

Особенности структурно-функциональных изменений лизосомальной системы гепатоцитов при холестатических поражениях печени в токсикологическом эксперименте

Зиновкина В. Ю.¹, Глинская Т. Н.², Грынчак В. А.¹

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В остром и подостром токсикологическом эксперименте по моделированию холестатического поражения печени (продолжающемся до момента достижения стадии цирротических изменений органа) изучена тканевая активность лизосомальных гидролаз (катепсина D и β -D-галактозидазы) и дана оценка количественных электронномикроскопических показателей лизосомальной системы гепатоцитов. Установлены корреляционные отношения между субпопуляционным составом лизосом и их функциональным состоянием.

Численность субпопуляции первичных лизосом имеет статистически значимую сильную отрицательную корреляционную связь с тканевой активностью β -D-галактозидазы.

Численность субпопуляции вторичных лизосом достоверно коррелирует с уровнем доступной активности β -D-галактозидазы, с уровнем неседиментируемой активности катепсина D.

Ключевые слова: холестатические поражения печени, субпопуляционный состав лизосом, катепсин D, β -D-галактозидаза, тканевая активность гидролаз.

Введение. Изучение холестатических повреждений печени, вызываемых ксенобиотиками, химическими и промышленными агентами, лекарственными средствами, является актуальной проблемой в связи с широкой распространенностью гепатотоксикантов, вызывающих холестаза. Не менее важен поиск информативных диагностических тестов для выявления и мониторинга гепатотоксического воздействия веществ с холестатическим эффектом в производственных и бытовых условиях, при длительной химиотерапии пациентов и в экспериментальной медицине, при загрязнении окружающей среды и при контакте с химическими агентами [1]. При проведении экспериментальных исследований немаловажным является выбор модели для изучения холестатических повреждений печени в экспериментальных условиях.

Моделирование холестазы путем создания механического препятствия поступлению желчи в кишечник позволяет воспроизвести механическую желтуху, сопровождающуюся нарушением выведения желчи в кишечник, закупоркой желчных ходов, повышением давления в них, задержкой желчи в печени, нарушением процессов желчеобразования и желчевыделения. На ультрамикроскопическом уровне в ткани печени выявляется расширение желчных канальцев, дистрофические изменения микроворсинок желчных канальцев, разрастание коллагеновых волокон. Такого рода структурные и ультраструктурные изменения при использовании данной экспериментальной модели установлены и объективизированы под воздействием холестатических гепатотоксикантов различной природы, например, лекарственных, промышленных, бытовых [1].

Для оценки патогенетических особенностей течения холестатических поражений в динамике необходимо выбрать адекватные показатели, которые являются наиболее чувствительными и информативными. Холестатические повреждения затрагивают в первую очередь субклеточные ферментные системы, в частности, лизосомальную систему, кислые гидролазы которой при снижении латентности вызывают повреждение мембранных структур субклеточных органелл, развитие аутолитических реакций в клетке и некроз гепатоцитов. При холестатических поражениях именно в лизосомах накапливается свободный билирубин, а желчные кислоты вызывают лабильзацию мембран органелл. Кислые гидролазы, содержащиеся в лизосомах, принимают участие в деградации большинства био-



полимеров и ксенобиотиков, поступающих в организм. Изучение их активности позволяет оценить степень выраженности повреждающих воздействий экзо- и эндогенных факторов, вызывающих холестатические повреждения печени. Изучение тканевой активности кислых гидролаз гепатоцитов (неседиментируемой активности, доступной активности, общей активности) и информативного индекса — отношения неседиментируемой активности к общей активности как косвенного показателя проницаемости лизосомальных мембран позволяет получить представление о функциональном состоянии субклеточных структур в динамике развития острых и хронических холестатических повреждений печени [2]. Поскольку лизосомальные гидролазы обладают разнообразным спектром действия и комплексным участием в деградации биополимеров, представляется целесообразным изучение тканевой активности катепсина D и β -D-галактозидазы при холестатических поражениях печени. Катепсин D и β -D-галактозидаза принимают последовательное участие в деградации белков, лизисе коллагена — катепсин D, в лизисе галактозосодержащих гликолипидов, гликопротеидов — β -D-галактозидаза [3]. Изменение активности β -D-галактозидазы наблюдается при токсических поражениях печени, при диффузном разрастании соединительной ткани, в ходе формирования цирроза органа. Катепсин D обладает максимальной активностью по отношению к высокомолекулярным соединениям.

Параллельное изучение ультраструктурных перестроек лизосомальной системы клеток печени, представляющей собой гетерогенную популяцию первичных, вторичных и третичных форм органелл, дает возможность оценить преимущественное участие лизосом и их отдельных субпопуляций в процессах ауто- и (или) гетерофагоцитоза, катаболизма биополимеров и деградации компонентов желчи, репаративных и деструктивных процессах.

Учитывая сложность и гетерогенность структурной организации лизосомальной системы и многообразии выполняемых ею функций, представляет интерес проведение комплексных исследований по изучению структурно-функционального состояния лизосомальной ферментной системы при холестатических поражениях печени с выявлением корреляционных взаимоотношений между структурной и функциональной ее составляющими.

Цель работы — оценка структурно-функциональных изменений лизосомальной системы печени при холестатических поражениях органа в остром и подостром токсикологическом эксперименте, продолжающемся до перехода в стадию цирротических изменений, выявление наличия, силы и направленности корреляционных связей между субпопуляционными перестройками лизосомальной системы гепатоцитов и тканевой активностью катепсина D и β -D-галактозидазы.

Материалы и методы. Исследование проводилось в условиях токсикологического эксперимента на крысах с соблюдением правил работы с экспериментальными животными.

Моделирование холестаза осуществлялось путем перевязки и перерезки общего желчного протока под наркозом с соблюдением правил работы с лабораторными животными. Структурно-функциональное состояние лизосомальной системы клеток печени оценивалось в острый период развития холестатических поражений на 3-и сутки (острый эксперимент), в подострый период — на 7–14-е сутки (подострый эксперимент), при переходе в стадию цирротических изменений — на 21-е сутки. Функциональное состояние лизосом оценивалось по тканевой активности катепсина D и β -D-галактозидазы, для чего изучались неседиментируемая, доступная, общая активность гидролазы и вычислялся индекс — соотношение неседиментируемой активности к общей активности данного фермента. Показатели при моделируемой патологии изучались в остром, подостром периодах и при переходе в стадию цирротических изменений органа-мишени [4].

Ультраструктурные характеристики лизосомальной системы — популяционный и субпопуляционный состав лизосом клеток печени изучали на полутонких срезах. Анализировалось по 66 электроннограммам (ЭГ), взятых от трех животных для каждой серии из четырех серий опытов, и у контрольных (интактных) крыс. Подсчитывалось общее число лизосом, содержание первичных и вторичных форм органелл в среднем в 22 электроннограммах от одной единицы наблюдений.

При описании выборок для признаков с отличным от нормального распределением использовались медиана, верхний и нижний квартили Me [LQ25, UQ75]. Статистическая обработка материалов проводилась с использованием критерия *t*-Стьюдента (нормальное распределение), для сравнения групп по уровням средних значений количественных признаков, имеющих ненормальное распределение, использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с использованием критерия Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Остро развивающийся холестатический процесс, которому соответствовали первые трое суток эксперимента, сопровождался повышенной тканевой активностью

изучаемых лизосомальных гидролаз. Высокие значения активности β -D-галактозидазы и катепсина D регистрировались в супернатанте и клеточном матриксе. Со стороны β -D-галактозидазы отмечалось резкое увеличение неседиментируемой активности, значительный рост доступной активности, которые превосходили контрольный уровень, соответственно, в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 1,7 раза ($p < 0,05$). Общая активность гидролазы имела тенденцию к снижению и достоверно не отличалась от контроля. Неседиментируемая, доступная и общая активность катепсина D превосходила контрольный уровень соответственно в 2,0 раза ($p < 0,01$), в 2,6 раза ($p < 0,05$), в 1,1 раза ($p < 0,05$). У животных на данной стадии эксперимента заметно нарушалась проницаемость лизосомальных мембран, обусловленная сильным лабилизирующим действием желчных кислот. Отношение неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы в 1,8 раза ($p < 0,05$) превосходило контроль, катепсина D — в 1,3 раза ($p < 0,05$).

На электронограммах выявлялись миелиновоподобные структуры, свидетельствующие о нарушении желчеотделения. Общее число лизосом незначительно увеличивалось. Соотношение первичных и вторичных форм составило — 57,2 : 42,8 % (в контроле — 56,7 : 43,3 %). Вторичные лизосомы были представлены гетерофаголизосомами, содержали электронноплотный матрикс с просветлениями, аутофаголизосомы содержали остатки внутриклеточных структур.

В подостром токсикологическом эксперименте (7-е сутки) в условиях моделирования по сравнению с острым экспериментом наблюдалось снижение выхода изучаемых ферментов в супернатант и гомогенат печени, снижение проницаемости лизосомальных мембран и увеличение общей активности гидролаз, что косвенно свидетельствовало об усилении синтетических процессов на субклеточном уровне. Изменения доступной и общей активности β -D-галактозидазы и катепсина D имели однонаправленный характер. По сравнению с предыдущим сроком холестаза доступная активность гидролаз снижалась для β -D-галактозидазы — в 1,1 раза ($p < 0,05$), катепсина D — в 1,5 раза ($p < 0,05$), общая активность возросла соответственно в — 1,8 раза и 1,4 раза ($p < 0,05$). Показатели неседиментируемой активности гидролаз не носили однонаправленного характера. По отношению к предыдущему сроку холестаза активность в надосадочной фракции катепсина D превысила таковую на 22,6 %, β -D-галактозидазы снижалась, составляя 72,5 % ($p < 0,05$). Происходила некоторая стабилизация лизосомальных мембран. По сравнению с предыдущим сроком эксперимента отношение неседиментируемой активности к общей активности для β -D-галактозидазы снижалось на 57,5 % ($p < 0,05$), для катепсина D этот показатель имел тенденцию к росту ($p > 0,05$).

На электронограммах на 7-е сутки подострого эксперимента отмечались явления стеатоза, увеличивалось число липидных включений. Ламеллярные и миелиновоподобные структуры встречались реже, возле отдельных липидных гранул скапливался гликоген. Общее количество лизосом увеличивалось за счет первичных форм, число которых было в 2 раза выше контрольных значений. Соотношение первичные : вторичные лизосомы составило 68,9 : 31,1 %. Вторичные лизосомы были представлены ауто- и гетерофаголизосомами.

На 14-е сутки подострого эксперимента значительно увеличились неседиментируемая и доступная активность β -D-галактозидазы как по отношению к контролю, составляя соответственно неседиментируемая — 342,2 % ($p < 0,01$), доступная — 599,5 % ($p < 0,01$), так и по отношению к предыдущему сроку эксперимента: неседиментируемая — 266,0 % ($p < 0,01$) и доступная — 644,1 % ($p < 0,01$) соответственно. Неседиментируемая активность катепсина D имела тенденцию к снижению, отличаясь от 7-дневного срока моделируемой патологии на 6,3 % ($p > 0,05$), доступная достоверно не отличалась от предыдущего срока эксперимента. Общая активность изучаемых кислых гидролаз по сравнению с уровнем при недельном холестазе была выше таковых значений предыдущего срока эксперимента для катепсина D и β -D-галактозидазы — в 1,1 раза. Проницаемость лизосомальных мембран к этому сроку для катепсина D была ниже значений предыдущего срока эксперимента на 23,7 % ($p > 0,05$), для β -D-галактозидазы — превысило уровень предыдущего срока в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Ультраструктурные изменения лизосомальной системы характеризовались уменьшением общего числа лизосом (на 7,3 % ниже контроля) за счет первичных форм. Соотношение первичные : вторичные формы составило — 58,5 : 41,5 %. Субпопуляционные перестройки характеризовались сохранением незначительного преобладания первичных форм и относительным увеличением числа вторичных лизосом, преимущественно аутофаголизосом. Встречались ламеллярные структуры больших размеров. В таблице представлены результаты эксперимента в разные сроки моделирования.



Таблица — Активность кислых гидролаз (Ме [25; 75]) ткани печени крыс и количество первичных и вторичных форм лизосом в гепатоцитах в различные сроки эксперимента

Кислая гидролаза (единица активности, вид активности)	Срок эксперимента					Коэффициенты
	Контроль (n = 24)	3 суток (n = 12)	1-я неделя (n = 12)	2 недели (n = 12)	3 недели (n = 12)	
Катепсин D, нМ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	0,098 [0,073; 0,112]	0,195 [0,099; 0,291]*	0,239 [0,211; 0,267]*, <	0,223 [0,159; 0,287]*	0,266 [0,214; 0,318]*	$r_1 = -0,36$ $p > 0,05$ $r_2 = 0,71$ $p < 0,05$
Доступная активность (ДА)	0,112 [0,095; 0,120]	0,292 [0,280; 0,320]*	0,198 [0,188; 0,216]*	0,210 [0,294; 0,222]*	0,226 [0,190; 0,236]*	$r_1 = -0,25$ $p > 0,05$ $r_2 = -0,06$ $p > 0,05$
Общая активность (ОА)	0,476 [0,443; 0,496]	0,523 [0,445; 0,601]	0,729 [0,660; 0,798]*, <	0,805 [0,709; 0,901]*	0,585 [0,499; 0,628]*, <	$r_1 = 0,41$ $p > 0,05$ $r_2 = -0,55$ $p > 0,05$
НА/ОА, %	20,59 [16,21; 22,62]	27,3 [22,90; 30,72]*	32,02 [26,77; 34,18]*	24,42 [21,55; 28,36]	45,33 [39,84; 46,16]*, <	$r_1 = -0,55$ $p > 0,05$ $r_2 = 0,95$ $p > 0,05$
β -D-галактозидаза, нМ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	18,85 [13,40; 27,60]	33,50 [33,75; 38,25]*	24,25 [21,50; 27,50]<	64,50 [57,00; 72,00]*, <	84,90 [71,25; 97,75]*	$r_1 = -0,89$ $p < 0,05$ $r_2 = 0,69$ $p > 0,05$
Доступная активность (ДА)	12,48 [11,00; 14,60]	21,60 [17,00; 24,00]*	19,50 [17,25; 22,75]*	129,50 [110,50; 148,50]*, <	31,50 [28,00; 35,00]*, <	$r_1 = -0,93$ $p < 0,05$ $r_2 = 0,79$ $p < 0,05$
Общая активность (ОА)	208,50 [190,25; 213,75]	199,40 [187,3; 211,5]	353,50 [318,25; 387,75]*, <	371,00 [352,00; 389,00]*	354,00 [378,00; 330,00]*	$r_1 = -0,03$ $p > 0,05$ $r_2 = 0,12$ $p > 0,05$
НА/ОА, %	9,06 [7,34; 13,92]	16,00 [14,00; 17,00]*	6,80 [5,75; 8,25]<	17,00 [15,50; 18,00]*, <	31,00 [26,50; 34,50]*, <	$r_1 = -0,98$ $p < 0,05$ $r_2 = 0,872$ $p < 0,05$
Количество первичных лизосом в среднем в 22 ЭГ от одной единицы наблюдений	44	44,6	69,8	42,1	19,5	—
Количество вторичных лизосом в среднем в 22 ЭГ от одной единицы наблюдений	31	33,4	31,5	29,8	47,5	—

Примечание. r_1, r_2 — коэффициенты ранговой корреляции с содержанием первичных и вторичных форм лизосом соответственно; p — достоверность коэффициента ранговой корреляции.

* Достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

< Достоверность различий с предшествующим сроком хронической интоксикации CCl_4 ($p < 0,05$).



На 21-е сутки холестатического повреждения (переход в состояние цирротических изменений) происходит повторное увеличение неседиментируемой активности изучаемых кислых гидролаз: катепсина D — в 1,2 раза, β -D-галактозидазы — в 1,3 раза по сравнению с предыдущим сроком холестаза. Доступная активность катепсина D повысилась в 1,1 раза, β -D-галактозидазы — снизилась в 4,1 раза ($p < 0,01$). Снижалась общая активность обеих гидролаз: катепсина D — в 1,4 раза ($p < 0,05$), β -D-галактозидазы — в 1,1 раза. Отмечалась выраженная дестабилизация лизосомальных мембран: отношение неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы превышало уровень 14-дневного холестаза — в 1,8 раза ($p < 0,05$), катепсина D — в 1,9 раза ($p < 0,05$). Высокая проницаемость лизосомальных мембран обуславливает выход кислых гидролаз в цитозоль, что способствует деструкции и гибели клеток.

На электроннограммах выявлено резкое нарушение структуры гепатоцитов за счет разрастания в них коллагеновых волокон. Желчные капилляры практически были лишены микроворсинок. Общее количество лизосом продолжало снижаться, в том числе по сравнению с подострым опытом. Значительно увеличилась численность субпопуляции вторичных лизосом. Соотношение первичные : вторичные формы составило — 29,1 : 70,9 %. Вторичные лизосомы были представлены аутофаговыми вакуолями. В большом количестве выявлялись остаточные тельца, содержащие плотный осмиофильный материал.

Изучение корреляционных связей между количеством первичных и вторичных форм лизосом гепатоцитов с тканевой активностью β -D-галактозидазы и катепсина D в ходе развития хронического токсического поражения печени позволило выявить определенные закономерности (см. таблицу).

При проведении корреляционного анализа установлены обратные сильные связи между содержанием первичных форм лизосом в процессе проведения эксперимента и различными видами активности β -D-галактозидазы:

- для неседиментируемой активности β -D-галактозидазы ($r_1 = -0,89$);
- для доступной активности β -D-галактозидазы ($r_1 = -0,93$);
- для соотношения неседиментируемой активности к общей активности β -D- галактозидазы ($r_1 = -0,98$).

Для доступной активности β -D-галактозидазы и для соотношения неседиментируемой активности к общей активности кислой гидролазы выявлены положительные сильные корреляционные связи с содержанием вторичных форм лизосом гепатоцитов, соответственно, $r_2 = +0,79$ и $r_2 = +0,87$.

Была выявлена прямая сильная корреляционная связь между содержанием вторичных лизосом и уровнем неседиментируемой активности катепсина D ($r_2 = +0,71$).

Заключение. Таким образом, в остром токсикологическом эксперименте в первые трое суток холестатического поражения на субклеточном уровне отмечалась активация лизосомальной системы клеток печени. На фоне острого прекращения поступления желчи в кишечник значительно повышались тканевая активность изучаемых кислых гидролаз (неседиментируемая и доступная активность), наблюдался рост отношения неседиментируемой активности к общей активности ферментов, что свидетельствовало о повышении проницаемости мембран органелл. Такого рода изменения функционального состояния субклеточных структур сопровождалось активацией процессов ауто- и гетерофагоцитоза, в результате чего гепатоциты освобождались от поврежденных и утративших свои функции субклеточных структур и компонентов желчи. Активация синтетических процессов, о которых можно косвенно судить по общей активности лизосомальных гидролаз, на данной стадии не происходила. На электроннограммах к 3-м суткам развития холестатического поражения не регистрировалось существенного изменения количества органелл и соотношения субпопуляций первичные/вторичные формы.

В начале подострого токсикологического эксперимента — на 7-е сутки холестатического поражения печени отмечалось снижение выхода β -D-галактозидазы в надосадочную фракцию и цитозоль клетки, происходила определенная стабилизация мембран лизосом.

К концу подострого эксперимента на 14-е сутки изучаемые показатели тканевой активности β -D-галактозидазы резко возрастали и превышали соответствующие значения предыдущего этапа в 2,5–6,6 раза. Динамика тканевой активности катепсина D имела некоторые отличия. Снижение выхода фермента в надосадочную фракцию и стабилизация лизосомальных мембран отмечались к 14 суткам холестаза. Общая активность гидролаз имела высокие значения на протяжении всего подострого эксперимента с максимумом активности на 14-е сутки.

Структурная организация лизосомальной системы на протяжении подострого эксперимента характеризовалась следующими особенностями: на 7-е сутки холестаза — двукратным увеличением общего числа лизосом за счет первичных органелл, обусловленное усилением синтетических процессов, сдвигом соотношения первичные/вторичные лизосомы в сторону преобладания первичных форм; на 14-е сутки холестаза — снижением общего числа лизосом, при сохраняющемся преобладании субпопуляции первичных форм органелл, относительным увеличением числа вторичных форм. На протяжении всего подострого эксперимента ауто- и гетерофагическая функция лизосом была хорошо выражена. На электроннограммах регистрировались вторичные аутофаголизисомы, достигавшие больших размеров, и вторичные лизосомы, содержавшие электронноплотные гранулы. Данная динамика субпопуляционных перестроек органелл отражает, во-первых, активное включение первичных лизосом в процессы ауто-и гетерофагоцитоза, в результате чего увеличивается количество вторичных форм органелл, во-вторых, еще сохраняется достаточная активность синтетических процессов в гепатоцитах, в результате чего преобладающей остается субпопуляция первичных лизосом. Такого рода структурно-функциональные изменения лизосомальной системы можно рассматривать как внутриклеточный процесс освобождения клеток печени от утративших свое значение внутриклеточных органелл, компонентов желчи и других токсических метаболитов.

Стадия цирротических изменений характеризовалась повышением неседиментируемой активности, снижением общей активности и повышением отношения неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы и катепсина D. На электроннограммах выявлялись деструктивные изменения желчных капилляров и гепатоцитов, за счет разрастания в них коллагеновых волокон, из клеток печени исчезал гликоген. На фоне снижения синтетических процессов в клетках печени, косвенным свидетельством чего являлось снижение общей активности кислых гидролаз, резко уменьшалось количество первичных форм органелл, нарушались ауто- и гетерофагическая функции лизосом, в результате чего в популяции органелл преобладали вторичные формы, содержащие электронноплотные гранулы, и третичные структуры — остаточные тельца, содержащие осмиофильные гранулы. Прогрессирующие морфофункциональные нарушения лизосомальной системы приводят к необратимым структурным изменениям печеночной ткани.

Проведение корреляционного анализа выявило высокую отрицательную корреляцию между числом первичных форм лизосом и уровнем неседиментируемой и доступной активности, со значением отношения неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы. Установлена высокая положительная корреляция между количеством вторичных лизосом и уровнем доступной активности β -D-галактозидазы, а также между количеством вторичных лизосом и отношением неседиментируемой активности к общей активности данной гидролазы. Уровень неседиментируемой активности катепсина D высоко положительно коррелирует с численностью субпопуляции вторичных лизосом.

Активное участие лизосом в процессах повреждения, деградации клеточного матрикса, а затем в репаративных процессах, сопровождается избирательным расходом на эти цели, прежде всего, первичных органелл, что отражает динамику субпопуляционных перестроек.

Литература

1. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. — СПб.: Фолиант, 2004. — С. 358–366.
2. Хронические поражения печени холестатической и токсической природы (патогенетические аспекты): монография / А. А. Кривчик [и др.]; под общ. ред. А. А. Кривчик, Ф. И. Висмонта. — Минск: БГМУ, 2004. — С. 50–60.
3. Фаллер, Д. М. Молекулярная биология клетки: рук. для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс; пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2017. — Гл. 4. — С. 97–100.
4. Зиновкина, В. Ю. Структурно-функциональные маркеры лизосомального аппарата клеток печени в хроническом токсикологическом эксперименте / В. Ю. Зиновкина, Т. Н. Глинская // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / РУП «Науч.-практ. центр гигиены»; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск: РИВШ, 2020. — Вып. 30. — С. 196–202.

The features of structural and functional changes of the hepatocytes lysosomal system during the toxicological experiment with the modeling of cholestatic liver damage

Zinovkina V. Yu.¹, Glinskaya T. N.², Hrynychak V. A.¹

¹Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution «Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis», Minsk, Republic of Belarus

The activity of lysosomal hydrolases (cathepsin D and β -D-galactosidase) in liver tissue was studied and the quantitative electronic microscopic parameters of the lysosomal system of hepatocytes were assessed in an acute and subacute toxicological experiment on modeling cholestatic liver damage (continuing until the stage of cirrhotic changes in the organ is reached). Correlations between the subpopulation composition of lysosomes and their functional state have been established.

The number of the subpopulation of primary lysosomes has a statistically significant strong negative correlation with the activity of β -D-galactosidase in liver tissue. The number of the subpopulation of secondary lysosomes reliably correlates with the level of available β -D-galactosidase activity, with the level of non-sedimentable activity of cathepsin D.

Keywords: cholestatic liver damage, subpopulation composition of lysosomes, cathepsin D, β -D-galactosidase, hydrolase activity in liver tissue.

Поступила 17.06.2021

УДК 616.314.17-008.1-092:577.15

Особенности экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ-1, -2 при патологии периодонта

Казеко Л. А.¹, Захарова В. А.¹, Бенеш Ю. Д.², Черствый Е. Д.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «11-я городская клиническая стоматологическая поликлиника», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Нарушение регуляции активности матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов играет важную роль в развитии и прогрессировании воспаления периодонта. Проанализирован биопсийный материал десен 67 пациентов. Экспрессия TIMP1 и TIMP2 как в эпителии, так и в строме выявлялась у пациентов с различными формами периодонтита. Увеличение экспрессии TIMP1 и TIMP2 с нарушением регуляции экспрессии MMPs подтверждает значение TIMPs в патогенезе воспаления в тканях периодонта и может объяснить медленно прогрессирующее и агрессивное течение с выраженной деструкцией периодонтальных тканей.

Ключевые слова: периодонтит, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, иммуногистохимия, экспрессия.

Введение. Повышенная экспрессия матриксных металлопротеиназ (ММП) при болезнях периодонта имеет неоспоримые доказательства и считается одной из причин воспалительно-деструктивных изменений в тканях периодонта. В физиологических условиях матриксные металлопротеиназы секретируются из клетки в очень незначительном количестве. Экспрессия ММП в тканях регулируется



скоростью их синтеза и содержанием их главных эндогенных ингибиторов — тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР). ТИМР — белки, подавляющие активность ММР и играющие важную роль в их регуляции, эффективно контролирующая расщепление компонентов внеклеточного матрикса, вовлеченных в различные биологические и патологические процессы [1].

ТИМР объединены в семейство, состоящее из четырех гомогенных ферментов с приблизительно сопоставимым потенциалом. В последовательности генов четырех ТИМР не выявлено большого сходства, что говорит об уникальной биологической роли каждого из них. ТИМР связываются с активным центром ММР в соотношении 1:1, блокируя доступ к субстрату и снижают активность ММР [1, 2].

Как правило, все ТИМР способны ингибировать все известные ММР. Они не специфичны для каждого типа ММР, хотя наблюдается определенная предпочтительность связывания. Например, ТИМР1 является сильным ингибитором многих ММР, за исключением некоторых мембранных ММР, включая ММР14, 15, 16, 19 и 24 [3]. ТИМР1 и ТИМР3 ассоциируются с латентным или про-ММР9, в то время как ТИМР2, 3 и 4 способны взаимодействовать с про-ММР2 [4].

Все известные ТИМР состоят из двух, связанных между собой шестью дисульфидными связями доменов: маленького С-концевого и большого N-концевого. Последний, который представляет собой остаток Cys, связывается с активным Zn²⁺-связывающим центром ММР в эквимольном соотношении, вследствие чего и наблюдается ингибирование. С-концевой домен задействован в активации про ММР [1].

В здоровых тканях периодонта уровни ТИМР обычно выше, чем при воспалительно-деструктивных процессах. При выраженных клинических признаках периодонтита концентрация активных ММР высокая. В десневой жидкости и в собственных тканях десны уровни ММР1, ММР2, ММР3 и ММР9 значительно повышены, тогда как ТИМР1 и ТИМР2 значительно снижены [5]. Бактериальное воспаление ведет к каскаду экспрессии и активации ММР различными типами клеток, что способствует деградации внеклеточного матрикса. Считается, что дисбаланс между ММР и ТИМР вызывает деградацию внеклеточного матрикса, базальной мембраны и альвеолярной кости и таким образом инициирует болезни периодонта [6]. Хотя основной функцией ТИМР является ингибирование ММР, они могут принимать участие в транспортировке и стабилизации ММР. Увеличение экспрессии ММР и снижение уровней ТИМР инициируют деградацию коллагена в соединительной ткани и альвеолярной кости. Возможно, избыточное количество продуктов распада коллагена в десневой жидкости и слюне может быть использовано для прогнозирования потери альвеолярной кости при периодонтите [6]. В некоторых случаях появление ММР и ТИМР в биологических жидкостях, таких как слюна, десневая жидкость или сыворотка крови, дает дополнительную информацию о прогрессировании заболевания.

Разрушение периодонтальной связки и альвеолярной кости при периодонтите отражает относительную сверхэкспрессию ММР по отношению к ТИМР. Резорбция тканей может быть уменьшена, если этот баланс будет восстановлен. Ингибирование экспрессии или активности ММР или увеличение экспрессии ТИМР может уменьшить разрушение тканей при периодонтите.

В исследовании D. M. Isaza-Guzma, с соавт. (2011) установлено, что тяжесть периодонтита связана с высокими уровнями фактической активности металлопротеиназ, включая ММР9 и ММР8, а также доминирующей экспрессией ММР9 над ТИМР1 в слюне. В этом исследовании выявлена статистически достоверная корреляция между уровнями биомаркеров (ММР9, ТИМР1 и соотношение ММР9/ТИМР1) и клиническими параметрами. Также установлено, что ММР8 может активироваться другими ММР и ингибироваться ТИМР1 и ТИМР2 [7].

Так, A. Fenol с соавт. (2014) предположил о возможности использования ТИМР1 в качестве маркера для выявления риска периодонтита, а также для прогнозирования активности воспалительно-деструктивных процессов в тканях периодонта.

Цель работы — установление особенностей экспрессии ТИМР1 и ТИМР2 при различных формах периодонтита путем морфометрической оценки характера их экспрессии в биопсийном материале десны.

Материалы и методы. Объектом исследования явился биопсийный материал десен 67 пациентов с различным характером течения периодонтита: быстро прогрессирующим (БПП, *n* = 19), хроническим простым (ХПП, *n* = 10) и хроническим сложным (при наличии окклюзионной травмы) (ХСП, *n* = 38) на базах 1-й кафедры терапевтической стоматологии и кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет». Критериями включения в исследование явились клиничко-рентгенологические признаки деструкции периодонтита и возраст пациентов для быстро прогрессирующего периодонтита от 18 до 35 лет, для хронического (простого и сложного)

периодонтита 36–60 лет. Проведено клинико-инструментальное обследование и лечение пациентов с патологией периодонта, включенных в исследование, с получением у каждого из пациентов информированного согласия.

Иммуногистохимический метод. Гистологические срезы с парафиновых блоков толщиной 2,5 мкм депарафинировались в ксилоле и обезжировались в спиртах возрастающей концентрации. Отработаны протоколы иммуногистохимического (ИГХ) выявления TIMPs (таблицы 1, 2).

Для морфометрического анализа выполняли сканирование препаратов, окрашенных с использованием ИГХМ, с применением цифрового слайд-сканера MoticEasyScan с последующим программным анализом изображений с использованием AperioImageScope v12.4.0.5043.

Таблица 1 — Реактивы, использованные для проведения ИГХМ

Первичное антитело	Происхождение антител	Демаскировочный буфер, pH	Разведение	Время экспозиции хромогена	Позитивный контроль
TIMP1	rabbit	pH 9,0 125° 2'30"	1:50	4 мин	Предстательная железа
TIMP2	mouse	pH 9,0 125° 2'30"	1:800	5 мин	Почки

Таблица 2 — Характер экспрессии TIMP1 и TIMP2 в биопсийном материале десен при различных формах патологии периодонта

Первичное антитело	Характер экспрессии
TIMP1	Гомогенное цитоплазматическое и мембранное окрашивание эпителия десны, фибробластов, лейкоцитов/гистиоцитов в коричневый цвет различной интенсивности
TIMP2	Гомогенное цитоплазматическое и мембранное окрашивание эпителия десны, фибробластов, лейкоцитов/гистиоцитов и эндотелиоцитов в коричневый цвет различной интенсивности

В рамках программного анализа изображений проводилось выделение 6 случайных непересекающихся полей зрения (цифровое увеличение $\times 20$), с анализом ИГХ окрашивания отдельно в стромальном и эпителиальном компоненте десны (по 3 поля зрения). В процессе программного анализа экспрессии TIMP1, TIMP2 в ткани десны интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась AperioImageScore автоматически и разделялась на 3 уровня интенсивности и негативную реакцию. Результат программной оценки показателей позитивности и доли пикселей с высокой и умеренной экспрессией имел прямую взаимосвязь, а интенсивности экспрессии — обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки.

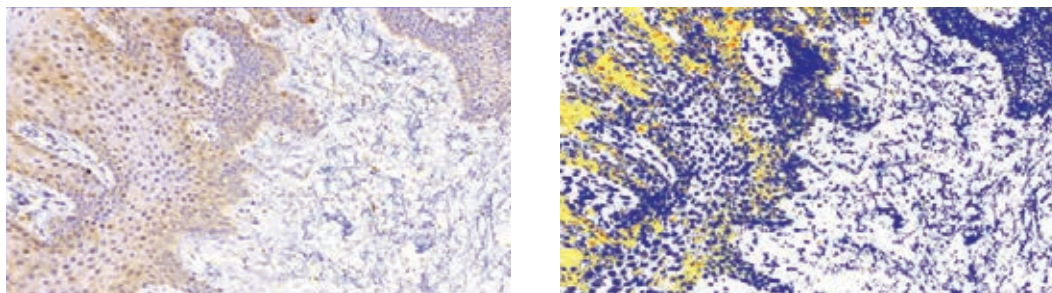
Для анализа исследуемых групп по характеру экспрессии названных выше маркеров с использованием программы AperioImageScore рассчитывались следующие параметры для каждого маркера: *позитивность* (Positivity — отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей $\times 100\%$), *общий индекс интенсивности ИГХ реакции* (TIMPs_INDEX — отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 с вычислением медианы (Me), интерквартильного (25 % и 75 % процентилей — IQR) и 95%-го доверительного интервалов, максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовался критерий Шапиро — Уилка (W). Парное сравнение независимых выборок по количественным признакам осуществляли с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVAи определением критерия Манна — Уитни (U-критерий). Уровень статистической значимости устанавливался $p < 0,05$.

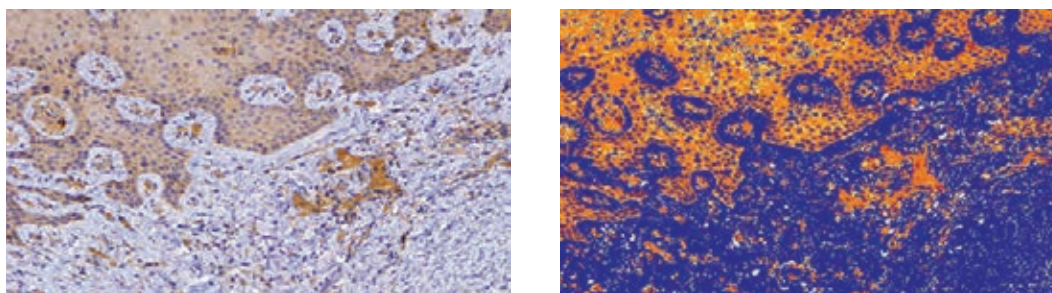
Результаты и их обсуждение. В рамках морфологического исследования биопсийного материала десен пациентов с различными формами периодонтита статистически значимых различий между исследуемыми группами по оцениваемым признакам альтеративных изменений эпителия и собственной пластинки десны, состоянию коллагеновых волокон, наличию кровоизлияний, выраженности воспалительной инфильтрации выявлено не было.

Экспрессия TIMP1 выявлялась с вариабельной интенсивностью как в эпителии, так и строме десны в группе контроля и при различных формах периодонтита (рисунок 1).

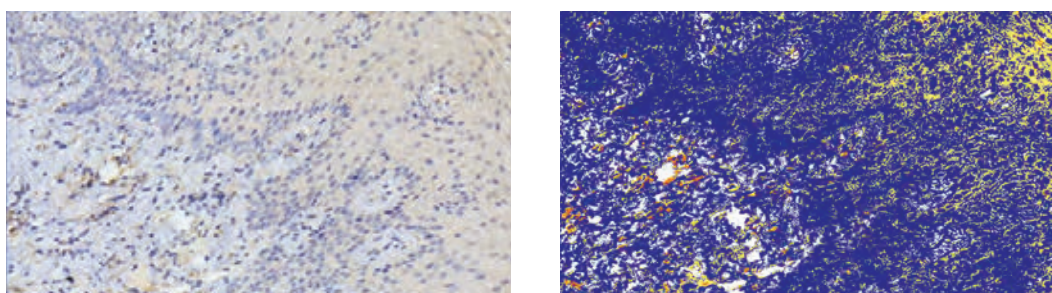
Контроль



БПП



ХПП



ХСП

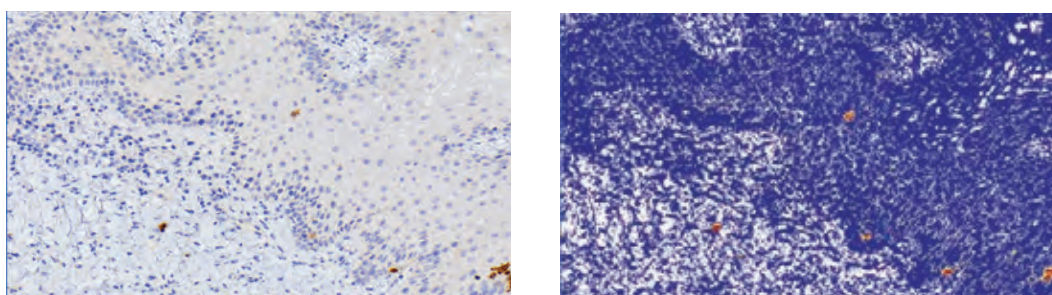


Рисунок 1 — Характер экспрессии TIMP1 в биопсийном материале десен группы контроля и пациентов с различными формами периодонтита (Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TIMP1, ×200 (хромоген — DAB, контрооокрашивание гематоксилином Майера) и результат работы алгоритма «positive pixel count» программы AperioImageScope.)

Согласно результатам дисперсионного анализа выявлены статистически значимо более высокие уровни экспрессии TIMP1 в группах пациентов с различными формами периодонтита по сравнению с группой контроля. При этом имела место тенденция к повышению и площади и интенсивности как эпителиальной, так и стромальной экспрессии TIMP1 в направлении от предимплантационных биопсий (контроль) к ХПП с наибольшей экспрессией данного маркера в группах БПП и ХСП, которые в свою очередь не имели статистически значимых различий по изученным параметрам. Выявленные тенденции подтверждаются результатами парного сравнения групп с использованием критерия Манна – Уитни (таблица 3).

Таблица 3 — Параметры экспрессии TIMP1 в биопсийном материале десен при различных формах патологии периодонта

Показатель	Контроль	БПП	ХПП	ХСП
Эпителиальная / стромальная позитивность TIMP1 — Positivity				
Me [IQR]	32 [8:57] / 5 [3:7]	84 [55:97] / 15 [6:44]	61 [38:82] / 4,5 [3:11,5]	83 [61:95] / 16 [8:31]
БПП	$U = 596$ $p < 0,001^*$ / $U = 8068$ $p < 0,001^*$	—	—	—
ХПП	$U = 1291$ $p < 0,001^*$ / $U = 2210$ $p = 0,48$	$U = 2546$ $p < 0,001^*$ / $U = 2075$ $p < 0,001^*$	—	—
ХСП	$U = 7032$ $p < 0,001^*$ / $U = 7205$ $p < 0,001^*$	$U = 39943$ $p = 0,72$ / $U = 36103$ $p = 0,4$	$U = 3434$ $p < 0,001^*$ / $U = 2243$ $p < 0,001^*$	—
Эпителиальная / стромальная интенсивность TIMP1 — INDEX				
Me [IQR]	207 [205:211] / 201 [198:203]	188 [147:208] / 191 [169:199]	201 [185:210] / 197 [190:202]	185 [167:202] / 186 [177:196,5]
БПП	$U = 8818$ $p < 0,001^*$ / $U = 7692$ $p < 0,001^*$	—	—	—
ХПП	$U = 1662$ $p < 0,001^*$ / $U = 1387$ $p < 0,001^*$	$U = 2867$ $p = 0,005^*$ / $U = 2680$ $p = 0,003^*$	—	—
ХСП	$U = 7095$ $p < 0,001^*$ / $U = 6668$ $p < 0,001^*$	$U = 39206$ $p = 0,5$ / $U = 36132$ $p = 0,69$	$U = 3278$ $p < 0,001^*$ / $U = 2519$ $p < 0,001^*$	—

* Различия достоверны при $p < 0,001$.

Экспрессия TIMP2 выявлялась с вариабельной интенсивностью в эпителии десны, фибробластах, клетках воспалительного инфильтрата и эндотелиоцитах при различных формах периодонтита (рисунок 2).

При этом площадь и интенсивность эпителиальной экспрессии TIMP2 была наименьшей в группе контроля и значимо повышалась в направлении ХСП, БПП, с наибольшими параметрами при ХПП. Похожая тенденция наблюдалась и в отношении стромальной экспрессии TIMP2 с наименьшими параметрами в группе предимплантационных биопсий (контроль), значимым повышением площади и интенсивности экспрессии TIMP2 в группах БПП и ХСП (которые по изученным параметрам не имели статистически значимых различий) и наибольшими параметрами в группе ХПП, что подтверждается результатами парного сравнения групп (таблица 4).

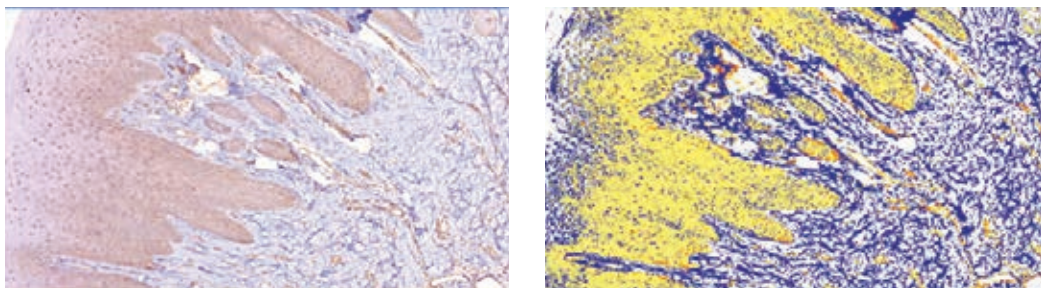
Таблица 4 — Параметры экспрессии TIMP2 в биопсийном материале десен при различных формах патологии периодонта

Показатель	Контроль	БПП	ХПП	ХСП
Эпителиальная / стромальная позитивность TIMP2 — Positivity				
Me [IQR]	70 [35:87,5] / 15 [10:22]	98 [69,5:100] / 29,5 [10:57]	99 [96:100] / 42,5 [28,5:58,5]	94 [50:99] / 28,5 [9:53,5]
БПП	$U = 12593$ $p < 0,001^*$ / $U = 15236$ $p < 0,001^*$	—	—	—
ХПП	$U = 1400$ $p < 0,001^*$ / $U = 1440$ $p < 0,001^*$	$U = 10706$ $p < 0,001^*$ / $U = 7838$ $p < 0,001^*$	—	—
ХСП	$U = 25172$ $p < 0,001^*$ / $U = 25891$ $p < 0,001^*$	$U = 61372$ $p = 0,004^*$ / $U = 61855$ $p = 0,35$	$U = 14294$ $p < 0,001^*$ / $U = 11713$ $p < 0,001^*$	—
Эпителиальная / стромальная интенсивность TIMP2 — INDEX				
Me [IQR]	196 [188:202] / 193 [189:195]	151 [127:203] / 180 [167:198]	130 [118:141] / 5 [166:184]	143 [120:170] / 171 [161:179]
БПП	$U = 13184$ $p < 0,001^*$ / $U = 15498$ $p < 0,001^*$	—	—	—
ХПП	$U = 798$ $p < 0,001^*$ / $U = 1895$ $p < 0,001^*$	$U = 8009$ $p < 0,001^*$ / $U = 8443$ $p = 0,002^*$	—	—
ХСП	$U = 9462$ $p < 0,001^*$ / $U = 9433$ $p < 0,001^*$	$U = 56491$ $p < 0,001^*$ / $U = 45931$ $p < 0,001^*$	$U = 17738$ $p < 0,001^*$ / $U = 15175$ $p = 0,13$	—

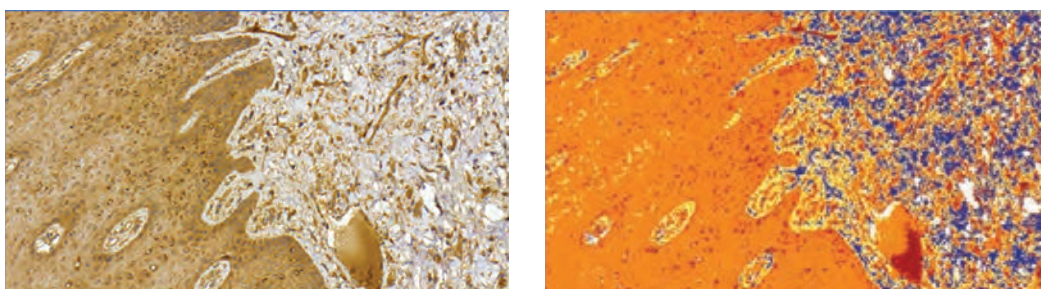
* Различия достоверны при $p < 0,001$.



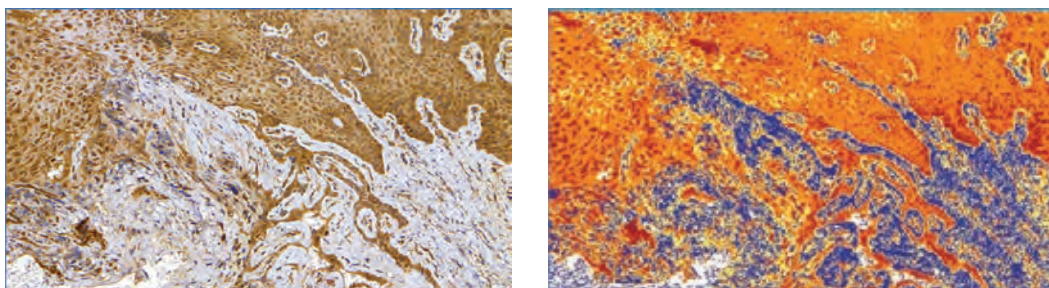
Контроль



БПП



ХПП



ХСП

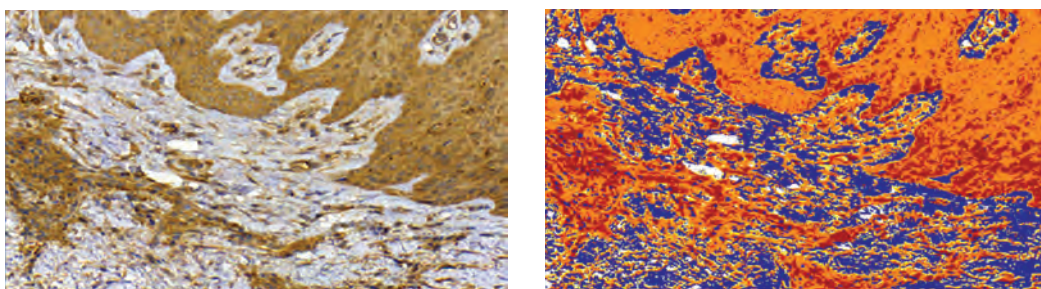


Рисунок 2 — Характер экспрессии TIMP2 в биопсийном материале десен группы контроля и пациентов с различными формами периодонтита (Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TIMP2, ×200 (хромоген — DAB, контролокрашивание гематоксилином Майера) и результат работы алгоритма «positive pixel count» программы AperioImageScope.)

Заключение. Увеличение эпителиальной и стромальной экспрессии TIMP1 и TIMP2 с нарушением регуляции экспрессии MMPs при различных формах периодонтита по сравнению с группой контроля подтверждает значение TIMPs в патогенезе воспаления в ткани периодонта и может объяснить медленно прогрессирующее и агрессивное течение с выраженной деструкцией периодонтальных тканей.

Изучение взаимодействия MMP и TIMP важно не только для своевременной диагностики и прогнозирования заболевания, но и для успешного применения рациональной структурной инженерии TIMP, для разработки вариантов с селективным ингибирующим действием на MMP и другие члены семейства металлопротеиназ.

Литература

1. Григоркевич, О. С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы / О. С. Григоркевич, Г. В. Мокров, Л. Ю. Косова // Фармакокинетика и фармакодинамика. — 2019. — № 2. — С. 3–16.
2. Gupta, S. P. Quantitative structure activity relationship studies on zinc-containing metalloproteinase inhibitors / S. P. Gupta // Chemical reviews. — 2007. — Vol. 107, № 7. — P. 3042–3087.
3. Kontogiorgis, C. A. Matrix metalloproteinase inhibitors: A review on pharmacophore mapping and (q) sars results / C. A. Kontogiorgis, P. Papaioannou, D. J. Hadjipavlou-Litina // Current Medicinal Chemistry. — 2005. — Vol. 12, № 3. — P. 339–355.
4. The 21-kDa protein is a transformation-sensitive metalloproteinase inhibitor of chicken fibroblasts / P. W. Staskus [et al.] // J. Biol. Chem. — 1991. — № 266. — P. 449–454.
5. Matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients / M. Soell [et al.] // J. Dent. Res. — 2002. — Vol. 81, № 3. — P. 174–178.
6. Sorsa, T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases / T. Sorsa, L. Tjaderhane, T. Salo // Oral Dis. — 2004. — Vol. 10, № 6. — P. 311–318.
7. Salivary levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase TIMP-1: a pilot study about the relationship with periodontal status and MMP-9(-1562C/T) gene promoter polymorphism / D. M. Isaza-Guzman [et al.] // Arch. Oral. Biol. — 2011. — Vol. 56, № 4. — P. 401–411.

Features of TIMP1 and TIMP2 expression in periodontal pathology

Kazeko L. A.¹, Zakharava V. A.¹, Benesh Yu. D.², Cherstoy E. D.¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²Health Care Institution «11th City Clinical Dental Polyclinic», Minsk, Republic of Belarus

The dysregulation of the activity of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMP) plays an important role in the development and progression of periodontal inflammation. The gingival biopsies from 67 patients with periodontitis were analyzed. The increase in expression of TIMP1 and 2 with a dysregulation of MMPs expression in different types of periodontitis confirms the importance of TIMPs in the pathogenesis of inflammation in periodontal tissues and may explain the slowly progressive and aggressive course with pronounced destruction of periodontal tissues.

Keywords: periodontitis, tissue inhibitor matrix metalloproteinase, immunohistochemistry, expression.

Поступила 11.06.2021

УДК 577.1:549.211

Оценка гемосовместимости и адсорбционной способности иммобилизированных детонационных наноалмазов

Ковганко Н. Н., Рябцева Т. В., Макаревич Д. А., Гриневич В. Ю., Жалейко Г. А.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучена адсорбционная способность и гемосовместимость образцов наноалмазов детонационного синтеза. Показано, что все изученные образцы (УДА-ЧОШ, УДА-ГО-СП, УДА-СПМ1; УДА-СП+М2) обладают высокой гемосовместимостью и не вызывают гемолиз в значительном количестве. Адсорбционная способность изучена по изменению светопропуска-



ния раствора нейтрального красителя — метиленового синего. Показано, что наиболее перспективными образцами для создания сорбентов являются образцы наноалмазов УДА-ГО-СП и УДА-СП.

Ключевые слова: гемосовместимость, адсорбция, наноалмазы, иммобилизация, суспензия.

Введение. Наноалмазы (НА), получаемые при взрыве в замкнутом объеме конденсированных взрывчатых веществ с отрицательным кислородным балансом [1–3], представляют собой особый тип алмазных материалов. Это типичный наноматериал со средним размером зерен около 4 нм, обладающих преимущественно сферической формой. К наноалмазам относят достаточно разнородные по атомной структуре и физико-химическим свойствам углеродные наноматериалы, которые образованы атомами углерода, имеющими свойственные алмазу координационное число 4 и электронные конфигурации, близкие к sp^3 .

Каждая частица НА, как и любого твердого тела, согласно остовой теории [4–7], представляет собой надмолекулу, имеющую монокристаллическое алмазное ядро (остов), окруженное химически связанным с ядром покровом («шубой») из функциональных групп, который и определяет химическое состояние поверхности НА.

В настоящее время нет данных по гемосовместимости и степени неспецифической адсорбции из водных растворов иммобилизованными наночастицами углерода детонационного синтеза.

Цель работы — исследование адсорбционной способности и гемосовместимости иммобилизованных наноалмазов детонационного синтеза.

Материалы и методы. В работе использовали четыре образца наноалмазов детонационного синтеза: УДА-ЧОШ (1), УДА-ГО-СП (2), УДА-СПМ1 (3); УДА-СП+М2 (4) (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика наноалмазов детонационного синтеза, использованных для иммобилизации

Показатель	УДА-ЧОШ-СП	УДА-ГО-СП	УДА-СП М1	УДА-СП+ М2
Метод получения	Селективное окисление АШ-В	Химическая очистка АШ-В	Высокотемпературная обработка наноалмаза в газовой среде	Комплексное жидкофазное и газофазное модифицирование
Внешний вид	Черный порошок	Серый порошок	Серый порошок	Серый порошок
Форма частиц	Частицы неправильной округлой формы	Сферические частицы	Сферические частицы	Сферические частицы
Размер единичного кристалла	10 нм	30–900 нм	4–6 нм	4–6 нм
Окисляемые формы углерода, %	38,4	1,2	0,8	0,8
Удельная поверхность, м ² /г	399	295	255	255
Объем пор, см ³ /г	0,993	0,840	0,810	0,810
Функциональные поверхностные группы	CO ₂ H, CO ₂ R, CH _x , C ₆ H _x	CO ₂ H, CO ₂ R, CH _x , C-N, C=N, C-O-O, OH, CO	CO ₂ H, CO ₂ R, CH _x , N-H	CO ₂ H, CO ₂ R, CH _x , N-H
Электрокинетический потенциал водной суспензии	–83,88 мВ (рН 10)	–59,44 мВ (рН 10)	+66,06 мВ (рН 3)	+66,06 мВ (рН 3)

Иммобилизацию наноалмазов проводили на полиакриламидном геле классическим методом радикальной полимеризации [2].



Адсорбционную способность определяли по изменению светопропускания раствора нейтрального красителя — метиленового синего с исходной концентрацией 150 мг/л. Концентрация углеродных наночастиц составила 50 мг на 10 мл полиакриламидного геля (15 %, соотношение акриламида к метилбисакриламиду 29:1). Нитигеля массой 2 г упаковывали в пробирки, добавляли 4,5 мл раствора метиленового синего. Несколько раз переворачивали пробирку для равномерного распределения геля и раствора метиленового синего. Инкубировали 1 ч при комнатной температуре. Затем центрифугировали 15 мин при 3500 об/мин. Надосадочную жидкость (100 мкл) добавляли в пробирку с 4,9 мл дистиллированной воды и измеряли оптическую плотность при 400 нм. Концентрацию метиленового синего [МС, мг/л] рассчитывали по формуле с учетом разведения раствора для спектрофотометрирования (получена по результатам построения калибровочного графика): $[МС, мг/л] = \{(ОП - 0,0012)/0,0020\} \cdot 50$. Адсорбционную способность рассчитывали в мг адсорбированного МС на 1 г полимера с иммобилизованными НА или на 1 мг суспендированного НА.

Для оценки гемосовместимости к 2 г геля добавляли 4,5 мл разведенной в 5 раз крови здорового добровольца. Инкубировали 1 ч при комнатной температуре. Центрифугировали 15 мин при 3500 об/мин. Надосадочную жидкость спектрофотометрировали при 540 нм. В качестве образца с отсутствием гемолиза (0 % гемолиза) принимали оптическую плотность раствора 100 мкл разведенной крови с 4,4 мл физиологического раствора. В качестве 100 % гемолиза принимали оптическую плотность раствора 100 мкл разведенной крови с 4,4 мл дистиллированной воды. Гемолиз рассчитывали в процентах относительно оптической плотности контрольного раствора с гемолизом 100 мкл крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistica. Значения показателей представлены в виде Me (25–75), где Me — медиана, а 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей.

Результаты и их обсуждение. В результате химического синтеза из 10 мл раствора для полимеризации и 50 мг углеродных наночастиц было синтезировано по 30 г каждого образца для изучения адсорбционной активности иммобилизованных наночастиц углерода. Качество полимеризации и иммобилизации оценивали с помощью визуального и спектрофотометрического анализа растворов после промывки полученных образцов (таблица 2).

Анализ показал, что при промывке происходит установление pH раствора в диапазоне нейтральных значений. Снижение оптической плотности промывочных растворов при 230 нм до нулевых значений свидетельствует об удалении из объема геля практически всего не прореагировавшего акриламида и других ненасыщенных соединений. Визуальный анализ показал, что промывочные растворы не содержат черных или серых частиц исходного сырья для иммобилизации. Первый промывочный раствор после иммобилизации частиц типа УДА-ЧОШ-СП оказался желтого цвета, что свидетельствует о возможном содержании примесей железа в образце.

Таблица 2 — Физико-химические показатели геля с иммобилизованными углеродными наночастицами

Показатель	Образец НА-1	Образец НА-2	Образец НА-3	Образец НА-4
Характеристика исходного сырья для лигандизации	Тонкодисперсный порошок черного цвета	Тонкодисперсный порошок серого цвета	Тонкодисперсный порошок серого цвета	Тонкодисперсный порошок серого цвета
Внешний вид иммобилизованных частиц наночастиц углерода	Тонкие нити (диаметром 1–2 мм) полимера (ПААГ) с включениями черного цвета	Тонкие нити (диаметром 1–2 мм) полимера (ПААГ) с включениями серого цвета	Тонкие нити (диаметром 1–2 мм) полимера (ПААГ) с включениями серого цвета	Тонкие нити (диаметром 1–2 мм) полимера (ПААГ) с включениями серого цвета
pH раствора при хранении геля с НА	6,61	6,45	6,51	6,55
1-я промывка	9,19 [9,10–9,30]	9,57 [9,40–9,80]	10,20 [10,0–10,35]	8,79 [8,50–8,90]
2-я промывка	8,58 [8,18–8,60]	9,27 [9,10–9,75]	9,76 [9,50–10,10]	8,30 [8,15–8,68]
3-я промывка	7,93 [7,50–8,15]	8,10 [8,05–8,48]	8,20 [8,05–8,30]	7,40 [7,15–7,70]
4-я промывка	7,95 [7,30–8,05]	7,67 [7,54–7,86]	7,40 [7,15–7,65]	7,10 [6,80–7,20]
5-я промывка	7,25 [7,15–7,64]	6,90 [6,40–7,10]	6,70 [6,50–6,80]	6,60 [6,50–6,65]



Окончание табл. 2

Показатель	Образец НА-1	Образец НА-2	Образец НА-3	Образец НА-4
Спектральная характеристика раствора после промывки, $\lambda = 230\text{nm}$				
1-я промывка	3,53 [3,20–3,80]	1,74 [1,50–1,80]	3,34 [3,30–3,60]	3,31 [3,28–3,40]
2-я промывка	2,17 [2,10–2,60]	1,13 [1,10–1,18]	2,01 [1,98–2,15]	1,93 [1,88–1,96]
3-я промывка	0,28 [0,26–0,33]	0,16 [0,10–0,22]	0,29 [0,20–0,36]	0,29 [0,15–0,32]
4-я промывка	0,10 [0,06–0,15]	0,06 [0,03–0,10]	0,09 [0,07–0,11]	0,08 [0,05–0,12]
5-я промывка	0,01 [0,01–0,02]	0,01 [0,01–0,05]	0,01 [0,01–0,02]	0,03 [0,01–0,06]

Исследование влияния контакта иммобилизованных углеродных наночастиц на целостность эритроцитов показало, что после длительного контакта полиакриламидного геля с наночастицами наблюдается гемолиз, не превышающий 10 %. Минимальные значения гемолиза наблюдали после контакта крови с иммобилизованными частицами типа УДА-СП+(М2). Максимальный гемолиз — после контакта с частицами УДА-ЧОШ-СП (рисунок 1). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии метода получения углеродных наночастиц и степени очистки на их гемосовместимость.

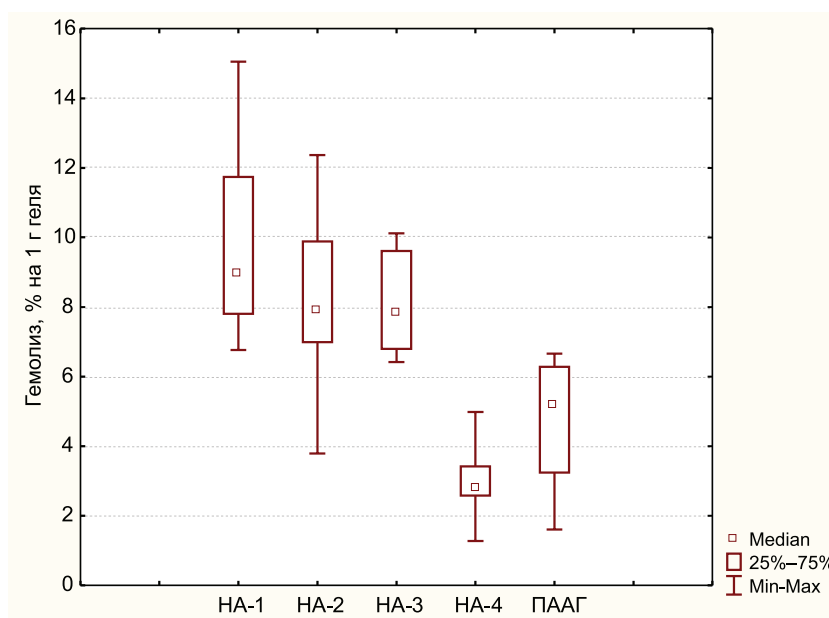


Рисунок 1 — Оценка гемолиза после длительного (60 мин) контакта крови с иммобилизованными на полиакриламидном геле углеродными наночастицами

Тем не менее, иммобилизованные углеродные наночастицы можно считать гемосовместимыми, так как кратковременный контакт (менее 5 мин) крови с иммобилизованными НА, который происходит при перфузии крови через емкость с гелем, не вызывал значимого гемолиза (таблица 3).

Таблица 3 — Процент гемолиза крови после кратковременного контакта с полиакриламидным гелем лигандизированным наноалмазами

Образец	Процент гемолиза, %
Кровь + дистиллированная вода	100
УДА-ЧОШ-СП-ПААГ	0,38 (0,32; 0,43)
УДА-ГО-СП-ПААГ	0,18 (0,12; 0,25)
УДА-СП — ПААГ	0,14 (0,09; 0,19)
УДА-СП+(М2)- ПААГ	0,30 (0,26; 0,37)
ПААГ	0,48 (0,42; 0,53)



Изучение неспецифической адсорбции метиленового синего НА в растворе показало, что максимально эффективными являются НА типа УДА-ЧОШ-СП (НА-1). На 1 мг НА сорбция МС составляет 25,63 [23,53–28,49] мг (рисунок 2). Адсорбция остальных образцов по сравнению с НА-1 невелика и примерно одинаковая: для НА-2 — 6,25 [4,95–7,10] мг, для НА-3 — 8,72 [7,93–9,80] мг, для НА-4 — 8,41 [7,84–9,23] мг. Полученная разница в адсорбции объясняется тем, что НА типа УДА-ЧОШ-СП обладают удельной поверхностью 399 м²/г, которая больше, чем у других образцов НА (см. таблицу 1).

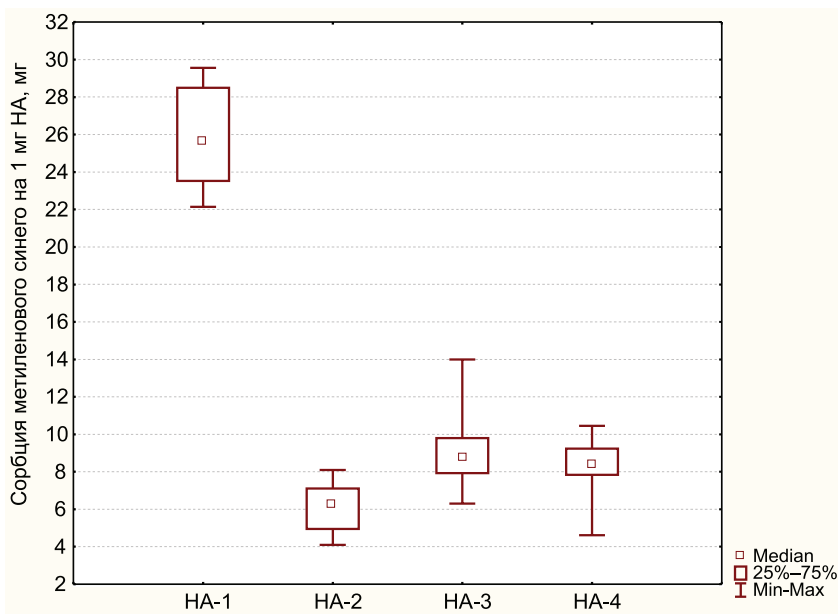


Рисунок 2 — Адсорбция метиленового синего наноалмазами (50 мг) различной модификации

Исследование адсорбционных свойств иммобилизованных НА подтвердило тенденцию: максимальной адсорбционной активностью обладают НА типа УДА-ЧОШ-СП (рисунок 3). При этом, значение адсорбции иммобилизованными НА по сравнению со свободными, увеличивается в несколько раз, что объясняется собственной неспецифической адсорбционной способностью полиакриламидного геля по отношению к метиленовому синему.

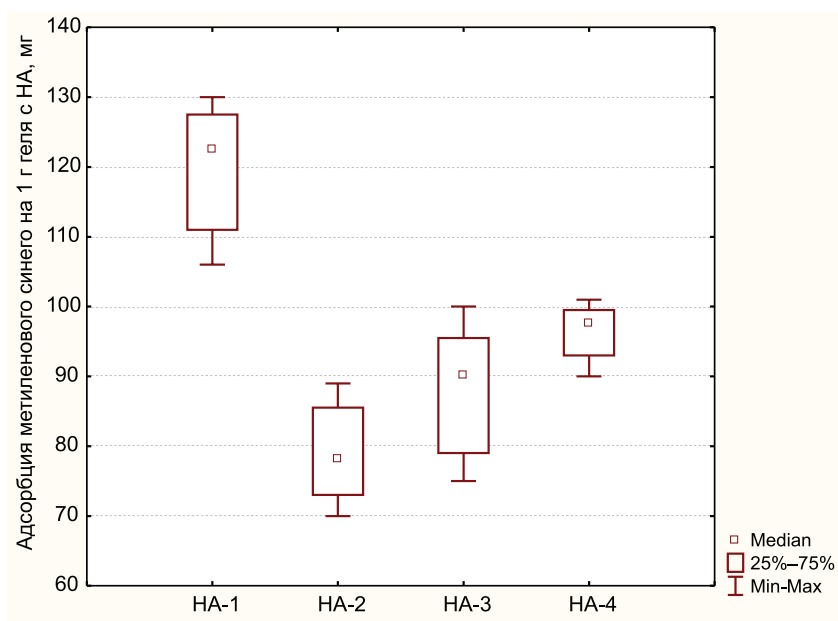


Рисунок 3 — Адсорбция метиленового синего иммобилизованными наноалмазами

Заключение. Исследована адсорбционная способность и гемосовместимость иммобилизованных НА детонационного синтеза. Показано, что все исследованные образцы НА не вызывают при кратковременном воздействии гемолиз и обладают высокими сорбционными свойствами. К перспективным образцам для создания сорбентов можно отнести образцы нанодIAMAZOV УДА-ГО-СП и УДА-СП.

Литература

1. Bogatyreva, G. P., Surface modification of diamond film adsorbents for blood plasma cleaning / G. P. Bogatyreva, M. Marinich // Surface Eng. — 2003. — Vol. 19, № 1. — P. 65–66.
2. Электрофорез в полиакриламидном геле: ОФС 1.2.1.0023.15 [общая фармакопейная статья]: введ. 01.01.2016 / М-во здравоохранения и социального развития РФ // Государственная фармакопея Российской Федерации. — XIII изд. — Т. I. — 2015.
3. Cytokine adsorptive property of various adsorbents in immunoadsorption columns and a newly developed adsorbent: an in vitro study / O. Shigeto [et al.] // Blood. Purif. — 2004. — Vol. 22. — P. 530–536.
4. Saturable absorption in detonation nanodiamond dispersions / V. Vanyukov [et al.] // J. Nanophoton. — 2017. — Vol. 11, № 3 — P. 506–511.
5. Absorption spectra of nanodiamond aqueous dispersions by optical absorption and photoacoustic spectroscopies / L. O. Usoltseva [et al.] // Photoacoustics. — 2018. — Vol. 12. — P. 55–66.
6. Nanodiamonds for device applications: An investigation of the properties of boron-doped detonation nanodiamonds / A. Afandi [et al.] // Sci. Rep. — 2018 — Vol. 8. — P. 3270–3277.
7. Use of nanodiamond for absorption of aerosol particles / A. L. Vereschagin [et al.] // Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures. — 2020. — Vol. 28, № 1. — P. 14–19.

Estimation of hemocompatibility and adsorption capacity of immobilized detonation nanodiamonds

Kauhanka N. N., Ryabtseva T. V., Makarevich D. A., Grinevich V. Yu., Zhaleika H. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The adsorption capacity and hemocompatibility of detonation synthesis nanodiamond samples have been studied. It was shown that all studied samples have high hemocompatibility and do not cause hemolysis in significant amounts. It is shown that the most promising samples for creating sorbents are samples of nanodiamonds UDA-GO-SP and UDA-SP.

Keywords: hemocompatibility, adsorption, nanodiamonds, suspension, immobilization.

Поступила 23.06.2021

УДК613.67:355.23 8

Оценка динамики показателей адаптации военнослужащих за период подготовки в учебном подразделении

Ширко Д. И.¹, Лахадьнов А. С.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «23-й санитарно-эпидемиологический центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. На современном этапе развития Вооруженных Сил Республики Беларусь пристальное внимание уделяется вопросу сохранения и укрепления здоровья военнослужащих, которое должно обеспечить эффективное и качественное выполнение ими своих профессиональных обязанностей.



Одним из важных направлений данной работы, имеющим огромную практическую значимость, является изучение, оценка и прогнозирование адаптационных возможностей организма военнослужащих срочной службы, являющихся основой наших Вооруженных Сил.

Особое значение это имеет на начальных этапах прохождения службы, когда происходит физиологическая и психологическая перестройка организма военнослужащего, приспособление его жизни и быта к требованиям воинской среды. Вместе с тем подобные исследования у нас в стране до настоящего времени не проводились.

Ключевые слова: военнослужащие, адаптация.

Введение. Проблемы оценки, прогнозирования и ускорения адаптации организма человека к различным факторам окружающей среды уже многие годы привлекают внимание исследователей по всему миру. Одним из важных направлений, имеющих огромную практическую значимость, является изучение адаптационных возможностей военнослужащих срочной службы, составляющих основную часть личного состава вооруженных сил. Это связано со спецификой и высокой социальной значимостью их деятельности по защите государственных интересов и безопасности страны.

Военная служба является весьма специфичным видом деятельности, в процессе которого организм человека может подвергаться воздействию целого комплекса неблагоприятных факторов различной этиологии, что может привести к возникновению новых или обострению уже имеющихся заболеваний.

Самым сложным в военной службе является начальный адаптационный период, когда происходит физиологическая и психологическая перестройка организма военнослужащего, приспособление его жизни и быта к требованиям воинской среды. На данный период приходится порядка 70 % случаев госпитализации военнослужащих срочной службы [6].

Сведения о его продолжительности несколько противоречивы. Одни авторы считают, что адаптация призывника, попавшего в армию, занимает до трех месяцев. Другие установили, что по истечении этого срока она не завершается, а нервно-психические расстройства у военнослужащих срочной службы наиболее часто возникают с 3-го по 6-й месяцы службы [3].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований по данному направлению, проблема адаптации военнослужащих, особенно на начальных этапах службы, является весьма актуальной.

Наиболее часто для определения уровня адаптации используются методики психологической диагностики, однако в последнее время все большее распространение получают инструментальные методы исследования, в частности анализ variability сердечного ритма и определение индекса функциональных изменений системы кровообращения (ИФИ).

Это связано с тем, что система кровообращения играет ведущую роль в обеспечении адаптационной деятельности организма и является индикатором общих приспособительных реакций организма [4].

Цель работы — оценка динамики уровней адаптации военнослужащих первого периода службы по величине ИФИ, индексу напряжения регуляторных систем (ИН), показателям личностной тревожности (ЛТ) и нервно-психической адаптации (НПА).

Материалы и методы. Объектом исследования являлись 211 военнослужащих, проходящих обучение в 72-м Гвардейском объединенном центре подготовки прапорщиков и младших специалистов.

Измерение массы тела (МТ) обследованных лиц осуществлялось напольными медицинскими весами, точность измерения составляла $\pm 0,2$ кг. Измерение длины тела (роста) осуществлялось ростомером, точность измерения — $\pm 0,1$ см.

ЧСС, САД, ДАД определялись в покое с использованием полуавтоматического электронного тонометра AND UA-703 (Japan), в основе работы которого лежит осциллометрический метод измерения данных показателей.

ИФИ системы кровообращения рассчитывался по формуле

$$\text{ИФИ} = 0,011\text{ЧСС} + 0,014\text{САД} + 0,008\text{ДАД} + 0,009\text{МТ} - 0,009\text{Р} + 0,014\text{КВ} - 0,27,$$

где ИФИ — индекс функциональных изменений, усл. ед.; ЧСС — частота сердечных сокращений, ударов в 1 мин; САД — систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ДАД — диастолическое давление, мм рт. ст.; МТ — масса тела, кг; Р — рост, см; КВ — календарный возраст, полных лет.



Оценка полученных результатов ИФИ проводилась по следующим критериям [2]:

- менее 2,25 усл. ед. — организм обладает удовлетворительной адаптацией;
- 2,25–2,66 усл. ед. — напряжение механизмов адаптации;
- 2,67–3,00 усл. ед. — неудовлетворительная адаптация;
- 3,01 и более усл. ед. — срыв адаптации.

ИН оценивали у 132 военнослужащих с использованием экспресс-анализатора частоты пульса «Олимп» (УП «Мелиор», г. Минск).

Полученные результаты оценивали по критериям, представленным в таблице 1 [5].

Таблица 1 — Критерии оценки адаптационных возможностей организма по величине ИН

Уровень адаптации	ИН, усл. ед
Удовлетворительный	51–200
Напряжение механизмов адаптации	25–50
	201–500
Неудовлетворительный	10–24
	501–900
Срыв адаптации	Менее 10
	Более 900

Оценка ЛТ проводилась по методике Спилбергера – Ханина [7].

Результаты оценивались по следующим критериям:

- до 30 баллов — низкая тревожность;
- 31–45 баллов — умеренная тревожность;
- 46 и более баллов — высокая тревожность.

НПА определялась по методике И. Н. Гурвича [1].

В зависимости от полученных результатов обследуемые распределились на пять групп (уровней) психического здоровья:

I группа — здоровые (сумма баллов менее 10);

II группа — практически здоровые с благоприятными прогностическими признаками (11–20 баллов);

III группа — практически здоровые с неблагоприятными прогностическими признаками (предпатология) (21–30 баллов);

IV группа — легкая патология (31–40 баллов);

V группа — с существенными признаками патологии (более 40 баллов).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2016 и Statistica (Version7 — Index, Stat. Soft Inc., USA).

Соответствие количественных признаков закону нормального распределения проверяли при помощи критерия Шапиро – Уилка.

Так как полученные данные имели распределение признака отличное от нормального, они представлены в виде Me (25 % – 75 %), где Me — медиана, (25 % – 75 %) — 25 и 75 процентиля.

Анализ статистической значимости межгрупповых различий количественных признаков, определяли с помощью U -критерия Манна – Уитни.

Сравнение относительных показателей проводилось с использованием χ^2 -критерия, χ^2 -критерия с поправкой Йетса на непрерывность (при использовании абсолютных частот менее 10) и точного критерия Фишера.

Все статистические тесты проведены для двустороннего уровня значимости. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (вероятность выше 95 %).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что показатели ИФИ в начале и конце обучения у обследованных достоверных отличий не имели и составили 2,11 (1,96–2,31) усл. ед. и 2,15 (2,02–2,33) усл. ед. соответственно.

Большинство военнослужащих имели удовлетворительный по данному показателю уровень адаптации. При этом статистически значимых изменений структуре распределения по группам с различными уровнями адаптации за время обучения не произошло (таблица 2).



Таблица 2 — Структура распределения военнослужащих по уровням адаптации по величине ИФИ

ИФИ	Уровень адаптации	Начало обучения		Окончание обучения	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Менее 2,25 усл. ед.	Удовлетворительный	147	69,67	141	66,82
2,25–2,66 усл. ед.	Напряжение механизмов	54	25,59	66	31,29
2,67–3,00 усл. ед.	Неудовлетворительный	9	4,27	3	1,42
Более 3,00 усл. ед.	Срыв адаптации	1	0,47	1	0,47

Анализ влияния на данные изменения отдельных показателей соматометрии и гемодинамики, входящих в расчетную формулу, показал, что достоверно у обследованных увеличались лишь средние значения МТ с 71,50 (64,50–79,50) кг до 74,00 (68,60–70,50) кг ($p < 0,001$). Показатели длины тела, пульса, САД и ДАД статистически значимых отличий не имели.

Средние значения величины ИН у обследованных в обоих исследования статистически достоверных отличий также не имели и составили 75,00 (38,00–145,00) усл. ед. и 68,00 (38,00–140,00) усл. ед. соответственно.

Анализ структуры распределения военнослужащих по уровням адаптации по величине ИН показал отсутствие обследованных со срывом адаптации и намечающуюся тенденцию к снижению доли лиц с ее неудовлетворительным уровнем (таблица 3).

Таблица 3 — Структура распределения военнослужащих по уровням адаптации по величине ИН

ИН	Уровень	Начало обучения		Окончание обучения	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
51–200 усл. ед.	Низкий	61	46,21	65	49,24
25–50 усл. ед. 201–500 усл. ед.	Умеренный	50	37,88	55	41,67
10–24 усл. ед. 501–900 усл. ед.	Высокий	21	15,91	12	9,09
Менее 10 усл. ед. Более 900 усл. ед.	Срыв адаптации	–	–	–	–

Оценка показателей ЛТ показала достоверное ($p = 0,019$) снижение средних значений данного показателя за исследуемый период с 36 (30–41) до 35 (29–40) баллов.

При этом у большинства обследованных отмечается умеренный уровень тревожности и статистически не подтвержденная тенденция к снижению уровня данного показателя психологического состояния в процессе обучения в учебном подразделении (таблица 4).

При этом показатели тревожности у 64,46 % обследованных остались на прежнем уровне, у 12,32 % — ухудшились, а у 23,22 % — стали ниже.

Сравнительная оценка НПА показала, что среднее количество жалоб за исследуемый период достоверно ($p < 0,001$) снизилось с 8 (3–17) до 5 (1–12).

Таблица 4 — Структура распределения военнослужащих по уровням ЛТ

ЛТ	Уровень	Начало обучения		Окончание обучения	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
30 баллов и менее	Низкий	53	25,12	64	30,33
31–45 баллов	Умеренный	135	63,98	130	61,62
Более 45 баллов	Высокий	23	10,90	17	8,05

Статистически значимые отличия отмечены по таким показателям, как головные боли; плаксивость и склонность к слезам; быстрая утомляемость и чувство усталости; неуверенность в себе и в своих силах; сильное чувство вины; беспричинный, необоснованный страх за себя, за других людей и боязнь каких-либо ситуаций; невозможность сдерживать проявления своих чувств; сниженное, плохое или подавленное настроение; беспричинная, необоснованная тревога, предчувствие, что может произойти что-то неприятное; повышенная потливость; чувство общей слабости и вялости.



При этом показатели НПА у 64,93 % обследованных остались на прежнем уровне, у 9,95 % — ухудшились, а у 25,12 % — улучшились.

Изучение структуры распределения военнослужащих по группам психического здоровья в зависимости от величины НПА позволило установить, что большинство обследованных здоровы (таблица 5).

Таблица 5 — Структура распределения военнослужащих по группам психического здоровья

НПА	Группа	Начало обучения		Окончание обучения	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
0–10 баллов	Здоровые	121	57,35	140	66,35
11–20 баллов	Практически здоровые	52	24,64	47	22,27
21–30 баллов	Предпатология	20	9,48	15	7,11
31–40 баллов	Легкая патология	10	4,74	7	3,32
Более 40 баллов	Существенная патология	8	3,79	2	0,95

Отмечается хотя и недостоверная, но положительная динамика к снижению относительного количества лиц с предпатологическим и патологическим состоянием.

Заключение. На основании того, что показатели адаптационных возможностей организма, определяемые по величинам ИФИ и ИН, как и структура распределения обследованных по уровням адаптации, за исследуемый период достоверно не изменились можно сделать вывод о том, что процесс приспособления молодых людей к условиям воинской службы является еще незавершенным.

Литература

1. Гурвич, И. Н. Тест нервно-психической адаптации / И. Н. Гурвич // Вестник гипнологии и психотерапии. — 1992. — № 3. — С. 46–53.
2. Дорошевич, В. И. Статус питания и здоровье военнослужащих / В. И. Дорошевич. — Минск: БГМУ, 2004. — 91 с.
3. Лебедев, В. И. Личность в экстремальных ситуациях / В. И. Лебедев. — М.: Политиздат, 1989. — 304 с.
4. Оценка функционального состояния организма на основе математического анализа сердечного ритма: метод. рекомендации / сост. Р. М. Баевский [и др.] // ДВО АН СССР; Ин-т биологии моря. — Владивосток, 1987. — 72 с.
5. Сарычев, С. А. Методы оценки адаптированности организма нефтяников к экстремальным условиям труда в Заполярье / А. С. Сарычев // Экология человека. — 2006. — № 8. — С. 62–64.
6. Франчук, В. В. О совершенствовании системы санитарного надзора и медицинского контроля в Вооруженных Силах Республики Беларусь / В. В. Франчук // Воен. медицина. — 2007. — № 1. — С. 106–112.
7. Ханин, Ю. Л. Исследование тревоги в спорте / Ю. Л. Ханин // Вопр. психологии. — 1978. — № 6. — С. 94–106.

Evaluation of the dynamics of the adaptation indicators of military services during the period of training in the training unit

Shirko D. I.¹, Lakhadyonov A. S.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution «23rd Sanitary and Epidemiological Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

Currently, much attention is paid to the problem of reliable and effective functioning of military personnel. In this regard, the issues of preserving and strengthening their health are of particular relevance. The study of the adaptive capabilities of soldiers who make up the bulk of the Armed Forces plays a huge practical role in



this. This is especially important at the initial stages of service, since this period is associated with changes in the usual conditions of life and everyday life, which are a powerful stress affecting servicemen. However, the results of such studies in our country have not yet been published.

Keywords: military personnel, adaptation.

Поступила 02.06.2021

УДК 616-006.6:577.121

Прогнозирование опухолевой прогрессии в дооперационном периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого

Таганович А. Д.¹, Ковганко Н. Н.¹, Прохорова В. И.², Готько О. В.²,
Державец Л. А.², Мурашко Д. И.¹

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение
«РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Цель исследования заключалась в разработке статистического метода анализа клеточного состава и белков крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) для определения риска опухолевой прогрессии на дооперационном этапе.

Материалом для исследования служила кровь и сыворотка крови пациентов с первично диагностированным НМКРЛ. Исследование лабораторных показателей крови проведено у 65 пациентов (47 мужчин и 18 женщин), у которых впервые диагностирован НМКРЛ I или II стадии. Средний возраст пациентов составил $57 \pm 21,3$ лет. Стадия I была диагностирована у 38 (26 мужчин и 12 женщин). По результатам гистологического исследования высокодифференцированная опухоль (G1) была у 13, средней степени дифференцировки (G2) — у 11 и низкодифференцированная (G3) — у 13 человек. У 27 пациентов (21 мужчина и 6 женщин) была II стадия заболевания. По степени злокачественности опухоли G1 была у 9, G2 — у 10 и G3 — у 8 человек. В образцах крови определяли концентрацию лейкоцитов, рецепторы CXCR1, CXCR2, CD44v6; в сыворотке крови — уровень CYFRA 21-1, альбумина и С-реактивного белка.

Создано регрессионное уравнение, которое включало концентрацию CYFRA 21-1, альбумина, С-реактивного белка в сыворотке крови и рецепторов CXCR1 в гранулоцитах, CXCR2 в лимфоцитах, CD44v6 в моноцитах, отношение лимфоциты/моноциты в крови пациентов с НМКРЛ. На основании графической статистики Каплана — Майера показано, что расчетные величины уравнения соответствуют длительности безрецидивного периода по данным наблюдения за пациентами в первый год после проведенного лечения. Диагностическая чувствительность прогнозирования риска опухолевой прогрессии в экзаменационной группе составила 83,9 %, диагностическая специфичность — 88,2 %, диагностическая эффективность — 86,2 %.

Таким образом, разработанный метод позволяет объективизировать предсказание риска опухолевой прогрессии у пациентов на ранних стадиях НМКРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, прогноз, прогрессирующее, кровь, клетки, белки.

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) остается смертельно опасным заболеванием с плохим прогнозом. Выживаемость на его ранних стадиях существенно отличается. У пациентов с I стадией НМКРЛ 5-летняя выживаемость составляет 60–70 %, а при II стадии она уже снижается до 35–40 % [1]. Одной из причин высокой смертности практически всегда является прогрессирующее раковое заболевание, которое обусловлено наличием скрытых метастазов, несмотря на постановку диагноза в ранней стадии.



Развитие рецидива заболевания можно замедлить или предотвратить выбором оптимальной схемы лечения НМКРЛ. В нее может входить только хирургическое удаление опухоли при низком риске развития рецидива заболевания или дополнительное использование неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии при высоком риске рецидива. В связи с этим актуальной является задача по разработке прогностических показателей, которые бы позволяли предсказывать прогрессирование заболевания у пациентов на ранних стадиях развития опухоли с тем, чтобы правильно построить стратегию и тактику их лечения.

Наименее инвазивным и наиболее доступным материалом для поиска таких биомаркеров является кровь. С развитием технологий протеомики в качестве диагностических и прогностических показателей злокачественного роста, в том числе у пациентов с НМКРЛ, предлагались различные белки, циркулирующие в кровотоке [2]. Они являлись или компонентами опухолевых клеток, или участниками звеньев молекулярных событий развития опухолевой ткани. К ним, в частности, относятся ставшие уже классическими CYFRA 21-1 (фрагмент 19 цитокератина), SCC (антиген плоскоклеточного рака), СЕА (раковый эмбриональный антиген). Позже было показано, что СЕА и CYFRA 21-1, помимо диагностического, имеют прогностическое значение при НМКРЛ [3]. Однако результаты определения в сыворотке крови уровня каждого из них в отдельности не смогли продемонстрировать необходимых для специфичности и чувствительности [4]. Поэтому по итогам ряда исследований появились сообщения о попытках создать мультианалитические панели из этих и некоторых других показателей метаболизма в опухолевой ткани в надежде повысить диагностическую и прогностическую эффективность их использования при раке легкого. Тем не менее, до настоящего времени проблема не решена и попытки предсказания длительности безрецидивного периода при I–II стадиях НМКРЛ до начала лечения носят большей частью субъективный характер.

Обязательным компонентом молекулярных событий, сопутствующих развитию рака, является воспаление. Цитокины CXCL5 и CXCL8, известный также как интерлейкин-8 (ИЛ-8), являются провоспалительными хемокинами. Взаимодействуя со своими рецепторами (CXCR1 и CXCR2) на поверхности клеток, они вызывают направленное перемещение и дегрануляцию нейтрофильных лейкоцитов в микроокружении опухоли, способствуя ангиогенезу и метастазированию. Результаты ранее проведенных нами исследований позволили продемонстрировать изменение уровня этих белков в крови пациентов с НМКРЛ. Установлена их связь с характеристиками опухолевого процесса, рассчитана диагностическая эффективность их определения при этом заболевании, которая в ряде случаев превысила таковую для классических биомаркеров (CYFRA21-1, SCC, ТРА) [6].

Внимание исследователей также все более привлекают системные воспалительные маркеры, к которым относятся лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, С-реактивный белок (С-РБ) и альбумин, а также соотношение нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, уровня С-РБ и альбумина, тромбоцитов и альбумина в качестве диагностических и прогностических маркеров при злокачественных новообразованиях [7]. Интерес к подобным показателям понятен, поскольку количественная и полуколичественная оценка клеток крови — рутинный и относительно недорогой тест, который, как правило, проводится для каждого поступающего в стационар. Использовать его результаты для прогноза выживаемости вообще, в том числе безрецидивной выживаемости, представляется весьма актуальным.

Ранее нами уже были проведены исследования по определению риска прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с ранними стадиями НМКРЛ и получена прогностическая модель в виде регрессионного уравнения (рисунок 1) [7].

Цель работы — разработка статистического метода анализа клеточного состава и белков крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) для определения риска опухолевой прогрессии на дооперационном этапе и проведение проверки соответствия результатов предложенного регрессионного уравнения стратифицирующей способности предсказывать длительность безрецидивного периода в экзаменационной выборке.

Материалы и методы. Исследование лабораторных показателей крови для построения прогностической модели (основная группа) проводили у 103 пациентов (72 мужчины и 31 женщина), у которых впервые диагностирован НМКРЛ I или II стадии и проходивших лечение в стационаре ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» в период 2019–2020 гг. При формировании экзаменационной выборки исследование лабораторных показателей крови проводили у 65 пациентов (47 мужчин и 18 женщин), у которых впервые диагностирован НМКРЛ I или II стадии (таблица 1). Средний возраст пациентов составил $57 \pm 21,3$ лет.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа	Экзменационная группа
Всего пациентов	103	65
В том числе:		
мужчин (%)	72 (69,9)	47 (72,3)
женщин (%)	31 (30,1)	18 (27,7)
Стадия I (%)	62 (60,2)	38 (58,4)
G1	20 (32,3)	13 (34,2)
G2	23 (37,1)	12 (31,6)
G3	19 (30,6)	13 (34,2)
Стадия II (%)	41 (39,8)	27 (41,5)
G1	14 (34,1)	9 (33,3)
G2	15 (36,6)	10 (37,0)
G3	12 (29,3)	8 (29,7)

Все испытуемые дали письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено решением Комитета по биомедицинской этике УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Кровь из локтевой вены забирали натощак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Анализ клеточного состава крови выполнен на геманализаторе Sysmex ХЕ-5000 (Sysmex Group, Япония). Для получения сыворотки кровь забирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем. Определение концентрации С-реактивного белка и концентрации альбумина в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе AU680 (Beckman Coulter, США) с использованием оригинальных наборов реагентов.

Концентрацию рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в клетках лейкоцитарного ряда и плотность их расположения в мембране клетки определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта, и смеси растворов соответствующих антител (по 5 мкл), содержащих флуоресцентные метки: CD44v6-FITC (Invitrogen, США), CD181(CXCR1)-PE-Cy5 (BioLegend, США), CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США) и CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин инкубации в темноте с антителами, содержащими флуоресцентную метку, к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VersaLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Результаты и их обсуждение. При проверке модели на работоспособность использовалась экзаменационная выборка, включавшая 65 пациентов (см. таблицу 1). Распределение пациентов по распространенности опухолевого процесса, степени злокачественности, полу и возрасту в основной и экзаменационной группах было сопоставимо.

Оценку риска развития прогрессирования у пациентов экзаменационной выборки проводили с использованием разработанного уравнения логистической регрессии для предсказания развития опухолевой прогрессии у пациентов с ранними НМРЛ [7]:

$$Y = \frac{\exp(-1,247 + 0,097 \cdot X_1 + 0,014 \cdot X_2 + 0,011 \cdot X_3 + 0,004 \cdot X_4 + 5,317 \cdot X_5 - 0,311 \cdot X_6)}{1 + \exp(-1,247 + 0,097 \cdot X_1 + 0,014 \cdot X_2 + 0,011 \cdot X_3 + 0,004 \cdot X_4 + 5,317 \cdot X_5 - 0,311 \cdot X_6)},$$

где X_1 — результат определения концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови; X_2 — интенсивность флуоресценции рецептора CXCR1 в гранулоцитах; X_3 — относительное количество (%) рецептора CXCR2 в лимфоцитах; X_4 — относительное количество рецептора CD44v6 в моноцитах; X_5 — результат определения отношения С-РБ/альбумин в крови; X_6 — результат определения отношения лимфоциты/моноциты в крови; Y — результат регрессионного уравнения; числа перед значениями X_1 – X_6 — коэффициенты логистической регрессии; \exp — основание натурального логарифма, равно $\approx 2,718$; $-1,247$ — константа логистического уравнения.

Результаты определения его значения для прогнозирования риска опухолевой прогрессии характеризуются следующими величинами: пороговое значение — 0,507, диагностическая чувствительность — 87,0 %, диагностическая специфичность — 91,2 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата — 88,9 % и 89,7 % соответственно, диагностическая эффективность — 89,3 %.



В экзаменационной группе у 31 пациента наблюдалось прогрессирующее опухолевое процесс в течение первого года наблюдения. У остальных 34 пациентов экзаменационной выборки в указанный период отсутствовал рецидив заболевания. Пороговое значение логистической регрессии составило 0,507. Выживаемость пациентов с НМКРЛ иллюстрирует график Каплана – Майера (рисунок 1).

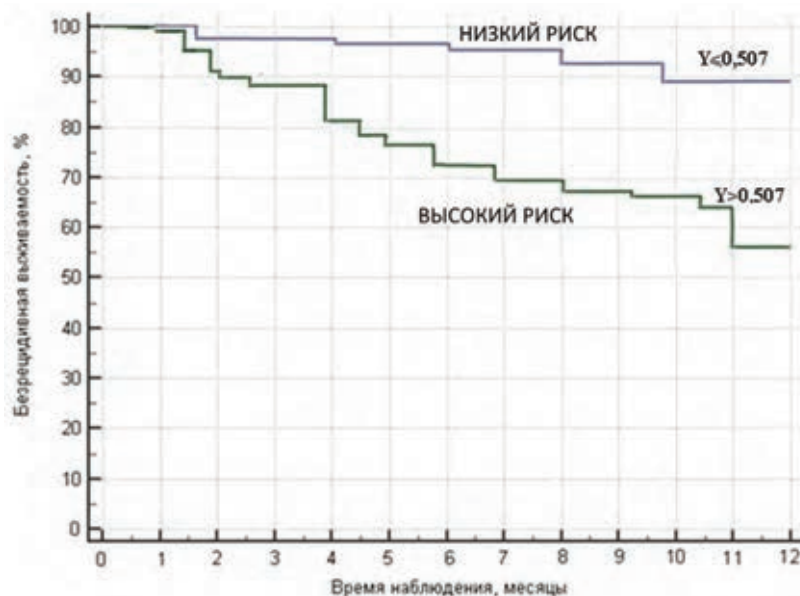


Рисунок 1 — График Каплана – Майера однолетней безрецидивной выживаемости пациентов с ранними стадиями НМКРЛ в зависимости от значений результата регрессионного уравнения Y

Результат уравнения $Y < 0,507$ был у 35 пациентов с НМКРЛ. Из них у 30 прогрессирующего заболевания в течение первого года после проведенного лечения не наблюдалось, т. е. прогностическая ценность отрицательного результата составила 85,7 % (таблица 2). Среди пациентов с результатом $Y > 0,507$ (30 человек) прогрессирующее в течение первого года после проведенного лечения было у 26 человек, т. е. прогностическая ценность положительного результата составила 86,7 %.

На основании результатов расчета регрессионного уравнения, 30 пациентов из 34 (88,2 %) правильно отнесены к группе низкого риска возникновения прогрессирующего. В 26 из 31 случая пациенты экзаменационной группы были правильно отнесены к высокому риску прогрессирующего опухолевого процесса. Тем самым диагностическая чувствительность прогнозирования риска опухолевой прогрессии в экзаменационной группе составила 83,9 %, а диагностическая специфичность — 88,2 %. Общий процент правильно классифицированных случаев на основании результатов уравнения логистической регрессии составил 86,2 %, т. е. для 56 пациентов из группы численностью 65 человек был правильно составлен прогноз.

Таблица 2 — Классификационная таблица проверки логистической регрессионной модели Y_1 на экзаменационной выборке пациентов с НМКРЛ

Группа		Предсказано		ДЧ	ДС	ПЦПР	ПЦОР	ДЭ
		Низкий риск	Высокий риск					
Реально	Низкий риск ($n = 34$)	30	4	83,9	88,2	88,9	85,7	86,2
	Высокий риск ($n = 31$)	5	26					

Заключение. Суммируя результаты проведенного исследования, можно прийти к заключению о том, что риск прогрессирующего НМКРЛ можно предсказывать у пациентов на ранних стадиях заболевания, используя результаты измерения рутинных показателей крови и биомаркеров белковой природы. Экзаменационная выборка позволила установить совпадение реальных результатов с предсказанными на основе пограничного значения $Y = 0,507$ регрессионного уравнения с диагностической эффективностью 86,2 %. То есть, логистическая модель устойчиво работает и соответствует сво-

ими результатами длительности безрецидивной выживаемости пациентов после проведенного лечения. Это обосновывает целесообразность их использования у пациентов при выборе тактики проводимого лечения. В последующих исследованиях целесообразна дальнейшая верификация созданной математической модели на этапах лечения пациентов, чтобы не только прогнозировать развитие опухоли, заболевания в целом, но и оценивать эффективность проводимой терапии.

Литература

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Non-Small Cell Lung Cancer Clinical practice guidelines. Version 4. 2017. — Mode of access: http://www.nccn.org/physician_gls/pdf/nscl.pdf. — Date of access: 17.06.2021.
2. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer / M. Katsunari [et al.] // *Eur. J. Cardiothoracic Surg.* — 2007. — Vol. 3, № 3. — P. 435–439.
3. Current and Prospective Protein Biomarkers of Lung Cancer / T. N. Zamay [et al.] // *Cancers (Basel)*. — 2017. — Vol. 9, № 11. — P. 155.
4. The epidemiology of lung cancer / P. M. de Groot [et al.] // *Trans. Lung. Cancer. Res.* — 2018. — Vol. 7, № 3. — P. 220–233.
5. Greten, F. R. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences / F. R. Greten, S. I. Grivennikov // *Immunity*. — 2019. — Vol. 51, № 1. — P. 27–41.
6. Обоснование комплексного определения уровня CYFRA 21-1 и рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44V6 в крови пациентов с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого для прогнозирования риска опухолевой прогрессии / А. Д. Таганович [и др.] // *Изв. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. Мед. наук.* — 2021 (в печати).
7. Прогнозирование риска опухолевой прогрессии в дотерапевтическом периоде на ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого путем анализа концентрации клеток и белков крови / А. Д. Таганович [и др.] // *Здравоохранение.* — 2021 (в печати).

Predicting preoperative cancer progression in early-stage non-small cell lung cancer

*Taganovich A. D.¹, Kauhanka N. N.¹, Prokhorova V. I.², Gotko O. V.²,
Derzhavets L. A.², Murashko D. I.¹*

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

² State Institution «N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology», Minsk, Republic of Belarus

Objective: to confirm the possibility of using the analysis of the cellular composition and blood proteins of patients with early stages of non-small cell lung cancer (NSCLC) to determine the risk of tumor progression at the preoperative stage.

The material for the study was the blood and serum of patients with initially diagnosed NSCLC. The study of laboratory blood parameters was carried out in 65 patients (47 men and 18 women), who were first diagnosed with stage I or II NSCLC. The average age of the patients was 57 ± 21.3 years. Stage I was diagnosed in 38 (26 men and 12 women). According to the results of histological examination, a highly differentiated tumor (G1) was in 13, an average degree of differentiation (G2) — 11 and a poorly differentiated (G3) — in 13 cases. Stage II was diagnosed in 27 patients (21 men and 6 women). Of these, according to the tumor grade, G1 was in 9, G2 — in 10, and G3 — in 8 cases.

A regression equation was created that included the concentration of CYFRA 21-1, albumin, C-reactive protein in the blood serum and receptors CXCR1 in granulocytes, CXCR2 in lymphocytes, CD44v6 in monocytes, the ratio of lymphocytes / monocytes in the blood of patients with NSCLC. Based on the graphical statistics of Kaplan—Meier, it is shown that the calculated values of the equation correspond to the duration of the relapse-free period according to the observation of patients in the first year after the treatment. The



diagnostic sensitivity of predicting the risk of tumor progression in the examination group was 83.9 %, the diagnostic specificity was 88.2 %, and the diagnostic efficiency was 86.2 %.

The developed method makes it possible to objectify the prediction of the risk of tumor progression in patients with early stages of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, prognosis, progression, blood cells, albumin, CYFRA 21-1, CXCR1, CXCR2, CD44v6, C-reactive protein.

Поступила 22.07.2021

УДК 616.728.3-007.248-035-08:615.382:615.032.758

Разработка и апробация методики получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, для внутрисуставного применения у пациентов с артропатиями коленного сустава

Полюян О. С.¹, Костюк С. А.¹, Бенько А. Н.¹, Герасименко М. А.²

*¹Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Получение и клиническое применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, является перспективным направлением современной травматологии с использованием клеточных технологий, применение которых позволит проводить патогенетически обоснованную терапию, направленную на стимуляцию регенераторных и репаративных процессов в полости сустава. В настоящей статье авторами проведен анализ данных содержания тромбоцитов в зависимости от выбранных скорости и времени центрифугирования первичных образцов периферической крови.

Ключевые слова: аутоплазма, тромбоциты, периферическая кровь, центрифугирование.

Введение. Достижения современной науки направлены на улучшение качества оказания медицинской помощи путем минимизации оперативных вмешательств. В случае травматологии данный подход является наиболее оптимальным и рациональным: разрабатываются и активно внедряются технологии, позволяющие использовать собственные резервы макроорганизма. Одним из таких направлений является использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, применяемое для регенерации поврежденных тканей суставов, и обладающее относительной безопасностью, простотой выполнения и высокой результативностью.

В настоящий момент использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, является одним из успешных направлений тканевой инженерии и клеточной терапии в медицине [1]. В эволюции терминологии встречается множество различных вариантов названий обогащенной тромбоцитами аутоплазмы как конечного продукта. В клинической практике считается, что стимулирующий эффект обогащенной тромбоцитами аутоплазмы возможен при концентрации тромбоцитов в ней не менее 1 000 000/мкл [2].

Обогащенная тромбоцитами плазма получается из собственной крови пациента, подвергнутой центрифугированию. Поскольку разные элементы крови имеют разный размер и вес, после обработки на центрифуге в пробирке создается несколько слоев, позволяющих легко удалить все ненужное, оставив необходимые для терапии тромбоциты. В норме содержание тромбоцитов в плазме крови составляет $(180-320) \cdot 10^9/\text{л}$. После обогащения их становится $(1000-2500) \cdot 10^9/\text{л}$ [2].

При повреждении тканей тромбоциты играют огромную роль в заживлении и регенерации тканей благодаря высвобождению факторов роста. Факторы роста — это естественные полипептиды,

которые обладают широким спектром биологического локального воздействия на многие клетки, посредством влияния на основные звенья регенераторного процесса: хемотаксис, клеточную пролиферацию, миграцию клеток, дифференцировку, реструктуризацию и ангиогенез [3].

Обогащенная тромбоцитами плазма — простой, дешевый и минимально инвазивный способ получить естественную концентрацию аутологичных факторов роста. В настоящее время данный препарат широко применяется в различных областях медицины для регенерации тканей с низким заживляющим потенциалом [4, 5].

Тромбоциты играют ключевую роль как промежуточное звено в процессе заживления ткани за счет способности выделять из своих α -гранул факторы роста:

- инсулиноподобный фактор роста — основная функция — клеточный рост, дифференцировка и миграция клеток;
- тромбоцитарный фактор роста — основная функция — участие в процессах регенерации и выживания клеток;
- трансформирующий фактор роста — основная функция — уменьшение воспалительных явлений, стимуляция синтеза коллагена, подавление апоптоза;
- фактор роста эндотелия сосудов — основная функция — влияние на проницаемость стенок сосудов, улучшение кровоснабжения тканей;
- эпидермальный фактор роста — основная функция — запуск процессов обновления, деление клеток;
- фактор роста фибробластов — основная функция — стимуляция роста кровеносных сосудов, увеличение количества фибробластов [6].

Также аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, содержит белки, фибриноген, питательные вещества (глюкоза, липиды), гормоны, витамины, ферменты, промежуточные и конечные продукты обмена веществ, неорганические ионы, которые также участвуют в каскаде процесса регенерации тканей.

Особенность строения хрящевой ткани заключается в ее низкой способности к самовосстановлению за счет отсутствия в ней сосудов: все необходимые питательные вещества поступают из синовиальной жидкости. Ввиду этого, для эффективного восстановления хрящевой ткани лекарственные средства необходимо вводить непосредственно в суставную полость [5].

Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, имеет ряд преимуществ:

- полная биосовместимость;
- отсутствие необходимости ежедневного длительного применения;
- отсутствие риска передачи инфекции с препаратом крови;
- минимальный риск возникновения местного инфекционного процесса;
- короткий период реабилитации;
- пролонгированное действие;
- невысокая стоимость курса лечения [4, 5].

Предполагаемый эффект от внутрисуставного введения аутоплазмы:

- усиление синтеза коллагена, который делает ткани упругими и эластичными, что особенно важно для мышц и связок;
- локальное увеличение содержания фибробластов с последующим формированием новой прочной ткани;
- улучшение микроциркуляции за счет роста новых сосудов [4, 5, 6].

Показаниями для использования аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами:

- поражение хрящевой ткани сустава (артрозы, артриты, остеохондриты, хондромалиция);
- поражение связок, сухожилий и мышц (тендиниты, миозиты);
- поражение позвоночника (остеохондроз, повреждение межпозвоночного диска);
- неполные разрывы связок, сухожилий, капсулы суставов;
- воспалительные процессы;
- применение во время и после операций на суставах для ускорения заживления [4, 5].

Противопоказания для использования аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами:

- беременность;
- острые инфекционные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- заболевания кроветворной системы;
- онкологические заболевания;



- аутоиммунные заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани и др. [5].

Существуют различные протоколы получения аутоплазмы путем центрифугирования цельной крови, после или без добавления антикоагулянта с получением различных конечных продуктов [2]. При этом многие параметры получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, такие как количество оборотов и длительность центрифугирования, чаще всего выбираются эмпирически, что делает невозможным объективность оценки эффективности и воспроизводимости данной методики.

Цель работы — разработка методики получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, для внутрисуставного применения у пациентов с артропатиями коленного сустава

Материалы и методы. В данное исследование было включено 45 пациентов с артропатией коленного сустава, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Минская областная клиническая больница». Возраст пациентов на момент обследования составил $Me (Q25; Q75) 43 (Q35; Q58)$ лет; распределение по полу: мужчины $53,33 \pm 6,37 \%$ ($n = 24$), женщины $46,67 \pm 6,07 \%$ ($n = 21$). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

В качестве биологического материала использовали периферическую кровь, взятую из локтевой вены.

Основным критерием включения в исследование являлись нормальные значения показателей общего анализа крови (для исключения влияния примесей, способствующих росту микроорганизмов и воспаления, а также выбросу цитокинов воспаления при их повышенном исходном содержании в крови): содержание эритроцитов для мужчин составляло $(4,2-5,6) \cdot 10^{12}/л$, для женщин — $(3,9-5,3) \cdot 10^{12}/л$, тромбоцитов — $(150-400) \cdot 10^9/л$, лейкоцитов — $(4,5-11) \cdot 10^9/л$, в том числе содержание нейтрофилов находилось в пределах $48-78 \%$ ($(1,78-5,38) \cdot 10^9/л$).

Взятие периферической крови, а также все последующие этапы получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, проводились в соответствии с требованиями правил асептики и антисептики.

Взятие периферической крови осуществлялось с использованием одноразовых индивидуальных стерильных вакуумных систем, состоящих из автоматического одноразового иглодержателя, двусторонней автоматической иглы для внутривенной инъекции и стерильной вакуумной пробирки с гепарином натрия. Место венепункции обрабатывали антисептическим раствором этанола (70 %). Вакуумную систему «держатель—игла» вводили в вену, избегая глубокого погружения иглы. Вставляли пробирку с гепарином натрия в держатель до упора до полной компенсации вакуума в пробирке. После извлечения пробирки из держателя ее аккуратно перемешивали 8–10 раз для смешивания пробы с наполнителем. Затем вынимали систему «держатель—игла» из вены, место венепункции закрывали стерильной салфеткой с антисептиком и наклеивали бактерицидный пластырь.

Этап первого центрифугирования осуществлялся в стерильных пробирках, которые использовались непосредственно при взятии периферической крови. После чего с использованием одноразовых стерильных шприцев верхний слой переносили в стерильные вакуумные пробирки объемом 4 мл для этапа второго центрифугирования. Полученную таким образом аутоплазму, обогащенную тромбоцитами, забирали одноразовым стерильным шприцем и использовали для внутрисуставного введения. Таким образом, все этапы получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, проводились с обеспечением стерильности конечного продукта перед внутрисуставным введением пациенту.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS версия 16 (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение и представлены в виде значений медиан (Me) с указанием 25 % и 75 % перцентилей: $Me (Q25; Q75)$. Для относительных показателей определяли 95% доверительный интервал (ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна – Уитни (U -тест). Критическим принят уровень значимости $p < 0,05$ [7].

Результаты и их обсуждение. Для определения исходных показателей клеточного состава крови был проведен общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы 75 образцов биологического материала с использованием гематологического анализатора Micros-60 (Horiba, Япония).

На первом этапе нами были проведены сравнительные исследования содержания тромбоцитов в зависимости от группы исследования.

В группе пациентов с гонартрозом содержание тромбоцитов составило $Me (Q25; Q75)$ составило $202 (152-333) \cdot 10^9/л$, в контрольной группе — $232 (154-335) \cdot 10^9/л$. Статистически значимых достоверных различий в содержании тромбоцитов в периферической крови пациентов с гонартрозом по

сравнению с контрольной группой выявлено не было — критерий Манна — Уитни $U = 621,00$; $Z = -0,584$; $p = 0,559$ (рисунок 1).

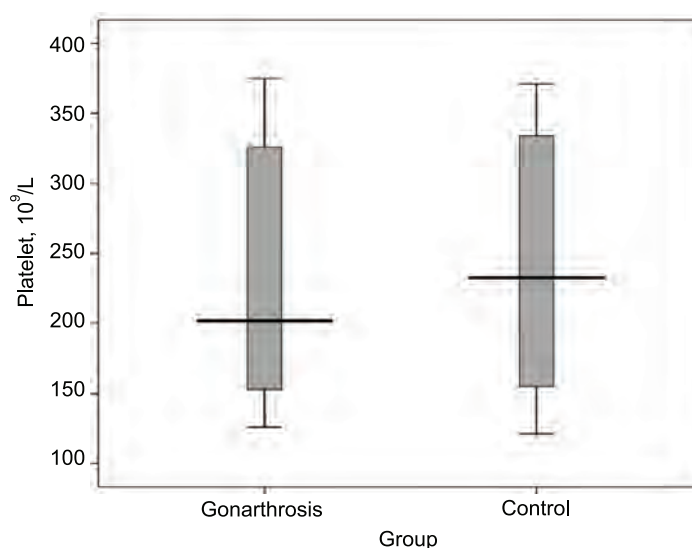


Рисунок 1 — Общее содержание тромбоцитов в периферической крови пациентов с гонартрозом и контрольной группы

На основании полученных данных по содержанию тромбоцитов в крови пациентов с гонартрозом и контрольной группы дальнейшие исследования по оптимизации технологических условий получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, проводились без учета принадлежности к группе.

На следующем этапе нами были протестированы различные режимы центрифугирования образцов периферической крови: количество оборотов (g) и время центрифугирования (мин). Для первого центрифугирования, при котором происходит разделение крови на три фракции: плазма, лейкоцитарная и эритроцитарная массы, были протестированы режимы 400g и 500g в течение 2–5 мин с обязательной оценкой количества тромбоцитов.

По окончании первого центрифугирования верхний слой переносили в стерильные вакуумные пробирки объемом 4,0 мл.

Для второго этапа центрифугирования проводили тестирование 1500g, 2000g и 2500g в течение 2–5 мин. После второго центрифугирования удаляли верхний слой плазмы, нижний слой плазмы использовали для оценки количества тромбоцитов.

Для получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, нами были протестированы 24 режимов центрифугирования (таблица 1).

Таблица 1 — Режимы центрифугирования образцов периферической крови для получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами

Режим	Первое центрифугирование	Второе центрифугирование
1	400g 2 мин	2500g
2	400g 3 мин	2500g 4 мин
3	400g 4 мин	2500g 3 мин
4	400g 5 мин	2500g 2 мин
5	400g 2 мин	2000g 5 мин
6	400g 3 мин	2000g 4 мин
7	400g 4 мин	2000g 3 мин
8	400g 5 мин	2000g 2 мин
9	400g 2 мин	1500g 5 мин
10	400g 3 мин	1500g 4 мин

Окончание табл. 1

Режим	Первое центрифугирование	Второе центрифугирование
11	400g 4 мин	1500g 3 мин
12	400g 5 мин	1500g 2 мин
13	500g 2 мин	1500g 5 мин
14	500g 3 мин	1500g 4 мин
15	500g 4 мин	1500g 3 мин
16	500g 5 мин	1500g 2 мин
17	500g 2 мин	2000g 5 мин
18	500g 3 мин	2000g 4 мин
19	500g 4 мин	2000g 3 мин
20	500g 5 мин	2000g 2 мин
21	500g 2 мин	2500g 5 мин
22	500g 3 мин	2500g 4 мин
23	500g 4 мин	2500g 3 мин
24	500g 5 мин	2500g 2 мин

При оценке количества тромбоцитов после первого центрифугирования со скоростью 400 g количество тромбоцитов составило $605 (510-675) \cdot 10^9/\text{л}$, в частности при центрифугировании в течение 2 мин количество тромбоцитов составило $651 (549/715) \cdot 10^9/\text{л}$, 3 мин — $643 (527-726) \cdot 10^9/\text{л}$, 4 мин — $542 (458-641) \cdot 10^9/\text{л}$, 5 мин — $505 (421-618) \cdot 10^9/\text{л}$ (рисунок 2).

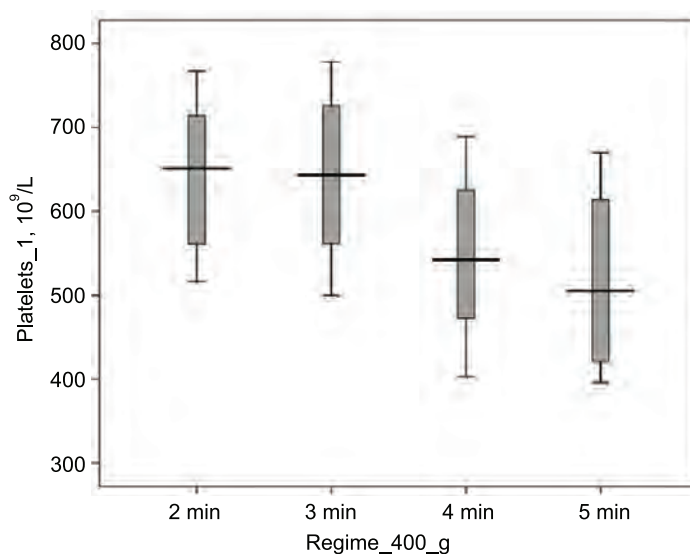


Рисунок 2 — Содержание тромбоцитов периферической крови после первого центрифугирования со скоростью 400 g

Использование статистического критерия Манна – Уитни показало наличие статистически значимых достоверных различий в содержании тромбоцитов в зависимости от времени центрифугирования в группах 1–3 ($U = 85,00$; $Z = -2,789$; $p = 0,005$), 1–4 ($U = 42,00$; $Z = -3,920$; $p < 0,001$), 2–3 ($U = 88,50$; $Z = -2,687$; $p < 0,001$) и 2–4 ($U = 51,00$; $Z = -6,647$; $p < 0,001$), тогда для групп 1–2 ($U = 176,50$; $Z = -0,117$; $p = 0,907$) и 3–4 ($U = 11,00$; $Z = -1,611$; $p = 0,111$) таких различий выявлено не было.

На следующем этапе нами был протестирован режим первого центрифугирования со скоростью 500g. Общее количество тромбоцитов составило $579 (529-653) \cdot 10^9/\text{л}$, в частности при центрифугировании в течение 2 мин количество тромбоцитов составило $629 (567-682) \cdot 10^9/\text{л}$, 3 мин — $637 (559-710) \cdot 10^9/\text{л}$, 4 мин — $558 (467-633) \cdot 10^9/\text{л}$, 5 мин — $528 (435-662) \cdot 10^9/\text{л}$ (рисунок 3).



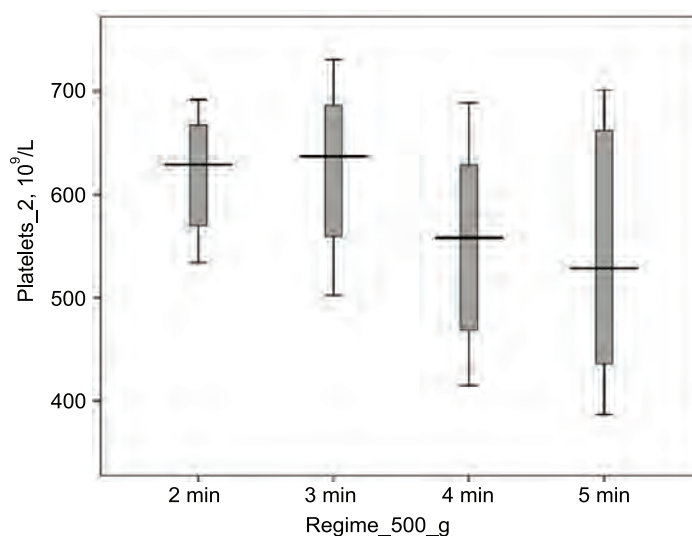


Рисунок 3 — Содержание тромбоцитов периферической крови после первого центрифугирования со скоростью 500g

Использование статистического критерия Манна – Уитни показало отсутствие статистически значимых достоверных различий в содержании тромбоцитов в зависимости от времени центрифугирования в группах 1–2 ($U = 174,00$; $Z = -0,190$; $p = 0,863$), 1–3 ($U = 107,00$; $Z = -2,146$; $p = 0,032$), 2–3 ($U = 102,00$; $Z = -2,292$; $p = 0,022$) и 3–4 ($U = 153,00$; $Z = -0,547$; $p = 0,599$), тогда для групп 1–4 ($U = 84,00$; $Z = -2,644$; $p = 0,007$) и 2–4 ($U = 82,00$; $Z = -2,705$; $p = 0,006$) такие различия были выявлены.

На следующем этапе нами были проведены сравнительные исследования по определению количества тромбоцитов периферической крови с использованием описанных выше режимов.

Вначале были протестировали режимы с первым центрифугированием 400g. В ходе проведенных исследований установлено, что содержание тромбоцитов в периферической крови составило $1490 (1409–1583) \cdot 10^9/\text{л}$ при использовании при втором центрифугировании режимов 2500g, $1154 (1077–1297) \cdot 10^9/\text{л}$ при использовании при втором центрифугировании режимов 2000g и $996 (879–1108) \cdot 10^9/\text{л}$ при использовании при втором центрифугировании режимов 1500g (рисунок 4).

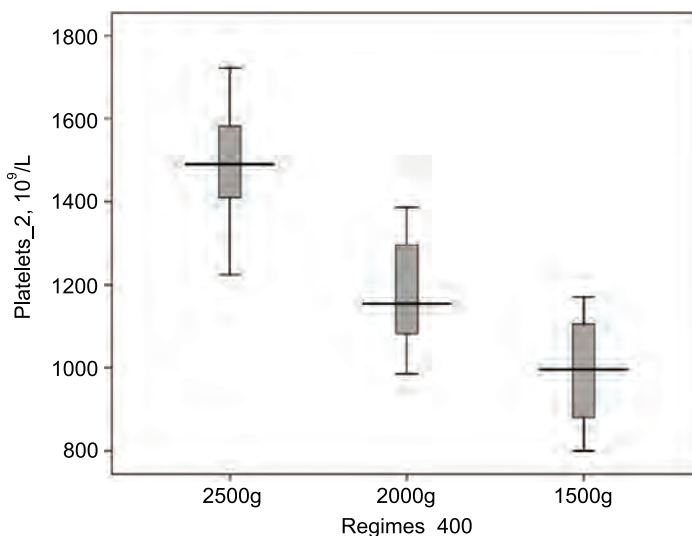


Рисунок 4 — Содержание тромбоцитов периферической крови при использовании режимов первого центрифугирования 400g и второго центрифугирования 2500g, 2000g, 1500g

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни показало наличие достоверных статистических различий по исследуемому параметру во всех группах в зависимости от режима вто-

рого центрифугирования: для групп 2500g–2000g — $U = 146,00$; $Z = -8,682$; $p < 0,001$; для групп 2000g–1500g — $U = 440,00$; $Z = -9,448$; $p < 0,001$; для групп 2500g–1500g — $U = 563,00$; $Z = -6,493$; $p < 0,001$.

Затем нами было проанализировано содержание тромбоцитов периферической крови отдельно для каждого из 12 режимов центрифугирования (рисунок 5).

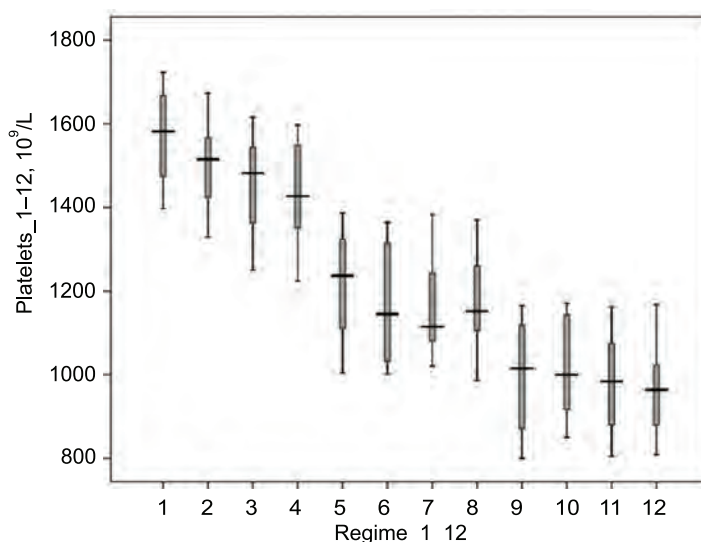


Рисунок 5 — Содержание тромбоцитов периферической крови при использовании режимов центрифугирования 1–12

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни для определения статистической достоверности полученных результатов содержания тромбоцитов периферической крови (таблица 2) проводилось последовательно с учетом скорости второго центрифугирования.

Таблица 2 — Значения параметра «количество тромбоцитов» периферической крови при использовании различных режимов центрифугирования

Режим	Первое центрифугирование	Второе центрифугирование	Количество тромбоцитов Me (Q25; Q75), $\times 10^9/L$
1	400g 2 мин	2500g 5 мин	1582 (1429; 1678)
2	400g 3 мин	2500g 4 мин	1515 (1409; 1611)
3	400g 4 мин	2500g 3 мин	1482 (1347; 1583)
4	400g 5 мин	2500g 2 мин	1427 (1292; 1576)
5	400g 2 мин	2000g 5 мин	1237 (1106; 1337)
6	400g 3 мин	2000g 4 мин	1145 (1025; 1318)
7	400g 4 мин	2000g 3 мин	1115 (1070; 1246)
8	400g 5 мин	2000g 2 мин	1152 (1092; 1281)
9	400g 2 мин	1500g 5 мин	1015 (856; 1136)
10	400g 3 мин	1500g 4 мин	1000 (885; 1147)
11	400g 4 мин	1500g 3 мин	984 (811; 1078)
12	400g 5 мин	1500g 2 мин	964 (847; 1043)

Для режимов центрифугирования 1–4 статистически достоверных различий выявлено не было: для режимов 1–2 — $U = 70,00$; $Z = -1,764$; $p = 0,081$; 1–3 — $U = 55,00$; $Z = -2,388$; $p = 0,066$; 1–4 — $U = 48,00$; $Z = -2,678$; $p = 0,07$; 2–3 — $U = 83,50$; $Z = -1,204$; $p = 0,233$; 2–4 — $U = 84,00$; $Z = -1,183$; $p = 0,250$; 3–4 — $U = 105,50$; $Z = -0,291$; $p = 0,775$. Для режимов центрифугирования 5–8 статистически достоверных различий выявлено не было: для режимов 5–6 — $U = 92,55$; $Z = -0,830$; $p = 0,407$; 5–7 — $U = 88,00$; $Z = -1,016$; $p = 0,310$; 5–8 — $U = 91,00$; $Z = -0,892$; $p = 0,372$; 6–7 — $U = 112,00$; $Z = -0,021$; $p = 0,983$; 6–8 — $U = 106,00$; $Z = -0,270$; $p = 0,787$; 7–8 — $U = 104,00$; $Z = -0,353$; $p = 0,724$. Для режимов центрифугирования 9–12 статистически достоверных различий выявлено не было: для

режимов 9–10 — $U = 99,50$; $Z = -0,539$; $p = 0,595$; 9–11 — $U = 95,50$; $Z = -0,705$; $p = 0,486$; 9–12 — $U = 96,00$; $Z = -0,684$; $p = 0,512$; 10–11 — $U = 83,50$; $Z = -1,203$; $p = 0,233$; 10–12 — $U = 78,50$; $Z = -1,410$; $p = 0,161$; 11–12 — $U = 105,00$; $Z = -0,311$; $p = 0,775$.

Затем нами были проанализированы данные по содержанию тромбоцитов периферической крови при использовании режимов центрифугирования с первым центрифугированием 500g. Установлено, что содержание тромбоцитов в периферической крови составило 2028 (1801–2283) · 10⁹/л, 1720 (1599–1896) · 10⁹/л и 1614 (1458–1768) · 10⁹/л при использовании при втором центрифугировании режимов 1500g, 2000g и 2500g соответственно (рисунок 6).

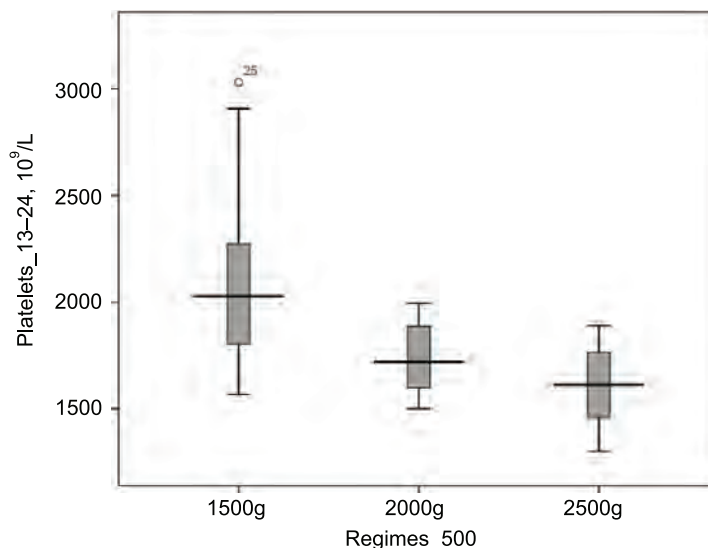


Рисунок 6 — Содержание тромбоцитов периферической крови при использовании режимов первого центрифугирования 500g и второго центрифугирования 1500g, 2000g, 2500g

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни показало наличие достоверных статистических различий по исследуемому параметру во всех группах в зависимости от режима второго центрифугирования: для групп 1500g–2000g — $U = 728,00$; $Z = -5,627$; $p < 0,001$; для групп 1500g–2500g — $U = 437,00$; $Z = -7,154$; $p < 0,001$; для групп 2000g–2500g — $U = 1126,50$; $Z = -3,535$; $p < 0,001$.

Затем нами было проанализировано содержание тромбоцитов периферической крови режимов центрифугирования 13–24 (рисунок 7).

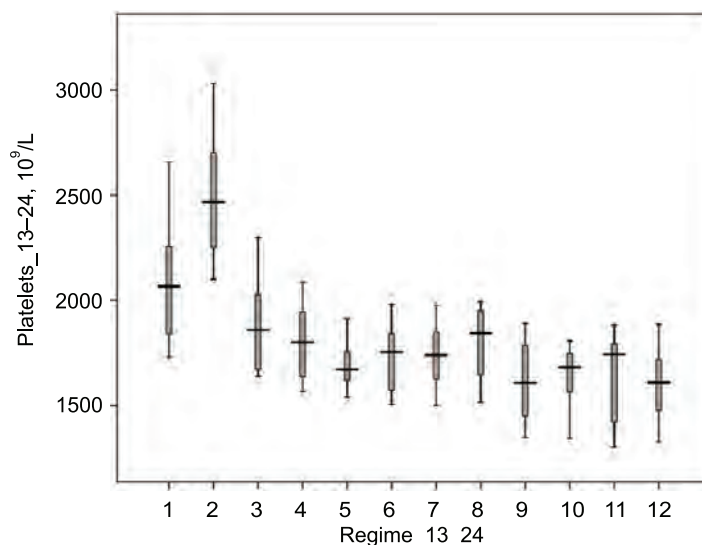


Рисунок 7 — Содержание тромбоцитов периферической крови при использовании режимов центрифугирования 13–24

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни для определения статистической достоверности полученных результатов содержания тромбоцитов периферической крови (таблица 3) проводилось последовательно с учетом скорости второго центрифугирования.

Таблица 3 — Значения параметра «количество тромбоцитов» периферической крови при использовании различных режимов центрифугирования

Режим	Первое центрифугирование	Второе центрифугирование	Количество тромбоцитов Ме (Q25; Q75), $\times 10^9/\text{л}$
13	500g 2 мин	1500g 5 мин	2067 (1820; 2255)
14	500g 3 мин	1500g 4 мин	2467 (2210; 2729)
15	500g 4 мин	1500g 3 мин	1859 (1647; 2038)
16	500g 5 мин	1500g 2 мин	1801 (1622; 1995)
17	500g 2 мин	2000g 5 мин	1671 (1611; 1722)
18	500g 3 мин	2000g 4 мин	1755 (1570; 1856)
19	500g 4 мин	2000g 3 мин	1740 (1604; 1861)
20	500g 5 мин	2000g 2 мин	1844 (1614; 1955)
21	500g 2 мин	2500g 5 мин	1608 (1432; 1833)
22	500g 3 мин	2500g 4 мин	1682 (1552; 1749)
23	500g 4 мин	2500g 3 мин	1743 (1387; 1795)
24	500g 5 мин	2500g 2 мин	1610 (1456; 1737)

Для режимов центрифугирования 13–16 статистически достоверных различий не было выявлено: для режимов 13–15 ($U = 65,00$; $Z = -1,972$; $p = 0,051$) и 15–16 ($U = 83,00$; $Z = -1,224$; $p = 0,233$), тогда как для режимов 13–14 ($U = 42,00$; $Z = -2,925$; $p = 0,003$), 13–16 ($U = 43,50$; $Z = -2,863$; $p = 0,003$), 14–15 ($U = 12,00$; $Z = -4,171$; $p < 0,001$), 14–16 ($U = 5,50$; $Z = -4,666$; $p < 0,001$) статистические различия были достоверными. Для режимов центрифугирования 17–20 статистически достоверных различий выявлено не было: для режимов 17–18 — $U = 112,50$; $Z = -0,000$; $p = 1,000$; 17–19 — $U = 95,50$ $Z = -0,705$ $p = 0,481$; 21–24 — $U = 76,00$; $Z = -1,514$; $p = 0,130$; 18–19 — $U = 102,00$; $Z = -0,436$; $p = 0,663$; 18–20 — $U = 78,50$; $Z = -1,410$; $p = 0,158$; 19–20 — $U = 89,00$; $Z = -0,975$; $p = 0,330$. Для режимов центрифугирования 21–24 статистически достоверных различий также выявлено не было: для режимов 21–22 — $U = 109,00$; $Z = -0,145$; $p = 0,902$; 17–19 — $U = 112,00$; $Z = -0,021$; $p = 0,983$; 17–20 — $U = 104,00$; $Z = -0,353$; $p = 0,724$; 18–19 — $U = 108,00$; $Z = -0,187$; $p = 0,852$; 18–20 — $U = 95,00$; $Z = -0,726$; $p = 0,468$; 19–20 — $U = 101,00$; $Z = -0,477$; $p = 0,633$.

Заключение. На основании тестирования 24 различных режимов центрифугирования (первичное центрифугирование 400g и 500g, второе центрифугирование — 1500g, 2000g, 2500g, время центрифугирования 2–5 мин) установлено, что наиболее оптимальным режимом получения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, для внутрисуставного применения у пациентов с артропатиями коленного сустава, заключающимся в двух последовательных режимах центрифугирования образцов периферической крови — 500g 4 мин + 1500g 3 мин — позволяющий получить препарат, конечное содержание тромбоцитов при использовании которого составляет 1859 (1647–2038) $\cdot 10^9/\text{л}$. В связи с тем, что содержание тромбоцитов более 2000 $\cdot 10^9/\text{л}$ является избыточным и может вызвать ингибирующий эффект процесса регенерации тканей или пролиферации клеток, для внутрисуставного введения не рекомендуется использовать аутоплазму с содержанием в ней тромбоцитов выше указанного значения.

Литература

1. Pietrzak, W. S. Platelet rich plasma: biology and new technology / W. S. Pietrzak, B. L. Eppley // J. of Craniofacial Surgery. — 2005. — Vol. 16 (6). — P. 1043–1054. DOI:10.1097/01.scs.0000186454.07097.bf.
2. Ehrenfest, D. M. D. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D. M. D. Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // Trends in Biotechnology. — 2009. — Vol. 27 (3). — P. 158–167. DOI:10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
3. Stiles, C. D. The molecular biology of platelet-derived growth factor / C. D. Stiles // Cell. — 1983. — Vol. 33 (3). — P. 653–655. DOI:10.1016/0092-8674(83)90008-9.
4. Alsousou, J. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration / J. Alsousou, A. Ali, K. Willett, P. Harrison // Platelets. — 2013. — Vol. 24 (3). — P. 173–182. DOI:10.3109/09537104.2012.684730.



5. Liddle, A. Platelet-rich plasma in the treatment of patellar tendinopathy: A Systematic Review / A. Liddle, E. C. Rodríguez-Merchán // *The American J. of Sports Medicine*. — 2014. — Vol. 43 (10). — P. 2583–2590. DOI:10.1177/0363546514560726.

6. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups / J. W. Lee [et al.] // *Archives of Plastic Surgery*. — 2013. — Vol. 40 (5). — P. 530–535. DOI:10.5999/aps.2013.40.5.530

7. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. — СПб.: Питер, 2008. — 416 с.

Development and approbation of autoplasm plate-enriched obtaining method for intra-article application in patients with knee joint arthropathies

Poluyan O. S.¹, Kostiuk S. A.¹, Benko A. N.¹, Gerasimenko M. A.²

¹State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics», Minsk, Republic of Belarus

The production and clinical use of autoplasm enriched with platelet growth factors is a promising area of current traumatology with the help of cellular technologies, the use of which will allow to carry out the pathogenetically substantiated therapy by stimulating regenerative and reparative processes in the joint cavity. In this article, the authors analyzed the platelet count data depending on the selected speed and time of centrifugation of primary peripheral blood samples.

Keywords: autoplasm, platelets, peripheral blood, centrifugation.

Поступила 01.07.2021

УДК 577.3' 32/. '36; 616.155

Редокс-статус клеток пациентов при хроническом лимфоцитарном лейкозе как прогностический показатель оценки степени их повреждений после воздействия лекарственных средств

Тамашевский А. В.¹, Гармаза Ю. М.¹, Пасюков В. В.¹, Слобожанина Е. И.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Проведена оценка редокс-состояния лимфоцитов пациентов с хроническим В-лимфоцитарным лейкозом (В-ХЛЛ) до и после воздействия на них лекарственных средств (флударабела, винкристина, дексаметазона и иматиниба) в терапевтических концентрациях, а также определена их чувствительность к данным противоопухолевым химиопрепаратам. Полученные результаты свидетельствуют о снижении чувствительности клеток пациентов с



В-ХЛЛ после полного курса химиотерапии к флударабелу, винкристину, дексаметазону и иматинибу, по сравнению с клетками пациентов, не прошедших химиотерапию. Выявлено изменение редокс-статуса в клетках пациентов с В-ХЛЛ, не прошедших химиотерапию, после воздействия исследуемых лекарственных средств, по сравнению с группой пациентов после химиотерапии. Обнаружены высокая гетерогенность популяций клеток пациентов с В-ХЛЛ и значительная вариабельность в индивидуальной чувствительности к концентрациям противоопухолевых лекарственных средств, близким к терапевтическим, что свидетельствует о необходимости персонализации чувствительности клеток пациентов к химиотерапевтическим воздействиям *ex vivo* при выборе адекватной стратегии лечения конкретного пациента. Для возможности персонализированного учета ответа клеток пациентов с В-ХЛЛ на химиотерапию можно использовать изменение их редокс-состояния в качестве прогностического показателя.

Ключевые слова: хронический В-лимфоцитарный лейкоз, активные формы кислорода, жизнеспособность клеток, лекарственная резистентность, противоопухолевые химиопрепараты.

Введение. Проблема первичной и приобретенной нечувствительности пациентов к проводимой химиотерапии актуальна из-за последствий, которые может повлечь применение неэффективных препаратов — возможное развитие осложнений и полной нечувствительности. Учитывая гетерогенность патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие лейкозов, механизмов резистентности к терапии, даже не говоря о значительных колебаниях индивидуальной чувствительности опухолевых клеток к лекарственным препаратам, трудно выбрать оптимальную схему лечения отдельного пациента, основываясь на эмпирических фактах или статистических данных об эффективности терапии так называемого среднего пациента. Лабораторный компонент персонализации терапии предполагает использование не только исходных структурных особенностей клеток (в частности мутаций) или выживаемости клеток после контакта с противолейкозными препаратами *in vitro*. Очевидно, что расширение спектра предсказательных диагностических технологий может способствовать прогнозированию ответа на терапию в организме с целью выбора адекватной стратегии терапии и ее мониторинга [1].

Известно, что окислительный стресс играет особую роль в реализации токсического эффекта в лейкозных клетках в связи с вариабельностью содержания в них активных форм кислорода (АФК), хотя базальный уровень свободных радикалов в клетках различных форм лейкозов и в клетках различных пациентов при одной и той же форме лейкоза характеризуются значительной гетерогенностью [2]. Это связано с двойственной ролью АФК в физиологии и патологии клетки. Действительно, низкие и промежуточные уровни АФК способны даже защитить клетку от апоптоза путем активации антиоксидантных механизмов [2, 3]. Непреходящий интерес к метаболизму АФК при лейкозах связан с тем, что изменение их содержания в клетках составляет основу одного из успешно развивающихся в последнее время за рубежом подходов к терапии лейкозов, направленных на преодоление лекарственной резистентности [4], так как АФК могут выступать в качестве стрессовых факторов для ДНК.

Несмотря на то что гетерогенность ответа пациентов на терапию полностью не определяется вариантами взаимодействия клеток с лекарственными средствами вне организма, доклинический ответ клеток *in vitro* может исключить назначение неэффективных для конкретного пациента лекарственных средств, что является одним из способов предупреждения развития множественной лекарственной резистентности, а также использования редуцированной цитостатической нагрузки [1, 5].

В связи с этим актуальными являются оценка выживаемости лейкозных клеток различных типов на основе учета в них содержания АФК, что может лечь в основу доклинической лабораторной оценки индивидуальной лекарственной чувствительности клеток пациентов при лейкозах.

Цель работы — определение жизнеспособности клеток пациентов с В-ХЛЛ после воздействия лекарственных средств, применяемых при терапии лейкозов в клинике и оценка их редокс-состояния с целью выявления критерия, подходящего для персонализированного учета ответа клеток на терапию.

Материалы и методы. В работе использована периферическая кровь пациентов с диагнозом хронический В-лимфоцитарный лейкоз (В-ХЛЛ, $n = 25$), предоставленная УЗ «Минская областная клиническая больница». Образцы крови сохранялись в консерванте «гепарин».

Критериями включения в группу пациентов являлось: наличие диагноза хронического В-лимфоцитарного лейкоза, доказанного по иммунофенотипу, наличие показаний к терапии (стадии

В, С, стадия А с прогрессией), отсутствие тяжелой органной недостаточности и некурабельной инфекции. Критериями исключения из группы исследований являлось: наличие лимфомы из малых лимфоцитов, наличие второй опухоли на момент включения в протокол (кроме базалиомы кожи), химиотерапия по поводу второй опухоли, проведенная в течение 12 месяцев до начала терапии по поводу ХЛЛ, наличие острого гепатита и вирусного гепатита В, наличие инфекционного заболевания, которое не может быть устранено на момент включения, наличие ВИЧ-инфекции, клиренс креатинина < 30 мл/мин (противопоказание к назначению флударабела), наличие сердечной недостаточности III–IV класса по NYHA, наличие печеночной недостаточности, невозможность проведения терапии в полном объеме, наличие синдрома Рихтера, анафилактические реакции в анамнезе на моноклональные антитела, мышинные белки и компоненты ритуксимаба.

Периферические мононуклеарные клетки крови (ПМНК) изолировали в градиенте плотности Histopaque-1077. После выделения ПМНК помещали в коммерческую питательную среду RPMI-1640 (Gibco) с добавлением 10%-й эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина («полная» RPMI 1640); инкубировали в 24 луночных планшетах в увлажненной атмосфере с 5%-м содержанием CO_2 при температуре 37°C в течение 2–3 ч или 18–20 ч с лекарственными средствами.

В качестве лекарственных средств использовали химиопрепараты четырех различных классов в концентрациях, близких к терапевтическим: нуклеозидный аналог флударабел (Flu, 5 мкг/мл); винка-алкалоид винкристин (VincR, 0,25 мкг/мл); ингибитор протеинтирозинкиназы иматиниб (Imat, 5 мкг/мл), а также синтетический глюкокортикостероид дексаметазон (Dex, 5 мкг/мл).

Процентное содержание CD5^+ лимфоцитов среди CD19^+ клеток в суммарной популяции ПМНК пациентов с В-ХЛЛ определяли по степени связывания с FITC-конъюгированными моноклональными антителами (МкАТ) CD5 (клон BL1a) и фикоэритрин-конъюгированными МкАТ CD19 (клон J3–119). Неспецифическое связывание контролировали с помощью соответственно IgG2a и IgG1.

Оценка уровня АФК в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ проводилась цитофлуориметрически с использованием флуоресцентного зонда 5-хлорометил-2',7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетата ($\text{CM-H}_2\text{DCFDA}$) по интенсивности флуоресценции конечного продукта 5-хлорометил-2',7'-дихлорофлуоресцеин (CM-DCF) в FITC-Н канале. Итоговые данные на рисунках представлены в виде отношения значений средней интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах после воздействия химиопрепарата ($I_{\text{фл}}$) к средней интенсивности флуоресценции CM-DCF в контрольных лимфоцитах ($I_{\text{фл.к}}$) (без воздействия химиопрепаратов), выраженного в процентах. При определении интенсивности флуоресценции CM-DCF в клетках пациентов с В-ХЛЛ учитывались только жизнеспособные лимфоциты, выделенные в отдельный регион по показателям бокового (SSC-Н) и прямого (FSC-Н) светорассеяния. Клетки, немеченные $\text{CM-H}_2\text{DCFDA}$, из анализа исключались.

Чувствительность ПМНК к лекарственным средствам определяли с помощью 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид (МТТ-теста). МТТ-тест позволяет проводить сравнительную оценку метаболической (дегидрогеназной) активности митохондрий, степень которой коррелирует с жизнеспособностью клеток. Итоговые данные представлены в виде отношения значений средней оптической плотности суспензии после воздействия химиопрепарата на клетки (D) к средней оптической плотности суспензии в контрольных клетках пациентов ($D_{\text{к}}$) (без воздействия химиопрепаратов), выраженного в процентах.

Все цитофлуориметрические измерения проводились на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson) в FITC-Н и PE-Н каналах, а спектрофотометрические — на планшетном спектрофотометре Sunrise Microplate Reader (Tecan).

Результаты экспериментов анализировали методом вариационной статистики с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. Корреляционные зависимости оценивали с применением критерия Спирмена (r_s) в программе Statistica 8.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Известно, что CD5^+ позитивные В клетки (CD19^+) составляют отдельную В-клеточную субпопуляцию. При рождении большинство В-лимфоцитов коэкспрессируют CD5 , а взрослые CD5^+ В-клетки составляют примерно одну пятую часть нормальных клеток периферической крови [6]. Таким образом, этот факт определил подход, при котором пациенты с ХЛЛ считаются в стадии фенотипической ремиссии: процентное содержание $\text{CD19}^+\text{CD5}^+$ клеток в крови не должно превышать 25 % [7]. Для определения процентного содержания CD5^+ лимфоцитов среди CD19^+ клеток в суммарной популяции периферических мононуклеаров пациентов с ХЛЛ было выполнено иммунофенотипирование лимфоцитов всех отобранных пациентов ($n = 25$). Полученные

результаты позволили разделить всех пациентов с ХЛЛ на две группы. В первую группу вошли пациенты, среднее содержание CD19⁺CD5⁺ клеток у которых составило $3,1 \pm 2,5$ ($n = 5$). Эти пациенты прошли полный курс химиотерапии и находились в стадии ремиссии. Вторую группу составили пациенты, среднее содержание CD19⁺CD5⁺ клеток у которых составило $82,1 \pm 16,3$ ($n = 20$). У этих пациентов был диагностирован В-ХЛЛ и их лечение не проводилось. Таким образом, результаты по оценке уровня свободнорадикальных соединений до и после воздействия лекарственных средств, а также данные о чувствительности отобранных пациентов с В-ХЛЛ к воздействию исследуемых химиопрепаратов были разделены на две группы согласно процентному содержанию в них CD19⁺CD5⁺ клеток.

На рисунке 1 представлены результаты по средней чувствительности клеток пациентов с В-ХЛЛ к исследуемым лекарственным средствам (флударабел, винкристин, иматиниб, дексаметазон), полученные с помощью МТТ-теста.

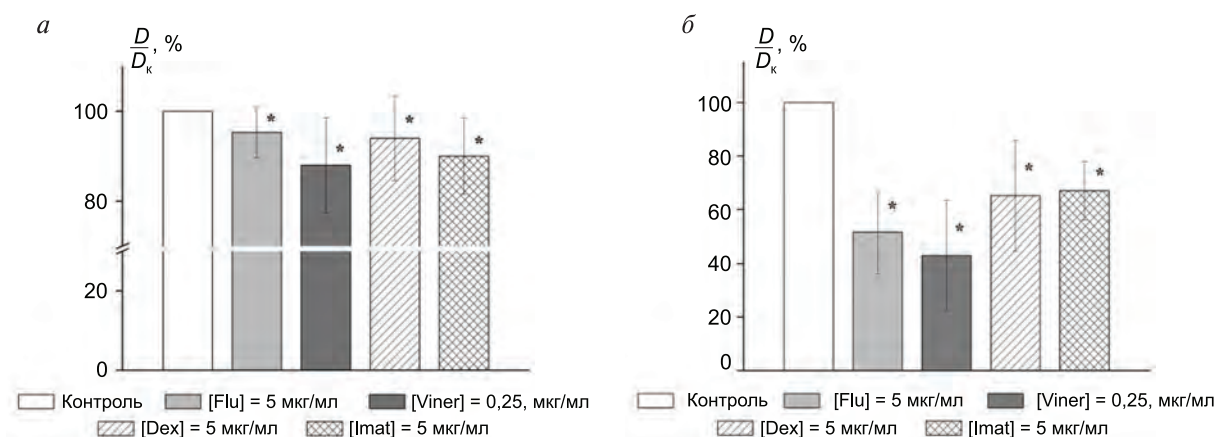


Рисунок 1 — Метаболическая активность клеток пациентов с В-ХЛЛ через 44 ч после воздействия лекарственных средств *in vitro*:

***a* — I группа пациентов с В-ХЛЛ; *б* — II группа пациентов с В-ХЛЛ (Величина средней оптической плотности лейкомиических клеток с МТТ в отсутствие лекарственных средств принята за 100 % (контроль); * Различия по сравнению с контролем достоверны, $p < 0,05$.)**

Установлено, что в первой группе пациентов с В-ХЛЛ ($n = 5$) чувствительность клеток к флударабелу, дексаметазону и иматинибу находилась на низком уровне и статистически достоверно отличалась от контрольных клеток (в среде инкубации которых отсутствовали противоопухолевые препараты) на 5–10 % в сторону ее увеличения (рисунок 1, *a*), что соответствовало снижению клеточной жизнеспособности спустя 44 ч после воздействия химиопрепаратов. Воздействие винкристина в течение 44 ч приводило к статистически достоверному снижению жизнеспособности клеток I группы пациентов в среднем на 10–15 % по сравнению с контролем (рисунок 1, *a*). При воздействии исследуемых противоопухолевых средств на клетки пациентов II группы ($n = 20$) в течение 44 ч наблюдалось статистически достоверное увеличение их чувствительности (рисунок 1, *б*), что соответствовало снижению жизнеспособности клеток по сравнению с контролем. Так, для флударабела и винкристина снижение жизнеспособности клеток пациентов с В-ХЛЛ II группы спустя 44 ч составило в среднем 45–60 % (рисунок 1, *б*) по сравнению с интактными клетками (контролем). Через 44 ч для дексаметазона и иматиниба количество погибших клеток было немного снижено и составило в среднем 30–40 % относительно контроля (рисунок 1, *б*). Таким образом, клетки пациентов с В-ХЛЛ в стадии ремиссии (I группа) обладают низкой чувствительностью к исследуемым лекарственным средствам в терапевтических концентрациях по сравнению с лейкомиическими клетками II группы. Причем для флударабела и винкристина чувствительность клеток II группы по сравнению с клетками I группы была увеличена в среднем на 45 %, а для дексаметазона и иматиниба — в среднем на 25–30 %.

Проведенный корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена (r_s) между процентным содержанием CD19⁺CD5⁺ клеток и чувствительностью этих клеток к исследуемым противоопухолевым средствам (МТТ-тест) выявил статистически значимую обратную зависимость. Причем для флударабела, винкристина и иматиниба она достаточно сильная (r_s в диапазоне от $-0,87$

до $-0,91$, со статистической значимостью p от $0,0000003$ до $0,000005$). Это свидетельствует о сильной эффективности выбранных для исследования лекарственных средств в отношении злокачественной субпопуляции $CD19^+CD5^+$.

С целью выяснения вопроса о степени взаимосвязи между уровнем внутриклеточных свободно-радикальных соединений *in vitro* в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ и количеством погибших клеток при действии лекарственных препаратов различной природы была оценена их способность к образованию свободнорадикальных соединений после краткосрочного (2–3 ч) и долгосрочного (18–20 ч) воздействия противоопухолевых химиопрепаратов в терапевтических концентрациях.

На рисунке 2 представлены результаты измерения интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ I и II групп после воздействия флударабела, винкристина, дексаметазона и иматиниба в концентрациях, близких к терапевтическим. Как видно из рисунка 2, *a*, флударабел, винкристин и иматиниб через 2–3 ч не влияли на редокс-статус лимфоцитов первой группы по сравнению с клетками, в среде инкубации которых отсутствовали лекарственные средства (контроль). Дексаметазон в свою очередь в среднем на 10–15 % приводил к статистически достоверному снижению интенсивности флуоресценции CM-DCF по сравнению с контролем, что указывает на смещение окислительно-восстановительного баланса в сторону восстановителей (антиоксидантов). Через 18–20 ч интенсивность флуоресценции CM-DCF в I группе пациентов после воздействия флударабела статистически достоверно возросла в среднем на 10–20 % по сравнению с контрольными клетками (рисунк 2, *б*), в то же время воздействие винкристина, дексаметазона и иматиниба не оказывало статистически значимого влияния на редокс-статус клеток по сравнению с контролем без химиопрепаратов. Полученные результаты указывают на накопление АФК в клетках пациентов с В-ХЛЛ (I группа) после воздействия флударабела в течение 18–20 ч.

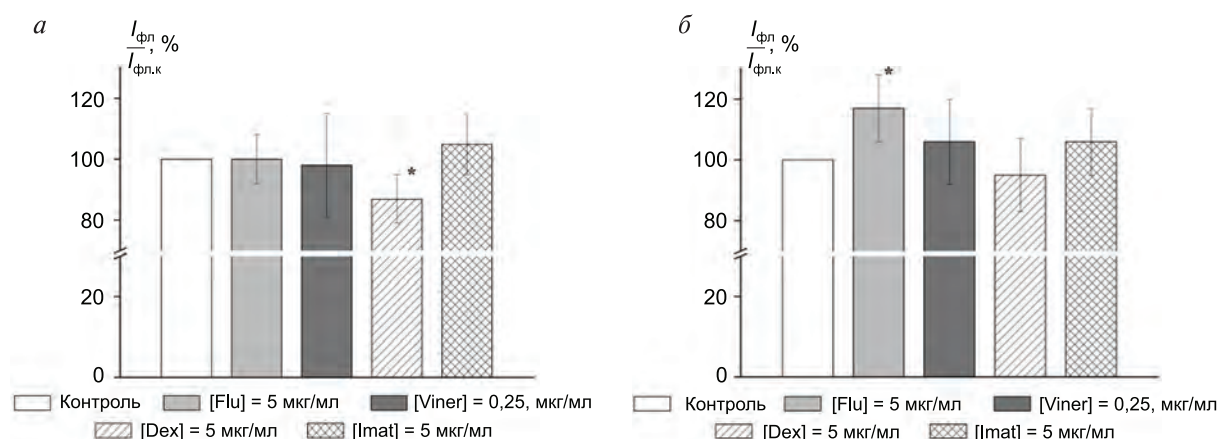


Рисунок 2 — Интенсивность флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ (I группа) после краткосрочного (а) и долгосрочного (б) воздействия лекарственных средств *in vitro* (Величина интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах без воздействия лекарственных средств принята за 100 % (контроль); Различия по сравнению с контролем достоверны, $p < 0,05$.)

На рисунке 3 представлены результаты измерения интенсивности флуоресценции CM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ (II группа) после воздействия тех же лекарственных средств в концентрациях, близких к терапевтическим. Как видно из рисунка 3, *a*, воздействие флударабела и винкристина через 2–3 ч приводило к незначительному возрастанию интенсивности флуоресценции CM-DCF в среднем на 5–10 % по сравнению с контролем, причем для винкристина данное увеличение интенсивности флуоресценции CM-DCF статистически значимое. Это свидетельствует о накоплении свободнорадикальных продуктов в клетках II группы пациентов с ХЛЛ после воздействия винкристина, что приводит к смещению окислительно-восстановительного баланса в сторону окислителей. Дальнейшее увеличение времени инкубации (до 18–20 ч) клеток II группы пациентов при В-ХЛЛ с флударабелом и винкристином приводило к восстановлению (для флударабела) значений интенсивности флуоресценции CM-DCF к контрольным значениям (рисунк 3, *б*) и статистически достоверному увеличению (для винкристина) интенсивности флуоресценции CM-DCF в среднем на 10–30 % по сравнению с клетками, в среде инкубации которых отсутствовали лекарственные средства (рисунк 3, *б*).

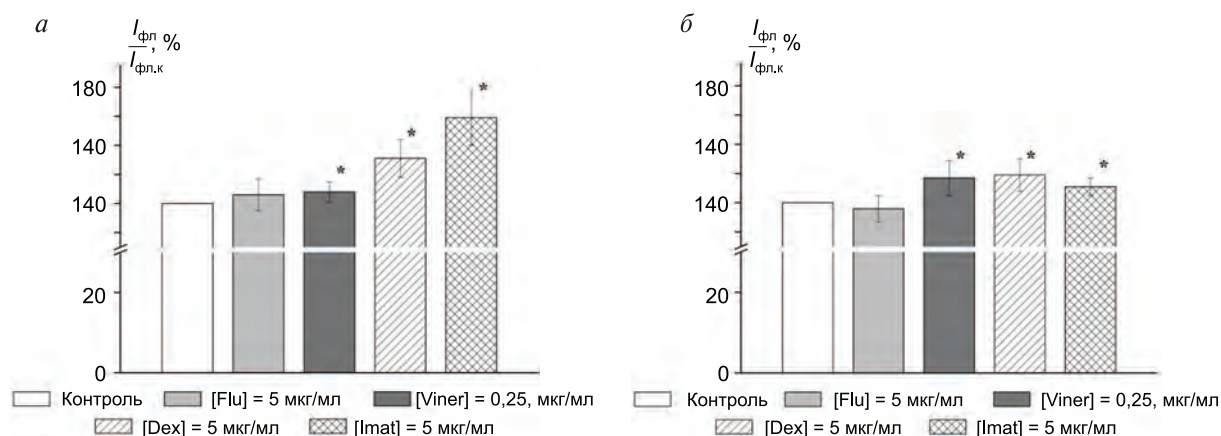


Рисунок 3 — Интенсивность флуоресценции SM-DCF в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ (II группа) после краткосрочного (а) и долгосрочного (б) воздействия лекарственных средств *in vitro* (Величина интенсивности флуоресценции SM-DCF в лимфоцитах без воздействия лекарственных средств принята за 100 % (контроль);* Различия по сравнению с контролем достоверны, $p < 0,05$.)

Инкубация лимфоцитов пациентов при В-ХЛЛ с дексаметазоном и иматинибом в течение 2–3 ч приводила к статистически достоверному накоплению продукции АФК в среднем соответственно на 20–45 % и 40–80 % по сравнению с контрольными клетками (рисунок 3, а). Через 18–20 ч инкубации лейкемических клеток (II группа) с дексаметазоном и иматинибом интенсивность флуоресценции SM-DCF также статистически достоверно была выше контрольных значений в среднем на 10–30 % и 5–15 % (рисунок 3, б), что указывает на смещение окислительно-восстановительного баланса в сторону окислителей.

Таким образом, краткосрочное воздействие (2–3 ч) флударабела не оказывало влияния на редокс-статус клеток пациентов с В-ХЛЛ. Винкристин спустя 2–3 ч также не оказывал влияния на редокс-статус клеток пациентов с В-ХЛЛ, но только в стадии ремиссии, в клетках II группы он индуцировал накопление АФК. Краткосрочное воздействие дексаметазона приводило к смещению окислительно-восстановительного баланса в клетках пациентов с В-ХЛЛ, причем для I группы в сторону «восстановителей» (антиоксидантов), а для II группы — в сторону «окислителей». Долгосрочное воздействие флударабела (18–20 ч) не оказывало влияния на редокс-статус клеток пациентов с В-ХЛЛ (II группа) и приводило к накоплению свободнорадикальной продукции у пациентов в стадии ремиссии (I группа). Винкристин и дексаметазон через 18–20 ч не приводили к изменению редокс-статуса в клетках пациентов с В-ХЛЛ в стадии ремиссии и усиливали накопление продукции свободных радикалов в клетках пациентов с ХЛЛ II группы. В отношении иматиниба как краткосрочное, так и долгосрочное воздействие в концентрации, близкой к терапевтической, на клетки пациентов с В-ХЛЛ в стадии ремиссии не приводило к изменению их редокс-статуса. Инкубация лейкозных клеток II группы с иматинибом индуцировала в них накопление продукции АФК, причем краткосрочное воздействие приводило к более существенному сдвигу окислительно-восстановительного баланса в этих клетках по сравнению с долгосрочным воздействием.

Стоит отметить, что проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную зависимость (r_s от $-0,36$ до $-0,45$) между степенью образования свободнорадикальных соединений в лимфоцитах пациентов с В-ХЛЛ в течение 2–3 ч после воздействия исследуемых лекарственных средств и процентом погибших клеток спустя 44 ч экспозиции с ними *in vitro*. Следовательно, период, когда в лейкозных клетках происходит образование свободнорадикальных соединений, после воздействия исследуемых лекарственных средств (независимо от их природы) предшествует запуску процессов, приводящих к гибели лимфоцитов при В-ХЛЛ.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении чувствительности клеток пациентов с В-ХЛЛ после полного курса химиотерапии к флударабелу, винкристину, дексаметазону и иматинибу, по сравнению с клетками пациентов, не прошедшими химиотерапию. Выявлено изменение редокс-баланса в клетках пациентов с В-ХЛЛ, не прошедших химиотерапию, после воздействия исследуемых лекарственных средств, по сравнению с группой пациентов после химиотерапии. Обнаружена значительная вариабельность индивидуальной чувствительности клеток пациентов с В-ХЛЛ при воздействии лекарственных средств, в концентрациях близких к терапевти-

ческим, что указывает на необходимость принимать во внимание индивидуальную чувствительность *ex vivo* клеток пациентов к химиотерапевтическим воздействиям. В качестве прогностического критерия для возможности персонализированного учета ответа клеток пациентов с В-ХЛЛ на химиотерапию можно использовать изменение их редокс-статуса.

Литература

1. Лекарственная чувствительность лейкозных клеток *ex vivo* и прогнозирование ответа пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом на терапию / А. И. Свириновский [и др.] // *Здравоохранение*. — 2010. — № 3. — С. 57–60.
2. Окислительный стресс в лимфоцитах при хроническом лимфоцитарном лейкозе, индуцированный противоопухолевыми препаратами / А. В. Тамашевский [и др.] // *Известия НАН Беларуси. Сер. биол. наук*. — 2010. — № 3. — С. 62–66.
3. Участие металлотioneинов в поддержании жизнеспособности лейкозных лимфоцитов при модификации окислительно-восстановительного баланса / А. В. Тамашевский [и др.] // *Актуальные вопросы биологической физики и химии*. — 2019. — Т. 4, № 4. — С. 558–563.
4. Транспортная активность Р-гликопротеина при изменении окислительно-восстановительного баланса в лимфоцитах пациентов с В-хроническим лимфоцитарным лейкозом / А. В. Тамашевский [и др.] // *Биофизика*. — 2016. — Т. 61, вып. 6. — С. 1173–1181.
5. Cramer, P. Initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / P. Cramer, M. Hallek // *Semin. Oncol.* — 2016. — Vol. 2, № 43. — P. 241–250.
6. Novel flow-cytometric analysis based on BCD5+ subpopulations for the evaluation of minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia / K. Maloum [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2002. — Vol. 119. — P. 970–975.
7. A Frame of Reference for Minimal Residual Disease Analysis in Chronic Lymphocytic Leukemia / R. Gupta [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2004. — Vol. 121. — P. 368–372.

Redox state of cells of patients with chronic lymphocytic leukemia as a prognostic indicator for degree assessing of its damage after exposure to drugs

Tamashevski A.¹, Harmaza Yu.¹, Pasiukov V.¹, Slobozhanina E.²

¹ *State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies», Minsk, Republic of Belarus;*

² *State scientific Institution «Institute of Biophysics and Cell Engineering National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

The redox state of lymphocytes in patients with chronic B-lymphocytic leukemia (B-CLL) was assessed before and after exposure to drugs (fludarabel, vincristine, dexamethasone, and imatinib) in therapeutic concentrations and their sensitivity to these antitumor drugs was determined. The obtained results indicate about decrease in the cells sensitivity of B-CLL patients after a full course of chemotherapy to fludarabel, vincristine, dexamethasone and imatinib, compared with the cells of patients who have not chemotherapy. Alterations in the redox state of B-CLL patient's cells who haven't chemotherapy after exposure to the studied drugs compared to the group of patients after chemotherapy was revealed. High heterogeneity of cell populations of B-CLL patients and significant variability in individual sensitivity to anticancer drugs concentrations close to therapeutic ones were found. It indicates about the necessity to sensitivity of patients' cells personify to *ex vivo* chemotherapeutic effects when choosing an adequate treatment strategy for a particular patient. Alterations in lymphocytes redox state can be used as a prognostic indicator for the possibility of personalized analysis of the response of B-CLL patient's cells to chemotherapy.

Keywords: chronic B-lymphocytic leukemia, reactive oxygen species, cell viability, drug resistance, anticancer drugs.

Поступила 24.06.2021



УДК 575.174.015.3-06:612.112:616.24-036.12

Риск развития ХОБЛ у пациентов с полиморфизмами генов, кодирующих рецепторы лейкоцитов и их лиганды

Хотько Е. А., Таганович А. Д., Кадушкин А. Г.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — полигенное заболевание, генетическая предрасположенность которого формируется за счет носительства полиморфных вариантов генов, кодирующих патогенетически значимые белковые молекулы. Целью настоящего исследования явились поиск и оценка прогностической значимости ассоциации межгенных взаимодействий полиморфизмов в структуре генов, кодирующих патогенетически значимые белки, с развитием ХОБЛ у представителей белорусской популяции.

Анализ полиморфных локусов генов проводили методом полимеразной цепной реакции. Статистическую значимость различий в распределении частот генотипов между группами пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц оценивали по тесту χ^2 . Для определения связи носительства генотипов с риском развития ХОБЛ использовали параметр отношения шансов. Анализ межгенных взаимодействий выполняли в программе MDR.

Полученные данные в ходе настоящего исследования могут помочь в понимании наследственной предрасположенности к ХОБЛ и прогнозировании развития этого заболевания на основе анализа межгенных взаимодействий.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм, межгенные взаимодействия.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких — полигенное заболевание, фенотипическое проявление которого обусловлено комплексом факторов внешней среды и генетической предрасположенностью. Среди причин развития ХОБЛ основной на сегодняшний день признано курение [1]. Помимо курения развитие этой патологии опосредовано гендерной принадлежностью. Ранее считалось, что ХОБЛ страдают преимущественно мужчины старшего возраста, однако рост заболеваемости среди женщин сократил разрыв в распространенности ХОБЛ между полами [2]. Кроме того, ХОБЛ чаще диагностируется среди белых людей [3]. Данные о встречаемости этой патологии в этнических группах ограничены, но имеющиеся сведения указывают на то, что различия в распространенности ХОБЛ существенны [3].

К генетическим причинам ХОБЛ относят, в первую очередь, мутации в генах, белковые продукты которых имеют важное функциональное значение в развитии и течении заболевания. Ими являются гены цитокинов и цитокиновых рецепторов, ответственных за активацию иммунокомпетентных клеток и их направленную миграцию в очаг воспаления при ХОБЛ, а также гены компонентов сигнальных путей, опосредованных рецепторами эстрогенов и кальцитриола.

Реальный вклад определенного генетического полиморфизма в формирование предрасположенности к ХОБЛ может быть оценен только во взаимодействии с иными мутациями или факторами внешней среды.

Цель работы — поиск и оценка прогностической значимости ассоциации межгенных взаимодействий полиморфизмов в структуре генов цитокиновых рецепторов и их лигандов, рецепторов кальцитриола и эстрогенов с развитием ХОБЛ у представителей белорусской популяции.

Материалы и методы. В исследовании было включено 190 человек европеоидной расы — пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц, постоянно проживающих на территории Республики Беларусь. На базе УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр» всем участникам проведено исследование функции внешнего дыхания. Группу пациентов с ХОБЛ составили 95 человек (80 мужчин и 15 женщин), среди которых 68,4 % были постоянными курильщиками. Контрольная группа включала 95 здоровых людей (36 мужчин и 59 женщин), правильно выполнивших тестирование при исследовании функции внешнего дыхания. В контрольной группе 62 % обследуемых были по-



стоянными или бывшими курильщиками с индексом курения свыше 10 пачек/лет. Из исследования были исключены пациенты, имеющие симптомы заболеваний бронхолегочной системы или указания на наличие легочной патологии в анамнезе.

В работе изучены межгенные взаимодействия 12 полиморфизмов: rs4508917 (CXCL10), rs2280788 (CCL5), rs2280964 (CXCR3), rs2228014 (CXCR4), rs333 (CCR5), rs1801275 (IL-4R), rs2243250 (IL-4), rs1800795 (IL-6), rs1800896 (IL-10), rs1800629 (TNF- α), rs2234693 (ESR1) и rs731236 (VDR), частота минорной аллели которых превышала 2 % в европейской популяции (по данным базы HarMap) [4].

Так, ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови всех обследуемых людей с помощью набора реагентов Nucleo Spin Blood (MACHERY-NAGEL, Германия). Детекцию полиморфизмов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (детектирующий амплификатор BioRad CFX96, Bio-Rad Laboratories, США). Для выявления мутаций использовали конкурирующие TaqMan-зонды, меченные соответствующими флуорофорами. Дискриминацию по генотипу проводили на основании флуоресценции в соответствии с протоколом BioRad CFX96 программного обеспечения CFX Manager.

Статистический анализ данных выполняли в программе SPSS (версия 23.0) Проверку распределения генотипов на соответствие равновесию Харди – Вайнберга и сравнительный анализ частот генотипов в группах пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Количественную оценку связи носительства генотипа с риском развития ХОБЛ оценивали на основании показателя отношения шансов (ОШ) и соответствующего 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Межгенные взаимодействия между исследуемыми полиморфизмами при формировании ХОБЛ анализировали с использованием программного обеспечения MDR (Multifactor Dimensionality Reduction). Данный метод позволяет проводить одновременный анализ множества полиморфизмов генов, выбирая из них такие комбинации, совместная оценка которых даст возможность с высокой точностью спрогнозировать предрасположенность к ХОБЛ. Среди всех мультилокусных моделей выбирали модель с наименьшей ошибкой предсказания, воспроизводимостью не менее 90 % и наилучшей сбалансированной точностью. За критический уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке распределения частот полиморфных локусов на соответствие равновесию Харди – Вайнберга было выявлено отклонение в контрольной группе для полиморфного локуса rs2228014 (CXCR4) за счет уменьшения гетерозиготности ($\chi^2 = 100,0$; $p < 0,0001$). В отношении других полиморфизмов не было выявлено различий между распределениями генотипов и ожидаемыми, рассчитанными по уравнению Харди – Вайнберга.

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей между пациентами с ХОБЛ и здоровыми лицами не выявил статистически значимой разницы для рассматриваемых полиморфных локусов генов CXCL10, CCR5, IL4, VDR и TNF- α .

При оценке полиморфного локуса rs1800896 гена IL10 оказалось, что вариант GG и аллель G чаще встречаются среди здоровых индивидов, тем самым демонстрируя их сочетание с меньшей вероятностью развития ХОБЛ. В то же время генотипом, статистически значимо влияющим на повышение вероятности развития ХОБЛ, является AA — ОШ = 2,73 (95% ДИ 1,44–5,17, $p = 0,003$).

Относительно полиморфизма rs1801275 гена IL4R показано, что носительство генотипа GG (5,3 %) уступало частоте встречаемости генотипов AA и AG (96,1 % против 94,7 % соответственно) среди здоровых лиц. Значение ОШ для генотипа AA этого однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) составило 0,46 (95% ДИ 0,25–0,84, $p = 0,015$), что свидетельствует о снижении вероятности развития ХОБЛ у носителей этого генотипа более чем в два раза.

Оценка генотипов и аллелей точки rs1800795 гена IL6 показала, что среди пациентов с ХОБЛ преобладают носители гетерозиготного генотипа GC (56,2 %) в сравнении с контрольной группой (40,0 %). При этом генотипом, ассоциированным с пониженной вероятностью развития ХОБЛ, являлся CC — ОШ = 0,42 (95% ДИ 0,22–0,82, $p = 0,03$).

В группе пациентов, страдающих ХОБЛ, преобладали носители аллели G (92,1 %) rs2228014. Однако статистически значимой ассоциации этого ОНП с риском этого заболевания не обнаружено.

Значения частот встречаемости аллелей rs2234693 гена ESR1 в исследуемых группах демонстрируют преобладание носительства аллели С среди лиц, страдающих ХОБЛ (36,3 %), по сравнению со здоровыми людьми (21,6 %). Для этого полиморфизма патологическим оказался генотип TC — ОШ5,21 (95% ДИ 1,43–19,02, $p = 0,006$).



Сравнительный анализ частот генотипов полиморфного локуса rs2280788 гена CCL5 в группах пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц позволяет прийти к заключению о том, что у пациентов с ХОБЛ доля носителей гетерозиготного генотипа CG гена CCL5 выше (15,8 %), чем у здоровых людей (4,2 %). Как показывают результаты нашей работы, наличие генотипа CG повышает вероятность развития ХОБЛ более чем в 4 раза — ОШ4,27 (95% ДИ 1,36–13,38, $p = 0,0008$).

При сравнении частот генотипов среди курящих и некурящих лиц, страдающих ХОБЛ, а также со здоровыми лицами отсутствовала статистически значимая разница для полиморфных локусов rs731236 гена VDR, rs4508917 гена CXCL10, rs2228014 гена CXCR4 и rs2243250 гена IL4 ($\chi^2 < 5,99, p > 0,05$). Внутри подгрупп, сформированных по половому признаку, а также среди мужчин и женщин, страдающих ХОБЛ, сравнение частот генотипов не обнаружило значимых различий для рассматриваемых полиморфных локусов генов CXCL10 ($\chi^2 < 1,00$), IL4 ($\chi^2 < 2,00$) и TNF- α ($\chi^2 < 5,00$).

Для остальных полиморфизмов, которые показали различия в носительстве генотипов у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей в зависимости от статуса курения и половой принадлежности, аналогично предыдущему этапу исследования были рассчитаны значения ОШ и 95% ДИ с целью обнаружения риск-ассоциированных генотипов. Для курящих и некурящих людей не было выявлено значимой ассоциации полиморфных локусов генов CCR5 и CCL5 с риском развития ХОБЛ. Для остальных полиморфизмов были определены протективные и рисковые генотипы, носительство которых в аддитивном, доминантном или мультипликативном наследовании вносит существенный вклад в формирование предрасположенности к заболеванию (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты оценки риска ХОБЛ на основании носительства генотипов/аллелей полиморфизмов генов у курящих и некурящих

Генотип/ аллель	Частота встречаемости, n (%)				ОШ* (95% ДИ)	ОШ** (95% ДИ)	ОШ*** (95% ДИ)
	Курящие		Некурящие				
	с ХОБЛ	здоровые	с ХОБЛ	здоровые			
IL10, rs1800896							
AA ¹	23 (35,4)	11 (18,6)	12 (40,0)	10 (27,8)	0,82 (0,34–2,00)	2,39 (1,04–5,48)	$\chi^2 = 4,48$ ($p > 0,05$)
AG	24 (36,9)	18 (30,5)	4 (13,3)	13 (36,1)	4,10 (1,28–13,1)	1,33 (0,63–2,82)	
GG	18 (27,7)	30 (50,9)	14 (46,7)	13 (36,1)	0,44 (0,18–1,08)	0,37 (0,17–0,76)	
AA/AG ²	47 (72,3)	29 (49,2)	16 (53,3)	23 (63,9)	$\chi^2 = 3,31$ ($p > 0,05$)	2,70 (1,28–5,69)	$\chi^2 = 0,75$ ($p > 0,05$)
GG	18 (27,7)	30 (50,8)	14 (46,7)	13 (36,1)		0,37 (0,18–0,78)	
AG/GG ³	42 (64,6)	48 (81,4)	18 (60,0)	26 (72,2)	$\chi^2 = 0,19$ ($p > 0,05$)	0,42 (0,18–0,96)	$\chi^2 = 1,10$ ($p > 0,05$)
AA	23 (35,4)	11 (18,6)	12 (40,0)	10 (28,7)		2,39 (1,04–5,48)	
Аллель A ⁴	70 (53,8)	40 (33,8)	28 (46,7)	33 (45,8)	$\chi^2 = 0,85$ ($p > 0,05$)	2,28 (1,36–3,80)	$\chi^2 = 0,01$ ($p > 0,05$)
Аллель G	60 (46,2)	78 (66,2)	32 (53,3)	39 (54,2)		0,44 (0,26–0,74)	
IL6, rs1800795							
CC ¹	9 (13,8)	12 (20,3)	9 (30,0)	23 (63,9)	$\chi^2 = 3,55$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 1,32$ ($p > 0,05$)	0,24 (0,09–0,68)
CG	39 (60,0)	30 (50,8)	14 (46,7)	7 (19,4)			3,63 (1,22–10,8)
GG	17 (26,2)	17 (18,9)	7 (23,3)	6 (16,7)			1,52 (0,45–5,15)



Окончание табл. 1

Генотип/ аллель	Частота встречаемости, <i>n</i> (%)				ОШ* (95% ДИ)	ОШ** (95% ДИ)	ОШ*** (95% ДИ)
	Курящие		Некурящие				
	с ХОБЛ	здоровые	с ХОБЛ	здоровые			
GG/CG ³	56 (86,2)	47 (79,7)	21 (70,0)	13 (36,1)	$\chi^2 = 0,09$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 0,11$ ($p > 0,05$)	4,13 (1,47–11,6)
CC	9 (13,8)	12 (20,3)	9 (30,0)	23 (63,9)			0,24 (0,09–0,68)
Аллель С ⁴	57 (43,8)	54 (45,8)	32 (53,3)	53 (73,6)	$\chi^2 = 3,49$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 0,93$ ($p > 0,05$)	0,41 (0,20–0,85)
Аллель G	73 (56,2)	64 (54,2)	28 (46,7)	19 (23,4)			2,44 (1,18–5,06)
TNF- α , rs1800629							
GG ¹	38 (58,5)	50 (84,7)	21 (70,0)	21 (58,3)	$\chi^2 = 1,55$ ($p > 0,05$)		1,67 (0,11–0,60)
GA	21 (32,3)	9 (15,3)	6 (20,0)	12 (33,3)			0,50 (1,15–6,71)
AA	6 (9,2)	0 (0,0)	3 (10,0)	3 (8,4)			– 1,22 (0,23–6,55)
GA/AA ³	27 (41,5)	9 (15,3)	9 (30,0)	15 (41,7)	1,66 [0,66–4,18]	3,95 (1,66–9,37)	0,60 (0,22–1,67)
GG	38 (58,5)	50 (84,7)	21 (70,0)	21 (58,3)	0,60 [0,24–1,52]	0,25 (0,11–0,60)	1,67 (0,60–4,64)
Аллель G ⁴	97 (74,6)	109 (92,4)	48 (80,0)	54 (75,0)	$\chi^2 = 0,66$ ($p > 0,05$)		0,24 (0,11–0,53)
Аллель A	33 (25,4)	9 (7,6)	12 (20,0)	18 (25,0)			4,12 (1,88–9,04)
IL4R, rs1801275							
AA ¹	17 (26,2)	10 (16,9)	13 (43,3)	6 (16,7)	$\chi^2 = 2,96$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 1,54$ ($p > 0,05$)	3,82 (1,23–11,9)
AG	44 (67,7)	45 (76,3)	15 (50,0)	30 (83,3)			–
GG	4 (6,1)	4 (6,8)	2 (6,7)	0 (0,0)			–
AG/GG ³	48 (73,8)	49 (83,1)	17 (56,7)	30 (41,7)	$\chi^2 = 2,96$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 1,54$ ($p > 0,05$)	0,26 (0,08–0,81)
AA	17 (26,2)	10 (16,9)	13 (43,3)	6 (58,3)			3,82 (1,23–11,9)
ESR1, rs2234693							
TC/CC ³	39 (60,0)	17 (28,8)	17 (56,7)	17 (47,2)	$\chi^2 = 0,06$ ($p > 0,05$)		2,13 (1,12–4,06)
TT	26 (40,0)	42 (71,2)	13 (43,3)	19 (52,8)			0,47 (0,25–0,90)
Аллель Т ⁴	83 (63,8)	98 (83,1)	38 (63,3)	51 (70,8)	$\chi^2 = 0,01$ ($p > 0,05$)		0,53 (0,32–0,88)
Аллель С	47 (36,2)	20 (16,9)	22 (36,7)	21 (29,2)			1,90 (1,14–3,16)

Примечание. Здесь и в таблице 2 верхние индексы 1, 2, 3, 4 — соответственно аддитивная, рецессивная, доминантная и мультипликативная модели наследования.

* Курящие vs некурящие пациенты с ХОБЛ.

** Курящие пациенты с ХОБЛ vs курящие здоровые лица.

*** Некурящие пациенты с ХОБЛ vs некурящие здоровые лица.

«—» — отсутствие пациентов-носителей генотипа.



Несмотря на то что имелись различия в носительстве генотипов полиморфного локуса гена CXCR4 между мужчинами и женщинами, этот полиморфизм не был связан с изменением риска развития ХОБЛ. Оставшиеся полиморфные варианты показали значительную ассоциацию со снижением или увеличением вероятности возникновения этого заболевания в зависимости от пола (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты оценки риска ХОБЛ на основании носительства генотипов/аллелей полиморфизмов генов у мужчин и женщин

Генотип/ аллель	Частота встречаемости, n (%)				ОШ* (95% ДИ)	ОШ** (95% ДИ)	ОШ*** (95% ДИ)	
	Мужчины		Женщины					
	с ХОБЛ	здоровые	с ХОБЛ	здоровые				
IL10, rs1800896								
AA ¹	30 (37,5)	20 (27,0)	5 (33,3)	1 (4,8)	1,20 (0,37–3,85)	$\chi^2 = 2,87$ ($p > 0,05$)	10,0 (1,03–97,5)	
AG	27 (33,8)	24 (32,4)	1 (6,7)	7 (33,3)	7,13 (0,89–57,1)		0,14 (0,02–1,32)	
GG	23 (28,7)	30 (40,5)	9 (60,0)	13 (61,9)	0,27 (0,09–0,84)		0,92 (0,24–3,59)	
IL6, rs1800795								
CC ¹	17 (21,3)	25 (33,8)	1 (6,7)	10 (47,6)	$\chi^2 = 1,81$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 3,06$ ($p > 0,05$)	0,08 (0,01–0,71)	
CG	43 (53,8)	34 (45,9)	10 (66,7)	3 (14,3)			12,0 (2,36–61,0)	
GG	20 (25,0)	15 (20,3)	4 (26,6)	8 (38,1)			0,59 (0,14–2,50)	
CCL5, rs2280788								
CC ¹	71 (88,8)	74 (100)	9 (60,0)	17 (81,0)	5,26 (1,52–18,3)	–	$\chi^2 = 0,26$ ($p > 0,05$)	
CG	9 (11,2)	0 (0,0)	6 (40,0)	4 (19,0)	0,19 (0,06–0,66)	–		
GG	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–		
CG/GG ³	9 (11,2)	0 (0,0)	6 (40,0)	4 (19,1)	0,19 (0,06–0,66)	–	$\chi^2 = 0,26$ ($p > 0,05$)	
CC	71 (88,8)	74 (100,0)	9 (60,0)	17 (80,9)	5,26 (1,52–18,3)	–		
АллельС ⁴	151 (94,4)	74 (100,0)	24 (80,0)	38 (90,5)	4,19 (1,37–12,8)	$\chi^2 = 1,00$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 0,30$ ($p > 0,05$)	
АллельG	9 (5,6)	0 (0,0)	6 (20,0)	4 (9,5)	0,24 (0,08–0,73)			
IL4R, rs1801275								
AA ¹	24 (30,0)	14 (18,9)	6 (40,0)	2 (9,5)	$\chi^2 = 0,62$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 2,75$ ($p > 0,05$)	6,33 (1,06–37,8)	
AG	51 (63,7)	56 (75,7)	8 (53,3)	19 (90,5)			0,12 (0,02–0,71)	
GG	5 (6,3)	4 (5,4)	1 (6,7)	0 (0,0)			–	
CCR5, rs333								
NN ¹	71 (88,8)	69 (93,2)	13 (86,7)	20 (95,2)	$\chi^2 = 4,84$ ($p > 0,05$)		0,28 (0,13–0,59)	
ND	2 (2,5)	5 (6,8)	2 (13,3)	1 (4,8)			2,93 (1,35–6,35)	$\chi^2 = 0,56$ ($p > 0,05$)
DD	7 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			2,62 (0,66–10,4)	



Окончание табл. 2

Генотип/ аллель	Частота встречаемости, n (%)				ОШ* (95% ДИ)	ОШ** (95% ДИ)	ОШ*** (95% ДИ)	
	Мужчины		Женщины					
	с ХОБЛ	здоровые	с ХОБЛ	здоровые				
ESR1, rs2234693								
TT ¹	36 (45,0)	47 (63,5)	3 (20,0)	14 (66,7)	$\chi^2 = 3,73$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 5,68$ ($p > 0,05$)	0,16 (0,03–0,77)	
TC	33 (41,3)	22 (29,7)	10 (67,7)	5 (23,8)			6,40 (1,47–27,8)	
CC	11 (13,7)	5 (6,8)	2 (13,3)	2 (9,5)			1,46 (0,18–11,7)	
TC/CC ³	44 (55,0)	27 (36,5)	12 (80,0)	7 (33,3)	$\chi^2 = 0,09$ ($p > 0,05$)	2,13 (1,12–4,06)	8,00 (1,69–37,9)	
TT	36 (45,0)	47 (63,5)	3 (20,0)	14 (66,7)			0,47 (0,25–0,90)	0,13 (0,03–0,59)
Аллель T ⁴	105 (65,6)	116 (78,4)	16 (53,3)	33 (75,6)	$\chi^2 = 1,65$ ($p > 0,05$)	0,53 (0,32–0,88)	0,31 (0,11–0,87)	
Аллель C	55 (34,4)	32 (21,6)	14 (46,7)	9 (24,4)			1,90 (1,14–3,16)	3,20 (1,15–8,97)
VDR, rs731236								
TT ¹	30 (37,5)	27 (36,5)	11 (73,3)	11 (52,4)	0,28 (0,13–0,59]	$\chi^2 = 0,12$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 1,98$ ($p > 0,05$)	
TC	38 (47,5)	37 (50,0)	4 (26,7)	9 (42,9)				2,93 (1,35–6,35]
CC	12 (15,0)	10 (13,5)	0 (0,0)	1 (4,7)				2,62 (0,66–10,4]
TC/CC ³	50 (62,5)	47 (63,5)	4 (26,7)	10 (47,6)	3,61 (1,70–7,66]	$\chi^2 = 0,73$ ($p > 0,05$)	$\chi^2 = 0,30$ ($p > 0,05$)	
TT	30 (37,5)	27 (36,5)	11 (73,3)	11 (52,4)				0,28 (0,13–0,59]

* Сравнение показателей у мужчин и женщин с ХОБЛ.

** Сравнение показателей у мужчин с ХОБЛ и здоровых лиц мужского пола.

*** Сравнение показателей у женщин с ХОБЛ и здоровых лиц женского пола.

«—» — нет данных из-за отсутствия пациентов-носителей генотипа.

В дальнейшем, для каждого из ОНП, которые имели наиболее тесную взаимосвязь с ХОБЛ, в том числе с учетом пола и статуса курения, определялись прогностические параметры. Критерием сравнительной оценки служил расчет показателей сбалансированной точности, чувствительности и специфичности (таблица 3).

Таблица 3 — Параметры прогностического потенциала полиморфных локусов генов

Ген, локус	Сбалансированная точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Общая группа (без стратификации по статусу курения и полу)			
rs1801275	59,2	71,3	47,1
rs1800795	55,6	75,3	35,8
rs2234693	61,4	58,7	64,2
rs2280788	55,9	16,0	95,8
rs1800896	55,9	53,3	58,4
Курящие			
rs2234693	65,6	60,0	71,1
rs1800896	61,6	72,3	50,9
rs220000	63,1	41,5	84,8



Окончание табл. 3

Ген, локус	Сбалансированная точность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Некурящие			
rs1800795	66,9	70,0	63,9
rs1801275	66,7	50,0	83,3
Мужчины			
rs1800795	56,3	78,8	33,8
rs731236	53,0	60,0	43,0
rs2280788	56,4	65,0	47,2
rs333	57,3	66,1	47,2
rs1800896	55,9	71,3	40,5
Женщины			
rs2234693	73,3	80,0	66,7
rs1800896	64,3	33,3	95,2
rs1800795	76,2	66,7	85,7

Определение мутации в точке rs2234693 гена ESR1 позволяет предсказать риск развития ХОБЛ с достаточно высокой вероятностью. При этом оценка данного полиморфного локуса характеризуется наибольшей предсказательной способностью в сравнении с другими генетическими маркерами ХОБЛ. Доля правильно классифицированных пациентов с ХОБЛ, т. е. чувствительность предсказания развития этого заболевания на основе выявления rs2234693 гена ESR1 составляет 58,7 %. Доля же правильно распознанных здоровых людей в анализируемой популяции, т. е. специфичность предсказания на основе данного ОНП составляет 64,2 %. Тем самым предрасположенность к ХОБЛ на основе этого полиморфизма правильно прогнозируется с точностью 61,4 %.

Наибольшая чувствительность при прогнозе ХОБЛ характерна для локуса rs1800795 гена IL6 — 75,3 %. В то же время специфичность определения этого ОНП самая низкая (35,8 %), что указывает на большую вероятность ошибки при прогнозировании предрасположенности к ХОБЛ.

Помимо нестратифицированной группы больных и здоровых людей локус rs2234693 гена ESR1 имеет наибольшую величину сбалансированной точности при оценке вероятности ХОБЛ у курящих (65,6 %). Однако в сравнительном плане эта цифра невысока. Чувствительность и специфичность предсказания на основе этого ОНП находятся на уровне 60,0 % и 71,1 % соответственно.

Полиморфизмы rs1800795 гена IL6 и rs1801275 гена IL4R, получившие ранее аргументацию в качестве риск-модифицирующих для некурящих людей, имеют примерно одинаковую точность прогноза — 66,9 % и 66,7 % соответственно. Однако они значительно отличаются по параметрам специфичности и чувствительности. Так правильность прогноза при использовании локуса rs1801275 гена IL4R (50,0 %) существенно уступает таковой величине при анализе точки гена IL6 — rs1800795 (70,0 %). Специфичность этих ОНП характеризуется противоположным прогностическим потенциалом: 83,3 % для rs1801275 и 63,9 % для rs1800795.

При прогнозировании предрасположенности к ХОБЛ у мужчин определено, что ни один из анализируемых для этой категории обследуемых полиморфных локусов не обладает достаточно высокой прогностической ценностью, поскольку точность предсказания риска развития заболевания для каждого из ОНП не превышает 70 %. Несмотря на то что параметр чувствительности для полиморфного локуса rs1800795 гена IL6 находится на уровне 78,8 % и свидетельствует, казалось бы, о высоком потенциале этого генетического маркера при оценке предрасположенности к заболеванию, параметр специфичности его невелик и составляет лишь 33,8 %.

Этот же генетический маркер показывает наилучшие результаты в определении предрасположенности к ХОБЛ у женщин. В самом деле сбалансированная точность, т. е. вероятность правильного предсказания при анализе rs1800795 гена IL6 составляет 76,2 %. Параметры специфичности и чувствительности также находятся на сравнительно высоком уровне — 85,7 % и 66,7 % соответственно.

Для большинства других ассоциированных с ХОБЛ полиморфизмов прогностическая ценность как в стратифицированных группах, так и в группе, где не проводилось разделение по полу и статусу курения, невысока. Результаты анализа их использования с прогностической целью имеют низкую чувствительность и/или специфичность.

Учитывая полученные результаты и полигенность ХОБЛ, с целью повышения прогностической значимости полиморфных локусов были созданы многофакторные модели, включающие наиболее



перспективные в прогностическом плане ОНП. Наиболее высокой сбалансированной точностью обладала модель, включающая генотипы CC/CG/GG (IL6, rs1800795) генотипы AA/AG/GG (IL10, rs1800896), генотипы AA/AG/GG (IL4R, rs1801275) и генотипы TT/TC/CC (ESR1, rs2234693). Патогенетическая значимость такого сочетания имеет самое выраженное влияние при аддитивном наследовании, при котором носительство любого варианта генотипа имеет разную значимость в предрасположенности к ХОБЛ. Стоит отметить, что в отдельности полиморфизмы генов IL10 и ESR1 продемонстрировали связь с риском развития ХОБЛ как в аддитивном, так и в доминантном наследовании. В свою очередь, полиморфные локусы генов IL4R и IL6 были ассоциированы с повышенной вероятностью заболевания только при доминантном наследовании, когда сам факт носительства аллели в составе генотипа патогенетически значим.

Для данной модели рассчитанное значение ОШ составило 14,4, (95 % ДИ [6,9–29,8], $p < 0,0001$). Доля истинно положительных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью (чувствительность), составляет 81,8 %. Доля истинно отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы моделью (специфичность), находится на уровне 76,1 %. Суммарный эффект (сбалансированная точность) составляющих ее полиморфизмов свидетельствует о возможности использования результатов их межгенных взаимодействий для прогнозирования риска развития ХОБЛ с вероятностью правильного прогноза 79,0 %.

Результаты многофакторного анализа позволили отобрать модели межгенного взаимодействия, обладающие наилучшими прогностическими признаками и определяющие неблагоприятные сочетанные носительства их генотипов у курящих и некурящих людей (таблица 4). В модель межгенных ассоциаций у курильщиков были включены полиморфные локусы rs1800896 (IL10), rs2234693 (ESR1) и rs2228014 (CXCR4), а для анализа межгенных взаимодействий у некурящих лиц были использованы полиморфизмы rs1800795 (IL6) и rs1801275 (IL4R), показавшие статистически значимые ассоциации с риском развития ХОБЛ.

Таблица 4 — Параметры прогностических мультилокусных моделей в зависимости от пола и статуса курения

Параметр	Курящие	Некурящие	Мужчины	Женщины
Сбалансированная точность, %	73,1	69,8	73,1	82,4
Чувствительность, %	78,5	80,0	62,5	93,3
Специфичность, %	67,8	63,3	83,8	71,4
Отношение шансов (95% ДИ)	7,67 (3,43–17,15)	6,91 (2,02–23,63)	8,6 (3,1–12,6)	35,0 (0,03–571,0)
χ^2 (хи-квадрат)	26,9 ($p < 0,0001$)	10,4 ($p = 0,0013$)	34,2 ($p < 0,0001$)	25,7 ($p < 0,0001$)
Воспроизводимость, %	100	100	100	100

Результаты исследования позволили создать модели межгенного взаимодействия ОНП, обладающие наилучшими прогностическими признаками с учетом гендерной принадлежности. На этом этапе в анализ межгенных взаимодействий и оценки предрасположенности к ХОБЛ у женщин отобраны полиморфные локусы rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10), rs2234693 (ESR1) и rs1801275 (IL4R). В окончательную модель, описывающую риск формирования ХОБЛ у женщин, вошли три из названных выше полиморфизмов — rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10), rs2234693 (ESR1). Она демонстрирует более высокую прогностическую значимость (82,4 %).

Для анализа межгенного взаимодействия у мужчин также отобраны локусы, ранее показавшие связь с риском развития ХОБЛ: CCL5 (rs2280788), IL10 (rs1800896), IL6 (rs1800795), VDR (rs731236) и rs333 (CCR5). Все эти полиморфизмы были включены в модель, прогностическая точность которой составила 73,1 %.

Модель, построенная для прогнозирования ХОБЛ у курящих людей, включала три полиморфизма — rs2228014 (CXCR4), rs1800896 (IL10), rs2234693 (ESR1). Чувствительность модели, описывающей совокупное влияние на риск ХОБЛ у курящих людей, составляет 78,5 %, специфичность — 67,8 %. Точность прогноза этой модели — 69,8 %. В то же время для предсказания риска развития ХОБЛ у некурящих людей полученная модель включала два полиморфных локуса — rs1800795 (IL6), rs1801275 (IL4R).

Получив такие данные, необходимо было проанализировать приемлемость созданных моделей для практического здравоохранения, т. е. возникает вопрос, следует ли отдать предпочтение какой-

либо модели. В ходе стратификации пациентов в моделях оказались разные, большей частью полиморфизмы, определение которых позволяет прогнозировать риск развития ХОБЛ. К сожалению, сопоставление полученных результатов с данными литературы не представляется возможным, так как подобного рода исследования ранее не проводились. Отсутствие прецедента затрудняет суждение о том, следует ли рассматривать, к примеру, созданную для некурящих пациентов модель как имеющую недостаточно высокую сбалансированную точность (69,8 %). Она может оцениваться как высокая в отсутствии других прогностических критериев. И тогда стратифицированные модели могли бы дать более объективную информацию о вероятности развития ХОБЛ.

Вместе с тем сбалансированная точность модели, предсказывающей возникновение ХОБЛ без учета статуса курения и пола, уступала только модели, прогнозирующей развитие этого заболевания у женщин. Отсутствие стратификации делает модель универсальной для всех пациентов. Кроме того, она имеет высокую информативность и в этом ее преимущество.

Заключение. Таким образом, использование общей модели, без учета статуса курения и гендерной принадлежности, очевидно может рассматриваться в качестве модели выбора, имеющей экономическую основу. Она обусловлена стоимостью анализа. Это следует из сравнительных результатов трудовых и материальных затрат. Стоимость аналогичных трудозатрат на одно генотипирование (по данным республиканских научно-практических центров) составляет 27,42 руб., время подготовки пробы и проведения анализа — около 3 ч, стоимость материалов — 12,44 руб. [5]. Таким образом, стоимость генотипирования четырех полиморфных локусов для оценки предрасположенности к ХОБЛ составит около 159,44 руб.

Руководствуясь подобными рассуждениями, нельзя не учитывать и того обстоятельства, что другие модели прогнозирования риска ХОБЛ также оказались высокоинформативными и могут использоваться в практическом здравоохранении как альтернатива унифицированной модели (без стратификации пациентов по полу и статусу курения).

Литература

1. Camp, P. G. COPD phenotypes in biomass smoke versus tobacco smoke-exposed Mexican women / P. G. Camp, A. Ramirez-Venegas, R. H. Sansores // *Eur. Respir. J.* — 2014. — Vol. 43, № 3. — P. 725–734.
2. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / G. R. Roth [et al.] // *Lancet.* — 2018. — Vol. 392, № 10159. — P. 1736–1788.
3. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study / M. G. Foreman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184, № 4. — P. 414–420.
4. International Hap Map Project [Electronic resource] / National Human Genome Research Institute Home. — Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/. — Date of access: 16.06.2021.
5. Платные услуги. Лабораторная диагностика [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://omr.by/platnye-uslugi/prejskuranty-dlya-grazhdan-rb/laboratornaya-diagnostika/> — Дата доступа: 16.06.2021.

The risk of developing to copd in patients with polymorphisms of genes encoding leukocyte receptors and their ligands

Khotko E. A., Tahanovich A. D., Kadushkin A. H.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a polygenic disease, the genetic predisposition of which is formed due to the carriage of polymorphic variants of genes encoding pathogenetically significant protein molecules. The aim of this study was to search for and assess the prognostic significance of the association of intergenic interactions of polymorphisms in the structure of genes encoding pathogenetically significant proteins with the development of COPD in representatives of the Belarusian population.

Analysis of polymorphic gene loci was carried out by the method of polymerase chain reaction. The statistical significance of differences in the distribution of genotype frequencies between groups of patients with

COPD and healthy individuals was assessed using the χ^2 test. The odds ratio parameter was used to determine the association between carriage of genotypes and the risk of COPD development. The analysis of gene-gene interactions was performed using the MDR program.

The data obtained in this study may help in understanding the hereditary predisposition to COPD and predicting the development of this disease based on the analysis of intergenic interactions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, polymorphism, gene-gene interactions.

Поступила 22.07.2021

УДК 616.127-001-092.9:616.153

Сравнительный анализ кардиопротекторной эффективности посткондиционирования с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией

Чепелев С. Н.¹, Висмонт Ф. И.¹, Губкин С. В.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Целью исследования явилось проведение сравнительного анализа кардиопротекторной эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной гиперхолестеринемией (ГХЕ). Установлено, что лактат после введения в кровотоки животным в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии, приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс, что дает основание полагать, что гиперлактатемия инициирует кардиопротекторный эффект дистантного ишемического посткондиционирования. В то же время посткондиционирование с помощью лактата неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ. Таким образом, наличие такого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ГХЕ может служить критерием для исключения применения посткондиционирования с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, кардиопротекция, лактат, гиперхолестеринемия, возраст.

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в развитых странах мира. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и выяснение механизмов их реализации остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины.

В последнее десятилетие объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты дистантного ишемического пре- и посткондиционирования, которые воспроизводятся ишемией конечностей, осуществляемой до или после острой ишемии миокарда соответственно [1, 2].



Так как для эффективного применения любого варианта preconditionирования (локального или дистантного) как меры профилактической кардиопротекции необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда, а это практически невозможно, то мощный кардиопротекторный потенциал preconditionирования, как правило, клинически не используется. Следовательно, ишемическое postconditionирование (PostК), особенно дистантное ишемическое postconditionирование (ДИPostК), имеющее несомненное преимущество перед различными вариантами preconditionирования, можно успешно применять в клинической практике наряду с другими рекомендациями. Во-первых, это чрезвычайно безопасно и дешево, а также малоинвазивно; во-вторых, его можно применять при оказании скорой медицинской помощи и ко всем пациентам с ишемией миокарда, получающим реперфузионное лечение.

К настоящему времени накоплен определенный объем знаний о феномене ишемического preconditionирования и его защитном влиянии на миокард. Однако биохимические механизмы кардиопротекции, лежащие в основе инфаркт-лимитирующего эффекта ишемического preconditionирования и особенно ДИPostК при ишемии-реперфузии миокарда, все еще остаются недостаточно изученными [1, 2].

Принимая во внимание известные факты о том, что гипоперфузия, ишемия органов и тканей приводит к повышению уровня молочной кислоты (лактата) в крови, которая оказывает коронарное сосудорасширяющее действие за счет выделения эндотелием сосудов монооксида азота (NO) [3], способна ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [4], выраженность которых при реперфузии возрастает, и что лактат может использоваться тканями и особенно миокардом после гипоксии в большей степени, чем глюкоза [5], были основания полагать, что повышенный уровень лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда. Выдвинутое нами предположение об участии лактата в реализации кардиопротекторных эффектов ДИPostК было подтверждено в наших предыдущих исследованиях [6].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, чаще всего необходима пациентам с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к числу которых относятся пожилой возраст и гиперхолестеринемия (ГХЕ).

Принимая во внимание тот факт, что доля пожилых людей в общей численности населения постоянно увеличивается и с возрастом в организме происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения, были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей могут оказывать существенное влияние на кардиопротекторную эффективность лактата у старых крыс.

Общеизвестно, что ишемическая болезнь сердца, развитие инфаркта миокарда чаще всего имеют место у пациентов с атеросклерозом коронарных сосудов, с наличием ГХЕ.

В то же время в современной литературе отсутствуют сведения об особенностях кардиопротекторной эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у крыс в условиях наличия таких сопутствующих факторов риска ССЗ, как пожилой возраст и ГХЕ.

Цель работы — провести сравнительный анализ кардиопротекторной эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной ГХЕ.

Материалы и методы. Сравнительный анализ кардиопротекторной эффективности лактата проведен на 133 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, которые были разделены на две возрастные группы: 58 молодых (молод.) крыс, массой 200–250 г, возрастом 4 ± 1 месяц и 75 старых (стар.) крыс, массой 400–450 г, возрастом 24 ± 1 месяц. Из них, с учетом выживаемости животных после острой ишемии миокарда (ОИМ) и последующих процедур, для обработки и анализа результатов исследования было отобрано 96 крыс (по 48 молодых и старых). Все животные в начале эксперимента перед 30-минутной ишемией и последующей 120-минутной реперфузией миокарда были разделены на 8 групп: 1-я — Контроль_{молод} — группа молодых крыс, которым осуществлялась ишемия-реперфузия миокарда ($n = 14$); 2-я — Контроль_{стар} — группа старых крыс, в которой осуществлялась ишемия-реперфузия миокарда ($n = 22$); 3-я — Лактат_{молод} — группа молодых крыс, которой через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 ммоль/л нейтрализованного раствора лактата ($n = 14$); 4-я — Лактат_{стар} — группа старых крыс, которой через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 ммоль/л нейтрализованного раствора лактата ($n = 17$); 5-я — ОМ + Лактат_{молод} — группа молодых крыс, которой на протяжении 10 дней один раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводилось оливковое масло в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии этим животным вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 ммоль нейтрализованного раствора лак-

тата ($n = 14$); 6-я — ОМ + Лактат_{стар} — группа старых крыс, которой на протяжении 10 дней один раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводилось оливковое масло в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии этим животным вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 ммоль нейтрализованного раствора лактата ($n = 18$); 7-я — ГХЕ + Лактат_{молод} — группа молодых крыс, которой на протяжении 10 дней один раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводился 10 %-й раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на оливковом масле в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии этим животным вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 ммоль нейтрализованного раствора лактата ($n = 16$); 8-я — ГХЕ + Лактат_{стар} — группа старых крыс, которой на протяжении 10 дней один раз в сутки интрагастрально с помощью зонда вводился 10 %-й раствор холестерина (Sigma-Aldrich, США) на оливковом масле в дозе 10 мл/кг с последующей ишемией-реперфузией миокарда, а через 25 мин от начала реперфузии этим животным вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 ммоль нейтрализованного раствора лактата ($n = 18$).

Эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также руководствуясь требованиями Европейской Конвенции (от 18 марта 1986 г.) о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях.

Животные содержались в условиях вивария УО «Белорусский государственный медицинский университет» в соответствии с нормативами индивидуального размещения. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92 / ПХЧ-5, количество которого определялось нормами кормления лабораторных животных. Питательный режим соответствовал принципу *ad libitum*. Световой режим соответствовал естественному уровню освещенности в течение суток. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 20–25 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс. Относительная влажность воздуха составляла 50–70 %. При содержании животных особое внимание уделялось шумовому режиму, так как высокий уровень шума способствует развитию стресса у крыс. Все манипуляции с животными проводились в течение дня с 8.00 до 18.00. Формирование экспериментальных групп животных осуществлялось методом случайной выборки.

Транзиторную ГХЕ у крыс вызывали интрагастральным введением с помощью зонда 10 %-го раствора холестерина (Sigma-Aldrich, США) на оливковом масле, в дозе 10 мл/кг один раз в сутки на протяжении 10 дней. Животным контрольной группы без ГХЕ вводили оливковое масло, в дозе 10 мл/кг один раз в сутки на протяжении 10 дней. Для подтверждения ГХЕ у животных с помощью автоматического биохимического анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания) определялось содержание триглицеридов (ТГ) и общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Воспроизведение экспериментальных протоколов выполнялось через 24 ч после последнего введения холестерина на оливковом масле либо только оливкового масла.

Моделирование острой коронарной недостаточности у крыс осуществляли по методике, предложенной С. Clark с соавт. (1980). Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией в левую общую яремную вену поддерживающей дозы 10 мг/кг·ч с помощью инъекционного насоса В. Braun (Германия). Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом через трахеостому при помощи аппарата искусственной вентиляции легких (Harvard, Великобритания) с частотой дыхания 56–60 в мин и дыхательным объемом 1,0–1,2 мл / 100 г массы тела животного. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, а полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4 (Великобритания). Для измерения АД прямым методом крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Температура тела измерялась в прямой кишке с помощью электротермометра (Harvard, Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в IV межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи лигатуры. Согласно современным экспериментальным данным считается, что длительность коронарной окклюзии у крыс, равная 30–40 мин, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска. Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением (на 10–20 мм рт. ст.) артериального давления (АД) и подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). Реперфузия миокарда достигалась снятием лигатуры и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин, поскольку, согласно имеющимся литературным данным,

указанный интервал времени является достаточным для формирования в миокарде крыс зоны некроза.

На протяжении эксперимента у животных изучались следующие показатели гемодинамики: АД_{ср} (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин) и ДП (уд/мин·мм рт. ст.). АД_{ср} рассчитывали как АД диастолическое + 1/3(АД систолическое — АД диастолическое); ДП — как (ЧСС×АД систолическое)/100. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, в начале реперфузии миокарда, а также каждые 30 мин в течение периода реперфузии. Значения гемодинамических показателей в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки принимались в качестве исходных значений данных показателей.

Критериями исключения животных из эксперимента, согласно «Практическим рекомендациям по изучению нарушений ритма сердца, обусловленных ишемией и реперфузией» (1988), являлись: АД_{ср} до начала эксперимента менее 60 мм рт. ст., ЧСС менее 300 уд/мин, а также наличие у животных желудочковых экстрасистол до начала острой ишемии миокарда.

Для оценки антиаритмического эффекта подсчитывали общую длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии — фибрилляции желудочков (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также определяли наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма.

Зону риска определяли путем введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5%-го раствора синьки Эванса (Sigma-Aldrich, США) в конце реперфузии при повторном кратковременном пережатии лигатурой ЛКА. Для идентификации зоны риска в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ. Зону риска определяли как зону, не окрашенную в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли от него левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (при –20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов, которые затем взвешивали и сканировали с обеих сторон при помощи сканера Epson.

При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы Adobe Photoshop СС 2017 для каждого среза определяли отношение средней площади зоны риска в каждом срезе к средней площади всего среза. Массу зоны риска ($m_{\text{риска}}$) в каждом срезе вычисляли по формуле

$$m_{\text{риска}} = \frac{\bar{S}_{\text{риска}} \cdot m_{\text{среза}}}{\bar{S}_{\text{среза}}},$$

где $\bar{S}_{\text{риска}}$ — средняя площадь зоны риска в каждом срезе; $m_{\text{среза}}$ — масса всего среза; $\bar{S}_{\text{среза}}$ — средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны риска (Зона_{риска}), %, использовали следующую формулу:

$$\text{Зона}_{\text{риска}} = \frac{\sum m_{\text{риска}}}{m_{\text{ЛЖ}}} \cdot 100 \%,$$

где $\sum m_{\text{риска}}$ — арифметическая сумма значений масс зон риска всех срезов левого желудочка; $m_{\text{ЛЖ}}$ — масса левого желудочка.

После этого для идентификации зоны некроза срезы помещали в 1%-й раствор 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37,0 °С. Жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была бледно-желтой. После 24-часовой инкубации срезов в 10%-м растворе формалина в термостате при температуре 37,0 °С срезы сканировали повторно для определения соотношения площадей зоны риска и зоны некроза. При помощи компьютерной планиметрии для каждого среза миокарда левого желудочка определяли отношение средней площади зоны некроза в каждом срезе ($\bar{S}_{\text{некроза}}$) к средней площади всего среза ($\bar{S}_{\text{среза}}$). Массу зоны некроза в каждом срезе ($m_{\text{некроза}}$) для каждого отдельного среза вычисляли по формуле

$$m_{\text{некроза}} = \frac{\bar{S}_{\text{некроза}} \cdot m_{\text{среза}}}{\bar{S}_{\text{среза}}},$$

где $\bar{S}_{\text{некроза}}$ — средняя площадь зоны некроза в каждом срезе; $m_{\text{среза}}$ — масса всего среза; $\bar{S}_{\text{среза}}$ — средняя площадь всего среза.

Для расчета общей зоны некроза ($\text{Зона}_{\text{некроза}}$), %, в миокарде левого желудочка крыс использовали формулу

$$\text{Зона}_{\text{некроза}} = \frac{\sum m_{\text{некроза}}}{\sum m_{\text{риска}}} \cdot 100 \%,$$

где $\sum m_{\text{некроза}}$ — арифметическая сумма значений масс зон некроза всех срезов левого желудочка.

Изучение кардиопротекторной эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у крыс проводилось у животных, которым через 25 мин от начала реперфузии вводили в левую общую яремную вену 0,5 мл 40 ммоль нейтрализованного раствора молочной кислоты (L-(+)-Lactic acid, $\geq 98 \%$, (Sigma-Aldrich, США)), т. е. в дозе 10 мг/кг. Нейтрализованный лактат готовили растворением молочной кислоты в 0,9%-м растворе NaCl для инъекций с последующим доведением pH до 7,4 с помощью NaOH (10 N).

Доза лактата (10 мг/кг) была выбрана нами с целью обеспечить уровень лактата в крови близкий к тому, что имел место после 15-минутного наложения лигатур на обеих бедренных артериях [6].

Уровень лактата в цельной крови, взятой из левой общей яремной вены, определяли при помощи анализатора Lactate Pro 2 (Arkgray, Япония) малообъемным методом с использованием тест-полосок Lactate Pro 2 Test Strip для биохимических исследований (Arkgray, Япония).

Полученные в исследовании результаты анализировали с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3. Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования при их параметрическом распределении представляли в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Краскала – Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. При непараметрическом распределении результаты исследования были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Уровень $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 72,2 % (37 крыс из 133 погибли в период острой ишемии миокарда и последующей реперфузии). При этом в группе Контроль_{молод} выживаемость животных составила 85,7 %, в группе Контроль_{стар} — 54,5 %, в группе Лактат_{молод} — 85,7 %, в группе Лактат_{стар} — 70,6 %, в группе ОМ + Лактат_{молод} — 85,7 %, в группе ОМ + Лактат_{стар} — 66,7 %, в группе ГХЕ + Лактат_{молод} — 75,0 % и в группе ГХЕ + Лактат_{стар} — 66,7 %. Так, у старых крыс за время 30-минутной ишемии миокарда и последующей 120-минутной реперфузии имело место более чем 2-кратное снижение выживаемости по сравнению с молодыми крысами (погибло 27 старых и 10 молодых крыс), что свидетельствует о снижении устойчивости миокарда старых крыс к повреждению, вызванному его длительной ишемией и реперфузией. Таким образом, количество животных в экспериментальных группах с учетом их выживаемости стало по 12 крыс в каждой.

У крыс с транзиторной ГХЕ содержание ТГ в сыворотке крови составило $1,53 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,01$), ОХ — $5,86 \pm 0,43$ ммоль/л ($p < 0,01$). У крыс контрольной группы без ГХЕ содержание ТГ составило $0,26 \pm 0,06$ ммоль/л, ОХ — $2,81 \pm 0,07$ ммоль/л. Таким образом, у крыс с ГХЕ имело место статистически значимое повышение содержания в сыворотке крови ТГ в 5,9 раз и ОХ в 2,1 раза по сравнению с их содержанием у крыс контрольной группы без ГХЕ ($p < 0,01$).

Во всех анализируемых группах старых и молодых крыс АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не изменялись по сравнению с их исходными значениями.

При проведении исследования установлено, что величина ДП в анализируемых группах крыс до начала острой коронарной окклюзии статистически значимо не различалась. Кроме того, на протяжении эксперимента во всех экспериментальных группах крыс отличий ДП от своих исходных значений также не выявлено ($p > 0,05$). Следовательно, были основания полагать, что животные всех анализируемых групп до начала эксперимента характеризовались сходной потребностью миокарда в кислороде.

При изучении антиаритмической эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной ГХЕ были получены следующие результаты продолжительности аритмий в исследуемых группах: Контроль_{молод} — 167 (49; 233); Контроль_{стар} — 237 (128; 331); Лактат_{молод} — 145 (27; 192); Лактат_{стар} — 174 (86; 237); ОМ + Лактат_{молод} — 153 (52; 208); ОМ + Лактат_{стар} — 158 (72; 241); ГХЕ + Лактат_{молод} — 195 (98; 324); ГХЕ + Лактат_{стар} — 259 (143; 351).



В ходе исследования также установлено, что в группе Контроль_{молод.} у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а у 11 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 10 крыс данной группы. В группе Контроль_{стар.} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы. В группе Лактат_{молод.} в период острой коронарной окклюзии у 9 из 12 крыс отмечалась ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 7 животных данной группы. В группе Лактат_{стар.} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 10 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 8 животных данной группы. В группе ОМ + Лактат_{молод.} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ и ПЖТ были выявлены у 10 из 12 животных. Реперфузионные аритмии имели место у 9 животных данной группы. В группе ОМ + Лактат_{стар.} в период острой коронарной окклюзии у 12 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 11 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 9 животных данной группы. В группе ГХЕ + Лактат_{молод.} в период острой коронарной окклюзии у 11 из 12 крыс отмечалась ФЖ, а ПЖТ имела место у 12 крыс. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 10 животных данной группы. В группе ГХЕ + Лактат_{стар.} в период острой коронарной окклюзии у всех крыс отмечались ФЖ и ПЖТ. Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались также у 11 животных данной группы.

Таким образом, длительность ишемических нарушений сердечного ритма в исследуемых группах старых и молодых крыс при помощи ПостК лактатом сопоставима с таковой в группах контроля, что вполне объяснимо, учитывая то, что введение животным через 25 мин от начала реперфузии лактата не могло оказывать влияние на выраженность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ОИМ. Тем не менее, в группах ПостК с помощью лактата имеется тенденция к снижению частоты встречаемости реперфузионных нарушений ритма и общей длительности нарушений сердечного ритма по сравнению с аналогичными контрольными группами без применения лактата.

При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс и крыс с транзиторной ГХЕ статистически значимых различий между анализируемыми группами по показателю размера зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено.

Размер инфаркта является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе Контроль_{молод.} составил $45 \pm 4 \%$, а в группе Контроль_{стар.} — $47 \pm 5 \%$. После внутривенного введения животным лактата (10 мг/кг), которое осуществлялось через 25 мин после начала реперфузии, у крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались следующие размеры зон некроза: в группе Лактат_{молод.} — $33 \pm 3 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод.}), а в группе Лактат_{стар.} — $35 \pm 4 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар.}). Размер зоны некроза в группах молодых и старых животных, которым ежедневно интрагастрально с помощью зонда вводилось оливковое масло в дозе 10 мл/кг на протяжении 10 дней был следующим: в группе ОМ + Лактат_{молод.} — $35 \pm 3 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод.}), а в группе ОМ + Лактат_{стар.} — $37 \pm 5 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{стар.}). После 10-дневного введения молодым и старым крысам 10%-го раствора холестерина на оливковом масле в дозе 10 мл/кг размер зоны некроза статистически значимо не отличался от исходного ($p > 0,05$): в группе ГХЕ + Лактат_{молод.} — $42 \pm 5 \%$, а в группе ГХЕ + Лактат_{стар.} — $44 \pm 4 \%$ (рисунок).

Следовательно, полученные данные исследования свидетельствуют об отсутствии инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата у молодых и старых крыс с ГХЕ. У молодых и старых крыс без ГХЕ, напротив, воспроизводится выраженный инфаркт-лимитирующий эффект ПостК с помощью лактата.

Согласно современным представлениям размер очага некроза в миокарде зависит от множества факторов, в частности от длительности ишемии миокарда, состояния сосудистого русла, размера зоны риска, температуры тела, наличия сопутствующих заболеваний и нарушений обмена веществ, в том числе липидного обмена. В исследовании длительность ишемии миокарда и температура тела животных имели одинаковые значения во всех экспериментальных группах. Учитывая непродолжительный период (10 дней) экспериментального моделирования транзиторной ГХЕ, маловероятно, что в стенке кровеносных сосудов крыс с ГХЕ произошли значимые морфологические изменения, связанные с вызванным нарушением липидного обмена. Кроме того, согласно литературным данным, потребление крысами богатой холестерином пищи в течение длительного периода времени не приводит к развитию атеросклеротических изменений в сосудах.

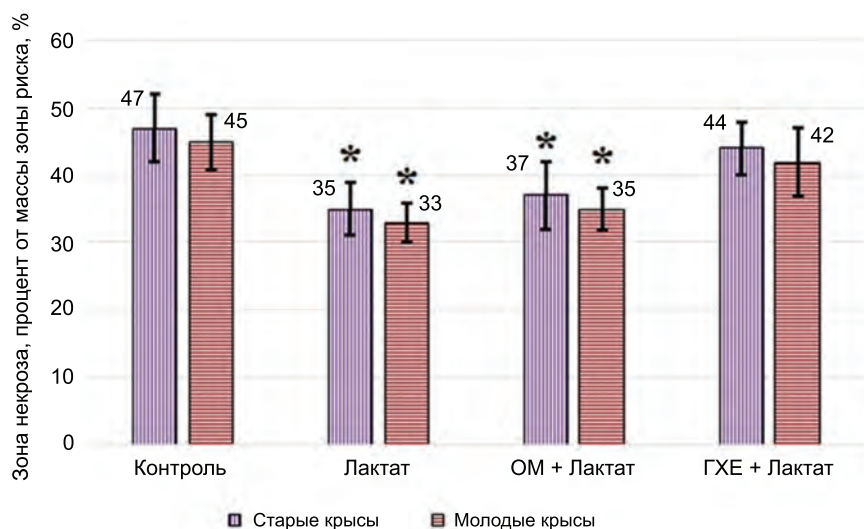


Рисунок — Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка (в процентах от массы зоны риска) в исследуемых группах молодых и старых крыс (* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими возрастными группами контроля)

Многочисленные экспериментальные исследования посвящены выявлению возможных причин отсутствия инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у экспериментальных животных с ГХЕ. При этом большинство авторов указывает на повреждение различных компонентов RISK-киназного пути (*the Reperfusion Injury Salvage Kinase*), который инициируется при стимуляции рецепторов, связанных с G-белком (GPCRs), и имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК. В частности, отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК у животных с экспериментальной моделью ГХЕ сопровождается существенным снижением фосфорилирования киназы гликоген-синтазы β [7], а также Akt (протеинкиназа B), ERK (*Extracellular signal-regulated kinases*), p70 рибосомальной S6 киназы (p70S6K) [8].

Кроме того, в исследовании M. Sack с соавт. (2011) установлено, что в условиях ГХЕ у экспериментальных животных отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта при ишемии-реперфузии миокарда может быть связано с нарушением синтеза монооксида азота (NO), который также имеет важное значение в реализации кардиопротекторных эффектов ПостК [9]. В частности, при ГХЕ нарастающая митохондриальная дисфункция приводит к повышению оксидации тетрагидробиоптерина (ТГБП), что приводит к снижению его содержания в клетке. Потеря ТГБП как молекулы-кофактора эндотелиальной NO-синтазы приводит к значительному снижению активности данного фермента.

Таким образом, принимая во внимание имеющиеся литературные данные, можно предположить, что повреждение RISK-киназного пути и нарушение синтеза NO у животных с ГХЕ могут объяснять отсутствие инфаркт-лимитирующего эффекта ПостК с помощью лактата у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что лактат после введения в кровоток животным в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка как у молодых, так и у старых крыс, что дает основание полагать, что гиперлактатемия может инициировать кардиопротекторный эффект ДИПостК. Однако ПостК с помощью лактата неэффективно в плане ограничения размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка у молодых и старых крыс с транзиторной ГХЕ. Следовательно, наличие такого фактора риска ССЗ как ГХЕ может служить критерием для исключения применения ПостК с помощью лактата в качестве способа уменьшения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Полученные знания о биохимических механизмах кардиопротекторной эффективности ДИПостК послужат научным обоснованием разработки новых подходов к профилактике и лечению ССЗ, патогенез которых связан с недостаточным кровоснабжением миокарда и тканевой гипоксии.

Литература

1. Heusch, G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning / G. Heusch // *Circulation Research*. — 2015. — Vol. 116. — P. 674–699.
2. Кардиопротективные эффекты ишемического кондиционирования: современные представления о механизмах, экспериментальные подтверждения, клиническая реализация / А. Е. Баутин [и др.] // *Трансляционная медицина*. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 50–62.
3. Чепелев, С. Н. О значимости монооксида азота в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у молодых и старых крыс / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*. — 2020. — Т. 17, № 3. — С. 353–364.
4. Free radical scavenging and antioxidant effects of lactate ion: an in vitro study / C. Groussard [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). — 2000. — Vol. 89, № 1. — P. 169–175.
5. Клинические аспекты динамики лактата крови во время операции на сердце и аорте в условиях искусственного кровообращения / Н. А. Трекова [и др.] // *Анестезиология и реанимация*. — 2016. — Т. 61, № 5. — С. 324–329.
6. Чепелев, С. Н. О значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте / С. Н. Чепелев, Ф. И. Висмонт, С. В. Губкин // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. — 2020. — Т. 64, № 3. — С. 332–340.
7. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore / N. Wu [et al.] // *Cell. Biochem. Biophys.* — 2014. — Vol. 69, № 1. — P. 123–130.
8. High cholesterol diet effects on ischemia-reperfusion injury of the heart / V. D'Annunzio [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 90, № 9. — P. 1185–1196.
9. Sack, M. The role of comorbidities in cardioprotection / M. Sack, E. Murphy // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 16, № 3–4. — P. 267–272.

Comparative analysis of cardioprotective efficiency of postconditioning with lactate in ischemia-reperfusion of the myocardium in young and old rats and rats with transitional hypercholesterolemia

Chepelev S. N.¹, Vismont F. I.¹, Goubkin S. V.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²State Scientific Institution «Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of the cardioprotective efficiency of lactate in ischemia-reperfusion of the myocardium in young and old rats and rats with transient hypercholesterolemia (HCE). It was found that lactate, after injection into the bloodflow of rats at a dose of 10 mg/kg 25 min after the onset of reperfusion, leads to a decrease in the size of the necrosis zone in the left ventricular of myocardium in young and old rats, which suggests that hyperlactatemia initiates the cardioprotective effect of remote ischemic postconditioning. At the same time, postconditioning with lactate is not effective in limiting the size of the zone of necrosis in the left ventricular of myocardium in young and old rats with transient HCE. Thus, the presence of such a risk factor for cardiovascular diseases as HCE can serve as a criterion for excluding the use of postconditioning with lactate as a way to reduce ischemic and reperfusion damage to the myocardium in patients with acute myocardial infarction.

Keywords: ischemia, reperfusion, cardioprotection, lactate, hypercholesterolemia, age.

Поступила 14.06.2021



УДК 616.24-006.6:612.11-074:577.121

Уровень CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Диагностическая ценность определения

Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) — основная причина смертности вследствие злокачественных новообразований. НМКРЛ подразделяется на несколько гистологических подтипов, наиболее распространенными из которых являются аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак (ПКРЛ). В настоящее время отсутствуют информативные показатели в крови, которые позволили бы судить о наличии и распространенности НМКРЛ.

Целью исследования было изучение количественных взаимоотношений концентрации хемокина CXCL5 и его рецептора CXCR2 в крови пациентов с наиболее распространенными гистологическими формами НМКРЛ — аденокарциномой (АК) и плоскоклеточным раком легкого (ПКРЛ) и определение их диагностической ценности у пациентов с НМКРЛ.

Материалом служила кровь 109 пациентов с ПКРЛ, 94 пациентов с АК, 13 человек с гамартомой легкого и 40 здоровых людей. Концентрацию CXCL5 в сыворотке крови определяли методом ИФА. Относительное количество клеток лейкоцитарного ряда, снабженных рецептором CXCR2, и плотность его расположения в них (MFI) измеряли методом проточной цитометрии.

Доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2 и MFI CXCR2 в лейкоцитах и моноцитах пациентов с АК и ПКРЛ, значительно превышает таковую у здоровых людей и пациентов с гамартомой. Доля лимфоцитов с CXCR2 имеет коррелятивную связь средней силы с АК и ПКРЛ. Этот же показатель был существенно выше у пациентов с большим размером опухоли, метастазами в регионарные лимфоузлы и внутренние органы вне зависимости от гистологического типа НМКРЛ. Рассчитанное пороговое значение доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, позволяет отличить I от II стадии НМКРЛ с чувствительностью 51,2 % при вероятности истинно отрицательного результата 98,7 %. Этот же показатель может использоваться в диагностике ранних стадий (I+II) с чувствительностью — 97,1 %, специфичностью — 52,4 % и отличия ранних стадий от поздних (III+IV) с чувствительностью — 78,9 %, специфичностью — 84,4 %.

Таким образом, в крови пациентов с АК и ПКРЛ имеют место однотипные изменения уровня CXCL5 и CXCR2. Для CXCL5 они незначительные и проявляются на поздних стадиях НМКРЛ. Доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, может использоваться для диагностики ранних стадий, в том числе дифференциальной диагностике I и II стадий. В этом преимущество использования этого показателя по сравнению с CYFRA 21-1.

Ключевые слова: хемокин, рецептор, CXCL5, CXCR2, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, кровь.

Введение. Рак легкого является наиболее частой причиной смертности вследствие злокачественных новообразований среди мужчин и женщин [1]. Самой частой (85 %) формой рака легкого является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), который подразделяется на аденокарциному (АК) (40 % случаев НМКРЛ), плоскоклеточный рак (ПКРЛ) (25 %) и крупноклеточный рак (10 %).

Несвоевременная диагностика НМКРЛ существенно ухудшает прогноз его течения. Пятилетняя выживаемость пациентов с установленной I стадией заболевания составляет 50–73 % и снижается практически в два раза уже на II стадии заболевания, несмотря на радикальное лечение. У пациентов с диагностированной IV стадией НМКРЛ аналогичный показатель составляет лишь 2–13 % [1].



В настоящее время не существует информативных лабораторных показателей, позволяющих выявить ранние стадии этого заболевания. Для подтверждения диагноза НМКРЛ нередко используется концентрация фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) и антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в сыворотке крови пациентов. Однако диагностическая чувствительность этих тестов при НМКРЛ невысока и составляет 48,7 % и 39,1 % соответственно [2]. Данные других исследований демонстрируют отсутствие их информативности при определении стадии этого заболевания, метастазирования и степени дифференцировки опухоли [3].

Инвазивный рост любого злокачественного новообразования сопровождается повреждением тканей и формированием воспалительного микроокружения опухоли. Воспаление в свою очередь способствует привлечению в зону онкогенеза иммунных клеток, цитокинов, хемокинов и факторов роста, способствующих пролиферации, ангиогенезу и метастазированию опухоли [4].

CXCL5 (ENA78) относится к ангиогенным CXС-хемокинам, индуцирующим хемотаксис иммунных клеток в воспалительный очаг посредством связывания с его рецептором CXCR2. Был продемонстрирован увеличенный уровень этого хемокина в опухолевых клетках различных видов рака, в том числе и рака легкого. Отмечена связь его концентрации в опухолевой ткани со стадиями НМКРЛ, метастазированием опухоли, а также степенью дифференцировки ее клеток. Рост уровня CXCL5 в опухолевой ткани НМКРЛ сопровождается увеличением концентрации его рецептора CXCR2. Повышенная экспрессия CXCR2 в клетках опухоли ассоциирована с поздними стадиями и метастазированием НМКРЛ, а подавление передачи сигнала по оси CXCL5/CXCR2 приводит к торможению онкогенеза [5].

Сведения об эффективности определения CXCL5 и CXCR2 в крови при диагностике злокачественных новообразований весьма немногочисленны. Отмечен повышенный уровень CXCL5 в сыворотке крови пациентов с раком молочной железы, связь его увеличенной концентрации в крови с метастазированием во внутренние органы и снижением выживаемости пациентов [6]. Нами были опубликованы результаты определения концентрации CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов с НМКРЛ. Обнаружены характерные изменения этих параметров в зависимости от стадии и дескрипторов опухоли [7]. Анализ при отдельных гистологических типах НМКРЛ не проводился.

Цель работы — оценка уровня CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов с АК и ПКРЛ и установление его взаимосвязи с дескрипторами опухоли для определения возможности использования этих показателей в диагностике НМКРЛ.

Материалы и методы. Обследовано 109 пациентов с ПКРЛ и 94 пациента с АК при первом поступлении их в стационар РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова в период 2019–2021 гг. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В качестве группы контроля обследовано 40 человек без проявлений заболевания в возрасте 43–67 лет. Дополнительная группа сравнения включала 13 пациентов с доброкачественной опухолью легкого — гамартомой.

Таблица 1 — Характеристика пациентов

Характеристика	ПКРЛ	АК
Пол		
Женский	24	26
Мужской	85	68
Стадия		
I	25	25
II	43	29
III	41	30
IV	4	10
Размер опухоли		
T < 5 см	80	71
T > 5 см	29	23
Метастазы в регионарные лимфоузлы		
N0	27	43
N1-3	82	51



Окончание табл. 1

Характеристика	ПКРЛ	АК
Отдаленные метастазы		
M0	97	82
M1	12	12
Grade		
G1	27	23
G2	51	39
G3	19	18

Кровь из локтевой вены пациентов и здоровых людей собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2 (Improvacuter, КНР). Кровь для получения сыворотки собирали в пробирку с тромбином и разделительным гелем (Improvacuter, КНР).

Определение концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с помощью наборов реагентов на ИХЛА-анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, США).

Определение концентрации CXCL5 и SCC в сыворотке крови пациентов и здоровых людей проводилось с помощью ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия) и планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия) при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм.

Определение рецептора CXCR2 в клетках крови осуществляли на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). В пробирку помещали 100 мкл крови, стабилизированной ЭДТА-К2, и 10 мкл соответствующих антител, содержащих флуоресцентные метки: CD182(CXCR2)-PE (BioLegend, США), CD14-FITC (Elabscience, США), CD45-Pacific Orange (Exbio, Чехия). Через 15 мин инкубации в темноте к смеси добавляли 1 мл лизирующего раствора VeraLyse (Beckman Coulter, Франция). Фиксацию антител на поверхности клеток проводили с помощью фиксирующего раствора IQTest 3 (Beckman Coulter, Франция).

Для всех выборок проверяли гипотезу нормальности распределения по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводили методами непараметрической статистики с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США) и MedCalc (США). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25 %–75 %). Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли *U*-критерий Манна – Уитни. О взаимосвязи между определяемыми показателями и дескрипторами опухоли судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*R*). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5 %.

Оценку диагностической информативности биохимических тестов проводили с помощью характеристических кривых (ROC-анализ). В последующем вычисляли площадь под ROC-кривой (AUC, англ. *Area Under Curve*), на основании которой оценивали надежность определяемого показателя как потенциального биомаркера.

О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета диагностической чувствительности (ДЧ), специфичности (ДС) и диагностической эффективности теста (ДЭ). Пороговое значение диагностического теста определяли как величину оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении ROC-кривых.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с АК и ПКРЛ уровень CYFRA 21-1 в 2 раза выше, чем в контрольной группе, уже на ранних (I–II) стадиях заболевания (таблица 2). В той же степени возрастает доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, и плотность расположения CXCR2 (MFI) в моноцитах на I стадии АК и ПКРЛ. Несколько менее выражено при аналогичном сравнении увеличивается MFI CXCR2 в лимфоцитах. Значения MFI CXCR2 в гранулоцитах существенно выше у пациентов со II стадией НКРЛ обоих гистологических типов по сравнению с группой контроля и возрастают еще больше при III–IV стадиях. При этом уровень CXCL5 в сыворотке крови пациентов существенно увеличивается лишь на поздних стадиях АК и ПКРЛ. Концентрация SCC в сыворотке крови пациентов значительно повышается у пациентов с ПКРЛ, но не АК.



Таблица 2 — Уровень CYFRA 21-1, SCC, CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов с НМКРЛ, гамартомой и здоровых людей

Показатель	Контроль	Гамартома	ПКРЛ			АК		
			Ст. I	Ст. II	Ст. III–IV	Ст. I	Ст. II	Ст. III–IV
CXCL5, нг/мл	1,2 [0,6; 1,9]	1,2 [0,9; 1,4]	1,2 [0,5; 1,6]	1,7 [0,9; 3,3]	1,9* [0,8; 4,3]	1,3 [0,9; 2,9]	1,6 [1,0; 3,2]	1,9* [0,8; 4,0]
CXCR2, гранулоциты, %	93,3 [91,1; 95,3]	94,2 [91,3; 96,8]	95,2 [91,2; 95,8]	95,5 [91,8; 97,9]	95,8 [89,4; 97,2]	93,8 [86,7; 95,6]	94,8 [93,1; 96,7]	95,9 [88,9; 96,5]
MFI CXCR2, гранулоциты	92,9 [79,3; 102,9]	97,2 [69,7; 109,9]	100,6 [74,4; 120,2]	107,5* [73,9; 145,9]	110,0* [79,6; 135,2]	97,4 [88,6; 141,2]	114,9* [78,9; 146,3]	116,9* [94,7; 129,2]
CXCR2, лимфоциты, %	9,5 [6,3; 14,5]	10,4 [7,1; 15,3]	19,2* [16,0; 21,2]	24,9* [15,1; 25,9]	31,2* [24,0; 34,4]	16,6* [10,7; 21,5]	20,9* [14,1; 34,4]	32,5* [24,3; 34,3]
MFI CXCR2, лимфоциты	12,2 [7,2; 14,4]	13,1 [10,6; 18,2]	16,0* [10,7; 18,6]	18,1* [12,2; 19,4]	18,9* [11,6; 19,2]	16,4* [10,7; 21,5]	18,8* [12,9; 19,4]	18,8* [13,1; 19,5]
CXCR2, моноциты, %	94,2 [93,2; 95,8]	95,5 [86,2; 97,2]	95,5 [89,3; 97,1]	95,8 [92,2; 99,1]	97,8 [94,5; 97,9]	95,2 [81,0; 97,8]	95,4 [93,3; 97,5]	95,6 [94,9; 98,9]
MFI CXCR2, моноциты	13,4 [12,3; 17,2]	14,9 [12,8; 21,5]	23,7* [21,6; 39,6]	24,5* [24,2; 39,2]	24,7* [11,0; 27,8]	23,4* [15,0; 32,3]	24,7* [16,6; 39,3]	26,8* [17,8; 31,9]
SCC, нг/мл	1,2 [0,9; 1,7]	1,5 [0,9; 3,0]	2,4* [1,7; 4,2]	2,7* [1,7; 5,9]	3,3* [1,2; 6,6]	1,3 [0,9; 1,8]	1,7 [1,1; 2,2]	1,8 [0,9; 2,1]
CYFRA 21-1, нг/мл	1,5 [1,2; 1,9]	1,9 [1,2; 2,9]	3,1* [2,2; 4,6]	3,6* [2,1; 5,9]	5,6* [4,2; 12,3]	1,9* [1,5; 4,3]	2,6* [2,1; 3,8]	4,3* [2,8; 7,2]

* Достоверность разницы уровня у пациентов с I, II и III–IV стадиями НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми.

> Достоверность разницы уровня у пациентов с гамартомой по сравнению с НМКРЛ.

Достоверность разницы уровня у пациентов с I стадией НМКРЛ по сравнению со II стадией.

& Достоверность разницы уровня у пациентов с III–IV стадиями НМКРЛ по сравнению с II стадией.

† Достоверность разницы уровня у пациентов с III–IV стадиями НМКРЛ по сравнению с I стадией.



Уровень определяемых показателей у пациентов с гамартомой существенно не отличается от контрольных значений. В то же время у пациентов с АК и ПКРЛ значения MFI CXCR2 в лимфоцитах и моноцитах, доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, и концентрация CYFRA 21-1 в крови значительно превышают таковые при гамартоме (таблица 2).

Для показателей, продемонстрировавших существенное изменение уровня по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой на ранних стадиях и в поздний период обоих гистологических типов НМКРЛ, был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена (r). Уровень CYFRA 21-1 и доля лимфоцитов, снабженных CXCR2, демонстрируют коррелятивную связь средней силы со стадиями заболевания как у пациентов с ПКРЛ ($r = 0,469$ и $0,689$ соответственно), так и с АК ($0,329$ и $0,683$ соответственно). Связь меньшей силы со стадиями заболевания и лишь при АК имеет MFI CXCR2 в моноцитах ($r = 0,238$).

У пациентов с большим размером опухоли ($T > 5$ см) относительное содержание лимфоцитов, снабженных CXCR2, значительно выше такового в сравнении с группой $T < 5$ см вне зависимости от гистологического типа НМКРЛ. Этот же показатель существенно возрастает у пациентов с АК и ПКРЛ с метастазами в регионарные лимфоузлы и внутренние органы по сравнению с теми, у кого они отсутствовали. Только при ПКРЛ его значения у пациентов со средней и низкой степенью дифференцировки опухоли (Grade 2, 3) выше, чем с высокой (таблицы 3, 4).

Таблица 3 — Изменение концентрации CYFRA 21-1, CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов в зависимости от характеристик ПКРЛ

Показатель	Характеристики ПКРЛ			
	(Т) Т — размер опухоли			
CXCR2, лимфоциты, %	T < 5 см	T > 5 см	Коэффициент корреляции Спирмена, r	
		21,2* [16,3; 25,9]		24,9*# [24,8; 27,8]
CYFRA 21-1, нг/мл	3,7 * [2,2; 5,9]	5,4 *# [4,2; 12,3]	0,345	
(N) Наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфоузлы				
CXCR2, лимфоциты, %	N0	N1-3	Коэффициент корреляции Спирмена, r	
		21,2* [17,3; 24,9]		25,4*> [23,8; 71,2]
(M) Наличие или отсутствие отдаленных метастазов				
CXCR2, лимфоциты, %	M0	M1	Коэффициент корреляции Спирмена, r	
		22,7* [17,3; 24,9]		34,4*< [25,4; 34,8]
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8 * [1,6; 5,2]	5,9 *< [1,7; 10,9]	0,323	
(G) Степень дифференцировки опухоли				
MFI CXCR2, моноциты	G1	G2	G3	Коэффициент корреляции Спирмена, r
		23,7* [22,8; 32,1]	26,6*† [23,7; 39,6]	

* Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с ПКРЛ по сравнению со здоровыми людьми.

Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с размером опухоли < 5 см и > 5 см.

> Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и пациентов без таковых.

< Статистическая значимость разницы уровня у пациентов M1 по сравнению с M0.

† Статистическая значимость разницы уровня у пациентов со средней и низкой степенью дифференцировки опухоли и высокой степенью дифференцировки опухоли.

§ Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с низкой и средней степенью дифференцировки опухоли.



Плотность расположения CXCR2 в лимфоцитах и моноцитах выше у пациентов с большим размером опухоли при АК. MFI CXCR2 в лимфоцитах также значительно увеличивается в группе пациентов с АК, имеющих отдаленные метастазы, по сравнению с группой M0, в то время как MFI CXCR2 в моноцитах существенно возрастает по мере снижения степени дифференцировки ПКРЛ (таблицы 3, 4). Имеется коррелятивная связь средней силы большинства анализируемых показателей со всеми вышеупомянутыми дескрипторами опухоли ($r > 0,3$).

Таблица 4 — Изменение концентрации CYFRA 21-1, CXCL5 и CXCR2 в крови пациентов в зависимости от характеристик АК

Показатель	Характеристики АК			
	Размер опухоли (T)			
CXCR2, лимфоциты, %	T < 5 см	T > 5 см	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>	
	21,6* [15,2; 24,3]	34,3*# [26,8; 41,3]		0,606
MFI CXCR2, лимфоциты	13,6* [12,0; 18,5]	18,5*# [14,3; 21,0]	0,330	
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8 * [1,6; 4,3]	5,8 *# [2,5; 6,4]	0,303	
(N) Наличие или отсутствие метастазов в регионарные лимфоузлы				
CXCR2, лимфоциты, %	N0	N1-3	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>	
	16,8* [11,7; 22,5]	22,5*> [22,3; 34,3]		0,584
(M) Наличие или отсутствие отдаленных метастазов				
CXCR2, лимфоциты, %	M0	M1	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>	
	22,3* [15,2; 32,5]	30,6*< [26,8; 34,3]		0,329
MFI CXCR2, лимфоциты	14,3* [12,3; 17,4]	19,8*< [18,5; 21,0]	0,428	
MFI CXCR2, моноциты	19,1* [16,2; 22,9]	27,5*< [22,8; 74,1]	0,495	
(G) Степень дифференцировки опухоли				
CXCR2, лимфоциты, %	G1	G2	G3	Коэффициент корреляции Спирмена, <i>r</i>
	18,9* [12,9; 22,9]	25,8*† [15,9; 28,6]	34,3*†§ [32,9; 41,1]	

* Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с АК по сравнению со здоровыми людьми.

Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с размером опухоли <5 см и >5 см.

> Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с наличием метастазов в регионарные лимфоузлы и пациентов без таковых.

< Статистическая значимость разницы уровня у пациентов M1 по сравнению с M0.

† Статистическая значимость разницы уровня у пациентов со средней степенью дифференцировки опухоли и высокой степенью дифференцировки опухоли.

§ Статистическая значимость разницы уровня у пациентов с низкой и средней степенью дифференцировки опухоли.

Концентрация CYFRA 21-1 в крови пациентов с размером опухоли более 5 см и выше у пациентов с НМКРЛ обоих гистологических типов по сравнению с T < 5 см. Значения этого показателя также увеличены у пациентов, имеющих отдаленные метастазы в сравнении с группой M0, но только при ПКРЛ. Коэффициенты корреляции уровня этого показателя с упомянутыми характеристиками опухоли сопоставимы с таковыми компонентами оси CXCL5/CXCR2 и также указывают на связь средней силы (таблицы 3, 4).



Результаты проведенного исследования указывают на однонаправленность изменения анализируемых показателей при различных гистологических типах НМКРЛ. Об этом свидетельствует значительное повышение концентрации CYFRA 21-1, доли лимфоцитов, содержащих CXCR2, и сходные тенденции к увеличению уровня остальных показателей в крови пациентов с АК и ПКРЛ по мере прогрессирования опухолевого процесса. Однотипность изменений компонентов оси CXCL5/CXCR2 указывает на целесообразность оценки возможности их использования в диагностике НМКРЛ независимо от гистологического типа опухоли.

Результаты ROC-анализа, проведенного для показателей, продемонстрировавших существенное изменение их уровня в зависимости от клинических характеристик опухоли, показывают, что определение относительного содержания лимфоцитов, снабженных CXCR2, при рассчитанном пороговом значении (ПЗ) 9,5 % позволяет выявить ранние стадии НМКРЛ с относительно высокой чувствительностью (97,1 %) (таблица 5). В то же время специфичность данного теста невысока и составляет 52,4 %. Значения доли лимфоцитов с CXCR2, превышающие 22,5 %, соответствуют III–IV стадиям НМКРЛ в 75 % всех случаев с поздними стадиями при достаточно высокой специфичности этого теста (82,4 %).

Ценность измерения этого показателя заключается и в том, что он единственный из всех определяемых в нашем исследовании, был статистически достоверно выше у пациентов со II стадией по сравнению с I стадией НМКРЛ. Результаты ROC-анализа показывают, что определение доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, позволяет различать I и II стадии заболевания с чувствительностью 51,2 % и специфичностью 98,7 % (таблица 5).

Таблица 5 — Результаты ROC-анализа для существенно измененных показателей при НМКРЛ, коррелятивно связанных с характеристиками опухоли

Показатель	I–II стадии НМКРЛ / здоровые				
	ПЗ	ДЧ, %	ДС, %	AUC	ДЭ, %
CXCR2 лимфоциты, %	9,5	97,1	52,4	0,840	80,8
CYFRA 21-1, нг/мл	2,8	68,4	96,8	0,858	81,3
I–II стадии НМКРЛ / III–IV стадии НМКРЛ					
CXCR2 лимфоциты, %	22,5	78,9	84,4	0,780	81,1
CYFRA 21-1, нг/мл	4,1	79,2	68,4	0,768	80,6
I стадия НМКРЛ / II стадия НМКРЛ					
CXCR2 лимфоциты, %	15,2	51,2	98,7	0,732	75,8

Уровень CYFRA 21-1 не отличался у пациентов с I по сравнению со II стадией НМКРЛ. Вместе с тем значения этого показателя существенно отличались на ранних стадиях заболевания по сравнению с поздними. При этом имеются статистически значимые различия его у пациентов с I и II стадиями по сравнению с группой здоровых людей. Результаты ROC-анализа свидетельствуют о том, что концентрация в крови CYFRA 21-1 больше 2,9 нг/мл, но меньше, чем 4,1 нг/мл соответствует ранним стадиям НМКРЛ с чувствительностью 68,4 % и 96,8 % вероятностью истинно отрицательного результата.

Заключение. Суммируя результаты проведенного исследования, установлено существенное увеличение концентрации CYFRA 21-1 у пациентов с ПКРЛ и АК по сравнению с пациентами с гамартомой и здоровыми людьми уже на I стадии заболевания и ее возрастание в последующих стадиях. Обнаружена коррелятивная связь средней силы для этого параметра со стадиями заболевания. В то же время не обнаружено значительных различий концентрации CYFRA 21-1 у пациентов с наличием и отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы, а также с различной степенью дифференцировки опухоли, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [3].

Уровень CXCL5 в крови пациентов с НМКРЛ существенно отличался от контрольных значений лишь на поздних стадиях заболевания и по этой причине не был избран для дальнейшей оценки диагностических параметров. Получены доказательства значительного повышения доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, и плотности его расположения в лимфоцитах и моноцитах уже на I стадии НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой. Этот рецептор является начальным звеном проведения сигнала в клетку. Он связывает большое количество лигандов

(например, CXCL1, 2, 3, 5, 6, 7, 8), обладающих провоспалительной и ангиогенной активностью [8]. Может быть поэтому изменение его уровня в крови пациентов оказалось более выраженными, чем изменение уровня одного из его лигандов — CXCL5.

Отсутствие существенных различий изменения концентрации CXCR2 в клетках периферической крови пациентов с АК и ПКРЛ привели к заключению о целесообразности проведения анализа диагностической ценности анализируемых параметров безотносительно гистологического типа НМКРЛ.

Согласно результатам ROC-анализа отсутствует информативность определения CYFRA 21-1 с целью дифференциальной диагностики I и II стадий заболевания, в то время как рассчитанное пороговое значение доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, позволяет сделать это с высокой специфичностью (98,7 %), хотя и относительно низкой чувствительностью (51,2 %). Вместе с этим определение последнего позволяет отличить ранние стадии НМКРЛ от здоровых людей с высокой диагностической чувствительностью (97,1 %), значительно превосходящей таковую для измерения концентрации в крови CYFRA 21-1. Однако специфичность теста, напротив, уступала таковой для определения уровня CYFRA 21-1 и составляла 52,4 %, поэтому показатели их диагностической эффективности оказались близкими (80,8 % для относительного количества лимфоцитов, снабженных CXCR2, и 81,3 % для CYFRA 21-1 соответственно).

Наличие значительной разницы уровня CYFRA 21-1 и доли лимфоцитов, снабженных CXCR2 у пациентов с ранними и поздними стадиями НМКРЛ, а также обнаружение коррелятивной связи этих показателей со стадиями заболевания дали основание проанализировать возможность их использования в этом случае с диагностической целью. Эффективность их измерения для отличия ранних стадий от поздних составила 80,6 % — для CYFRA 21-1 и 81,1 % — для доли лимфоцитов, снабженных CXCR2.

Литература

1. Lung Cancer Staging and Prognosis / G. A. Woodard [et al.] // *Cancer. Treat. Res.* — 2016. — Vol. 170. — P. 47–75.
2. CYFRA 21-1 new marker for non-small cell lung cancer / J. Niklinski [et al.] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* — 1994. — Vol. 62, № 5–6. — P. 227–232.
3. CYFRA 21-1 as a tumor marker for follow-up of patients with squamous cell carcinoma of oropharynx / K. Alkotyfan [et al.] // *Anticancer. Res.* — 2010. — Vol. 30, № 6. — P. 2291–2296.
4. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation / M. Neil [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — Vol. 34 (35). — P. 4270–4276.
5. CXCL5 regulation of proliferation and migration in non-small cell lung cancer cells / L. Wang [et al.] // *J. Physiol. Biochem.* — 2018. — Vol. 74, № 2. — P. 313–324.
6. A S100A14-CCL2/CXCL5 signaling axis drives breast cancer metastasis / X. Li [et al.] // *Theranostics.* — 2020. — Vol. 10 (13). — P. 5687–5703.
7. Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 — потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого // А. Д. Таганович [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 252–271.
8. CXCR2: From Bench to Beside // A. Stadtmann [et al.] // *Front. Immunol.* — 2012. — Vol. 24, № 3. — P. 263.

CXCL5 and its receptor CXCR2 blood level in nscLC patients. Diagnostic value of measuring

Murashka D. I., Tahanovich A. D., Kauhanka M. M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of death from malignant neoplasms. The disease includes two main histological subtypes: adenocarcinoma (AC) and squamous cell carcinoma (SCC). Currently, there are no informative blood indicators that would allow us to estimate the presence and prevalence of NSCLC.



The purpose of research was to study quantitative relationship between blood levels of chemokine CXCL5 and its receptor CXCR2 in AC and SCC patients in order to assess the possibility of its use in NSCLC diagnosis.

The study was performed on the peripheral blood of 109 SCC patients and 94 AC patients, 40 healthy people and 13 patients with lung hamartoma. CXCL5 serum level was determined by ELISA. Relative number of leukocytes equipped with CXCR2 and density of its location in the cells (MFI) were measured by flow cytometry.

There are no significant differences in CXCL5 and CXCR2 blood levels in AC and SCC patients. Proportion of lymphocytes containing CXCR2 depends on staging of NSCLC, tumor size, regional and distant metastases. Its determining allows to distinguish I stage NSCLC from II with 51,2 % sensitivity and 87,9 % specificity. Diagnostic efficiency of determining the proportion of lymphocytes containing CXCR2 is comparable to that of CYFRA 21-1.

Keywords: chemokine, receptor, CXCL5, CXCR2 non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, blood.

Поступила 25.06.2021





Фармация

Pharmacy

УДК 547.9:615.281.873

Исследование сродства альдонамидов к рецепторам KASA в контексте разработки противотуберкулезных препаратов

Лахвич Ф. Ф., Борова М. И.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Для соответствующих пентозам и гексозам альдонамидов и их аминок-аналогов установлена *in silico* зависимость строения — биологическая активность (влияние природы функциональной группы и относительной конфигурации). Так, длина углеродного скелета, относительная конфигурация всех стереогенных центров и природа терминальной группы влияют на сродство лиганда с рецептором. Наибольшие энергии связывания были выявлены для альтронамидов и глюконамидов (например, значения $\Delta G = -10,93$ для N-третбутил-L-альтрон-амид; $\Delta G = -11,48$ для N-бензил-L-альтрон-амид). Предполагаемый фармакофор содержит шестиуглеродный скелет с L-альтро- или D-глюко- конфигурацией скелета, с терминальной гидрофобной N-бензил- или N-бензиламидной группой, а также аминокгруппой у 4 атома углерода для альтро-конфигурации.

Ключевые слова: альдонамиды, докинг, зависимость строения — активность, миколовые кислоты.

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения туберкулез в настоящее время входит в список топ-10 причин смертности во всем мире. В 2019 г. было зафиксировано около 10 млн людей, заболевших туберкулезом. В рейтинге причин смертности от одного инфекционного агента туберкулез опережает ВИЧ/СПИД [1]. Предположительно четверть населения планеты инфицированы возбудителем туберкулеза *M. tuberculosis*. Вследствие высокой естественной резистентности к данному возбудителю, риск развития туберкулеза после инфицирования составляет около 5–10 %.

До 2020 г. наблюдалась тенденция к небольшому ежегодному снижению количества заболевших туберкулезом. Однако пандемия COVID-19 может привести к тому, что количество заболевших туберкулезом может резко возрасти. Моделирование показало, что в период 2020–2025 гг. число людей, заболевших туберкулезом, может увеличиваться более чем на 1 млн в год [1]. Так как туберкулез — это социальное заболевание, то безработица и потеря дохода из-за пандемии способствуют увеличению количества людей, заболевших туберкулезом. Кроме того, из-за перераспределения ресурсов для борьбы с COVID-19 сейчас, например, аппараты GeneXpert, ранее применяемые для диагностики туберкулеза, применяются для диагностики COVID-19 [1], многие страны перераспределяют бюджет в пользу борьбы с COVID-19. Значительное число стран вовсе сообщили о сокращении числа медицинских учреждений, оказывающих стационарную и амбулаторную помощь для людей больных туберкулезом.

Из-за неправильно назначенного лечения возможно возникновение мутаций в геноме *M. tuberculosis*, приводящих к возникновению резистентности к противотуберкулезным лекарственным средствам. Уже к 2019 г. почти у полумиллиона человек развился устойчивый к Рифампицину (лекарственное средство первой линии) туберкулез (РР-ТБ), из которых 78 % имели туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [1]. Множественная лекарственная устойчивость представляет собой резистентность к Рифампицину и Изониазиду. Более 50 % случаев туберкулеза в странах бывшего Советского Союза представляет собой именно МЛУ-ТБ [2]. Множественная лекарственная устойчивость приводит к возникновению широкой лекарственной устойчивости, когда возбудитель заболевания устойчив к лекарственным средствам 2-й линии. Кроме того, появляются новые штаммы *M. tuberculosis*, которые имеют резистентность ко всем известным противотуберкулезным лекарственным средствам. Устойчивость микобактерий во многом обусловлена миколовыми кислотами в составе их клеточной стенки. Из-за многочисленных мутаций в геноме бактерии стали невосприимчивы к действию противотуберкулезных средств [2]. В связи с резистентностью *M. tuberculosis* к традиционным лекарственным средствам (ЛС) поиск новых противотуберкулезных



ЛС среди представителей других классов соединений с отличными от традиционных ЛС механизмами противомикробного действия может повысить выживаемость и качество жизни пациентов больных туберкулезом [3], и, следовательно, является актуальным и практическим значимым. При этом синтез и исследование биологической активности в клинике и на культурах клеток является сложным и дорогостоящим процессом. Для уменьшения временных, материальных и финансовых затрат параллельно с основными исследованиями целесообразно проводить моделирование с помощью компьютерных программ молекулярного докинга для скрининга большого массива «претендентов» для целевого синтеза и дальнейших биологических и клинических испытаний [4].

Ранее нами было показано в исследовании *in silico* [5], что производные гидроксиизонипекотиновых кислот с транс-диаксиальным расположением гидроксильных групп проявляют выраженную биологическую активность по отношению к нативным и мимическим структурам рецептора МТВ-KasA (*M. tuberculosis* β -ketoacyl-ACP synthase A) [6]; при этом зависимость влияния заместителей на активность была аналогичной исследованиям *in vitro* по отношению к *M. tuberculosis*. Выявление схожей зависимости как *in vitro*, так и *in silico*, дает перспективу использования данной модели в исследованиях только *in silico* для поиска структур-кандидатов для дальнейших стадий рационального драг-дизайна. Выбранные «претенденты» являются перспективными кандидатами для синтеза и изучения биологической активности *in vitro* и *in vivo*.

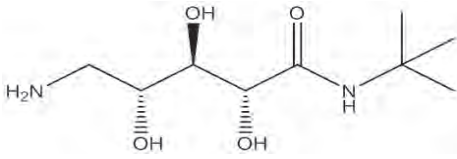
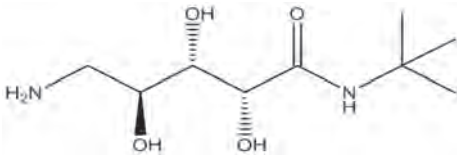
Цель работы — изучение афинности *in silico* ингибиторов синтеза миколовых кислот на основе производных моносахаридов — альдонамидов, которые имеют все возможные конфигурации стереогенных центров и функционально являются ациклическими аналогами дигидрокси- и аминогидроксиизонипекотиновых кислот.

Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью ресурса ChemOffice. В качестве рецептора был выбран фермент МТВ-KasA (*M. tuberculosis* β -ketoacyl-ACP synthase A) — код белка 2WGF в банке данных 3D-структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver [7] с использованием полуэмпирического метода расчетов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчета заряда Gasteiger при значении pH 7,0. Для каждого лиганда было проведено 100 пробегов.

Результаты и их обсуждение. При изучении *in silico* зависимости строения (структура и стереохимия) — биологическая активность мы установили влияние относительной конфигурации стереогенных центров, длины углеводородного скелета, положении аминогруппы, природы концевой амидной, N-трет-бутиламидной и N-бензиламидной групп на эффективность связывания с рецептором.

Была проанализирована зависимость структура-активность от относительной конфигурации стереогенных центров. В качестве лигандов выступали структуры с различной относительной конфигурации на основе пятиуглеродного скелета с терминальными первичной аминогруппой и N-третбутиламидной группой (таблица 1).

Таблица 1 — Зависимость структура-активность лигандов-лидеров среди пентоз *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I	D-Rib 	–9,26 ккал/моль	164,21 nM
II	L-Ara 	–9,02 ккал/моль	243,56 nM

Наибольшую энергию связывания с рецептором показали структуры с D-рибо (–9,26 ккал/моль) и L-арабино (–9,02 ккал/моль) конфигурацией.

Далее было исследовано влияние длины углеводородного скелета и положения аминогруппы на эффективность связывания с рецептором. Были выбраны структуры с D-рибо, L-арабино, а также

D-алло- и L-альтро-конфигурацией (как шестиуглеродные аналоги указанных пентоз), аминогруппой у C2,3,4,5,6 и концевой N-третбуламидной группой (таблицы 2, 3). Наибольшую энергию связывания показал лиганд с шестиуглеродным скелетом, L-альтро-конфигурацией и аминогруппой у 4 атома углерода.

Таблица 2 — Зависимость структура-активность лигандов пентоз *in silico*

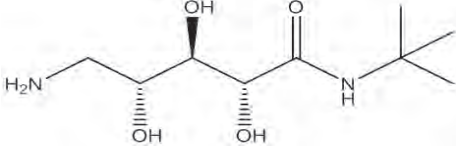
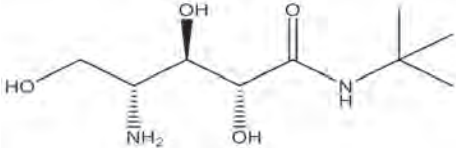
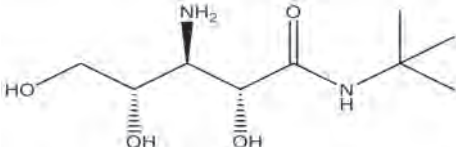
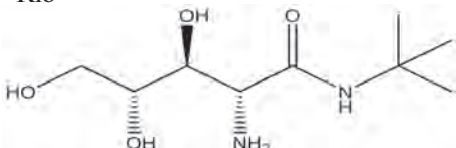
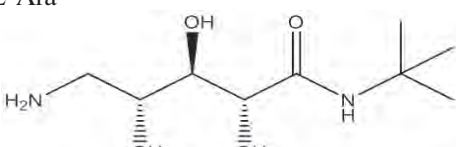
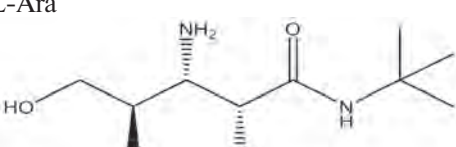
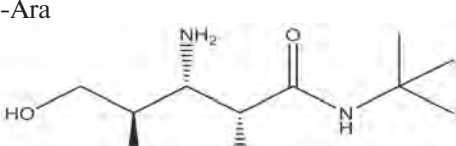
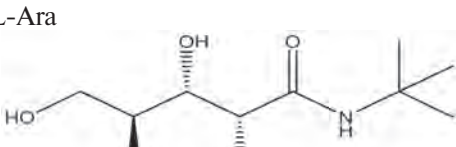
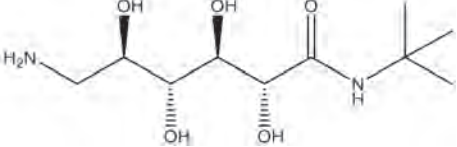
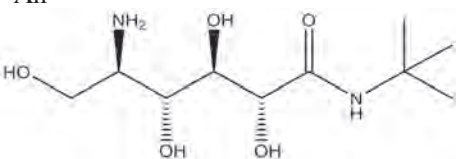
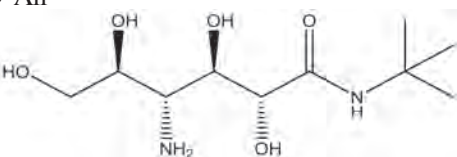
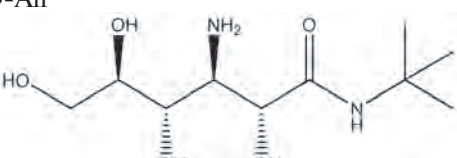
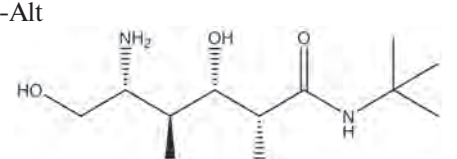
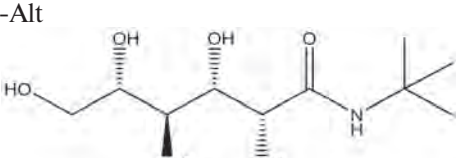
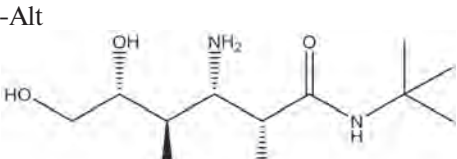
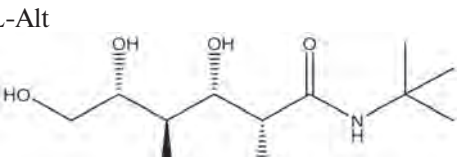
№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I	D-Rib 	-9,26 ккал/моль	164,21 nM
III	D-Rib 	-10,07 ккал/моль	41,29 nM
IV	D-Rib 	-10,23 ккал/моль	31,48 nM
V	D-Rib 	-9,60 ккал/моль	92,21 nM
II	L-Ara 	-9,02 ккал/моль	243,56 nM
VI	L-Ara 	-8,84 ккал/моль	332,03 nM
VII	L-Ara 	-10,06 ккал/моль	42,43 nM
VIII	L-Ara 	-8,43 ккал/моль	666,48 nM

Таблица 3 — Зависимость структура-активность лигандов гексоз *in silico*

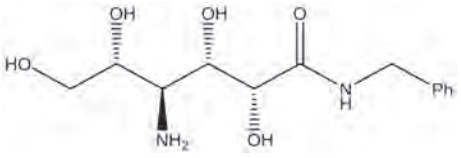
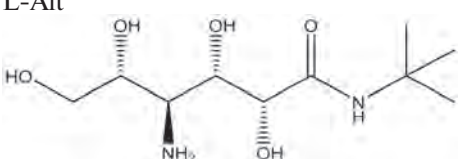
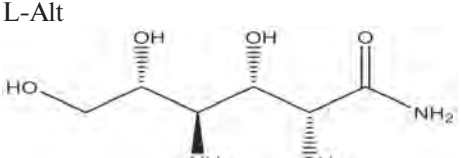
№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
IX	D-Alt 	-7,04 ккал/моль	1,57 μ M
X	D-Alt 	-9,77 ккал/моль	69,00 nM
XI	D-Alt 	-10,14 ккал/моль	36,75 nM
XIII	D-Alt 	-10,57 ккал/моль	17,76 nM
XIV	L-Alt 	-8,98 ккал/моль	263,21 nM
XV	L-Alt 	-10,93 ккал/моль	9,75 nM
XVI	L-Alt 	-9,69 ккал/моль	78,62 nM
XVII	L-Alt 	-9,54 ккал/моль	101,23 nM

Так как было установлено, что большую энергию связывания показывают лиганды с аминогруппой у C4 и шестиглеродным скелетом, то был проведен докинг производных гексоз со всеми относительными конфигурациями стереогенных центров и аминогруппой у 4 атома углерода. Лидером

оказался лиганд XV — структура с L-альтро-конфигурацией (–10,93 ккал/моль). Таким образом была доказана данная относительная конфигурация как наиболее эффективная для связывания с белком-рецептором.

Также было изучено влияние природы терминальной амидной группы на аффинность к рецептору. В качестве лигандов выступили структуры с L-альтро-конфигурацией, аминогруппой у C4 и концевой амидной, N-трет-бутиламидной и N-бензиламидной группами (таблица 4). Лидерами оказались лиганды с концевой N-бензиламидной (–11,48 ккал/моль) и N-трет-бутиламидной группами.

Таблица 4 — Зависимость структура-активность структур концевыми N-бензиламидной, N-трет-бутиламидной и амидной группами *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
XVIII	L-Alt 	–11,48 ккал/моль	3,82 nM
XV	L-Alt 	–10,93 ккал/моль	9,75 nM
XIX	L-Alt 	–9,17 ккал/моль	189,67 nM

Введение аминогруппы у C4 представляет определенную синтетическую проблему, поэтому был дополнительно проведен докинг лигандов с L-альтро-, D-алло- и D-глюко (самый доступный субстрат для синтеза) конфигурациями, не содержащих аминогрупп. Лидером среди данных структур оказался лиганд с D-глюко-конфигурацией и N-бензиламидной терминальной группой.

На основании полученных данных был предложен фармакофор (рисунок).

Как видно из рисунка, гликоновый скелет фармакофора имеет L-альтро- или D-глюко-конфигурацию, функциональность обеспечена наличием N-трет-бутил- или N-бензиламидной групп, а при C4 гидроксильная группа может быть заменена на аминогруппу.

Заключение. В результате исследования проведен молекулярный дизайн ациклических производных моносахаридов, способных образовывать конформации, изостеричные биологически активным производным изонипекотиновых кислот. Установлено, что аффинность изученных альдонамидов к энзиму MTB-KasA (*M. tuberculosis* β -ketoacyl-ACP synthase A; код белка 2WGF в банке данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank) зависит от относительной конфигурации стереогенных центров углеводного скелета и функциональности терминальных групп.

Среди производных гексоз с аминогруппой соединениями-лидерами являются лиганды с L-альтро-конфигурацией, аминогруппой у 4 атома углерода и концевой N-трет-бутил или N-бензиламидной группой. Среди производных гексоз без ами-

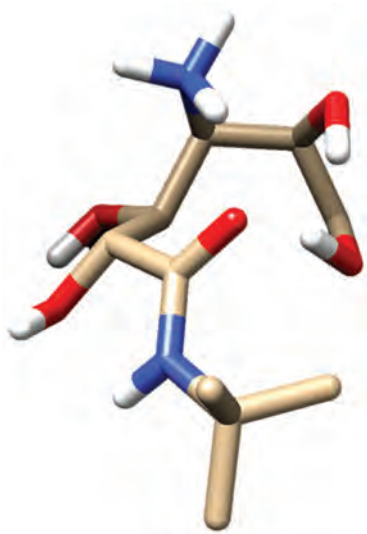


Рисунок — Модель фармакофора

ногруппы лидером является лиганд с D-глюко-конфигурацией и концевой N-бензиламидной группой. Фармакофор включает следующие структурные фрагменты:

- 1) гликановая основа: L-альтро- или D-глюко-конфигурации;
- 2) наличие N-трет-бутил- или N-бензиламидной групп;
- 3) возможна замена гидроксила при C4 на аминогруппу.

Полученные результаты подтверждают наше предположение, что альдонамиды являются перспективными кандидатами для рационального драг-дизайна потенциальных ЛС против туберкулеза.

Литература

1. Global tuberculosis report 2020 [Electronic resource] / World Health Organization. — Mode of access: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. — Date of access: 10.05.2021.
2. Степаншин, Ю. Г. Молекулярные механизмы устойчивости Mycobacterium tuberculosis к лекарственным препаратам / Ю. Г. Степаншин, В. Н. Степаншина, И. Г. Шемякин // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — № 4. — С. 39–43.
3. Multitarget Drug Discovery for Tuberculosis and Other Infectious Diseases. / K. Li [et al.] // J. Med. Chem. — 2014. — Vol. 57. — P. 3126–3139.
4. Kitchen, D. B. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D. B. Kitchen, H. Decornez, J. R. Furr, J. Bajorath // Nature. Reviews. Drug. Discovery. — 2004. — Vol. 3, №11. — P. 935–949.
5. Лахвич, Ф. Ф. Рациональный дизайн модели ациклических аналогов гидроксиизонипекотиновых кислот / Ф. Ф. Лахвич, П. Ю. Зущик, А. Ф. Лахвич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рец. сб. науч. тр. — 2019. — № 9. — С. 389–399.
6. Crystal structures of Mycobacterium tuberculosis KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin / S. R. Luckner [et al.] // Structure. — 2009. — Vol.17, №7. — P. 1004–1013
7. Docking Server [Electronic resource] / Docking Server, 2006. — Mode of access: <https://www.dockingserver.com/web>. — Date of access: 10.05.2021.

Sar studies on KasA: aldonamide-receptor affinity in context of tb drug design

Lakhvich T. T., Borava M. I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The series of more than 50 open-chain aldonamides in context of the influence of their relative configuration and functionality on affinity to KasA receptor have been studied. The receptor choice (2WGF Transferase: chain A) is based on the comparison of SAR obtained both *in silico* and *in vitro* experiments for free-hydroxy and acylated isonipecotamides synthesized previously. To design open-chain derivatives we have chosen monose derivatives which are structurally and functionally isosteric to isonipecotamides and possessing all possible relative configurations. Structure design includes monose skeleton modification by introduction of the substituted amide and amino groups (both transformations are available from the classical sugar chemistry). The *in silico* study was carried out by using the semi-empirical PM6 and the MMFF94 geometric optimization techniques for pH=7. To find the energetically optimal conformations for labile open-chain aldonamides we have proceeded every docking for at least 100 runs. L-altro- and D-gluco- configuration-based derivatives showed the highest affinity to receptor. After variation of substituents in amide fragment and replacement of hydroxyl with amino group we have found the highest affinity for N-tert-butyl L-4-deoxy-4-aminoaltrosamide (–10.93 kcal / mol) and N-benzyl D-gluconamide (–11.48 kcal / mol). The SAR analysis showed these structures form conformations with the maximum number and the optimal geometry of intramolecular hydrogen bonds, as well as hydrophobic interactions. The latter can be discussed in terms of multiple interactions between N-alkyl substituted amide group and protein hydrophobic side chains (Pro and Ile in protein studied). Based on the data obtained, a pharmacophore was proposed with the L-altro- or D-gluco- configuration, bulky hydrophobic N-substituted amide group and possible amino group at 4th C-Carbon.

Keywords: aldonamides, docking; SAR; mycolic acids.

Поступила 22.06.2021



УДК 615.1/4:658.8

Контент-анализ биологически активных добавок на основе кипрея узколистного на рынке Республики Беларусь

Шевчук С. В., Гурина Н. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье представлены результаты маркетингового анализа биологически активных добавок на основе травы кипрей узколистный (иван-чай) на фармацевтическом рынке Республики Беларусь. Для проведения исследования использована база данных IMSHealth (данные по реализации за 2015–2020 гг.). Методы исследования: контент-анализ, структурный, сравнительный, графический, методы маркетингового и математического анализов.

Проведенный маркетинговый анализ показал, что уровень потребления БАДов на основе кипрея узколистного ежегодно возрастает в денежном и натуральном выражении. За 2016 и 2019 гг. зафиксировано увеличение продаж в денежном выражении более чем в 2 раза, в натуральном — более чем на 100 %. Установлено, что на рынке Республики Беларусь присутствует продукция трех отечественных производителей и доля реализуемых добавок этими предприятиями составляет 62,97 %. Доминирующей формой выпуска являются фильтры-пакеты (74,1 %), наиболее часто встречаются поликомпонентные биологически активные добавки (70,37 %), в которых наиболее часто встречается кипрей в комплексе с мятой и душицей (по 18,0 %) и ромашкой (13,0 %).

Полученные данные свидетельствуют о востребованности этого растения у населения и производителей БАДов, что является предпосылкой разработки лекарственных средств на основе кипрея узколистного с доказанной фармакологической активностью.

Ключевые слова: кипрей узколистный, маркетинговый анализ.

Введение. В последние годы активно развивается рынок биологически активных добавок к пище (БАД) в Республике Беларусь, основной объем которых реализуется через аптеки. Отечественный и мировой опыт показывает, что наиболее экономичный и быстрый путь для оптимизации пищевого рациона, является использование специально разработанных биологически активных добавок. Эта тенденция последних лет связана с простотой регистрации и производства БАДов, низкой стоимостью контроля качества и отсутствием необходимости проведения исследований эффективности полученной продукции. Стоит отметить, что БАДы пользуются популярностью у населения по причине низкой стоимости и возможности получения консультации специалиста при приобретении в аптеке.

В мировой практике биологически активные добавки не являются средствами лечения и не применяются в терапии заболеваний различной этиологии как самостоятельный препарат. Таким образом, биологически активная добавка к пище представляет собой совокупность биологически активных веществ в определенной форме, позволяющих человеку дополнить свой рацион недостающими или недостаточными в его диете жизненно важными веществами, а при длительном применении — предупреждать те или иные заболевания [1]. Лекарственные растения активно применяются в комплексной терапии, так как содержат широкий спектр биологически активных веществ, обладающих многими видами биологической активности [2].

С точки зрения доказательной медицины перспективным направлением лекарственного растениеводства является создание лекарственных средств на основе известного и широко применяемого в народной медицине растительного сырья, что в свою очередь предполагает комплекс фармакогностических и доклинических исследований по изучению безопасности и фармакологической эффективности растительных препаратов.

Для расширения их ассортимента изучаются растения народной медицины, которые повсеместно распространены или культивируются на территории Республики Беларусь.

Объектом нашего исследования является трава кипрея узколистного (*Epilobium angustifolium* L.). Трава иван-чая широко распространена на территории нашей страны и богата различными биологи-



чески активными соединениями. Издавна применялся на Руси, а также экспортировался в Европу. В листьях, цветках и корневищах иван-чая содержатся различные группы биологически активных веществ: дубильные вещества, слизь, растительные волокна, витамин С, сахар, органические кислоты, пектин, флавоноиды, каротиноиды, кумарины, следы алкалоидов и различные микроэлементы. В народной медицине применяется у населения в профилактике и комплексном лечении заболеваний репродуктивной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта. Ранее в наших исследованиях *in vitro* и *in vivo* были доказаны антимикробная, антиоксидантная, противовоспалительная активности, что и обуславливает актуальность выбранного объекта изучения [3, 4, 5]. Одним из первых этапов создания новых лекарственных препаратов является изучение ассортимента продукции на основе иван-чая на фармацевтическом рынке Республики Беларусь. По данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь (на 01.06.2021) отсутствует регистрация лекарственных средств, в состав которых входила бы трава кипрея узколистного, поэтому для проведения контент-анализа был выбран массив данных о биологически активных добавках [6].

Цель работы — установление предполагаемого сегмента лекарственных препаратов кипрея узколистного на основе анализа рынка биологически активных добавок, содержащих траву кипрея узколистного, в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Для проведения исследования использована база данных IMSHealth (данные по реализации за 2015–2020 гг.). Обработка данных производилась с помощью пакета программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016.

Методы исследования: контент-анализ, структурный, сравнительный, графический, методы маркетингового и математического анализов.

Результаты и их обсуждение. Для реализации поставленной цели сформирован информационный массив данных о биологически активных добавках на основе иван-чая; выполнен структурный анализ ассортимента данной группы БАДов; сегментирование ассортимента по производственному признаку, по составу и по виду формы дозирования, разработан контур фармацевтического рынка БАДов на основе кипрея узколистного, проанализированы объемы продаж за последние 6 лет.

В ходе анализа данных, полученных с использованием программы IMSHealth, установлено, что ассортимент БАДов на основе травы кипрея узколистного включает 27 наименований, которые представлены производителями Республики Беларусь (ЗАО «Калина», ЗАО «БелАсептика», ООО «Белтея») и Российской Федерации (ООО «Камелия-ЛТ», ЗАО «Здоровье», ЗАО «Эвалар», ООО «Фитосила», ЗАО «Ягодное», ООО «Хербес», ООО «Компания Хорст»). По количеству продукции отечественными предприятиями производится 17 наименований, российскими — 10. Стоит отметить, что из России чаще всего поставляют сырье кипрея узколистного без каких-либо дополнительных компонентов (7 наименований).

Сегментирование БАДов на основе кипрея узколистного по виду формы выпуска показало, что доля фильтров-пакетов составляет 74,1 % рынка, на долю фасовки сырья «ангро» приходится 11,1 %, доли наименований, реализуемых в саше и таблетках, составляют по 7,4 % каждая (рисунок 1).

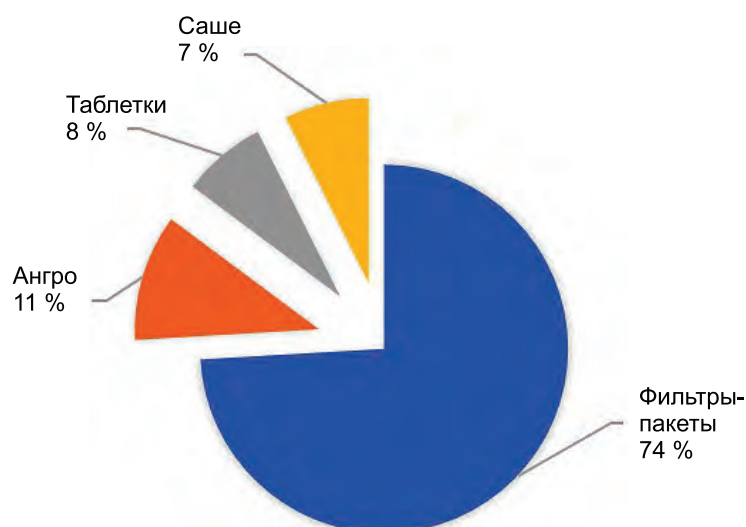


Рисунок 1 — Сегментирование рынка биологически активных добавок на основе травы кипрея узколистного по форме рынка

Исследуемый ассортимент в 70,37 % представлен поликомпонентными биологически активными добавками. Структурный анализ ассортимента БАДов по компонентному составу показал, что преимущественно встречается кипрей в комплексе с мятой и душицей (по 18,0 %), и ромашкой (13,0 %) (рисунок 2).



Рисунок 2 — Анализ поликомпонентных БАДов по составу на основе кипрея узколистного

В результате анализа сформирован ассортиментный макроконтур рынка биологически активных добавок на основе кипрея узколистного (рисунок 3).

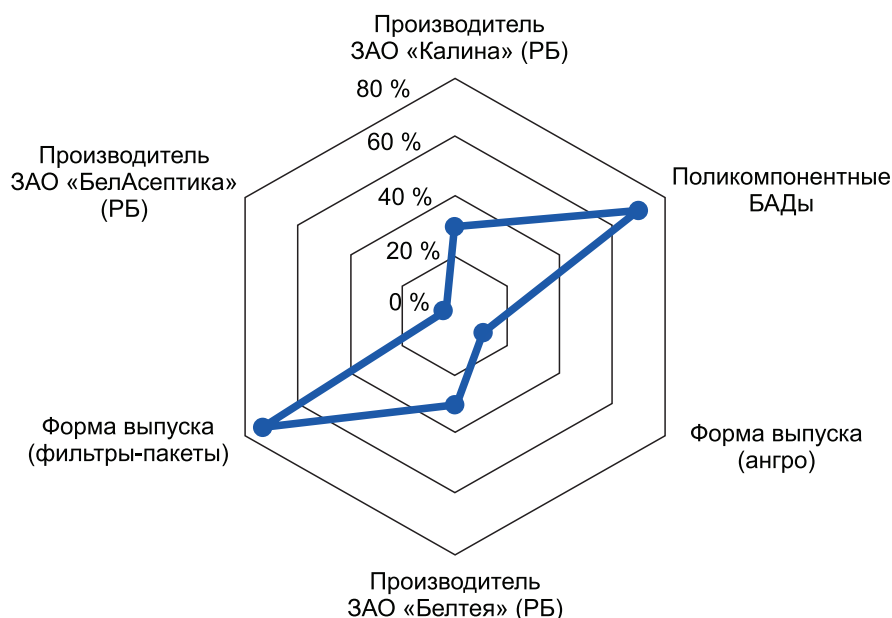


Рисунок 3 — Ассортиментный макроконтур фармацевтического рынка биологически активных добавок кипрея узколистного Республики Беларусь

Среди производителей лидирующее место в данной группе занимают БАДы, выпускаемые фармацевтическими предприятиями Республики Беларусь (62,96 %), из которых по 29,62 % наименований приходится на предприятия ЗАО «Калина» и ООО «Белтея», 3,70 % на ЗАО «БелАсептика». Это подтверждает возможность использования сырьевых запасов кипрея узколистного для

разработки лекарственных средств. В общей структуре белорусского рынка доминируют фильтры-пакеты (74,10 %). На рынке БАДов Республики Беларусь представлено лишь два наименования в форме таблеток. Однако данная лекарственная форма, как и капсулы, является перспективной для создания препаратов, в связи с удобством применения и возможностью регулирования режима дозирования при использовании в профилактике и лечении. Изучаемый ассортимент в 70,37 % представлен поликомпонентными препаратами, что часто встречается при анализе ассортимента биологически активных добавок на растительной основе. Исследования, проведенные российскими учеными, свидетельствуют о доминировании в соответствии с официальным классификатором биологически активных добавок, действующих на организм в целом (27,01 %), что позволяет расширить спектр возможного применения БАДов у населения [1].

С целью определения особенностей и тенденций потребления населением Республики Беларусь БАДов на основе травы кипрея узколистного нами проведен анализ показателей продаж в натуральных и денежных единицах за шесть лет (2015–2020 гг.). Результаты представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 — Динамика продаж БАДов на основе травы кипрея узколистного в денежном и натуральном показателях за 2015–2020 гг.

Как видно из диаграммы, представленной на рисунке 3, максимальные объемы продаж изучаемого периода были зафиксированы в 2019 и 2020 гг., что свидетельствует о повышении спроса на данный вид продукции с каждым годом. Стоит отметить, что наблюдалось повышение показателей продаж в денежных единицах более чем в 2 раза в 2016 (10 817,97 долл.) и 2019 (52 794,84 долл.) годах по отношению к предыдущему периоду (продажи в 2015 г. составили 4 219,43 долл., в 2018 — 22 690,59 долл.). В натуральных единицах также наблюдается увеличение объема продаж. Так, в 2016 г. было реализовано на 441 % больше упаковок, чем за предыдущий период, в 2017 г. на 45 %, 2019 — на 104 %, 2020 г. — на 36 %. Только в 2018 г. наблюдалось снижение покупательской активности: объемы продаж возросли только на 7 % по отношению к предыдущему периоду.

Заключение. Проведенный маркетинговый анализ показал, что уровень потребления БАДов на основе кипрея узколистного ежегодно возрастает в денежном и натуральном выражении. В 2016 и 2019 гг. зафиксировано увеличение продаж в денежном выражении более чем в 2 раза, в натуральном — более чем на 100 %.

Установлено, что на рынке Республики Беларусь присутствует продукция трех отечественных производителей и доля реализуемых добавок этими предприятиями составляет 62,97 %. Среди них, на предприятия ЗАО «Калина» и ООО «Белтея» приходится по 29,62 % от всех наименований, а 3,70 % на ЗАО «БелАсептика».

Доминирующей формой выпуска являются фильтры-пакеты (74,1 %), наиболее часто встречаются поликомпонентные биологически активные добавки (70,37 %), в которых наиболее часто кипрей узколистный входит в состав в комплексе с мятой и душицей (по 17,4 %), ромашкой (13,0 %).

Полученные результаты позволяют предположить, что спрос на лекарственные препараты на основе кипрея узколистного будет сопоставим с аналогичным на БАДы, содержащие этот вид растительного сырья. Это обуславливает целесообразность исследований по стандартизации и фармакологической активности кипрея узколистного.

Литература

1. Белоусова, О. В. Биологически активные добавки как перспективное направление развития фармацевтического рынка / О. В. Белоусова, Е. А. Белоусов, А. О. Ивашенкова // Науч. результ. Медицина и фармация. — 2016. — Т. 4. — № 4. — С. 89–94.
2. Пшебельская, Л. Ю. Перспективы развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь / Л. Ю. Пшебельская, Ю. Ю. Лавор // Тр. БГГУ. — 2016. — № 7. — С. 245–249.
3. Шевчук, С. В. Противовоспалительная активность травы кипрея узколистного / С. В. Шевчук, Н. С. Гурина // БГМУ в аван. мед. науки и прак.: рецензир. сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: С. П. Рубникович, В. Я. Хрыщанович. — 2020. — № 10. — С. 460–463.
4. Шевчук, С. В. Антиоксидантная активность травы кипрея узколистного (иван-чая) / С. В. Шевчук, Н. С. Гурина // Мед. журн. — 2021. — № 1. — С. 116–120.
5. Шевчук, С. В. Антимикробная и противогрибковая активность травы кипрея узколистного *Epilobium angustifolium* L. / С. В. Шевчук, Т. Г. Адамович // Рецепт. — 2021. — № 2. — С. 203–209.
6. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Центр экспертиз и исп. М-во здравоохран. Респ. Беларусь. — М., 1999. — Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. — Дата доступа: 24.04.2021.

Content analysis of biologically active supplements based on Narrow-leaved Cypress in the market of the Republic of Belarus

Shevchuk S. V., Gurina N. S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of the marketing analysis of biologically active additives based on the herb narrow-leaved cypress in the pharmaceutical market of the Republic of Belarus. The IMSHealth database (implementation data for 2015–2020) was used for the study. The conducted marketing analysis showed that the level of consumption of dietary supplements based on narrow-leaved cypress increases annually in monetary and physical terms. In 2016 and 2019, sales increased by more than 2 times in monetary terms, and by more than 100 % in physical terms. It is established that the products of 3 domestic manufacturers are present on the market of the Republic of Belarus and the share of additives sold by these enterprises is 62.97 %. The dominant form of release is filter bags (74.1 %), the most common are multicomponent biologically active additives (70.37 %), in which the most common is kiprey in combination with mint and oregano (17.4 % each) and chamomile (13.0 %). The obtained results suggest that the demand for medicinal products based on narrow-leaved fireweed will be comparable to that for dietary supplements containing this type of plant raw material. This determines the feasibility of studies on the standardization and pharmacological activity of narrow-leaved fireweed.

Keywords: narrow-leaved fireweed, marketing analysis.

Поступила 16.06.2021



УДК 615.214.2:573

Оптимизация методик пробоподготовки для идентификации и количественного определения клозапина в биологическом материале

Вергун О. М.^{1,2}, Лишай А. В.^{2,3}, Гриншпан Д. Д.⁴

¹ Учреждение здравоохранения

*«Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*³ Белорусский государственный университет,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*⁴ Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Разработана методика обнаружения и количественного определения клозапина для химико-токсикологического исследования биологического материала человека методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием в режиме селективного ионного мониторинга (SIM), с использованием на этапе подготовки проб с жидкость-жидкостной и твердофазной экстракций, подбором оптимальных условий изолирования и очистки. Исследованы сорбционные свойства активированного угля марки ОУ-А, экспериментального мезопористого активированного угля, готовых патронов для твердофазной экстракции EVidEX-Vox C18 (США). В качестве биологического материала использовалась кровь и моча пациентов с отравлением клозапином. Предел обнаружения клозапина в исследуемом биологическом материале составил 0,07 мг/л; предел количественного определения — 0,01–3,5 мг/л. Максимальные внутрисерийные погрешности определения анализируемых веществ не превышали 12,9 %.

Ключевые слова: клозапин, острые отравления, биологические жидкости, пробоподготовка, сорбенты, газовая хроматография — масс-спектрометрия.

Введение. В настоящее время в современной медицине все чаще встречаются острые отравления химической этиологии [1]. К этому, вероятнее всего, приводит широкий ассортимент и увеличение доступности для населения лекарственных средств (ЛС), средств бытовой и сельскохозяйственной химии, различных органических растворителей и т. п. Стоит отметить, что проблема диагностики острых отравлений различными группами химических соединений, а также токсинами неизвестной природы представляет собой актуальную и зачастую труднорешаемую самостоятельную задачу. Это связано с тем, что не существует универсальных методов пробоподготовки для одномоментного выделения из биологического материала всех классов токсических веществ из-за их различных физико-химических свойств и даже использование высокотехнологического оборудования не всегда результативно [2]. Поэтому поиск эффективных, хорошо воспроизводимых методов в современной химико-токсикологической лабораторной диагностике очень важен. При этом стоит отметить, что одним из самых ключевых этапов является пробоподготовка.

Согласно данным медицинской статистики установлено, что динамика химических отравлений по г. Минску имеет волнообразный характер. Так, за последние 3–5 лет наблюдалось попеременное незначительное увеличение/снижение количества отравлений. Тем не менее, за последнее десятилетие общее количество отравлений находилось примерно на одном и том же уровне, за исключением резкого подъема в 2014–2015 гг. Такая же картина наблюдалась во всех странах Европы и России. Это вызвано популярностью в молодежной среде курительных смесей (синтетических

каннабимиметиков), совместно с которыми применялись различные психотропные средства. Отравления клозапином по отношению к отравлениям другими ЛС, влияющими на центральную нервную систему, встречаются достаточно часто (рисунок 1), что примерно составляет 2–5 % от всего количества отравлений психотропными средствами, за исключением отравлений этанолом и другими спиртами.

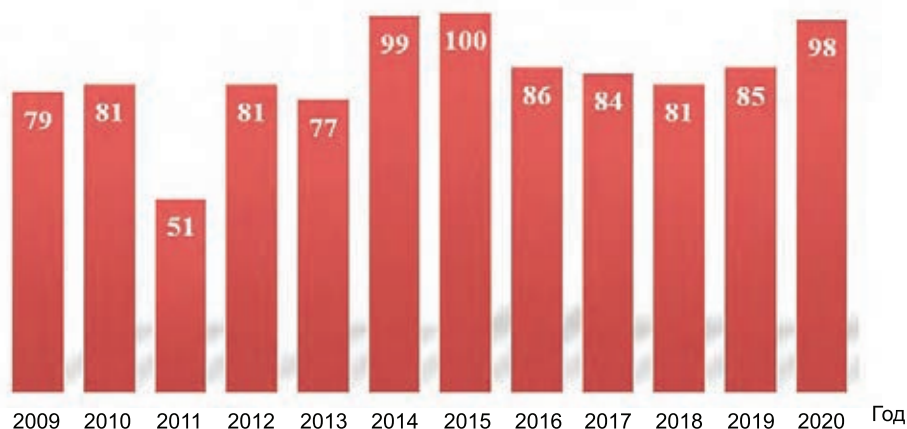


Рисунок 1 — Динамика отравлений клозапином (в абсолютных значениях) в г. Минске в 2009–2020 гг.

Клозапин представляет собой антипсихотическое ЛС (нейролептик) из группы производных дибензодиазепина, которое широко применяется в психиатрической практике для лечения различных расстройств. Клозапин действует как антагонист рецепторов дофамина и серотонина [3]. Он связывается с рецептором дофамина D4 с более высоким сродством, чем с рецептором дофамина D2, что способствует уменьшению экстрапирамидных симптомов [3]. Клозапин является частичным агонистом 5-HT_{1A}, способствующим уменьшению негативных симптомов, а также мускариновым антагонистом M1, M2, M3, M5, антагонистом α 1-адренорецепторов и гистамина. Клозапин метаболизируется до норклозапина (активный метаболит) и других метаболитов ферментами цитохрома P450 (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19 с некоторым влиянием на CYP2C9 и CYP2D6) [4]. Стоит отметить, что норклозапин активно воздействует на рецепторы M1 и M4. Клозапин имеет короткий период полувыведения из плазмы от 12 до 16 ч [5]. Пороговая концентрация клозапина в крови составляет $0,12 \pm 0,06$ мг/л, пороговая критическая — $1,01 \pm 0,7$ мг/л, а концентрации выше $3,5 \pm 1,0$ мг/л являются смертельными [5]. Клозапин при повышении терапевтических концентраций в крови становится кардиотоксичным, поэтому крайне важна своевременная идентификация и количественное определение клозапина в биологическом материале.

В практике химико-токсикологического анализа пробоподготовка является одним из самых трудоемких и длительных этапов, который значительно влияет на надежность и точность определения того или иного вещества. Количественное определение низких концентраций лекарств и их метаболитов является сложной задачей для химиков-аналитиков в области биомедицинского и фармацевтического анализа из-за мешающих эндогенных соединений и соэкстрактивных веществ, находящихся в анализируемой пробе. Для количественного анализа необходимо на первом этапе извлечение аналита из биологической матрицы, его очистка от различных примесей и соэкстрактивных веществ, концентрирование вещества, а на втором этапе — его количественная оценка, которая позволит своевременно провести лечебные мероприятия. Различные методы экстракции токсических веществ из биологического материала позволяют одновременно удалять эндогенные мешающие вещества и концентрировать определяемые вещества. Недостаточная надежность процедуры извлечения — распространенная проблема, приводящая к потере токсиканта, особенно если его концентрация крайне мала. В нашей работе мы провели сравнительную оценку различных методов пробоподготовки: твердофазная экстракция (ТФЭ) и жидкость-жидкостная экстракция. При этом было необходимо подобрать оптимальные условия проведения пробоподготовки, обеспечивающие максимальный процент извлечения токсического вещества из объекта, а также осуществить

его очистку и достаточное концентрирование, позволяющие получить максимальный аналитический сигнал.

Цель работы — оптимизация методики подготовки проб для качественного и количественного определения клозапина в биологических жидкостях (кровь, моча) методами газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) в режиме селективного ионного мониторинга и изучение сорбционных свойств активированных углей с различными модификационными добавками относительно клозапина.

Материалы и методы. *Объекты исследования.* Сорбенты: активированный уголь марки ОУ-А (ГОСТ 4453–74), экспериментальный мезопористый активированный уголь, полученный из гидролизного лигнина путем карбонизации и химической активации (АС). Изучаемые активированные угли были дополнительно модифицированы различным количеством сульфата ацетата целлюлозы в виде натриевой соли (Na-САЦ): 0,2; 0,4, 0,8, 0,12, 0,16 г полимера/г угля. А также патроны для твердофазной экстракции (ТФЭ) EVidEX-Vox 3 мл, 200 мг (Agilent, США).

Материалом исследования явились: стандартные и модельные растворы на крови клозапина с концентрациями 0,1; 0,3; 0,7; 1,4; 3,5 мг/л; биологические жидкости (кровь, моча) 53 пациентов с острыми отравлениями клозапином в возрасте от 20 до 40 лет; таблетки клозапина (см. таблицу 1) 25,0 мг (ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь).

Методы и оборудование. В работе использовался газовый хроматограф с масс-селективным детектированием GC-MS Agilent 7890B (Agilent, США); колонка капиллярная 30 м × 0,25 мм, ΔF = 0,25 мкм (фаза HP-5MS UI); термостат колонок: 90 °С, 1,3 мин, 11 град/мин, 315 °С, 8,3 мин; газ-носитель — гелий, 1,5 мл/мин; инжектор — Splitless, 280 °С; температура Transfer Line — 300 °С. Условия детектирования: масс-селективный детектор — Agilent 5977A (Agilent, США), тип «квадруполь»; интервал сканируемых масс — 40–570 m/z; температуры детектора: MS Source — 230 °С, MS Quad — 150 °С, Gain — 1,0. При идентификации пиков веществ допускается временной интервал поиска ±2 %. Методы выделения клозапина — жидкость-жидкостная экстракция (органические растворители марки ч.д.а) и твердофазная экстракция (готовые сорбенты EVidEX-Vox C18, США). Для ускорения процесса прохождения исследуемого раствора через сорбент при ТФЭ использовалась вакуумная установка с насосом марки Visiprep (Supelco Sigma-Aldrich, Германия). полуавтоматические пипетки-дозаторы, позволяющие отбирать объемы жидкостей 4–40, 40–200 мкл и 0,2–1, 1–5 мл, центрифуга типа Heraeus Labofuge 200 (Thermo Electron corporation, США).

Результаты и их обсуждение. С целью количественного определения были построены калибровочные кривые содержания клозапина в биологическом материале, для чего создавали модельные растворы крови и мочи с заведомо известной концентрацией в них клозапина. Расчет количественного содержания производился методом абсолютной калибровки. Количественное определение осуществляли с использованием пакета программ G1701DA MSD ChemStation. Расчет концентрации клозапина проводили по формуле

$$C_x = \frac{Q \cdot 1000}{a \cdot 1000 \cdot 1000},$$

где C_x — концентрация клозапина в объекте, мг/л; Q — количество клозапина, полученное из калибровочного графика, мг/л; a — объем биоматериала, взятого на исследование, мл.

Полученные градуировочные графики были линейными в диапазоне концентраций 0,1–3,5 мг/л, при этом значения коэффициентов линейной аппроксимации составляли не менее 0,996. Предел обнаружения (LOD) клозапина составил 0,07 мг/л; предел количественного определения (LOQ) — 3,5 мг/л. Максимальные внутрисерийные погрешности ($n = 5$) определения анализируемых веществ не превышали 12,9 %. Идентификацию клозапина проводили, сравнивая величины m/z и относительные интенсивности молекулярных ионов, соответствующих анализируемому веществу, с библиотеками масс-спектров. При обнаружении пиков молекулярных ионов с достоверностью (MF) более 70 %, считали, что клозапин присутствует в исследуемой пробе.

При подготовке проб кровь с антикоагулянтом центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 мин для получения плазмы, которая в дальнейшем подвергалась исследованию. Образцы мочи при необходимости фильтровали через обеззоленный фильтр марки «Синяя лента» или подвергали центрифугированию.

Для сравнительного анализа изолирование клозапина из модельных смесей и образцов биологического материала проводилось с использованием метода жидкость-жидкостной экстракции со-

гласно следующему протоколу: внесение образца биологической жидкости (10 мл) в делительную воронку с последующим подщелачиванием 25%-м раствором аммиака до рН 9,0–10,0 (по универсальному индикатору), добавление 10 мл одного из представленных ниже экстрагентов: хлористый метилен — гептан — изопропиловый спирт (7 : 2 : 1); хлороформ — изопропиловый спирт (9 : 1). Далее смесь интенсивно встряхивали в течение 10 мин. Вследствие образования эмульсии органический слой из делительной воронки переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин, фильтровали в чашу для упаривания. Упаривание органических извлечений проводили досуха в токе теплого воздуха при температуре не более 50 °С. Сухой остаток реконструировали в 0,5 мл хлороформа и аликвоты полученного извлечения исследовали хроматографическими методами (для достижения концентрирования клозапина экстракцию проводили согласно описанной методике не менее двух раз для каждого объекта).

Твердофазную экстракцию клозапина проводили по следующему протоколу: перед началом работы проводили кондиционирование сорбента. Для этого через патрон последовательно пропускали по 2 мл 96%-го этанола и 2 мл дистиллированной воды. Процедуру проводили при пониженном давлении, позволяющем обеспечить скорость потока жидкости около 2,0 мл/мин. Затем осуществляли введение образца. Пробу биологической жидкости и стандартных водных растворов клозапина пропускали через патрон со скоростью потока 1,5–2,0 мл/мин. Далее через патрон последовательно пропускали 6 мл дистиллированной воды со скоростью потока около 2,0 мл/мин. После промывки патрон высушивали при пониженном давлении на протяжении 20 мин. На заключительном этапе проводили элюирование: через патрон пропускали 3 мл смеси дихлорметан — изопропанол — гидроксид аммония (25,0 мг/л) в соотношении 2 : 1 : 0,1, со скоростью 1,0 мл/мин. Органические растворители удаляли в токе холодного воздуха. Сухой остаток растворяли в 0,5 мл хлороформа и исследовали методом ГХ-МС.

Для получения более чистых извлечений и удаления мешающих веществ из биообъектов до этапа проведения экстракции в биологические образцы (кровь, моча) вносили по 1 г изучаемых сорбентов (углей) (таблица 1).

Таблица 1 — Интенсивность ионного тока клозапина при исследовании крови и мочи ГХ/МС

Сорбент		Жидкость-жидкостная экстракция, концентрация	Твердофазная экстракция, концентрация, мг/л	<i>p</i>
Без очистки, <i>n</i> = 53	Кровь	0,93 (0,19–1,50)	0,95 (0,17–1,53)	0,1659
	Моча	1,34 (0,92–1,86)	1,46 (0,87–1,88)	0,1981
Уголь марки АС, <i>n</i> = 53	Кровь	0,95 (0,12–1,36)	1,05 (0,13–1,50)	0,0474
	Моча	1,66 (0,60–1,77)	1,68 (0,83–1,78)	0,0989
Уголь марки ОУ-А, <i>n</i> = 53	Кровь	0,51 (0,63–1,37)	0,65 (0,12–1,40)	0,1386
	Моча	0,36 (0,18–1,64)	0,42 (0,13–1,78)	0,1472
Уголь марки АС-САЦ 16 г/г угля, <i>n</i> = 53	Кровь	0,45 (0,32–1,70)	0,45 (0,12–1,50)	0,2231
	Моча	1,20 (0,83–1,78),	1,26 (0,83–1,78)	0,1005

Примечание. Данные представлены как медиана и 50%-й интерквартильный размах между 25 и 75 процентилями, мг/л.

При оценке данных таблицы 1, статистически значимых различий между двумя видами экстракций ($p < 0,05$) не выявлено. Немногим эффективнее для изолирования клозапина из биологического материала для количественной оценки в ходе лекарственного мониторинга оказались готовые патроны для ТФЭ-EVIDEX-Vox, при отсутствии в лабораторной практике возможности проведения ТФЭ можно выполнить и жидкость-жидкостную экстракцию, эффективность которой доказана в ходе нашей работы. Что касается активированного угля, то лучшие результаты по очистке проб и как следствие сорбированию клозапина из биологических жидкостей показал активированный уголь марки АС (таблица 2). Объяснить данный факт можно тем, что АС является активированным углем, содержащим большое количество мезопор, которые в свою очередь способны очень хорошо сорбировать молекулы таких размеров, как клозапин. Также на степень связывания может оказывать влияние факт того, что ОУ-А является активированным углем с рН в диапазоне 9,0–10,0, а экспериментальный



активированный уголь содержит значительное количество кислотных групп и соответственно рН находится в диапазоне 3,0–4,0.

В результате проведенных исследований установлено, что при модификации активированных углей Na-САЦ наблюдается увеличение адсорбции клозапина с увеличением процента полимерной добавки. При этом стоит отметить, что оптимальное соотношение сорбции-десорбции характерно для 8%-й концентрации полимера. Статистическая обработка результатов эксперимента показала, что статистические различия процента сорбирования ОУ-А и АС при введении Na-САЦ снижаются с увеличением процента полимерного модификатора и статистически значимы для немодифицированных углей, а также в присутствии 0,02–0,12 г полимера/г. При добавлении к углям 0,16 г полимера/г различия в проценте сорбирования были статистически не значимы.

Таблица 2 — Сорбция и десорбция клозапина на ОУ-А и АС

Концентрация Na-САЦ, %	ОУ-А		АС	
	процент сорбирования	процент десорбции	процент сорбирования	процент десорбции
0	26,54 ± 0,47 ¹	18,25 ± 0,34	27,15 ± 0,53	29,90 ± 0,59
2	29,32 ± 0,64	18,52 ± 0,35	33,93 ± 0,67	30,55 ± 0,60
4	34,18 ± 0,66	24,65 ± 0,46	40,70 ± 0,80	31,20 ± 0,61
8	86,94 ± 1,67	24,04 ± 0,45	93,14 ± 1,83	32,50 ± 0,64
12	93,56 ± 1,93	22,68 ± 0,43	97,64 ± 1,92	31,13 ± 0,61
16	97,38 ± 1,84	24,62 ± 0,46	99,83 ± 1,96	33,07 ± 0,65

Примечание. $n = 5$; достоверность различий $p < 0,05$; статистическая обработка проводилась с применением U -критерия Манна – Уитни.

Заключение. Разработана методика обнаружения и количественного определения клозапина методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием в режиме селективный ионный мониторинг в материалах биологического происхождения. Предел обнаружения клозапина в биологическом материале составляет 0,07 мг/л; предел количественного определения — 3,5 мг/л. Максимальные внутрисерийные погрешности определения анализируемых веществ не превышают 12,9 %. Для получения более чистых извлечений из биологического материала подходит уголь марки АС, содержащий большое количество мезопор, способных сорбировать молекулы. Установлено, что использование активированного угля марки ОУ-А и экспериментального образца АС в качестве сорбента для очистки проб, полученных из биологических образцов возможно в случаях их модификации с помощью Na-САЦ. При экстракции клозапина из крови и мочи оптимальные сорбционно-десорбционные свойства активированного угля проявляются при введении 8 % Na-САЦ.

Литература

1. Вергун, О. М. Острые отравления лекарственными средствами: проблемы, причины, профилактика / О. М. Вергун, Н. Д. Яранцева, Л. Н. Боровикова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. реценз. науч. работ / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. — 2017. — Вып. 7. — С. 213–219.
2. Лужников, Е. А. Острые отравления у взрослых и детей / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова. — М.: Эксмо, 2009.
3. Stepnicki, P. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia Molecules / P. Stepnicki, M. Kondej, A. A. Kaczor. — 2018. — № 8. — P. 2087–2116. Doi: 10.3390/molecules23082087.
4. Особенности острых отравлений клозапином / К. К. Ильяшенко [и др.] // Токсикологический вестник. — 2009. — № 2. — С. 2–5.
5. Шигеев, С. В. Отравления клозапином: теоретические аспекты и судебно-медицинская оценка / С. В. Шигеев, Н. А. Иванова, С. В. Иванов // Судебно-медицинская экспертиза. — 2013. — № 6.



Optimization of sample preparation methods for identification and quantitative determination of clozapine in biological material

Vearhun O. M.^{1,2}, Lishai N. V.^{2,3}, Hrynshpan D. D.⁴

¹*Health Care Institution «City Clinical Hospital of Emergency care», Minsk, Republic of Belarus;*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

³*Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus;*

⁴*Research Institute for Physical Chemical Problems of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus*

A technique for the detection and quantification of clozapine in biological material was developed using liquid-liquid and solid-phase extraction with gas chromatography and mass-selective detection. The properties of activated carbon sorbent, cartridges for solid-phase extraction EXtrelut® NT 3 and EvidEX-Box have been studied. Blood serum and urine of patients with a diagnosis of acute clozapine poisoning were used as biological material. The detection limit of clozapine was 0,07 mg/L; the limit of quantification is 0,1–3,5 mg/L. The maximum intra-series errors in determining the analytes do not exceed 12,9 %.

Keywords: clozapine, poisoning, biological fluids, sample preparation, gas chromatography—mass spectrometry.

Поступила 26.07.2021

УДК 615.32:543.2

Подбор технологических параметров получения галеновых лекарственных форм на основе календулы цветков

Лукашов Р. И., Гурина Н. С.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Подобраны технологические параметры получения настоек из календулы цветков: объемная доля этанола — 70 %; соотношение сырья и экстрагента — 1 к 5; степень измельчения — 1,2 мм; метод получения — бисмацерация; время выдерживания при температуре не выше 10 °С для осаждения балластных веществ — 2 дня. Получение густых экстрактов следует проводить при отгонке 67 % экстрагента, сухие экстракты рекомендовано получать при 40 °С в течение 60 мин из слоя вытяжки толщиной 2 см. При получении настоек большую эффективность показали моноварианты предварительной обработки сырья, при получении экстрактов — комбинации.

Ключевые слова: календула лекарственная, галеновые препараты, предварительная обработка.

Введение. Лекарственные формы (ЛФ), полученные путем экстракции из лекарственного растительного сырья (ЛРС), называются галеновыми ЛФ и содержат в своем составе комплекс биологически активных веществ (БАВ) [1]. К ним относят настойки; жидкие, густые и сухие экстракты [2]. Основной задачей при их получении является обогащение конечной продукции действующими



щими веществами, что достигается путем подбора оптимальных параметров технологического процесса экстракции, которые могут быть положены в основу разработки технологии получения галеновых ЛФ. При этом определенное место в процессе их получения занимает предварительное химическое и физическое воздействие на ЛРС с целью дальнейшей интенсификации процесса экстракции [3].

На фармацевтическом рынке Беларуси галеновые ЛФ занимают определенную нишу, включающую в том числе и белорусских производителей [4]. Основной производимой формой является настойка и жидкие экстракты из-за простоты используемого технологического оборудования, низкой энерго- и трудоемкости процесса получения. Достаточно малой популярностью среди белорусских фитопроизводителей пользуется получение густых и сухих экстрактов, которые являются лишь промежуточным звеном при получении готовых лекарственных препаратов, но позволяют концентрировать БАВ в своем составе [2]. Это обусловлено высокой технологической емкостью процесса и жесткими требованиями к безопасности таких производств.

В качестве примера лекарственного растения, из которого налажено получение настоек, но практически не производят сухих экстрактов, можно привести календулу лекарственную. Календулы цветки используют как источник получения репаративных, ранозаживляющих, противовоспалительных, противоязвенных средств [5]. В качестве основных ЛФ календулы используют водные и спиртовые извлечения, а также масляные экстракты.

Одной из причин отсутствия на фармацевтическом рынке ЛФ на основе сухого экстракта календулы может являться то, что само растение содержит жирное масло [6], которое в процессе производства не удаляется и остается в конечном экстракте, обуславливая его низкую сыпучесть и комкование сухих масс.

Цель работы — определение эффективных технологических параметров получения галеновых ЛФ на основе календулы цветков.

Материалы и методы. Объектом исследования служили календулы цветки промышленных серий (производства ЛРСУП «Можейково», ООО «НПК Биотест» и ООО «Калина») и заготовленные от культивируемых форм на учебно-полевом участке в д. Новое Поле в период массового цветения в середине июля 2020 г. и высушенные воздушно-теневым методом.

В качестве экстрагентов использовали 70%-й ацетон (ч.д.а.) для получения первичной вытяжки и 60–80%-й этанол для получения настойки. Для получения настоек использовали методы мацерации с подбором соотношения сырья и экстрагента, степени измельчения сырья. Для интенсификации процесса настаивания применяли бисмацерацию, ремацерацию, а также комбинировали мацерацию с последующей ультразвуковой экстракцией в течение 45 мин при частоте ультразвуковых колебаний $22 \pm 1,65$ кГц и экстракцией путем механического перемешивания в течение 1,5 ч.

Оценивали содержание флавоноидов в настойке и первичной вытяжке при получении экстрактов каждый день в течение четырех рабочих дней при их отстаивании при температуре не выше 10°C . Полученный в результате отстаивания осадок отделяли от жидкости путем фильтрования.

При получении густого экстракта изучали влияние на содержание флавоноидов объема оставшейся после отгонки экстрагента первичной вытяжки. При получении сухих экстрактов определяли минимальное и заданное время получения экстракта при разных температурах и влияние этих параметров на содержание флавоноидов. Кроме того, определяли зависимость количества флавоноидов от толщины слоя отгоняемой первичной вытяжки. Содержание влаги составило не более 25 % для густых и не более 5 % для сухих экстрактов. Сыпучесть сухих экстрактов определяли визуально.

Количественное определение флавоноидов проводили по разработанной в предыдущих исследованиях методике [7].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета «Анализ данных» программы Microsoft Excel 2016. Результаты исследования представляли в виде среднего значения и полуширины его доверительного интервала ($p = 95\%$; $n = 3$). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ (по t -критерию Стьюдента).

В качестве референтного препарата использовали 70%-ю настойку производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов».

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследований получали настойки, для чего уточняли объемную долю этанола, обеспечивающую наибольший выход флавоноидов при мацерации (рисунок 1). При этом ранее было показано, что лучшая водно-этанольная экстракция происходит в диапазоне объемных долей: от 60 до 80 % [7], поэтому для изучения выбрали данный диапазон.

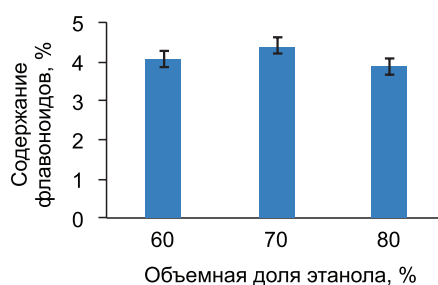


Рисунок 1 — Зависимость содержания флавоноидов от объемной доли этанола

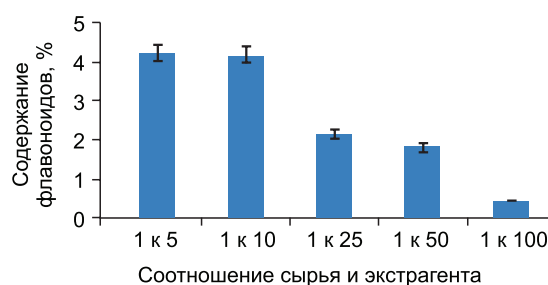


Рисунок 2 — Влияние соотношения сырья и экстрагента на содержание флавоноидов в настойках

Из рисунка 1 видно, что максимальное извлечение флавоноидов при получении настоек приходилось на 70 % этанол.

При подборе соотношения сырья и 70 % этанола (рисунок 2), степени измельчения сырья (рисунок 3) и продолжительности проведения мацерации (рисунок 4) выявлено, что наибольшее содержание флавоноидов в настойке наблюдали: при соотношении сырья и экстрагента 1:5 и 1:10; степени измельчения сырья — 1,2 мм; в течение 7, 8, 11 и 14 дней настаивания.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) между содержанием флавоноидов при соотношениях 1:5 и 1:10 и между 7, 8, 11 и 14 днями настаивания, а также и экономии экстрагента и времени, процесс мацерации настоек рекомендуется проводить в течение 7 дней при соотношении 1:5, что согласуется с традиционной технологией получения настоек [2].

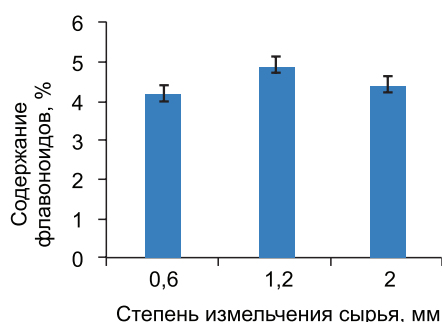


Рисунок 3 — Влияние степени измельчения сырья на содержание флавоноидов в настойках

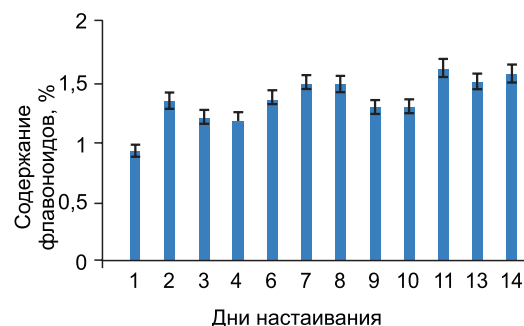


Рисунок 4 — Влияние количества дней настаивания при мацерации на содержание флавоноидов в настойках

Затем изучали влияние продолжительности отстаивания при температуре не выше 10 °С для осаждения балластных веществ на содержание флавоноидов (рисунок 5).

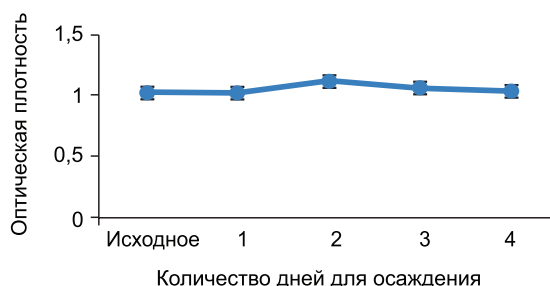


Рисунок 5 — Зависимость оптической плотности от продолжительности отстаивания настойки

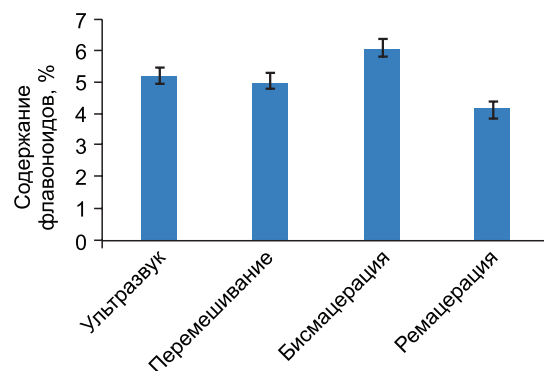


Рисунок 6 — Влияние способа получения настойки на выход флавоноидов

На рисунке 5 видно, что в течение четырех дней содержание флавоноидов в настойке практически не изменялось, в первый день наблюдения формировался объемный хлопьевидный осадок и сохранялся на протяжении всего периода отстаивания. Учитывая оба факта, при получении настойки календулы можно рекомендовать ее фильтровать после двух суток хранения, не выдерживая дополнительно более длительный промежуток времени.

Далее для интенсификации процесса мацерации использовали методы с делением сырья и экстрагента на равные части: бисмацерацию, ремацерацию, а также комбинирование мацерации с последующей ультразвуковой экстракцией и механическим перемешиванием (рисунок 6). Наибольшее содержание флавоноидов наблюдали при получении настойки методом бисмацерации, что может быть рекомендовано для промышленного получения настойки календулы.

Влияние предварительной обработки календулы цветов на содержание флавоноидов в настойках изучали на пяти сериях сырья: О — обезжиренное; Т — термически обработанное; О/Т — обезжиренное, затем термически обработанное; Т/О — термически обработанное, затем обезжиренное. В качестве контроля использовали нативное (необработанное) сырье (рисунок 7).

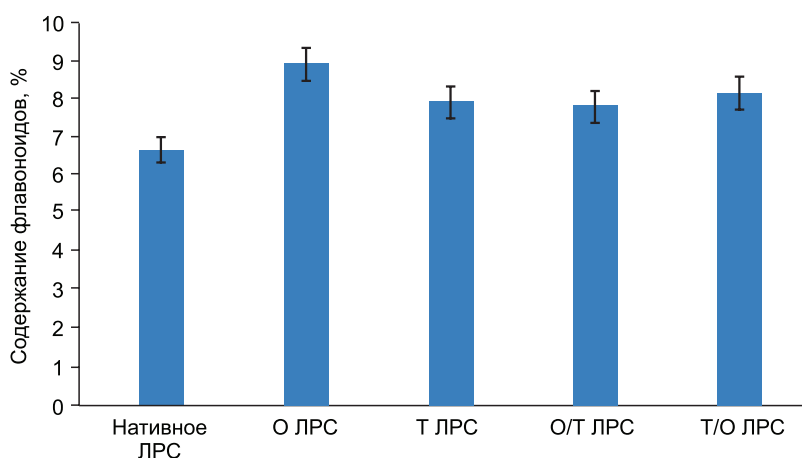


Рисунок 7 — Влияние предварительной обработки ЛРС на содержание флавоноидов в настойках

При всех изученных способах обработки содержание флавоноидов возрастало на 19,1–34,0 % (отн.) по сравнению с настойками из нативного сырья, наибольшее значение выявлено для обезжиренного ЛРС. При этом различные варианты комбинаций обезжиривания и термической обработки дали более низкий результат по сравнению с моновариантами, но более высокий по сравнению с настойками из нативного сырья.

При получении настойки по разработанному способу (бисмацерация по два дня при соотношении обезжиренного сырья и экстрагента 1:5 и степени измельчения сырья 1,2 мм, отстаивании при $\leq 10^\circ\text{C}$ в течение 2 дней) содержание флавоноидов в два раза выше, чем в референтном препарате ($4,59 \pm 0,23\%$).

Следовательно, для более эффективной экстракции флавоноидов из календулы цветков производители могут выбирать различные способы предварительной обработки, удовлетворяющие их по времени и экономичности.

На втором этапе исследований изучали параметры технологического процесса получения густых экстрактов календулы (рисунок 8).

Наибольшая концентрация флавоноидов при получении густых экстрактов достигается при отгонке 67 % экстрагента от исходного объема

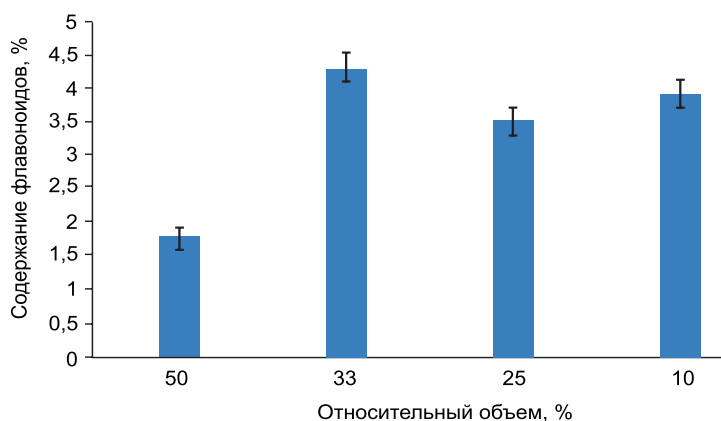


Рисунок 8 — Зависимость содержания флавоноидов от объема вытяжки после отгонки экстрагента

вытяжки, дальнейшая отгонка экстрагента приводила к снижению содержания флавоноидов на 8,9 % (отн.) и 21,8 % (отн.) соответственно.

На третьем этапе исследований получали сухие экстракты при минимальном и заданном времени (60 мин) отгонки экстрагента (рисунки 9 и 10 соответственно).

При отгонке экстрагента в течение от 4 мин до 2 ч за минимальное время для получения сухой массы в зависимости от температуры (рисунок 9) показано, что содержание флавоноидов во всех случаях снижалось по сравнению с исходным значением, что указывало на их термическую деградацию, максимальное значение наблюдали при температуре отгонки 80 °С (на 13,3 % (отн.) больше, чем при отгонке при 180 °С).

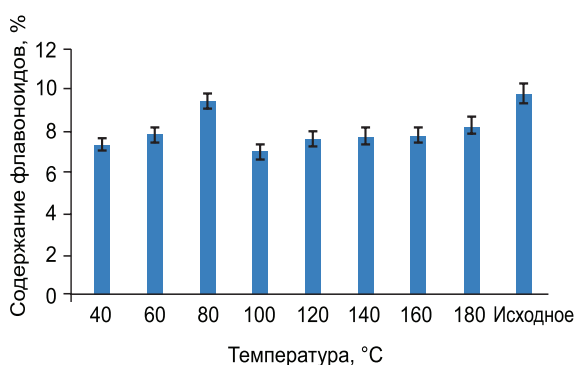


Рисунок 9 — Влияние температуры отгонки экстрагента на содержание флавоноидов при минимальном времени

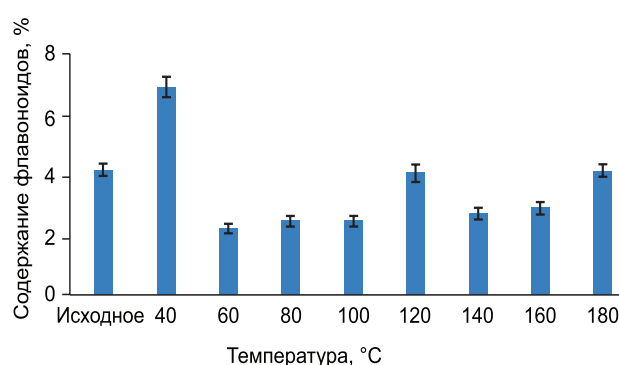


Рисунок 10 — Влияние температуры отгонки экстрагента на содержание флавоноидов при заданном времени

При заданном времени отгонки наблюдали иную зависимость (рисунок 10): наибольшее содержание отмечено при 40 °С, дальнейшее повышение температуры отгонки приводило к резкому (в два раза и более) снижению содержания флавоноидов. Таким образом, отгонку экстрагента при получении сухого экстракта календулы цветков следует проводить при температуре 40 °С в течение 60 мин.

При этом следует отметить, что при 100 °С экстракт вспенивался, а начиная со 140 °С подгорал, что негативно изменяло его органолептические характеристики. При проведении процесса отгонки осадок в сгущаемой вытяжке образовывался практически сразу.

При оценке влияния продолжительности отстаивания первичной вытяжки при температуре не выше 10 °С (рисунок 11) установлено, что в течение четырех дней оптическая плотность системы снижалась, что, вероятно, связано с тем, что практически сразу при выдерживании выпадает обильный осадок, на котором адсорбируются флавоноиды. Поэтому при получении первичной вытяжки для производства сухих экстрактов календулы рекомендуется минимально отстаивать ее при температуре не выше 10 °С.

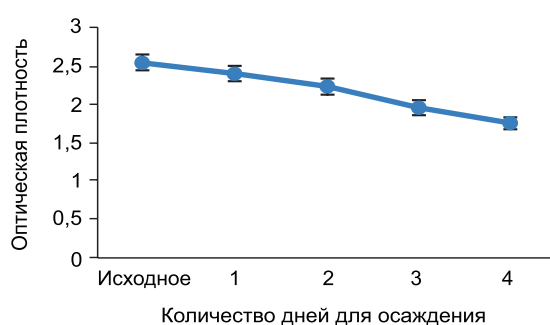


Рисунок 11 — Зависимость оптической плотности от продолжительности отстаивания первичной вытяжки

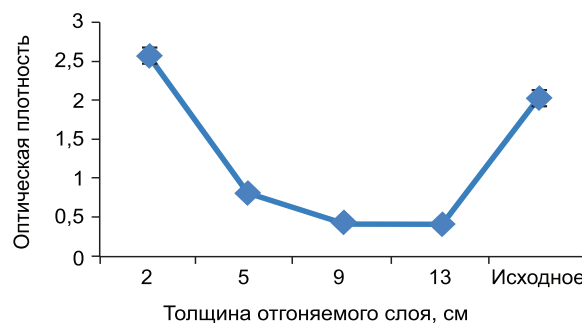
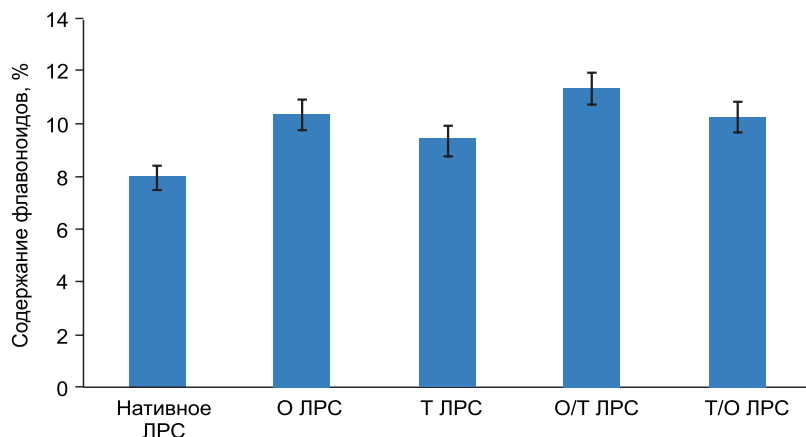


Рисунок 12 — Влияние толщины отгоняемого слоя вытяжки на содержание флавоноидов

Изучение толщины отгоняемого слоя первичной вытяжки при получении сухих экстрактов (рисунок 12) выявило, что лучше флавоноиды сохранялись при отгонке слоя в 2 см, что связано с минимальным временем воздействия температурного фактора на экстракт.

Следует отметить, что при получении сухих экстрактов зачастую не получали сыпучих масс в виду присутствия капель жирного масла, которые приводили к их комкованию. Для устранения этого фактора предложено предварительно обрабатывать сырье (рисунок 13), а также обезжировать экстракт на разных стадиях получения: первичная вытяжка, густой и сухой экстракт.



О — обезжиренное; Т — термически обработанное; О/Т — обезжиренное, затем термически обработанное; Т/О — термически обработанное, затем обезжиренное.

Рисунок 13 — Содержание флавоноидов в сухих экстрактах, полученных из предварительно обработанного ЛРС

Из рисунка 13 видно, что наибольшее содержание флавоноидов отмечено для экстракта, полученного из ЛРС, подвергнувшегося сначала предварительному обезжириванию, затем термической обработке. При этом все варианты обработки приводили к увеличению содержания флавоноидов от 18,3 % (отн.) до 42,8 % (отн.). При получении сухих экстрактов комбинации вариантов обработки превосходили моноварианты в отличие от настоек. Полученные сухие экстракты не содержали капель жирного масла и обладали лучшей сыпучестью по сравнению с экстрактами из нативного сырья.

Выявлено, что содержание флавоноидов при обезжиривании сухого экстракта снижалось практически в 1,8 раза ($5,15 \pm 0,25$ %), при обезжиривании густого экстракта — в 2,7 раза ($1,59 \pm 0,06$ %) и первичной вытяжки — примерно в 30 раз ($0,59 \pm 0,04$ %). Поэтому рекомендовано обезжировать только ЛРС, а не промежуточные и конечные продукты при получении сухих экстрактов.

Следует обратить внимание, что при переходе от настоек к сухим экстрактам возрастало содержание флавоноидов в продукте по сравнению с данным показателем самого ЛРС, что говорит об обогащении ЛФ данными БАВ, в том числе за счет интенсификации экстракции флавоноидов путем предварительной обработки сырья.

Заключение. Подобраны следующие технологические параметры получения настоек из календулы цветков: объемная доля этанола — 70 %; соотношение сырья и экстрагента — 1:5; степень измельчения — 1,2 мм; метод получения — бисмацерация по два дня; время отстаивания при температуре не выше 10 °С — 2 дня. Наибольший выход флавоноидов в настойку приходился на обезжиренное ЛРС. Данные параметры позволили превзойти содержание флавоноидов в два раза по сравнению с референтным препаратом.

Получение густых экстрактов следует проводить при отгонке 67 % растворителя от первоначального объема (или 33 % остаточной вытяжки), сухие экстракты календулы рекомендовано получать в течение 60 мин при 40 °С из слоя толщиной 2 см в зависимости от конкретных производственных условий. Наибольший выход флавоноидов приходился на комбинацию предварительного обезжиривания и термической обработки.

Предварительная обработка сырья в моновариантах и комбинациях показала достаточную эффективность с позиции содержания флавоноидов в полученных ЛФ. При получении настоек наибольшую эффективность имело предварительное обезжиривание ЛРС, при получении сухих экстрактов — комбинация предварительного обезжиривания ЛРС и термической обработки.

Однако во всех случаях любые виды предварительной обработки сырья увеличивали содержание флавоноидов в конечном продукте как при получении настоек, так и густых, и сухих экстрактов.

Исследование поддержано грантом Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М20М–059 от 04.05.2020.

Литература

1. Курс, И. Л. Лекарственные средства растительного происхождения для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на рынке Республики Беларусь / И. Л. Курс, Н. С. Гурина // Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски. — 2020. — Т. 4, № 2. — С. 1063–1068.
2. Технология лекарств промышленного производства: учебник для студентов высш. учеб заведений: в 2 ч. / В. И. Чуешов, [и др.]. — Винница: Нова Книга, 2014. — Ч. 1. — 696 с.
3. Лукашов, Р. И. Получение экстрактов на основе нативной и предварительно обработанной травы золотарника канадского / Р. И. Лукашов, Н. С. Гурина // Инновации в здоровье нации: сб. материалов VII Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием, Санкт-Петербург, 7–8 нояб. 2019 г. — СПб.: СПХФУ, 2019. — С. 272–276.
4. Курс, И. Л. Лекарственные средства растительного происхождения на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / И. Л. Курс, Н. С. Гурина // Рецепт. — 2018. — Т. 21, № 5. — С. 636–645.
5. Афанасьева, П. В. Перспективы комплексного использования сырья календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) / П. В. Афанасьева, А. В. Куркина // Известия Самарского науч. центра Рос. акад. наук. — 2014. — Т. 16, № 5 (2). — С. 980–982.
6. Investigation into the biological activities and chemical composition of *Calendula officinalis* L. growing in Tunisia / G. Rigane [et al.] // Intern. Food. Research J. — 2013. — Vol. 20, № 6. — P. 3001–3007.
7. Лукашов, Р. И. Влияние природы и концентрации органических экстрагентов на извлечение флавоноидов из календулы цветков / Р. И. Лукашов // Вестник Витеб. гос. мед. ун-та. — 2018. — Т. 17, № 5. — С. 109–123.

Selection of technological parameters for obtaining herbal medicines based on flower *Calendula*

Lukashou R. I., Gurina N. S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The technological parameters for obtaining tinctures from calendula flowers were selected: volume fraction of ethanol — 70 %; the ratio of plant raw materials and extractant — 1 to 5; grinding degree — 1.2 mm; production method — bismaceration; holding time at a temperature not exceeding 10 °C for sedimentation of ballast substances — 2 days. Obtaining thick extracts should be carried out by distilling 67 % of the extractant; it is recommended to obtain dry extracts at 40 °C for 60 minutes from an extract layer 2 cm thick. When obtaining tinctures, monovariants of preliminary processing of plant raw materials showed great efficiency, while obtaining extracts — combinations.

Keywords: *Calendula officinalis*, herbal medicines, pretreatment

Поступила 24.06.2021

УДК 615.281.9: 616.24-002.5

Противотуберкулезная активность производных бензамида и бензойной кислоты

Сечко О. Г., Слабко И. Н., Царенков В. М.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В результате экспериментов, посвященных изучению противотуберкулезной активности десяти соединений, синтезированных в ИБОХ НАН Беларуси — семи производных бензамида и трех производных бензойной кислоты, — установлено, что производное бензами-



да — 3-[4-(2-фторбензол)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид и производное бензойной кислоты — 4-[(2-метил-5-нитрофенил)амино]метил} бензойная кислота в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляют рост *Mycobacterium terrae* 15755, причем в такой же концентрации, как и противотуберкулезное лекарственное средство первого ряда рифампицин в условиях эксперимента.

Ключевые слова: производные бензамида, производные бензойной кислоты, противотуберкулезная активность, минимальная ингибирующая концентрация.

Введение. Бензамид представляет собой амид бензойной кислоты (рисунок 1).

Производные бензамида имеют широкий спектр фармакологических эффектов — антимикробное, анальгезирующее, противосудорожное, противовоспалительное и противоопухолевое действие, оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему и т. д. [1]. Поэтому синтез и изучение фармакологической активности новых производных бензамида является актуальным.

Бензойная кислота — это ароматическая карбоновая кислота (рисунок 2), которая встречается в тканях растений и животных и может синтезироваться микроорганизмами.

Производные бензойной кислоты также имеют ряд фармакологических эффектов — противогрибковый, антибактериальный и т. д. [2, 3]. Кроме того, активно исследуется потенциальная противовирусная активность производных бензойной кислоты с помощью *in silico* подходов в отношении SARS-CoV-2 — возбудителя заболевания COVID-19 [4].

Так, E. Kalinichenko et al. синтезировали производные бензамида и бензойной кислоты в Институте биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси (ИБОХ НАН Беларуси) и исследовали их противоопухолевую активность. Ряд производных продемонстрировали значительную активность в отношении клеток K562. Биологическая оценка показала, что большинство синтезированных производных бензамида и бензойной кислоты проявляют многоцелевой профиль и высокую ингибирующую активность в отношении киназ EGFR, KDR, PDGFRa, HER-4 и InsR. Результаты этого исследования имеют важное потенциальное применение при разработке новых противоопухолевых препаратов [5].

В данной статье представлены результаты исследования противотуберкулезной активности производных бензамида и бензойной кислоты, которые были синтезированы в ИБОХ НАН Беларуси. Борьба с туберкулезом осуществляется на международном уровне и усложнена наличием приобретенной устойчивости микобактерий [6]. Таким образом, с ростом значений показателей заболеваемости, распространенности и абсолютного числа больных с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза возрастает потребность в новых соединениях, обладающих противотуберкулезной активностью.

Цель работы — исследование противотуберкулезной активности производных бензамида и бензойной кислоты.

Материалы и методы. Исследование противотуберкулезной активности производных бензамида и бензойной кислоты проводили на штамме *Mycobacterium terrae* 15755 с использованием метода разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [7]. Для оценки противотуберкулезной активности использовали визуальную оценку роста *Mycobacterium terrae* в плотной питательной среде в чашках Петри. Метод серийных разведений основан на создании последовательных разведений изучаемого вещества в питательной среде в порядке геометрической или арифметической прогрессии. В нашем эксперименте концентрация изучаемых соединений в ряду серийных разведений убывала в геометрической прогрессии с коэффициентом 2. Для этого был приготовлен исходный раствор изучаемого соединения в диметилсульфоксиде (ДМСО) с концентрацией 2000 мкг/мл, который затем добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7H9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200 и

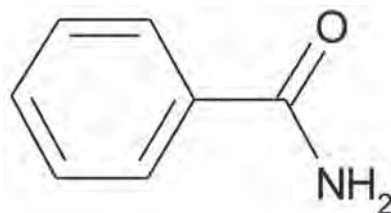


Рисунок 1 — Структурная формула бензамида

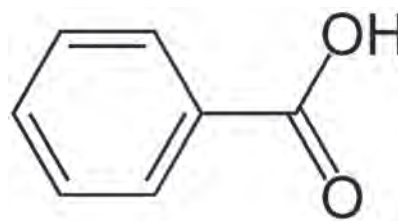


Рисунок 2 — Структурная формула бензойной кислоты

100 мкг/мл). Для получения концентрации 150 мкг/мл готовили исходный раствор изучаемого соединения в ДМСО с концентрацией 1500 мкг/мл. Затем культуру микобактерий высевали во все анализируемые растворы. Кроме того, выполнялись два контрольных опыта. Первый контрольный опыт выполнялся для контроля влияния растворителя — для этого использовали ДМСО в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества (200 мкг/мл), который добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином, затем культуру микобактерий высевали в анализируемый раствор. Второй контрольный опыт выполнялся для контроля роста культуры, поэтому не содержал никаких добавок. Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель.

Для оценки противотуберкулезной активности определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) (мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. В параллельных экспериментах в качестве эталонов использовали рифампицин, изониазид и этамбутол, которые обладают микобактерицидным действием и используются для лечения туберкулеза [8].

Результаты и их обсуждение. Результаты определения антимикукобактериальных свойств десяти соединений, производных бензамида и бензойной кислоты представлены в таблице 1, где показан наблюдаемый рост *Mycobacterium terrae* 15755 при различных концентрациях изучаемых соединений — 100 мкг/мл и 200 мкг/мл, рост *Mycobacterium terrae* 15755 в присутствии рифампицина, изониазида, этамбутола и рост *Mycobacterium terrae* 15755 в присутствии только растворителя (ДМСО) — без добавления исследуемых соединений.

Таблица 1 — Антимикукобактериальные свойства производных бензамида и бензойной кислоты

№	Химическое название соединения	100,0 мкг/мл	200,0 мкг/мл
1	4-{{(2-метил-5-нитрофенил)амино}метил}-N-(4-{{2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил}окси}фенил) бензоат	++++	+++
2	4-{{(4-{{2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил}окси}фенил)амино}метил}-N-[3-(трифлюорометил)фенил]бензамид	++++	++
3	Диэтил (4-(((4-((2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)окси)фенил)амино)метил)бензоил) глутамат	++++	+++
4	N-(3-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-5-(трифлюорометил)фенил)-4-(((4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)бензамид	++++	++++
5	Диэтил (4-(((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)бензоил)глутамат	++++	+++
6	4-{{[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}метил}-N-[3-(трифлюорометил)фенил]бензамид	++++	++++
7	4-((4-(2-флюоробензоил)пиперазин-1-ил)метил)бензойная кислота	++++	++
8	3-[4-(2-фторбензол)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид	++++	—
9	4-{{(2-метил-5-нитрофенил)амино}метил} бензойная кислота	++++	—
10	4-гидрокситилбензойная кислота	++++	++++
11	Рифампицин	+	—
12	Изониазид	—	—
13	Этамбутол	—	—
14	Контроль растворителя (ДМСО)	—	++++
15	Контроль культуры (<i>M. terrae</i> 15755)	++++	

Примечание. «++++» — обильный рост, «+++» — сильный рост, «++» — слабый рост, «+» — незначительный рост, «—» — отсутствие роста.

Все десять исследуемых соединений в концентрации 100 мкг/мл не подавляют рост микобактерий.

Соединение 1 — производное бензамида — 4-{{(2-метил-5-нитрофенил)амино}метил}-N-(4-{{2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил}окси}фенил)бензоат в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий с обильного роста до сильного роста.



Соединение 2 — производное бензамида — 4-{{(4-{{2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил}окси}фенил)амино}метил}-N-[3-(трифлуорометил)фенил]бензамид в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий с обильного роста до слабого роста.

Соединение 3 — производное бензамида — диэтил (4-(((4-((2-(метилкарбамоил)пиридин-4-ил)окси)фенил)амино)метил)бензоил)глутамат в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий с обильного роста до сильного роста.

Соединение 4 — производное бензамида — N-(3-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифлуорометил)фенил)-4-(((4-(пиридин-2-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)бензамид в концентрации 200 мкг/мл не подавляет рост микобактерий.

Соединение 5 — производное бензамида — диэтил (4-(((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)метил)бензоил)глутамат в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий с обильного роста до сильного роста.

Соединение 6 — производное бензамида — 4-{{(4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино}метил}-N-[3-(трифлуорометил)фенил]бензамид в концентрации 200 мкг/мл не подавляет рост микобактерий.

Соединение 7 — производное бензойной кислоты — 4-((4-(2-флуоробензоил)пиперазин-1-ил)метил)бензойная кислота в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий с обильного роста до слабого роста.

Соединение 8 — производное бензамида — 3-[4-(2-фторбензол)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляет рост микобактерий (рисунок 3).



Рисунок 3 — Рост микобактерий в присутствии соединения № 8 в концентрации 100 мкг/мл (слева) и 200 мкг/мл (справа)

Соединение 9 — производное бензойной кислоты — 4-{{(2-метил-5-нитрофенил)амино}метил}бензойная кислота в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляет рост микобактерий (рисунок 4).



Рисунок 4 — Рост микобактерий в присутствии соединения № 9 в концентрации 100 мкг/мл (справа) и 200 мкг/мл (слева)

Соединение 10 — производное бензойной кислоты — 4-гидрокситилбензойная кислота в концентрации 200 мкг/мл не подавляет рост микобактерий.

Рифампицин, который используется в настоящее время для лечения туберкулеза и является препаратом первого ряда, в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляет рост микобактерий.

В ходе ранее проведенных исследований нами было установлено, что изониазид, который используется в настоящее время для лечения туберкулеза и является препаратом первого ряда, в концентрациях 50 мкг/мл и 100 мкг/мл полностью подавляет рост микобактерий и этамбутол, который используется в настоящее время для лечения туберкулеза и является препаратом первого ряда, в концентрациях 25 мкг/мл и 50 мкг/мл полностью подавляет рост микобактерий [9].

Таким образом среди изученных соединений наибольший интерес для дальнейшего изучения представляют соединения № 8, структурная формула которого представлена на рисунке 5, и соединение № 9, структурная формула которого представлена на рисунке 6. У обоих соединений МИК оказалась 200 мкг/мл — такая же как у рифампицина в условиях эксперимента, поэтому дальнейшие эксперименты были посвящены изучению противотуберкулезной активности этих двух соединений и были выполнены в нескольких повторностях.

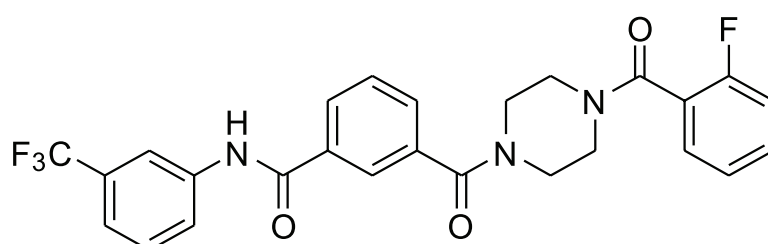


Рисунок 5 — Структурная формула соединения № 8 - 3-[4-(2-фторбензол)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид

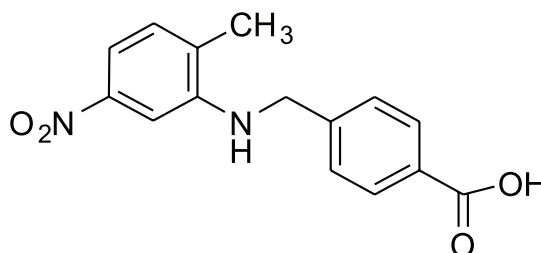


Рисунок 6 — Структурная формула соединения № 9 4-[(2-метил-5-нитрофенил)амино]метил} бензойная кислота

Результаты определения противотуберкулезной активности соединения № 8 и соединения № 9 представлены в таблице 2, где показан наблюдаемый рост *Mycobacterium terrae* 15755 в различных концентрациях изучаемых соединений — 100 мкг/мл, 150 мкг/мл и 200 мкг/мл.

Таблица 2 — Антимикобактериальные свойства соединений № 8 и № 9

Химическое название соединения	100,0 мкг/мл	150,0 мкг/мл	200,0 мкг/мл
3-[4-(2-фторбензол)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)-фенил]бензамид (соединение № 8)	++++	+++	—
	++	+++	—
	++	+++	—
	+	++	—
	+++	+++	—
4-[(2-метил-5-нитрофенил)амино]метил} бензойная кислота (соединение № 9)	++++	+++	—
	++	+++	—
	+++	+++	+

Примечание. «++++» — обильный рост, «+++» — сильный рост, «++» — слабый рост, «+» — незначительный рост, «—» — отсутствие роста.

Соединение № 8 в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляет рост микобактерий во всех пяти экспериментах.

Соединение № 9 в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляет рост микобактерий в двух экспериментах из трех, в одном эксперименте наблюдается незначительный рост микобактерий.

Заключение. В результате экспериментов, посвященных изучению противотуберкулезной активности десяти соединений, синтезированных в ИБОХ НАН Беларуси — семи производных бензамида и трех производных бензойной кислоты, установлено, что одно производное бензамида — 3-[4-(2-фторбензол)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид (соединение № 8) и одно производное бензойной кислоты — 4-[(2-метил-5-нитрофенил)амино]метил} бензойная кислота (соединение № 9) в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляют рост *Mycobacterium terrae* 15755, причем в такой же концентрации, как и противотуберкулезное лекарственное средство первого ряда рифампицин в условиях эксперимента. Полученные результаты были подтверждены серией экспериментов, выполненных в нескольких повторностях: соединение № 8 во всех пяти экспериментах в концентрации 200 мкг/мл подавляет рост микобактерий, соединение № 9 в двух экспериментах из трех полностью подавляет рост микобактерий, в одном эксперименте наблюдается незначительный рост микобактерий.

Авторы выражают благодарность и глубокую признательность доктору химических наук, члену-корреспонденту Национальной академии наук, заместителю директора по научной и инновационной работе государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» Калиниченко Елене Николаевне за предоставленные для исследования соединения.

Литература

1. Asif, M. Pharmacological potential of benzamide analogues and their uses in medicinal Chemistry / M. Asif // Modern Chemistry Applications. — 2016. — Vol. 4, № 4. — P. 1–10.
2. Benzoic acid derivatives with improved antifungal activity: Design, synthesis, structure–activity relationship (SAR) and CYP53 docking studies / S. Berne [et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry. — 2015. — Vol. 23, № 15. — P. 4264–4276.
3. Synthesis and antimicrobial activity of the hybrid molecules between amoxicillin and derivatives of benzoic acid / Z. Li [et al.] // Drug. Development. Research. — 2021. — Vol. 82, № 2. — P. 198–206.
4. Molecular Docking Study on Several Benzoic Acid Derivatives against SARS-CoV-2 / A. Stefaniu [et al.] // Molecules. — 2020. — Vol. 25, № 24. — P. 5828.
5. Synthesis, Biological Activities and Docking Studies of Novel 4-(Arylaminomethyl) benzamide Derivatives as Potential Tyrosine Kinase Inhibitors / Kalinichenko E. [et al.] // Molecules. — 2019. — Vol. 24, № 19. — P. 3543.
6. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. — Geneva: World Health Organization Report 2020 [Интернет]. — Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>. — Date of access: 05.04.2021.
7. Griffiths, P. A. *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test / P. A. Griffiths, J. R. Babb, A. P. Fraise // J. of Hospital Infection. — 1998. — Vol. 38, № 3. — P. 183–192.
8. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. — 2019. — Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. Antimycobacterial properties of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one derivatives / O. G. Sechko [et al.] // Revista Farmaceutica a Moldovei. — 2020. — № 1–4. — С. 27–29.

Antituberculosis activity of benzamide derivatives and benzoic acid derivatives

Sechko O. G., Slabko I. N., Tsarenkov V. M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

As a result of experiments devoted to the study of the anti-tuberculosis activity of ten compounds synthesized at the Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus — seven derivatives of benzamide and three derivatives of benzoic acid, it was found that the benzamide derivative — 3-[4-



(2-fluorobenzoyl)piperazin-1-carbonyl]-N-[3- (trifluoromethyl)-phenyl]benzamide and a benzoic acid derivative — 4-[(2-methyl-5-nitrophenyl)amino]methyl]benzoic acid in the concentration 200 µg/ml completely inhibit the growth of *Mycobacterium terrae* 15755, accordingly minimum inhibitory concentration is the same as concentration of the first-line anti-tuberculosis drug rifampicin in experimental conditions — 200 µg/ml.

Keywords: derivatives of benzamide, derivatives of benzoic acid, anti-tuberculosis activity, minimum inhibitory concentration.

Поступила 13.07.2021

УДК: 615.9:612.014.4:616-092.4

Токсическое действие лекарственных средств на культуры клеток в исследованиях *in vitro*

Павлов К. И., Арабей С. В., Кундельская Л. М., Курклинская Г. А., Наборовская А. М., Хватова Л. А., Метелица Т. Г., Чегодаева Е. В., Гиндюк А. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В ходе исследования выполнены серии экспериментов по оценке токсических эффектов, возникающих вследствие воздействия лекарственных средств и химических веществ — референсных токсикантов на культуры клеток immortalized keratinocytes HaCaT, фибробластов человека, мезенхимальных стволовых клеток мыши и мононуклеарных лейкоцитов крысы. Исследуемые лекарственные средства являлись представителями разных групп с различным механизмом действия (антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые, противовоспалительные, анальгетики, иммунобиологические препараты, сердечные гликозиды). Установлена высокая информативность одновременного использования комбинации флуоресцентных красителей (акридиновый желтый, DAPI, Actin red) для обнаружения основных цитотоксических эффектов.

Ключевые слова: *in vitro*-токсикология, мононуклеарные лейкоциты, кератиноциты HaCaT, фибробласты, лекарственные средства.

Введение. Использование альтернатив испытаниям на животных приобретает все большее значение при оценке безопасности химических веществ. В настоящее время для этих целей используются различные клеточные модели, такие как линии клеток человека (например, HepG2, HepaRG), свежeweделенные гепатоциты, совместные культуры, трехмерные модели и модели ткани и органа на чипе [1].

Традиционные лабораторные исследования на животных постепенно рассматриваются как неподходящий подход для оценки токсичности из-за того, что данные исследования являются дорогостоящими, трудоемкими и считаются неэтичными. На основе этих соображений развиваются новые технологии, в которых анализы *in vitro* играют важную роль в характеристике токсичности химических веществ [2].

Оценка воздействия химических веществ включает в себя качественное описание токсических свойств, а также количественную оценку воздействия и токсической реакции. Токсикокинетическая оценка помогает связать концентрацию/дозу химического вещества с наблюдаемым эффектом токсичности и понять механизм действия химического вещества и/или его метаболитов. Понимание токсикокинетических процессов, которые приводят к образованию или распределению активного химического соединения в целевой ткани, необходимо для оценки дозы в токсикологическом целевом участке [3].



Основными признаками для оценки воздействия лекарственных средств на культуры клеток являются прямая цитотоксичность и проапоптотический эффект. Гистохимическими маркерами в таких исследованиях являются конденсация хроматина, фрагментация ДНК, снижение мембранного потенциала митохондрий [4]. Данные исследования особенно актуальны для моделирования гепатотоксичности *in vitro*.

Определение токсических эффектов лекарственных средств является необходимым условием для разработки методов их доклинических исследований. Культивация клеточных культур с лекарственными средствами позволяет провести оценку токсического воздействия и фармакологических эффектов на субклеточном и молекулярно-генетическом уровнях.

Цель работы — оценка токсического действия лекарственных средств в исследованиях *in vitro* с использованием клеточной линии кератиноцитов и первичных культур моноклеарных лейкоцитов.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили культуры иммортализованных кератиноцитов HaCaT, фибробластов человека, мезенхимальных стволовых клеток (МСК) мыши и моноклеарных лейкоцитов крысы.

Культура клеток кератиноцитов HaCaT и фибробластов были получены в коллекции научной группы «Иммунология» научно-исследовательской части БГМУ. Моноклеарные лейкоциты были получены из селезенки крысы с использованием центрифугирования в градиенте урографин-фикол 1077 г/мл. МСК получены из костного мозга мыши. Морфология и фенотип полученных клеток соответствовали требованиям, предъявляемым к МСК (CD90⁺CD45^{lo/-}).

Перед исследованием фибробласты и МСК культивировались в течение 3 суток в среде DMEM с добавлением L-глутамина и сыворотки эмбрионов телят до достижения количества в 600 тыс. клеток на одну лунку 24-луночного планшета. Моноклеарные лейкоциты из селезенки крысы использовались в токсикологических исследованиях сразу после приготовления суспензии.

Клетки линии HaCaT культивировали в среде F12/DMEM с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки (HyClone, США), 4,5 мг/мл глутамина, 50 ЕД/мл пенициллина, при 37 °С в 5%-й атмосфере.

Токсикант с культурой клеток селезенки крысы инкубировался в течение одного часа, а с культурой клеток кератиноцитов HaCaT — 24 ч. Краткосрочность инкубации токсиканта с культурой клеток селезенки крысы вызвана высокой летальностью клеток селезенки в первые сутки после выделения.

Выбор лекарственных средств в качестве токсиканта осуществлялся с использованием справочников и электронных баз данных с целью отразить наиболее значимые классы, представленные в ассортименте лекарств Республики Беларусь. Как для порошков, так и для лекарственных средств в форме таблеток и капсул ставилась цель равномерности присутствия лекарственной субстанции при приготовлении раствора токсиканта для культивации с клетками. В качестве референсных токсикантов с предсказуемым эффектом использовались химические вещества (сапонин, этанол, изопропанол, метанол, цинк уксуснокислый 2-водный, кадмий сернокислый 8-водный и др.).

По окончании инкубации проводилась световая и флуоресцентная микроскопия при помощи микроскопа ZEISS Axio Vert.A1 с использованием флуоресцентных красителей (акрединовый желтый, родамин 6Ж, DAPI, пропидия йодид, Aktin red 555 и др.), специфически выявляющих клеточные структуры. Полученные микрофотографии обрабатывались и совмещались в графическом редакторе с последующим определением соотношения мертвых и живых клеток в зависимости от концентрации вещества и построением кривой концентрация—эффект.

Результаты и их обсуждение. Используемая в данном исследовании культура иммортализованных кератиноцитов HaCaT является достаточно полно изученной в вопросах сравнительного метаболизма. Культура HaCaT является высокодифференцированной линией, экспрессирующей основные факторы кератиноцитов (кератины, инволукрин, филагрин), а также удобна для стандартных условий культивации. При этом в сравнении с нормальными кератиноцитами выявлены как сходства, так и различия. Сходные признаки относятся к базовым процессам клеточного метаболизма, различия — к особенностям иммунологической реактивности. Для исследований токсикантов *in vitro* наиболее значимыми являются первые характеристики. Следует отметить, что культура кератиноцитов HaCaT используется как для моделирования метаболизма нормальных кератиноцитов, так и для изучения иммуновоспалительных реакций.

Эффективной и доступной моделью для оценки воздействия ксенобиотиков и учета их токсических эффектов явилась культура клеток мононуклеарных лейкоцитов. Лимфоциты и моноциты обладают широким спектром экспрессирующихся генов. У лабораторных животных дополнительным источником большого количества мононуклеарных лейкоцитов является селезенка, которая относится к периферическим органам иммунной системы. Строма состоит из ретикулярных клеток и ретикулярных волокон, паренхима селезенки представлена различными типами лимфоцитов, НК-клетками и моноцитами. Большинство Т- и В-клеток селезенки являются частью циркулирующего пула лимфоцитов. Токсические эффекты в отношении селезенки крайне редко выделяются как отдельный параметр побочного действия. В то же время при доклиническом исследовании лекарственных средств, именно селезенка и лимфоциты периферической крови часто демонстрируют изменения.

Проведенные в ходе исследования эксперименты позволили выделить основные и наиболее важные токсические эффекты лекарственных средств на культуры клеток, к которым относятся изменение размеров клетки, нарушение морфологии и проницаемости, нарушение целостности цитоплазматической мембраны, фрагментация хроматина (таблица 1).

Таблица 1 — Оцениваемые параметры токсического воздействия на культуры клеток

Морфологическая характеристика	Используемые красители
Нет эффекта: отсутствие патологических изменений, морфология соответствует нормальному состоянию клеточной культуры	Акридиновый желтый, трипофлавин, родамин 6Ж, пропидий йодид, DAPI, пиронин Б, пиронин С, hoechst 33258
Нарушение проницаемости цитоплазматической мембраны	Пропидий йодид, DAPI, бромистый этидий, трипофлавин
Нарушение целостности цитоплазматической мембраны	Акридиновый желтый, трипофлавин, родамин 6Ж, пропидий йодид, DAPI, пиронин Б, пиронин С, hoechst 33258
Фрагментация хроматина	Пропидий йодид, DAPI
Нарушение морфологии клетки — округление	Акридиновый желтый, трипофлавин, родамин 6Ж, hoechst 33258
Повреждение актиновых структур цитоскелета	Aktin red
Снижение электрохимического заряда на мембране митохондрий	JC-Mito
Краситель не эффективен	Пропидий йодид, JC-Mito, Aktin red

В результате оценки характера повреждения структурных компонентов клетки выявлены следующие эффекты при воздействии токсикантов на цитоплазматическую мембрану клеток:

- наличие дифференцированных эффектов при воздействии антибактериальных лекарственных средств на цитоплазматическую мембрану культуры клеток мононуклеарных лейкоцитов крысы (выраженный токсический эффект при воздействии меропенема, ванкомицина, тейкопланина и доксирубицина и отсутствие повреждения клеток при воздействии цефалоспоринов (цефазолин, цефтриаксон) и колистина в концентрациях 5–50 мг/мл);
- отсутствие эффектов при воздействии антибактериальных лекарственных средств в концентрациях 5–50 мг/мл на цитоплазматическую мембрану культуры фибробластов человека и выраженное воздействие референсных токсикантов и противоопухолевых лекарственных средств (гемцитабин, меркаптопурин, доксирубмцин), сопровождающееся нарушением морфологии, проницаемости и, в конечном итоге, целостности клеток;
- высокая чувствительность культур мезенхимальных стволовых клеток как к действию референсных токсикантов, так и антибактериальных лекарственных средств в отношении проницаемости и целостности цитоплазматической мембраны;
- высокая чувствительность кератиноцитов HaCaT как к действию референсных токсикантов, так и к используемым в эксперименте лекарственным средствам, что проявлялось в изменении проницаемости и целостности цитоплазматической мембраны, а также в изменении формы клеток (их округление).



Токсические эффекты действия токсикантов на ядро и хроматин сопровождались следующими проявлениями:

- фрагментация хроматина мононуклеарного лейкоцита, наблюдаемая при воздействии референсных токсикантов на культуры мононуклеарных лейкоцитов и отсутствие воздействия антибактериальных лекарственных средств на морфологию данных структур;
- фрагментация хроматина фибробласта человека при воздействии референсных токсикантов и противоопухолевых лекарственных средств (нарушение целостности ядер, высвобождение ядерышек);
- фрагментация хроматина МСК при воздействии референсных токсикантов и противоопухолевых лекарственных средств с более выраженными по сравнению с воздействием на фибробласты человека морфологическими проявлениями;
- фрагментация хроматина кератиноцитов NaCaT при воздействии этанола, изопропанола, метанола, бутанола, а также колистина, меркаптопурина, ацикловира.

Токсические эффекты на цитоскелет:

- отчетливое выявление структур цитоскелета, равномерно расположенных по всей клетке, при окрашивании мононуклеарных лейкоцитов флуоресцентным красителем, предназначенным для обнаружения внутриклеточного актина (Aktin red 555);
- воздействие ряда токсикантов на плотность актиновых волокон и стабильность структуры клеток при окрашивании фибробластов человека флуоресцентным красителем, предназначенным для обнаружения внутриклеточного актина (Aktin red 555);
- воздействие ряда токсикантов на плотность актиновых волокон и стабильность структуры клеток при окрашивании мезенхимальных стволовых клеток флуоресцентным красителем, предназначенным для обнаружения внутриклеточного актина (Aktin red 550). Инкубация с ДМСО, этанолом, изопропанолом, солями тяжелых металлов, колистином, меропенемом, тейкопланином и меркаптопурином приводила к изменению морфологии клеток в сторону их округления;
- инкубация кератиноцитов NaCaT с этанолом, изопропанолом, метанолом, бутанолом, солями тяжелых металлов, ванкомицином, колистином, тейкопланином, меропенемом, цефазолином, меркаптопурином сопровождалась изменением морфологии клеток (округлением);
- наиболее частыми изменениями в строении цитоскелета кератиноцитов, фибробластов и стволовых клеток было снижение количества актиновых волокон. В то же время для мононуклеарных лейкоцитов была характерна замена актиновых пучков точками. Для кератиноцитов наблюдалось сочетание снижения числа актиновых волокон и замена пучков точками.

Токсические эффекты на митохондрии:

- отсутствие характерных и высокоинформативных признаков, связанных с воздействием токсикантов на мононуклеарные лейкоциты и выявленное при использовании флуоресцентного красителя, предназначенного для оценки потенциала на мембране митохондрий (JC-mito), что связано с малым объемом цитоплазмы данных клетках;
- отсутствие характерных и высокоинформативных признаков, связанных с воздействием токсикантов на фибробласты человека и выявленное при использовании флуоресцентного красителя, предназначенного для оценки потенциала на мембране митохондрий (JC-mito);
- изменение мембранного потенциала мезенхимальных стволовых клеток мыши, связанное с воздействием токсикантов и выявленное при использовании флуоресцентного красителя, предназначенного для оценки потенциала на мембране митохондрий (JC-mito). Значительное сохранение мембранного потенциала для таких лекарственных средств, как колистин, меропенем, тейкопланин, меркаптопурин;
- изменение мембранного потенциала кератиноцитов NaCaT при инкубации с токсикантами, а также при воздействии антибактериальных лекарственных средств (ванкомицин, колистин, тейкопланин, меропенем).

Исследования токсикологических параметров *in vitro* на культуре кератиноцитов NaCaT позволили определить основные подходы к выбору флуоресцентных красителей, оценке токсических проявлений, статистической обработке результатов действия токсикантов (рисунок).

Установлено, что для оценки эффекта возможно использование метода наименьших квадратов с пробит-анализом — вычисление среднелетальных концентраций (LC_{16} , LC_{50} , LC_{84} , LC_{100}) исследуемого токсиканта. Дополнительно проводился анализ параметров токсичности с использованием метода Блисса — Прозоровского. Кроме того, вычисляли коэффициенты, характеризующие степень токсичности: индекс летальности (ИЛ) как отношение LC_{99} к LC_{10} и коэффициент наклона прямой «доза—эффект» (КН), указывающий на скорость нарастания токсических эффектов.

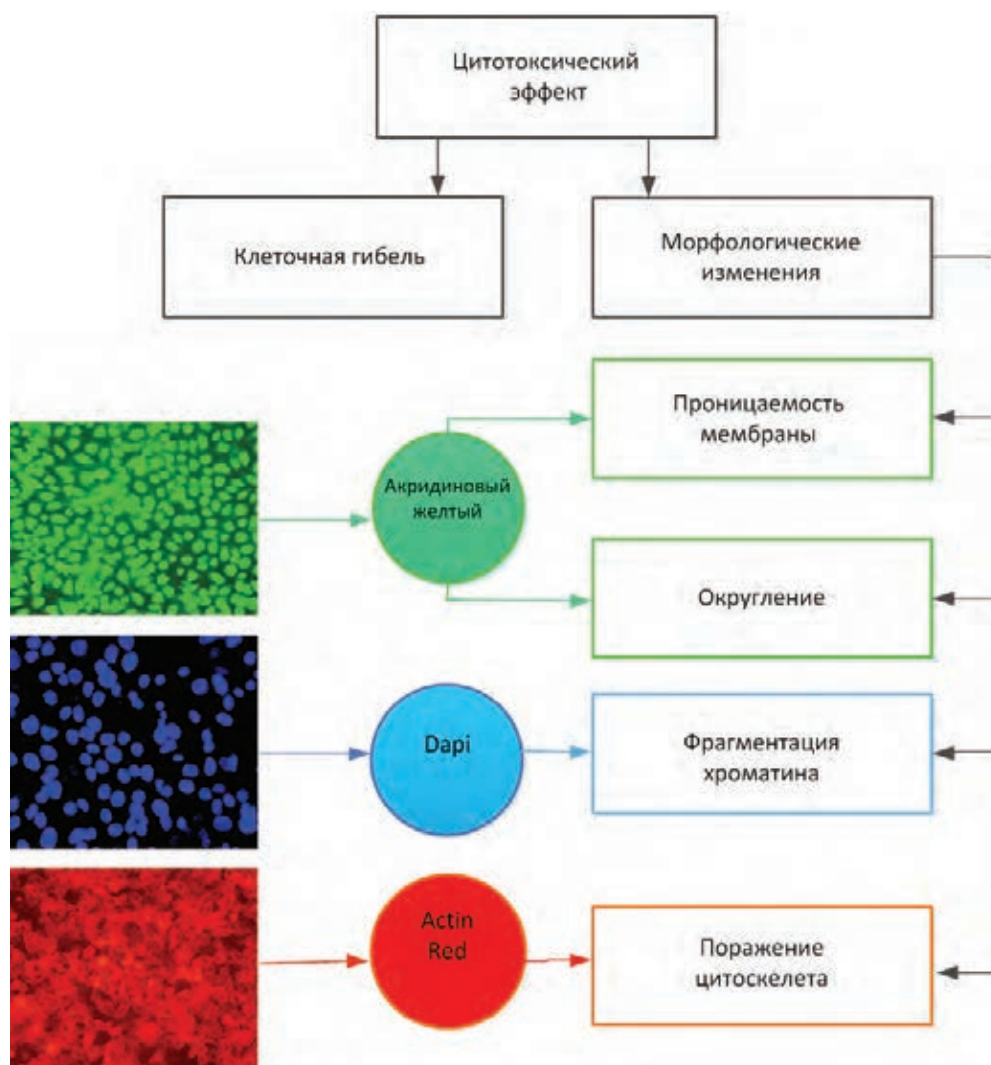


Рисунок — Методический подход по оценке токсического эффекта лекарственных средства химических веществ с помощью кератиноцитов HaCaT

Выявленные токсикологические параметры при культивировании кератиноцитов с лекарственным средством ванкомицин и колистин представлены в таблицах 2 и 3 соответственно.

Таблица 2 — Сводные показатели токсичности лекарственного средства ванкомицин для культуры клеток кератиноцитов HaCaT

Доза, мг/мл	Мертвые клетки, %	Летальная концентрация, мг/мл				КН	ИЛ
		LC ₅₀	LC ₈₄	LC ₉₀	LC ₉₉		
5	36	115,39 ± 16,33	461,71	400,07	645,59	1,98	3,19
12,5	40						
25	42						
37,5	43						
50	43						
75	45						
100	46						
150	48						
250	69						
500	100						

Таблица 3 — Сводные показатели токсичности лекарственного средства колистин для культуры клеток кератиноцитов HaCaT

Доза, мг/мл	Мертвые клетки, %	Летальная концентрация, мг/мл				КН	ИЛ
		LC ₅₀	LC ₈₄	LC ₉₀	LC ₉₉		
5	27	42,50 ± 4,19	126,26	144,46	227,66	1,43	3,81
12,5	27						
25	31						
37,5	59						
50	65						
75	77						
100	77						
150	82						
250	100						
500	100						

В таблице 4 представлены результаты сравнения показателей LD₅₀ и LC₅₀ для ряда исследованных лекарственных средств.

Таблица 4 — Сравнение графиков с процентом летальности, полученных в исследованиях *in vivo* и *in vitro*

Токсикант	LD ₅₀ , <i>in vivo</i> (крысы-самцы), мг/кг	LC ₅₀ , <i>in vitro</i> (кератиноциты HaCaT), мг/мл
Мелоксикам	64	1
Ванкомицин	385	115
Цефазолин	3501	более 160
Колистин	134	42
Меркаптопурин	392	114

Полученные данные позволяют сделать вывод о сопоставимости результатов для двух способов исследования токсического эффекта.

Заключение. Получены данные о том, что цитотоксические эффекты лекарственных средств в отношении кератиноцитов HaCaT (концентрация 5–10 мг/мл) наблюдаются через 24 ч инкубации и выражаются в достижении летальности свыше 50 %, конденсации хроматина, уменьшении количества актиновых волокон, снижении мембранного потенциала митохондрий. Выявлено, что для изученных культур клеток наиболее разнообразные токсические эффекты лекарственных средств отмечались у кератиноцитов HaCaT.

Установлено, что значительные информативные данные определялись при нарушении проницаемости и целостности цитоплазматической мембраны, что способствовало внутриклеточному проникновению красителей пропидия йодида и DAPI в мертвые клетки.

Проведенные в ходе исследования эксперименты позволяют выделить основные и наиболее важные токсические эффекты лекарственных средств на культуры клеток. Оцененный качественный эффект токсического воздействия лекарственных средств и референсных токсикантов на культуры клеток является необходимым для дальнейшей разработки метода изучения общетоксического действия химических веществ с использованием альтернативной *in vitro*-токсикологии.

Литература

1. New methods in tissue engineering: improved models for viral infection / V. Ramanan [et al.] // Annu. Rev. Virol. — 2014. — Vol. 1. — P. 475–499.
2. Workshop report: FDA workshop on improving Cardiotoxicity assessment with human — relevant platforms / L. Pang [et al.] // Circ. Res. — 2019. — Vol. 125(9). — P. 855–867.
3. Underhill, G. H. Advances in engineered human liver platforms for drug metabolism studies / G. H. Underhill, S. R. Khetani // Drug. Metab. Dispos. — 2018. — Vol. 46, № 11. — P. 1626–1637.
4. 3-dimensional bioprinting for tissueengineering applications / B. K. Gu [et al.] // Bio-materials Research. — 2016. — Vol. 20. — P. 12.



***In vitro* studies of drugs toxic effect on cell cultures**

Pavlov K. I., Arabei S. V., Kundelskaya L. M., Kurklinskaya G. A., Naborovskaya A. M., Khvatova L. A., Metelitsa T. G., Chegodayeva E. V., Hindziuk A. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In the course of the study, a series of experiments were performed to assess the toxic effects arising from the effects of drugs and chemicals — reference toxicants on the cell cultures of immortalized keratinocytes HaCaT, human fibroblasts, mouse mesenchymal stem cells and rat mononuclear leukocytes. The investigated drugs were representatives of different groups with different mechanisms of action (antibacterial, antiviral, antineoplastic, anti-inflammatory, analgesics, immunobiological drugs, cardiac glycosides). The high information content of the simultaneous use of a combination of fluorescent dyes (acridine yellow, DAPI, Actin red) for the detection of the main cytotoxic effects was established.

Keywords: *in vitro* toxicology, mononuclear leukocytes, HaCaT keratinocytes, fibroblasts, drugs.

Поступила 10.06.2021

УДК 615.451.13-092.9

Фармакотерапевтическая эффективность инфузионного раствора Реогемин при моделировании острой кровопотери у кроликов

Бердина Е. Л., Гапанович В. Н.

Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Одним из важнейших направлений современной медицины является совершенствование комплексного лечения шока и кровопотери, а также гипоксических состояний различного генеза. Увеличение числа чрезвычайных и экстремальных ситуаций в нашей стране и за рубежом, возрастающий травматизм в очагах массового поражения определяют необходимость использования инфузионно-трансфузионной терапии, направленной на коррекцию целого комплекса патологических изменений, возникающих в организме при шоке и кровопотере, а также при большинстве тяжело протекающих комбинированных поражениях: ожоговой травме, сепсисе и других состояниях, обусловленных развитием эндогенной и экзогенной интоксикацией.

Сотрудниками государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» совместно с НИИ ФХП БГУ и ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов» разработан новый инфузионный полиионный препарат «Реогемин, раствор для инфузий» (Реогемин), обладающий выраженными антигипоксическими и антиоксидантными, гемореологическими и дезинтоксикационными свойствами.

В ходе изучения медико-биологических свойств Реогемина в рамках программы доклинических исследований была доказана его безопасность, хорошая био- и гемосовместимость. Лекарственное средство (ЛС) не проявляет алергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного действия.

Полученные результаты явились экспериментальным обоснованием для оценки собственных целевых свойств инфузионного ЛС Реогемин при его использовании для коррекции нарушений центральной гемодинамики и тканевого кровотока, водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза при кровопотере до 25 % от ОЦК.

Ключевые слова: инфузионные растворы, Реогемин, Реамберин, доклинические исследования, кровопотеря.



Введение. Патогенез критических состояний практически любого генеза в целом имеет схожую патофизиологическую основу, базирующуюся на трех основных процессах: гипоксия, интоксикация и иммуносупрессия. По современным представлениям наиболее эффективным способом комплексного лечебного воздействия используемых для коррекции ЛС является своевременное и патогенетически оправданное применение инфузионной терапии (ИТ) кровезамещающими растворами [1–3].

Современный арсенал средств ИТ насчитывает большое количество препаратов: кровезамени-тели гемодинамического действия, кровезаменители гемореологического действия, кровезаменители дезинтоксикационного действия, кровезамещающие растворы — регуляторы кислотно-щелочного и водно-солевого состояния, кровезаменители, повышающие кислородтранспортную функцию крови, кровезаменители полифункционального действия, растворы для парентерального питания [4–5].

С учетом развиваемой авторским коллективом концепции комплексного многоцелевого системного действия лекарственных средств, используемых для ИТ и критических состояний, результатом фармацевтической разработки ЛС Реогемин явилось включение в его состав активных фармацевтических субстанций, обеспечивающих: увеличение мощности системы энергопродукции в клетке в условиях системной гипоксии за счет нормализации аэробной фазы тканевого дыхания и коактивирующего влияния легко усваиваемого энергетического субстрата; наличие пластического материала для наработки АТФ и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты, способствующих улучшению отдачи гемоглобином эритроцитов клеткам органов жизнеобеспечения; сбалансированность состава катионов (Na^+ , K^+ и Mg^{+2}) и анионов, участвующих в регуляции кислотно-щелочного равновесия и водного обмена, электрической активности клеточных мембран, стабилизации конформации клеточных ферментов, что в совокупности обеспечило новому отечественному ЛС наличие целевых антигипоксических, дезинтоксикационных, реологических и гепатопротекторных свойств.

Реогемин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывает положительный эффект на аэробные процессы, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток; активизирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы; нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови, оказывает позитивное влияние на функциональную активность системы антиоксидантной защиты клеток; обладает умеренным диуретическим действием.

В состав ЛС Реогемин входит натрия сукцинат, а также натрия хлорид, магния хлорид, калия дигидрофосфат и глюкоза. Осмолярность раствора составляет 310 мОсмоль/кг.

Композиционный состав Реогемина обеспечивает возможность использования данного лекарственного средства как для коррекции нарушений центральной гемодинамики и тканевого кровотока, водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза при кровопотере, так и для проведения дезинтоксикационной терапии при состояниях, связанных с развитием синдрома эндогенной интоксикации различного генеза. При этом фармакотерапевтическая эффективность Реогемина во многом обусловлена направленным антигипоксическим действием, проявляющимся в отношении затронутых патологическим процессом органов и тканей (печень, ЦНС) системным его проявлением на уровне организма в целом.

Цель работы — изучение целевых фармакотерапевтических свойств ЛС Реогемин в сравнении с референтным ЛС Реамберин (НТПФ «Полисан», Российская Федерация) на модели острой кровопотери в объеме 25 % от объема циркулирующей крови (ОЦК).

Материалы и методы. Оценку фармакотерапевтических свойств ЛС Реогемин и препарата сравнения реамберин проводили в условиях моделирования острой массивной кровопотери на кроликах породы Шиншилла ($n = 24$) массой тела 3000–3500 г. Исследование выполнялось в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» [6].

Гемоэкфузию в объеме 25 % от ОЦК осуществляли из бедренной артерии. Животных наркотизировали 2%-м раствором тиопентала натрия (ОАО «Синтез», Россия, внутривенно, 40 мг/кг массы тела). Через 10 мин после гемоэкфузии начинали внутривенное введение в краевую вену уха кроликов опытной серии — ЛС Реогемин, серии сравнения — Реамберин (НТПФ «Полисан», Российская Федерация) и контрольной серии — раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %-й NaCl; ОАО «НЗМП», Республика Беларусь) в объеме, двукратно превышающем объем кровопотери (капельно, 20 мл/кг/ч). Регистрацию основных параметров гемодинамики и взятие образцов крови для определения основных показателей биохимического, реологического и кислотно-основного гомеостаза проводили по временным точкам: исходная, после кровопотери, через 1, 2, 4, 24 ч и далее через 3–4, 7 и 14 суток после окончания инфузионной терапии.

Взятие образцов крови осуществляли из краевой вены уха. В качестве антикоагулянта для биохимических и реологических анализов использовали 0,4%-й раствор гепарина (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь; 1 мг гепарина на 5 мл крови). Для определения показателей кислотно-основного состояния (КОС) и электролитов кровь животных набирали в капиллярные трубки (MEDICA, США) содержащие гепарин.

Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных изучали с помощью автоматического биохимического анализатора Biosystems A25 (Испания) и диагностических наборов этого же производителя. Оценку газообмена, КОС и электролитов в крови проводили с использованием автоматического анализатора газов крови и электролитов Easy State (MEDICA, США). Реологические измерения выполняли на компьютеризованном ротационном вискозиметре Брукфелда LVDV-II+PRO конус/плита (США) в термостатируемой измерительной ячейке при 37 °С.

Измерение артериального давления (АД) проводили путем подключения манометра к бедренной артерии животных. После последнего измерения АД катетер извлекали, артерию перевязывали, рану ушивали асептической иглой и обрабатывали раствором йода.

Результаты и их обсуждение. АД является одним из основных показателей, интегрально характеризующим систему гемодинамики, при проведении заместительных инфузий.

Моделируемая кровопотеря снижала АД в каждой экспериментальной серии кроликов примерно на 20–25 % от исходного ($81,9 \pm 0,9$ мм рт. ст.). После инфузий АД в опытной серии (ЛС Реогемин), серии сравнения (ЛС Реамберин) и контрольной (0,9%-й NaCl) полностью восстанавливалось и сохранялось таковым весь ранний постинфузионный период (до 4 ч после заместительной терапии).

Различия в действии сравниваемых инфузионных растворов на КОС крови животных проявились в ранние сроки через 1–2 ч после начала терапии. В случае инфузии ЛС Реогемин и реамберин в эти сроки наблюдения снижение показателя напряжения CO_2 достоверно проявилось в меньшей степени, а содержание стандартного бикарбоната (СБ) лишь незначительно колебалось по величине. Так, через час после начала терапии Реогеминном показатели напряжения CO_2 и содержания СБ снижались до 77 % и до 94 % ($p < 0,05$), реамберинном — до 72 % и до 94 % ($p < 0,05$) соответственно, от уровня исходных значений; через 2 часа у животных с инфузией Реогемина — до 73 % и до 88 % ($p < 0,05$), Реамберина — до 60 % и до 86 % ($p < 0,05$) соответственно, относительно исходных значений. Терапия ЛС Реогемин и Реамберин практически не влияла на значения избытка оснований. В контрольной серии животных напряжение CO_2 и содержание СБ снижались через час до 64 % и 70 % ($p < 0,05$), через 2 ч — до 55 % и 64 % ($p < 0,05$) соответственно, относительно исходных значений, на фоне резкого снижения избытка оснований.

Максимальный сдвиг КОС у животных контрольной серии проявился через 4 часа после восполнения кровопотери: парциальное давление углекислого газа (pCO_2) снизилось до 61 % ($p < 0,05$), содержание СБ — до 65 % ($p < 0,05$), содержание оснований в крови (IO_K) и во внеклеточной жидкости ($IO_{вж}$) уменьшилось в 5 раз, относительно исходных данных. На 1-е сутки эксперимента содержание СБ возросло до 80 % от исходного уровня ($p < 0,05$), количество оснований оставалось сниженным в 3 раза. Нормализация показателей КОС отмечалась к 4 суткам наблюдений.

При введении ЛС Реогемина и Реамберин через 4 ч при максимальном проявлении негативного сдвига КОС у животных контрольной серии не отмечалось снижение показателей, характеризующих состояние щелочного резерва крови. Содержание СБ, IO_K и $IO_{вж}$ у животных опытных серий по сравнению с контрольной, а также по абсолютным значениям этих величин оказались выше, составив соответственно: для Реогемина $20,1 \pm 2,2$ ммоль/л; $-6,0$ и $-6,8$ ммоль/л; для Реамберина $18,9 \pm 0,9$ ммоль/л; $-7,7$ и $-8,6$ ммоль/л против $14,9 \pm 1,2$ ммоль/л; $-12,6$ и $-13,9$ ммоль/л — для 0,9%-го NaCl. К концу первых суток отслеживаемые основные показатели КОС достоверно не отличались от исходных значений данных показателей.

Изучение влияния инфузионных растворов на содержание электролитов в крови кроликов при моделировании острой кровопотери показало следующее. Так, в ранние сроки (1–2 ч) после начала возмещения кровопотери 0,9%-м NaCl концентрация ионов K^+ в артериальной крови кроликов достоверно снижалась ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Выявлялась тенденция к повышению содержания хлорид-анионов, что, по-видимому, могло являться отражением развития явлений хлороза при введении так называемого «физиологического раствора», гиперосмолярного по иону Na^+ (154 ммоль/л) и связанному с ним хлорид-иону (154 ммоль/л), а также хлоридного сдвига, вызванного выходом данных ионов из эритроцитов в ответ на уменьшение в плазме содержания HCO_3^- (до 59 % и 50 % ($p < 0,05$) от исходного уровня, соответственно). Полученные данные указывают на смещение буферной емкости крови в сторону дефицита оснований. К тому же через 2 ч в крови животных контрольной серии после инфузии зарегистрировано до-

стоверное увеличение величины анионного промежутка (с 18 ммоль/л до 21 ммоль/л) ($p < 0,05$), что, возможно, обусловлено повышением концентрации других анионов, например лактата. В случае введения Реогемина и реамберина в эти же сроки наблюдения не отмечалось изменение содержания катионов натрия и калия, а также не выявлялась тенденция к повышению содержания хлорид-анионов.

Через 4 ч после инфузии у животных контрольной серии концентрация HCO_3^- достигала наименьшей величины, снижаясь до 54 % от исходного уровня ($p < 0,05$). В то же время регистрировалось достоверное уменьшение концентрации ионов Na^+ — до 98 % ($p < 0,05$) и проявлялась тенденция к повышению содержания хлорид-анионов. К концу первых суток содержание HCO_3^- несколько возросло — до 74 % ($p < 0,05$) на фоне незначительного увеличения концентрации хлорид-анионов (до 104 %), относительно значений, принимаемых за условную норму. Этому сопутствовало повышение величины анионного промежутка. Содержание электролитов полностью нормализовалось лишь к концу 4 суток эксперимента.

Специфичной чертой полученных данных было то, что через 4 часа после инфузий ЛС Реогемин и реамберин, хотя и регистрировалось некоторое снижение содержания HCO_3^- , но уровень данного аниона был существенно выше значений, полученных к идентичному сроку в контрольной серии. К концу первых суток эксперимента содержание HCO_3^- полностью нормализовалось (в случае инфузии ЛС Реогемин — статистически достоверно), а величина анионного промежутка, в отличие от контрольной серии, достоверно не изменялась. Введение ЛС Реогемин и реамберин практически обеспечило соответствие показателя анионного промежутка исходным данным на протяжении всего периода наблюдений.

В ходе исследования динамики изменения биохимических показателей плазмы крови кроликов при экспериментальной кровопотере в размере 25 % от ОЦК и ее возмещении инфузионными растворами зарегистрированы следующие основные тенденции: снижение концентрации общего белка (в пределах 13–15 % от исходного уровня; $p < 0,05$) и альбумина ($p < 0,05$), уменьшению активности аланин- и аспаратаминотрансфераз. Параллельно происходило резкое увеличение содержания глюкозы (120–200 % к исходным значениям) на фоне умеренного повышения концентрации мочевины и креатинина.

Значения показателей белкового обмена на протяжении первых четырех часов после возмещения кровопотери по всем экспериментальным сериям снижались, что, очевидно, было обусловлено плазмопотерей и гемодилюцией, обусловленной, в том числе, введением инфузионных растворов. Постепенный рост концентрации общего белка и альбумина начинался с первых суток эксперимента, а к окончанию периода наблюдений происходило полное восстановление до уровня, принимаемого за условную норму.

Инфузии сукцинатсодержащих растворов способствовали меньшему, по сравнению с 0,9%-м NaCl, накоплению в плазме животных токсичных продуктов белкового метаболизма, особенно мочевины. Наиболее отчетливо данный эффект проявлялся в отдаленные временные интервалы (14 суток). Также следует отметить, что стабилизация уровня гликемии в данных экспериментальных сериях происходила в более ранние сроки (к первым суткам).

Повышение активности аминотрансфераз было зафиксировано по всем экспериментальным сериям: для АСТ, начиная с 4 ч после инфузии растворов, для АЛТ — на первые сутки. Вероятно, такая динамика была обусловлена восстановлением микроциркуляции и усиленным поступлением цитоплазматических ферментов в системный кровоток.

При этом абсолютные значения активности АЛТ в сериях с инфузиями ЛС Реамберин и Реогемин были существенно ниже, чем при использовании изотонического раствора хлорида натрия. По всей видимости, присутствие в составе кровезаменителей субстратного антигипоксанта (натрия янтарнокислого) оказывало выраженное мембранопротективное действие на клетки печени, что является очевидным преимуществом перед широко применяемыми на практике кристаллоидными растворами.

Исследуемые инфузионные растворы (0,9%-й NaCl, ЛС Реогемин и Реамберин) оказывали равновеликое воздействие на реологические свойства крови животных, что проявлялось в постепенном снижении показателя ее вязкости к 4 часам после инфузии — на 30–35 % от исходной величины и полном ее восстановлении к 14 суткам эксперимента.

Вязкость плазмы снижалась в меньшей степени: к 4 часам после инфузии растворов (0,9%-й NaCl, ЛС Реогемин и Реамберин) — на 13–16 % относительно исходного уровня. Однако через 24 ч наблюдалось кратковременное увеличение вязкости плазмы, которая достигала к 3–4 суткам 110–115 % от исходной величины и к 14 суткам приближалась к вязкости плазмы животных до кровопотери.

Данные вискозиметрии, полученные при скорости сдвига 300 с^{-1} , характеризующие гемореологические свойства крови преимущественно в крупных магистральных сосудах, свидетельствовали о том, что в течение 7 суток после восполнения кровопотери у кроликов ЛС Реогемин вязкость крови поддерживалась на более низком уровне, чем исходная, что облегчало системную гемоциркуляцию. Аналогичные результаты получены для животных серии сравнения и контрольной серии.

Реологическое состояние крови в микроциркуляторном отделе кровообращения оценивали на основании динамических свойств крови при малых скоростях сдвига — от 2 с^{-1} до 200 с^{-1} .

В первые часы после инфузии исследуемых растворов частичное восстановление показателей микрогемореологии наблюдалось в случае использования 0,9%-го NaCl и ЛС Реогемин. Влияние ЛС реамберин было минимальным. Наиболее выраженные различия проявлялись через 24 ч после восполнения кровопотери. К этому сроку инфузии ЛС Реогемин и ЛС Реамберин компенсировали воздействие кровопотери на предел текучести и вязкость крови животных при единичной (приведенной) скорости сдвига более эффективно, чем 0,9%-й NaCl. В более поздние сроки происходило восстановление реологического состояния крови за счет компенсаторных механизмов самого организма, поскольку солевые компоненты данных растворов уже не присутствовали в системе циркуляции.

Изменение кессоновской вязкости крови кроликов при высоких сдвиговых скоростях в присутствии исследуемых кровезаменителей было схожим и также максимально проявилось небольшим по величине и физиологически малозначительным снижением к 4 часам после их инфузии.

Реологический индекс агрегации клеток, отражающий вклад межклеточных взаимодействий в вязкость крови, проявляющийся в основном при малых скоростях течения крови, изменялся незначительно и наблюдаемые сдвиги не превышали 10 %.

Заключение. Исследование фармакотерапевтических свойств инфузионного раствора Реогемин при гиперволемическом восполнении моделируемой на кроликах острой кровопотери (25 % ОЦК) позволяет сделать следующие выводы:

1. После восполнения кровопотери двукратным объемом ЛС Реогемин артериальное давление стабилизируется в течение 2 ч.

2. Восполнение кровопотери ЛС Реогемин и Реамберин позволяет избежать развитие гиперхлоремии (хлороза), ацидоза и снижение избытка оснований, не сопровождается сдвигом кислотно-щелочного баланса крови и не вызывало заметных сдвигов водно-электролитного равновесия, в отличие от контрольной серии животных, получавших инфузии раствора натрия хлорида.

3. Использование инфузионного раствора Реогемин при возмещении экспериментальной кровопотери способствует уменьшению токсемии (уровень мочевины и креатинина) и протектирует интенсификацию процессов цитолиза клеток. Выраженность данного фармакотерапевтического эффекта не уступает таковому для импортного ЛС Реамберин.

4. Инфузии ЛС Реогемин и Реамберин способствуют поддержанию вязкости крови на более низком уровне, относительно исходных данных, что оптимально нивелирует нарушения макро- и микрогемодинамики — предел текучести и вязкость крови животных при единичной (приведенной) скорости сдвига восстанавливаются в более короткие сроки, чем в случае применения 0,9 %-го раствора натрия хлорида.

Лекарственное средство «Реогемин, раствор для инфузий» зарегистрировано (регистрационное удостоверение № 17/10/2047 от 11 октября 2017 г.), его промышленный выпуск осуществляется в ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов».

Литература

1. Актуальные вопросы трансфизиологического обеспечения пострадавших в экстремальных условиях / П. Г. Брюсов [и др.] // Медицинские технологии. — 1995. — № 5. — С. 8–10.

2. Плазмозамещающие растворы в педиатрической практике / М.В. Захаров [и др.] // Вестник службы крови России. — 2002. — № 2. — С. 12–15.

3. Дуткевич, И. Г. Возможности трансфузионной терапии и показания к ее применению / И. Г. Дуткевич // Медицинские технологии. — 1995. — № 5. — С. 44–48.

4. Мороз, В. В. Современное состояние проблемы создания кровезаменителя-переносчика кислорода / В. В. Мороз, А. Н. Афонин // Вестн. службы крови России. — 2000. — № 1. — С. 17–20.

5. Winslow, R. M. Oxygen transport alternatives: a new approach to red blood cell alternatives / R. M. Winslow // TATM. — 2004. — Vol. 5, № 6. — P. 498–504.

6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123 / Совет Европы (Страсбург, 18 марта 1986 г.). — Страсбург, 1986. — 11 с.



Pharmacotherapeutic efficacy of Reogemin infusion solution in modeling acute blood loss in rabbits

Berdina E. L., Gapanovich V. N.

*Republican Unitary Enterprise «LOTIOS Scientific and Practical Center»,
Minsk, Republic of Belarus*

Employees of the state enterprise «SPC LOTHIOS» together with the Research Institute of FHP BSU and JSC «Nesvizh Plant of Medical Preparations» developed a new infusion polyionic drug «Reogemin, solution for infusions» Reogemin, which has pronounced antihypoxic, antioxidant, hemorheological and detoxifying properties. During the study of the biomedical properties of Reogemin in the framework of the preclinical research program, its safety, good bio- and hemocompatibility were proved. The drug does not exhibit allergenic, embryotoxic, teratogenic or mutagenic effects. The results obtained were an experimental justification for evaluating the actual target properties of the infusion drug Reogemin when used to correct violations of central hemodynamics and tissue blood flow, water-electrolyte and acid-base homeostasis in blood loss up to 25 % of the BCC.

Keywords: infusion solutions, Reogemin, Reamberin, preclinical studies, blood loss.

Поступила 28.06.2021

УДК 615.456-026.86-092.4

Экспериментальная оценка токсических свойств инновационного отечественного инфузионного раствора для аминокислотного парентерального питания

Андреев С. В., Иванов Д. С., Гапанович В. Н., Мельнова Н. И.

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. У большинства пациентов, находящихся в критическом состоянии, отмечаются проблемы с нутритивным статусом, вследствие чего успех проводимой терапии напрямую зависит от своевременности и эффективности применения клинического парентерального питания. Вместе с тем токсические поражения печени, ассоциированные с длительным внутривенным введением питательных веществ, прежде всего аминокислот, являются наиболее серьезным побочным эффектом продолжительной инфузионной нутритивной поддержки, ограничивающим ее использование.

Настоящая работа посвящена результатам комплексного медико-биологического исследования потенциальных неблагоприятных эффектов применения инновационного отечественного инфузионного раствора для аминокислотного парентерального питания, проведенного в широком диапазоне доз разрабатываемого препарата с акцентом его влияния на гепатобилиарную систему.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у нового лекарственного средства благоприятного профиля гепатобезопасности и отсутствие системной токсичности.

Ключевые слова: парентеральное питание, аминокислоты, токсикология, гепатотоксичность, доклинические исследования.

Введение. Парентеральное питание (ПП) позволяет обеспечивать жизненно важную нутритивную поддержку организма в ситуациях, когда энтеральное поступление питательных веществ либо невозможно, либо не может удовлетворить потребности в необходимых нутриентах [1]. ПП во многом определяет эффективность лечебных мероприятий интенсивной терапии, снижает вероятность развития септических и инфекционных осложнений, продолжительность пребывания пациентов в ста-

ционаре и показатели летальности. В полной мере это относится и к аминокислотному ПП, так как аминокислоты играют важную роль в обеспечении нормального функционирования всех жизненно важных органов и систем организма [2].

Длительное ПП впервые в медицинскую практику было внедрено в конце 1960-х гг. доктором С. Дадриком, который благодаря своим исследованиям рассчитал необходимое для восполнения потребностей организма соотношение питательных веществ, а также разработал безопасную технику доставки через центральный венозный катетер. В 1967 г. после длительного амбулаторного лечения специальными инфузионными растворами первая в истории пациентка была выписана и отправлена на домашнее лечение, что открыло новую эру в области медицинских технологий осуществления нутритивной поддержки пациентов в критическом состоянии [3].

Первое сообщение о заболевании печени, ассоциированном с ПП (ЗПАПП), появилось в 1971 г. Доктор V. Peden описала тяжелый холестаз у младенца, который получал полное ПП в течение 2,5 месяцев до того, как скончался от печеночной недостаточности [4]. В настоящее время общепризнано, что сывороточные концентрации аминотрансфераз печени обычно повышаются до 1,5–3-кратного нормального уровня в течение первых 1–3 недель проведения ПП. Концентрация билирубина в сыворотке редко повышается в этот период, начиная увеличиваться лишь с 10 недель ПП и более.

Распространенность ЗПАПП, определяемых исследователями на основании наличия портальной гипертензии, портального фиброза или цирроза при биопсии, а также концентрации общего билирубина в сыворотке более 3,5 мг/дл в течение не менее месяца, асцита, печеночной энцефалопатии, составляет 26 % через 2 года, 39 % через 4 года, 50 % через 6 лет и 53 % через 8 лет использования ПП. Летальный исход в таком случае наступает в среднем через 10,8 месяцев после первоначального повышения концентрации билирубина в сыворотке выше уровня 3,6 мг/дл.

Так, A. Chan с соавт. представили данные, что у 22 % пациентов с кишечной недостаточностью, которым требовалось ПП длительностью более года, развивалось хроническое заболевание печени. Другие исследователи указывают на нарушения функции печени у 15–85 % пациентов, получавших длительное ПП.

Патофизиология ЗПАПП изучена недостаточно подробно и, по-видимому, причины их многофакторны. Потребность в питательных веществах при внутривенном пути поступления существенно отличается от таковой при пероральном потреблении, так как метаболизм нутриентов после портальной абсорбции отличается от наблюдающегося при внутривенном введении. При энтеральном питании после первого прохождения через печень остатки питательных веществ транспортируются в системный кровоток через правую часть сердца и в конечном итоге в почки, где одни нутриенты реабсорбируются, а другие выводятся из организма. Для питательных веществ, вводимых внутривенно, данный процесс отличается: в этом случае нутриенты обходят портальную циркуляцию и сначала транспортируются к сердцу, а затем в печень через печеночную артерию.

Метионин, серосодержащая аминокислота, которая является субстратом для синтеза холина, обычно метаболизируется до цистеина и других продуктов через печеночный путь транссульфурации. Исследования показали, что при внутривенном введении метионина здоровым добровольцам цистеин и холин в крови практически не обнаруживались. Данное обстоятельство также подтверждается тем, что карнитин и таурин, еще одни продукты пути печеночной транссульфурации, находились на низком уровне более чем у 90 % пациентов, которым требовалось длительное ПП. В итоге дефицит холина приводит к стеатозу печени из-за нарушения синтеза липопротеинов очень низкой плотности и накопления триглицеридов в печени.

Таким образом, несомненной является актуальность всестороннего изучения потенциальных токсических свойств разрабатываемых средств для аминокислотного ПП.

В соответствии с современными рекомендациями ESPEN (Европейское общество парентерального и энтерального питания), а также с учетом потребностей отечественного здравоохранения, специалистами РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС» совместно с ГНУ «ИФОХ НАН Беларуси» и ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов» осуществляется разработка инновационного инфузионного раствора для аминокислотного ПП (раствор А). Лекарственный препарат (ЛП) содержит в своем составе комплекс незаменимых и заменимых аминокислот и электролитов, включая необходимые для поддержания функции печени L-глутаминовую кислоту, таурин, а также натрия сукцинат.

Цель работы — экспериментальная оценка потенциальных токсических свойств (прежде всего, в отношении гепатобилиарной системы) разрабатываемого инфузионного раствора для аминокислотного парентерального питания на биологических тест-системах.



Материалы и методы. Исследования проведены на экспериментальных моделях субхронической токсичности и полной пищевой депривации на крысах, а также хронической токсичности и хронической кровопотери на фоне частичной пищевой депривации на кроликах.

Крысы были адаптированы/акклиматизированы к условиям содержания в течение 7 дней до начала экспериментов, кролики — 14 дней. Основные правила содержания животных и ухода за ними соответствовали требованиям Надлежащей лабораторной практики (GLP) [5], все рутинные манипуляции выполняли в соответствии со стандартными операционными процедурами отдела экспериментальной медицины и фармации РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС».

Экспериментальные работы проведены с соблюдением принципов, отраженных в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [6].

Для изучения субхронической токсичности было сформировано 3 опытные серии крыс линии Wistar по 10 самцов и 10 самок в каждой, которым на протяжении 28 дней осуществляли внутривенное введение разрабатываемого ЛП в следующих дозах: суточная терапевтическая — 20 мл/кг массы тела; 1,5-кратная суточная терапевтическая — 30 мл/кг; высшая, учитывающая возможность развития токсических эффектов, — 50 мл/кг. Раствор А вводили в нативном виде внутривенно со скоростью 1 мл/мин с интервалом 24 ч. Также формировали серию интактных животных (контроль), которым никаких введений не осуществляли. Заготовку биологического материала осуществляли по окончании курса инфузий. Экспериментальная программа включала: регистрацию массы тела (еженедельно на протяжении периода введений) и внутренних органов крыс (после некропсии), биохимический анализ плазмы крови, оценку экскреторной функции печени, макроскопическое описание и взвешивание внутренних органов, гистологическое исследование.

Исследование фармакотерапевтической эффективности разрабатываемого ЛП на модели полной пищевой депривации выполнено на 35 крысах линии Wistar, подвергнутых в течение 15 суток полному голоданию без ограничения доступа к воде. С 6-х суток эксперимента животным на протяжении 10 суток осуществляли внутривенные инфузии 0,9%-й NaCl (серия 1, контрольная, $n = 10$), ЛП Вамин 14 (Fresenius Kabi, Австрия)+0,9%-й NaCl (серия 2, сравнения, $n = 10$) и раствор А+0,9%-й NaCl (серия 3, опытная, $n = 10$), трижды в день с интервалом 4 часа (10 мл/кг; суточная доза — 30 мл/кг, в том числе 20 мл/кг разрабатываемого ЛП или препарата сравнения). Общим контролем служила серия интактных животных ($n = 5$). Экспериментальная программа включала: регистрацию динамики массы тела животных на 1, 4, 8 и 10 сутки курса ведения ЛП; определение биохимических показателей плазмы крови.

Исследование хронической токсичности выполнено на 40 кроликах породы шиншилла обоего пола, рандомизировано разделенных на 3 опытные серии, которым внутривенно на протяжении 2 месяцев вводили раствор А в следующих дозах:

Так, 1-я опытная серия ($n = 6$) — 50 мл/кг массы тела; 2-я опытная серия ($n = 5$) — 20 мл/кг; 3-я опытная серия ($n = 5$) — 10 мл/кг. Также была сформирована серия интактных животных ($n = 5$), которым не осуществляли никаких введений. Экспериментальная программа включала: регистрацию динамики массы тела животных — еженедельно на протяжении курса инфузий. До начала исследования, через сутки и через месяц после окончания введений проводили биохимический анализ плазмы крови; осуществляли оценку экскреторной функции печени. После эвтаназии животных и их вскрытия проводили макроскопическое описание и взвешивание внутренних органов, а также гистологическое исследование органов интактных животных и животных 1-й опытной серии.

Исследование фармакотерапевтической эффективности разрабатываемого ЛП при хронической кровопотере на фоне частичной пищевой депривации выполнено на 18 кроликах породы шиншилла, равномерно распределенных на три серии (контрольную и две опытные), которым на протяжении 5 дней на фоне ограничения рациона питания по белку на 50 % (1/2 суточной нормы комбикорма), осуществляли кровопотерю равными долями с тем расчетом, чтобы в итоге величина гемоксфузии составила 50 % от ОЦК. На 6-е сутки кроликам 1-й и 2-й опытных серий при сохранении ограничения рациона питания по белку начинали введение референтного ЛП Вамин 14 (Fresenius Kabi, Австрия) и раствор А соответственно. Курс инфузий включал 6 ежедневных введений в суточной дозе 30 мл/кг (в том числе 20 мл/кг ЛП Вамин 14 или раствор А, 10 мл/кг — 0,9%-й раствор NaCl для инъекций). Животным контрольной серии никаких введений не проводили. Экспериментальная программа включала: контроль массы тела кроликов, а также регистрацию комплекса клинико-лабораторных показателей.

Массу тела экспериментальных животных определяли с помощью весов Scout Pro (Mettler-Toledo, Китай) — у крыс, ВНЭ-6 (Республика Беларусь) — у кроликов.

Биохимические показатели плазмы крови экспериментальных животных (содержание общего билирубина, уровень ферментов — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы) изучали с помощью автоматического биохимического анализатора Biosystems A25 (Испания) и диагностических наборов этого же производителя.

Оценку функционального состояния печени проводили в тесте бромсульфалеиновой (БСФ) пробы по скорости выведения красителя из сосудистого русла [7].

После эвтаназии животные подвергались патологоанатомическому вскрытию, тщательному осмотру грудной и брюшной полостей на наличие экссудата. Образцы печени фиксировали в 5%-м формалине для дальнейшего гистологического анализа.

Описательная статистика результатов исследования представлена в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$). Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы GraphPad Prism 5.00. Вывод о различии средних значений делали, используя One-way ANOVA и критерий достоверно значимой разности Тьюки.

Результаты и их обсуждение. Исследование гепатотоксических свойств раствора А на крысах линии Wistar при 28-дневном курсовом введении и на фоне полной пищевой депривации. Анализ динамики массы тела крыс, регистрировавшейся при курсовом введении раствора А (рисунок 1), не выявил существенных отклонений от значений, полученных у животных соответствующих контрольных серий, что очевидно является свидетельством отсутствия системной токсичности разрабатываемого ЛП для парентерального питания.

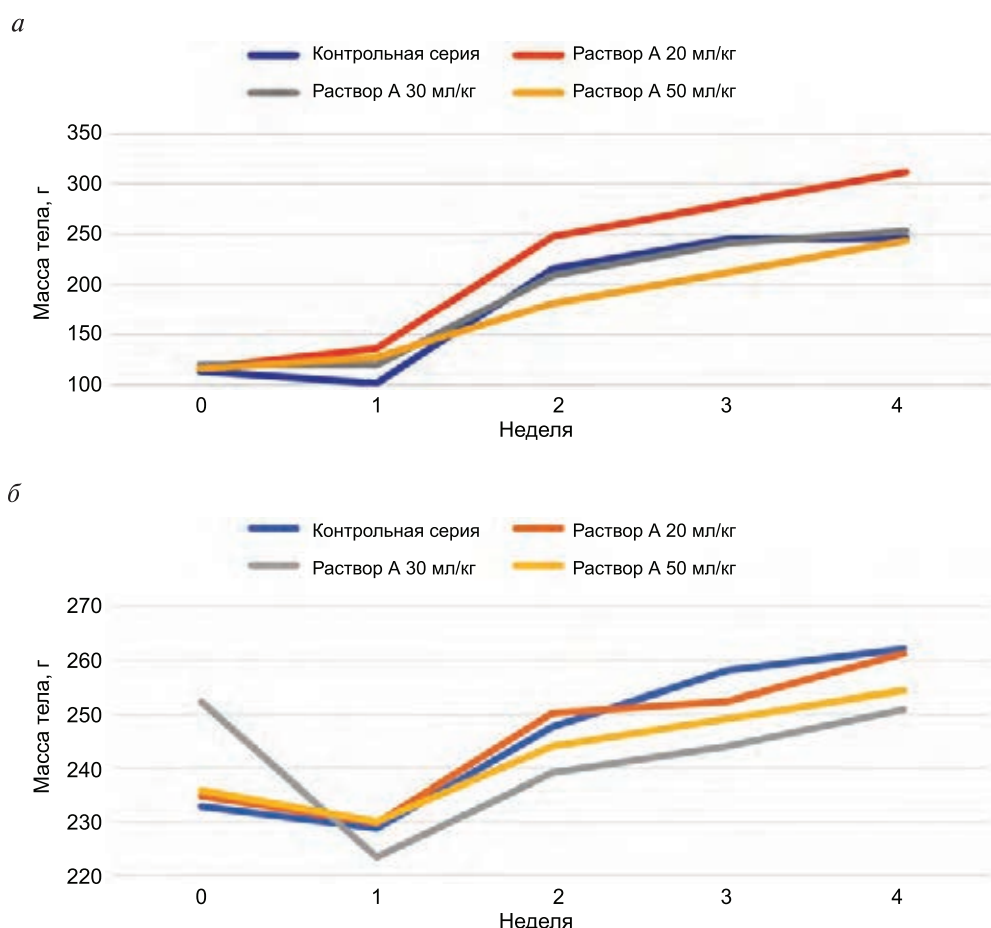


Рисунок 1 — Динамика средних значений массы тела крыс самцов (а) и самок (б) в течение 28-дневных инфузий разрабатываемого ЛП

При этом, как следует из данных, приведенных в таблице 1, длительное введение раствора А во всем диапазоне изученных доз не оказывало негативного влияния на значения относительной массы печени экспериментальных животных.

Таблица 1 — Усредненные значения относительной массы печени крыс при изучении субхронической токсичности раствора А

Экспериментальная серия	Относительная масса печени, %
Контрольная серия, самцы	3,31 ± 0,08
50 мл/кг, самцы	3,26 ± 0,06
30 мл/кг, самцы	3,17 ± 0,08
20 мл/кг, самцы	3,41 ± 0,05
Контрольная серия, самки	3,62 ± 0,09
50 мл/кг, самки	3,58 ± 0,07
30 мл/кг, самки	3,63 ± 0,08
20 мл/кг, самки	3,46 ± 0,06

Макроскопическое исследование печени крыс всех экспериментальных серий также не выявило различий по сравнению с контролем. Поверхность органа была гладкой, однородной, темно-красной окраски. Капсула — тонкая, прозрачная; ткань на разрезе — полнокровная, умеренно плотная, просветы сосудов и желчных протоков на разрезе были свободными.

При гистологическом исследовании принципиальных различий между состоянием ткани печени крыс всех опытных и соответствующих контрольных серий не наблюдалось. Границы печеночных долек хорошо дифференцированы, триады располагались по периферии с единичными клетками Купфера и Ито в строме, в центре определялись центральные вены. Сосуды печени животных опытных серий, как правило, были переполнены кровью, что очевидно обусловлено большим объемом вводимой жидкости. Также отмечалась пылевидная дистрофия отдельных гепатоцитов, расположенных преимущественно вокруг центральных вен. Балочное строение печени прослеживалось четко. У гепатоцитов животных контрольных серий (самцы, самки) патологических изменений не наблюдалось, однако синусоидные гемокапилляры были несколько расширены (рисунок 2).

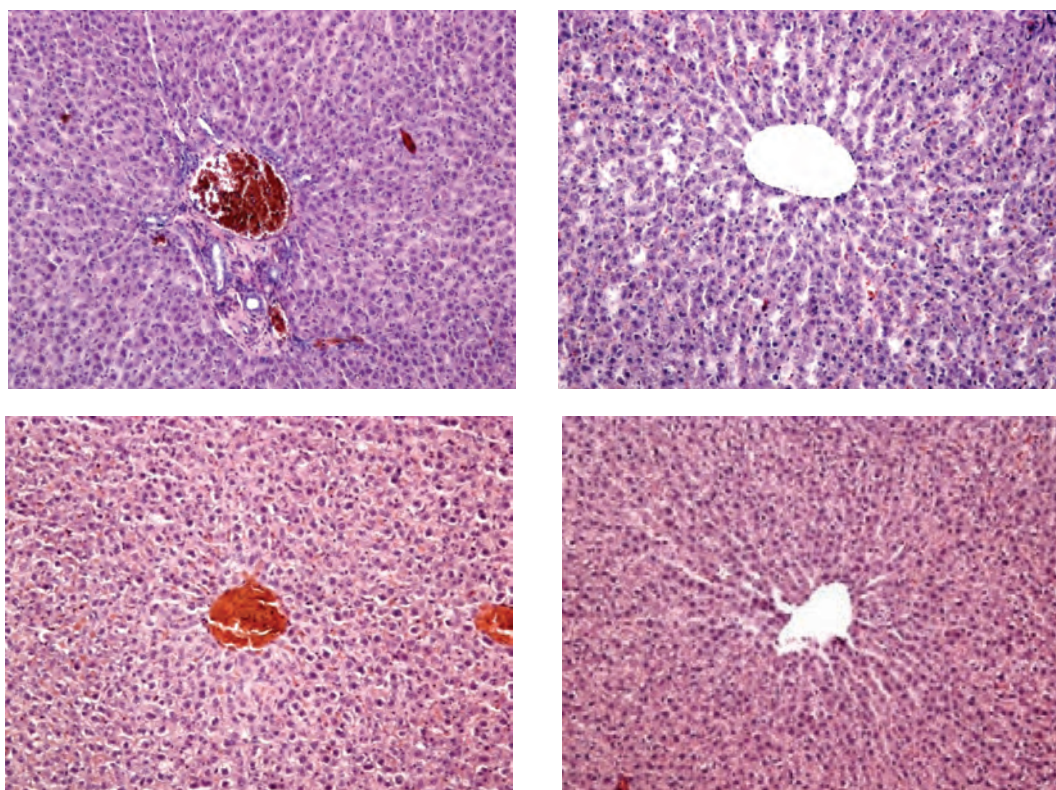


Рисунок 2 — Полнокровные сосудов триады печеночной дольки у самцов и самок крыс после 28-дневных инфузий разрабатываемого ЛП (слева). Центральная часть печеночной дольки крыс контрольных серий (справа) (окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×100)

Результаты биохимического исследования плазмы крови экспериментальных животных по показателям, характеризующим функциональное состояние печени, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Усредненные значения ряда биохимических показателей плазмы крови крыс при изучении субхронической токсичности раствора А

Экспериментальная серия	АЛТ, U/l	АСТ, U/l	Общий билирубин, мкмоль/л	Щелочная фосфатаза, U/l
Контрольная, самцы	87,7 ± 3,0	84,9 ± 3,5	63,4 ± 4,6	735,0 ± 42,9
50 мл/кг, самцы	97,3 ± 2,9	104,9 ± 5,4*	55,1 ± 4,2	856,4 ± 49,3
30 мл/кг, самцы	82,7 ± 4,2	100,7 ± 5,1*	63,5 ± 5,0	652,3 ± 47,8
20 мл/кг, самцы	97,7 ± 4,3	88,3 ± 2,8	61,7 ± 2,7	858,4 ± 45,8
Контрольная, самки	85,3 ± 2,5	84,9 ± 3,5	67,7 ± 3,5	456,3 ± 28,6
50 мл/кг, самки	79,5 ± 3,9	103,0 ± 3,6*	61,8 ± 5,5*	538,4 ± 18,4
30 мл/кг, самки	91,8 ± 5,6	108,1 ± 10,0*	60,8 ± 4,4*	419,0 ± 29,6
20 мл/кг, самки	93,6 ± 3,9	86,5 ± 2,5	41,4 ± 3,2*	592,1 ± 26,1*

* Достоверность различий по сравнению со значениями в соответствующей контрольной серии по критерию Тьюки при уровне значимости $p < 0,05$.

Зарегистрированное статистически значимое увеличение активности АСТ у самцов и самок при 28-дневных курсовых инфузиях раствора А в дозах 30 и 50 мл/кг хоть не носило дозозависимый характер, в целом не превышало по абсолютной величине 23,6–27,3 % от полученных в соответствующих контрольных сериях и с учетом отсутствия повышения уровня остальных отслеживаемых показателей, отражающих функциональное состояние печени, по всей видимости, могло быть обусловлено возросшими нагрузками на сердечно-сосудистую систему из-за значительных объемов вводимого ЛП.

Подтверждением данного предположения являются результаты, полученные в тесте бромсульфалеиновой пробы, — значения коэффициента ретенции красителя во всех сериях эксперимента были сопоставимы, отражая его эффективную экскрецию гепатоцитами, что свидетельствовало об отсутствии нарушений поглотительно-экскреторной функции печени.

Следует отметить, что введение раствора А экспериментальным животным в терапевтической дозировке на фоне полной пищевой депривации также не вызывало достоверных различий значений регистрируемых биохимических показателей по сравнению с полученными у животных в серии с инфузиями референтного ЛП Вамин 14, широко применяющегося в клинической практике (таблица 3).

Таблица 3 — Усредненные значения ряда биохимических показателей плазмы крови крыс при изучении фармакотерапевтических свойств раствора А на модели полной пищевой депривации

Экспериментальная серия	АЛТ, U/l	АСТ, U/l	Общий билирубин, мкмоль/л	Щелочная фосфатаза, U/l
Серия 2 (сравнения, Вамин 14)	49,4 ± 5,3	143,7 ± 10,4	39,6 ± 12,4	193,2 ± 30,2
Серия 3 (опытная, раствор А)	32,2 ± 5,3	107,7 ± 8,3	36,9 ± 7,6	179,5 ± 23,0

Не было выявлено различий и в значениях относительной массы печени между животными опытной серии и серии сравнения (таблица 4), что свидетельствует о проявлении разрабатываемым ЛП как фармакотерапевтических свойств в условиях моделируемой патологии на уровне известного аналога, так и об отсутствии у него токсических свойств.

Таблица 4 — Усредненные значения относительной массы печени крыс при изучении фармакотерапевтических свойств раствора А на модели полной пищевой депривации

Экспериментальная серия	Относительная масса печени, %
Серия 2 (сравнения, Вамин 14)	2,68 ± 0,29
Серия 3 (опытная, раствор А)	2,99 ± 0,10



Исследование гепатотоксических свойств раствора А на кроликах при курсовом введении в течение 2 месяцев, а также при хронической кровопотере на фоне частичного голодания. Анализ динамики массы тела кроликов, наблюдавшейся при исследовании хронической токсичности раствора А (рисунок 3), не выявил существенных отклонений от значений, полученных у животных релевантных контрольных серий в соответствующие временные интервалы исследования. При этом общая направленность тренда к постепенному нарастанию массы тела отмечалась во всех экспериментальных сериях.

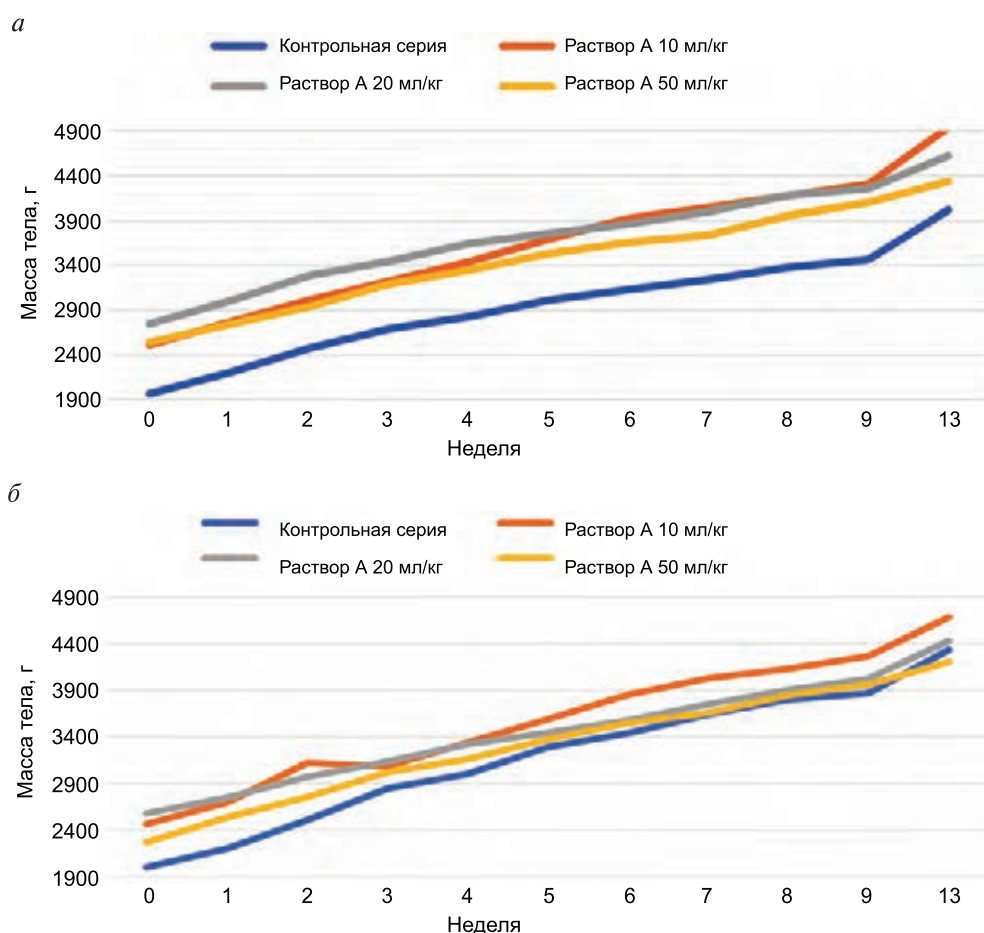


Рисунок 3 — Динамика средних значений массы тела кроликов самцов (а) и самок (б) в течение двух месяцев инфузий разрабатываемого ЛП

Не было зарегистрировано негативного влияния длительных инфузий разрабатываемого ЛП на относительную массу печени кроликов всех опытных серий (таблица 5), что в совокупности с данными, представленными на рисунке 3, свидетельствует об отсутствии у него способности проявлять токсические свойства как на уровне организма в целом, так и в отношении важнейших органов жизнеобеспечения.

Таблица 5 — Усредненные значения относительной массы печени кроликов при изучении хронической токсичности раствора А

Экспериментальная серия	Относительная масса печени, %
На первые сутки после окончания инфузий	
Контрольная серия, самцы	3,36 ± 0,22
50 мл/кг, самцы	4,00 ± 0,26
20 мл/кг, самцы	3,71 ± 0,35
10 мл/кг, самцы	3,46 ± 0,23

Окончание табл. 5

Экспериментальная серия	Относительная масса печени, %
Контрольная серия, самки	2,83 ± 0,21
50 мл/кг, самки	3,14 ± 0,23
20 мл/кг, самки	3,32 ± 0,28
10 мл/кг, самки	2,76 ± 0,04
Через один месяц после окончания инфузий	
Контрольная серия, самцы	3,36 ± 0,22
50 мл/кг, самцы	3,39 ± 0,49
20 мл/кг, самцы	3,30 ± 0,17
10 мл/кг, самцы	3,88 ± 0,11
Контрольная серия, самки	2,83 ± 0,21
50 мл/кг, самки	3,17 ± 0,30
20 мл/кг, самки	2,56 ± 1,09
10 мл/кг, самки	3,32 ± 0,15

Как при изучении субхронической токсичности раствора А на крысах, так и в данной модельной постановке при макроскопическом исследовании не было установлено негативного влияния разрабатываемого ЛП на состояние печени экспериментальных животных в сравнении с контролем.

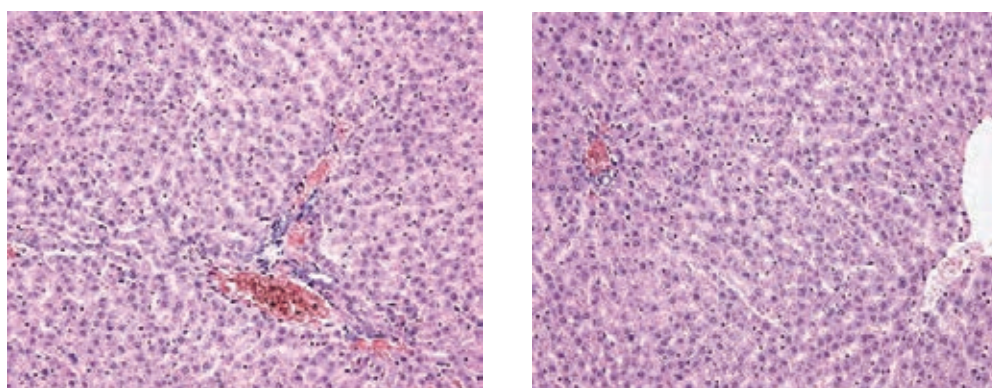


Рисунок 4 — Нормальное строение печени: слева — после 2 месяцев инфузий разрабатываемого ЛП; справа — контроль (окраска гематоксилином и эозином. Увеличение ×65)

При гистологическом исследовании было установлено, что внешний вид и строение печени кроликов обоего пола, которым раствор А вводили в наибольшей дозе, предполагающей возможность развития токсических эффектов, соответствовали норме. Границы печеночных долек хорошо дифференцировались, центрoлобулярные вены — широкие, были заполнены свободно лежащими или агрегированными эритроцитами, балки состояли из одного ряда гепатоцитов, формировавших радиарные структуры. Синусоиды долек — узкие, выстланы уплощенным слоем звездчатых ретикулоэндотелиоцитов. Гепатоциты — полигональной формы со слабозозинофильной ШИК-позитивной цитоплазмой, содержали центрально расположенные овальные ядра (рисунок 4).

Результаты биохимического исследования плазмы крови кроликов по показателям, характеризующим функциональное состояние печени, представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Усредненные значения ряда биохимических показателей плазмы крови кроликов при изучении хронической токсичности раствора А

Экспериментальная серия	АЛТ, U/l	АСТ, U/l	Общий билирубин, мкмоль/л	Щелочная фосфатаза, U/l
На первые сутки после окончания курса инфузий				
Контрольная, самцы	44,5 ± 2,3	31,3 ± 1,3	30,0 ± 6,4	359,0 ± 32,7
50 мл/кг, самцы	38,7 ± 1,8	28,2 ± 2,9	42,3 ± 1,7*	283,7 ± 29,0

Окончание табл. 6

Экспериментальная серия	АЛТ, U/l	АСТ, U/l	Общий билирубин, мкмоль/л	Щелочная фосфатаза, U/l
20 мл/кг, самцы	43,6 ± 6,3	40,4 ± 3,1*	24,0 ± 0,6	323,4 ± 17,6
10 мл/кг, самцы	45,0 ± 6,1	22,8 ± 2,2	47,9 ± 2,2*	389,4 ± 23,2
Контрольная, самки	44,3 ± 2,1	26,5 ± 2,8	34,2 ± 13,1	300,3 ± 34,5
50 мл/кг, самки	46,5 ± 3,0	25,7 ± 2,0	37,4 ± 2,0	283,7 ± 26,7
20 мл/кг, самки	55,0 ± 6,8	26,6 ± 3,4	22,9 ± 4,2	335,6 ± 35,9
10 мл/кг, самки	51,6 ± 2,0	25,6 ± 2,3	56,6 ± 5,2	389,8 ± 19,9
Через один месяц после окончания курса инфузий				
Контрольная, самцы	32,3 ± 5,3	24,8 ± 7,5	41,7 ± 2,7	237,0 ± 31,0
50 мл/кг, самцы	41,7 ± 7,2	30,3 ± 3,5	37,9 ± 1,2	281,0 ± 14,7
20 мл/кг, самцы	42,0 ± 3,6	23,0 ± 2,0	43,3 ± 3,0	258,3 ± 38,4
10 мл/кг, самцы	42,7 ± 5,8	26,0 ± 2,6	47,9 ± 3,6	301,0 ± 9,5
Контрольная, самки	39,0 ± 1,9	15,0 ± 0,7	51,4 ± 1,7	312,3 ± 20,5
50 мл/кг, самки	52,7 ± 2,9	21,7 ± 0,9	33,0 ± 2,8*	266,0 ± 8,2
20 мл/кг, самки	61,3 ± 5,8*	21,3 ± 4,1	47,0 ± 6,4	223,3 ± 31,8
10 мл/кг, самки	48,7 ± 4,4	25,3 ± 3,2	51,0 ± 3,5	240,3 ± 14,6

* Достоверность различий по сравнению со значениями в соответствующей контрольной серии по критерию Тьюки при уровне значимости $p < 0,05$.

В плазме крови самцов отмечалось повышение активности АСТ и содержания общего билирубина по отношению к контролю на первые сутки после окончания 2-месячных инфузий разрабатываемого ЛП в дозах 20 мл/кг, 10 и 50 мл/кг соответственно, не выходявшее, тем не менее, за границы диапазона, принимаемого за условную норму для данного вида животных [8], и нивелировавшееся через месяц после завершения курса инфузий. У самок к окончанию периода наблюдений регистрировали ферментемию АЛТ (таблица 6). Следует отметить, что данное увеличение происходило в пределах диапазона нормальных значений [8], на фоне отсутствия негативных сдвигов других исследуемых биохимических показателей. Кроме этого, в тесте БСФ было установлено, что введение раствора А в исследуемом диапазоне доз не вызывало изменения скорости выведения красителя из крови как сразу после завершения 2 месяцев инфузий, так и спустя месяц наблюдений.

Проведение терапии разрабатываемым ЛП при хронической кровопотере на фоне частичного голодания не приводило к достоверным изменениям активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы относительно контрольных значений, однако отмечалось увеличение ($p < 0,05$) содержания общего билирубина в плазме крови в сравнении с серией животных, получавших референтный препарат Вамин 14 (таблица 7).

Таблица 7 — Усредненные значения ряда биохимических показателей плазмы крови крыс при изучении фармакотерапевтических свойств раствора А при хронической кровопотере на фоне частичного голодания

Экспериментальная серия	АЛТ, U/l	АСТ, U/l	Общий билирубин, мкмоль/л	Щелочная фосфатаза, U/l
1-я опытная (Вамин 14)	50,0 ± 5,1	37,7 ± 6,3	46,1 ± 5,3	320,7 ± 27,3
2-я опытная (р-р А)	46,0 ± 4,2	35,2 ± 4,2	62,4 ± 2,5*	332,8 ± 19,2

* Достоверность различий по сравнению со значениями в соответствующей контрольной серии по критерию Тьюки при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 8 — Усредненные значения относительной массы печени кроликов при изучении фармакотерапевтических свойств раствора А при хронической кровопотере на фоне частичного голодания

Экспериментальная серия	Относительная масса печени, %
1-я опытная (Вамин 14)	3,07 ± 0,05
2-я опытная (р-р А)	3,47 ± 0,14



С учетом результатов, представленных в таблице 8, свидетельствующих об отсутствии достоверных отличий значений относительной массы печени кроликов по отношению к контролю, можно с высокой долей уверенности предположить, что зарегистрированная билирубинемия не была связана с негативным влиянием раствора А на гепатобилиарную систему.

Заключение. Результаты доклинического медико-биологического исследования подтверждают отсутствие у разрабатываемого отечественного инфузионного раствора для аминокислотного парентерального питания системной токсичности, а также, что немаловажно, доказывают, что он обладает благоприятным профилем гепатобезопасности. После завершения клинических испытаний и государственной регистрации в установленном порядке лекарственный препарат планируется к применению для восполнения или устранения дефицита протеинов, который возникает в результате повышенной потребности в них, повышенного их расхода или нарушений поступления алиментарного белка.

Литература

1. Mizock, B. A. Immunonutrition and critical illness: An update / B. A. Mizock // Nutrition. — 2010. — Vol. 26, № 7–8. — P. 701–707.
2. Parenteral nutrition safety consensus recommendations / P. Ayers [et al.] // J. of Parenteral and Enteral Nutrition. — 2014. — Vol. 38. — P. 296–333.
3. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance / S. J. Dudrick [et al.] // Surgery. — 1968. — № 64. — P. 134–142.
4. Total parenteral nutrition / V. H. Penden [et al.] // J. Peds. — 1971. — Vol. 78. — P. 180–181.
5. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040): введ. 28.03.2008. — Минск: М-во здравоохран. Респ. Беларусь, 2008. — 35 с.
6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123) / Совет Европы (Страсбург, 18 марта 1986 г.). — Страсбург, 1986. — 11 с.
7. The Sulfobromophtalein (BSP) Liver Function Test for Sheep / R. E. Tucker [et al.] // J. of Animal. Sci. — 2014. — Vol. 32, № 6. — P. 1190–1194.
8. Handbook of Laboratory Animal Science / ed. by J. Hau and S. J. Schapiro. — 3 ed. — 2011. — 758 p.

Experimental assessment of toxic properties of innovative domestic infusion solution for amino acid parenteral nutrition

Andreyev S. V., Ivanov D. S., Gapanovich V. N., Melnova N. I.

*Republican Unitary Enterprise «LOTIOS Scientific and Practical Center»,
Minsk, Republic of Belarus*

The majority of patients in critical condition have problems with the nutritional status, as a result of which the success of the therapy directly depends on the timeliness and effectiveness of the use of clinical parenteral nutrition. However, toxic liver damage associated with prolonged intravenous administration of nutrients, primarily amino acids, is the most serious side effect of prolonged infusion nutritional support, limiting its use.

This work is devoted to the results of a comprehensive medical and biological study of the potential adverse effects of the use of an innovative domestic infusion solution for amino acid parenteral nutrition, conducted in a wide range of doses of the developed drug with an emphasis on its effect on the hepatobiliary system.

The data obtained indicate that the new drug has a favorable hepatosafety profile and no systemic toxicity.

Keywords: parenteral nutrition, amino acids, toxicology, hepatotoxicity, preclinical studies.

Поступила 28.06.2021



Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Шепетько М. Н., Карапетян Г. М., Шевчук Т. А., Жилинский Н. С., Захарова В. А. 10

АНАЛИЗ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ НА НЕОТЛОЖНОМ АМБУЛАТОРНОМ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ

Максимович Е. В., Горохова А. В., Горохова М. И. 20

АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Найда Е. Н., Григоренко Е. А., Слобожанина Е. И., Митьковская Н. П. 25

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Селицкая О. П., Грачев С. С., Шматова А. А. 31

БИОИМПЕДАНСНЫЙ АНАЛИЗ СОСТАВА ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Достанко Н. Ю., Зыбалова Т. С., Ягур В. Е. 36

ВАКУУМНАЯ ТЕРАПИЯ И БИПЕКТОРАЛЬНАЯ МИОПЛАСТИКА В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СТЕРНОМЕДИАСТИНИТОВ

Протасевич А. И., Татур А. А. 42

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И ЭКЗЕМЫ

Милькото Н. А., Панкратов О. В., Шиманская И. Г., Шикалов Р. Ю. 46

ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ЖЕНЩИН С ДИСПЛАСТИКОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Небышинец Л. М., Зеленко И. В., Берещенко А. В. 52

ДИАГНОСТИКА БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА И СТРАТИФИКАЦИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ЖЕНЩИН С ПОСТОВАРИЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Патейок И. В., Горбат Т. В., Русак Т. В., Статкевич Т. В., Семенюк О. П., Котова Г. С., Митьковская Н. П. 58

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ДИАГНОСТИКЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ОПТИКОНЕЙРОПАТИЙ

Качан Т. В. 62

ИЗМЕНЕНИЕ ПЛОЩАДИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА У ПАЦИЕНТОВ С ФУРУНКУЛАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ

Походенько-Чудакова И. О., Флерьянович М. С., Кузнецов Я. О. 69



ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕЦЕПТИВНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ <i>Царева Н. В., Анфиногенова Е. А.</i>	73
ИНДЕКС КРИВИЗНЫ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ЗУБОВ <i>Муширек Алаа Тоока</i>	82
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ ЦИЛИАРНОЙ ДИСКИНЕЗИИ У ПАЦИЕНТА С КИСТОЗНЫМ ФИБРОЗОМ <i>Бобровникий В. И., Киган С. В., Петрученя А. В., Рубаник Л. В., Асташонок А. Н.</i>	87
КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АМПЛИФИКАЦИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>, <i>CHLAMYDIA PNEUMONIAE</i> И <i>Mycoplasma pneumoniae</i> В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ТКАНИ <i>Полуян О. С., Костюк С. А., Бенько А. Н., Герасименко М. А.</i>	93
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА <i>Лызикова Ю. А.</i>	99
МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ <i>Григоренко Е. А., Руммо О. О., Митьковская Н. П.</i>	104
МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Конончук Н. Б., Петрова Е. Б., Григоренко Е. А., Балыш Е. М., Конончук С. Н., Абрамович М. С., Митьковская Н. П.</i>	111
МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ У ЖИТЕЛЕЙ ГОМЕЛЬСКОГО РЕГИОНА БЕЛАРУСИ <i>Козич Ж. М., Смирнова Л. А., Мартинков В. Н., Пугачева Ж. Н., Михно С. П.</i>	119
НЕЙРОИНФЕКЦИИ ГЕМОФИЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ <i>Астапов А. А.</i>	125
ОДОНТОГЕННЫЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИНУСИТ <i>Мехтиев Р. С., Кабак С. Л., Мельниченко Ю. М., Саврасова Н. А.</i>	134
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ В МОЧЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА <i>Чиж К. А., Рябцева Т. В.</i>	139
ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У РОЖЕНИЦ СО СЛАБОСТЬЮ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СРОЧНЫХ РОДАХ <i>Тесакова М. Л., Терехович М. А., Чубанова А. О.</i>	146
ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И РАЗЛИЧНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Петрова Е. Б., Плешко А. А., Володько Ю. С., Статкевич Т. В., Балыш Е. М., Конончук Н. Б., Керко Е. М., Пичугина А. А., Козич И. А., Шишко О. Н., Черненко А. А., Митьковская Н. П.</i>	150

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И COVID-19 <i>Плешко А. А., Петрова Е. Б., Пичугина А. А., Козич И. А., Смирнова И. В., Григоренко Е. А., Митьковская Н. П.</i>	156
ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ <i>Дегтярёва М. И.</i>	161
ОСОБЕННОСТИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ИНДУЦИРОВАННЫМИ РОДАМИ <i>Тесакова М. Л.</i>	166
ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АТЕРОТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ <i>Герасименок Д. С., Митьковская Н. П.</i>	171
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ВАСКУЛЯРНОЙ КОМПРЕССИИ ПРЕДДВЕРНО-УЛИТКОВОГО НЕРВА <i>Марьенко И. П., Лихачев С. А.</i>	175
ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА: ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ <i>Небышинец Л. М., Воскресенский С. Л., Жданович С. Д.</i>	181
ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ <i>Мановицкая Н. В., Кривошеева Ж. И., Кончак В. В., Солонец К. М.</i>	187
ПОЛОВОЗРАСТНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2 <i>Левченко К. В., Гопоняко С. В., Буйневич И. В., Кравченко А. М., Семёнова Л. Н.</i>	194
ПРЕДИКТОРЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МАТОЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ <i>Царева Н. В., Курлович И. В., Царева С. Н.</i>	199
ПРИМЕНЕНИЕ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ МОНОЦИТАРНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ <i>Гончаров А. Е., Прохоров А. В., Тимохина О. В., Антонец Н. Г., Минич Я. С., Рында Е. Г., Прохоров В. А.</i>	205
ПРИМЕНЕНИЕ КЕТОГЕННОЙ ДИЕТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ <i>Лихачев С. А., Зайцев И. И., Куликова С. Л.</i>	215
РАЗВИТИЕ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ <i>Пархоменко Л. Б., Крутилина Н. И.</i>	223
РАННИЕ И ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИФАКТОРНОЙ ОДНОУРОВНЕВОЙ КОМПРЕССИИ ПОЯСНИЧНЫХ СПИННОМОЗГОВЫХ КОРЕШКОВ <i>Олизарович М. В.</i>	228



РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ <i>Дегтярев Ю. Г., Голикова В. В., Новицкая С. К.</i>	235
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ АРТРИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ CHLAMYDIA PNEUMONIAE <i>Шаруба С. В.</i>	241
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНИ <i>Тур Г. Е., Прохоров А. В., Барьяш В. В., Алехнович В. Ю., Прохоров В. А.</i>	246
РОЛЬ ИНФЕКЦИЙ CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE, MYCOPLASMA PNEUMONIAE, LEGIONELLA PNEUMOPHILA ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ <i>Федорович С. Е.</i>	252
РОЛЬ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ПЕРЕКРЕСТНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С КРУПНООЧАГОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК <i>Бранковская Е. Ю., Митьковская Н. П.</i>	259
УЛЬТРАФИОЛЕТОВАЯ МОДИФИКАЦИЯ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ <i>Ласкина О. В., Митьковская Н. П., Залеская Г. А., Байков Е. А.</i>	264
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ AXILLARY WEB SYNDROME ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Смычек В. Б., Ильяхин П. А.</i>	269
ХАРАКТЕРИСТИКА СОМАТИЧЕСКОЙ И АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ПОСЛЕРОДОВЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ <i>Мельник Е. В., Воскресенский С. Л., Казакевич Г. В.</i>	274
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАТАРЗАЛГИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ <i>Алексейчик С. С., Михнович Е. Р.</i>	281
2D SPECKLE TRACKING ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СУБПОРОГОВОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА <i>Жерко О. М.</i>	287
ЭКСПРЕССИЯ ФАКТОРА РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РОГОВИЦЫ <i>Семак Г. Р., Захарова В. А., Жерко И. Ю.</i>	292
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХОГЕННЫМИ НЕЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ И ЭПИЛЕПСИЕЙ <i>Веевник Е. В., Дымковская М. Н., Лихачев С. А.</i>	300



БОЛЕЗНЬ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕЙРОНА: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И СИСТЕМА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ <i>Рушкевич Ю. Н., Лихачев С. А.</i>	305
ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ <i>Крумкачева А. Ю.</i>	310
ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ <i>Хващевская Г. М., Карпович А. И.</i>	318
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ СТАТУС ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С УВЕЛИЧЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА <i>Кириллова Е. Н.</i>	323
МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АСТМАТИЧЕСКИМ СТАТУСОМ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ <i>Дзержинская Н. А., Гиндюк Л. Л., Ермак С. Л., Чернявская Н. В., Крупская Д. А., Сысоева И. В., Урбан Ю. Е., Вишневецкая А. М., Гиндюк А. В.</i>	327
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У РАБОТНИКОВ КАБИНЕТОВ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ <i>Соловьева И. В., Кравцов А. В., Арбузов И. В., Баслык А. Ю., Захаренко Т. В., Сарапина Е. П.</i>	333
ОЦЕНКА РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА У ДЕТЕЙ С СИНДРОМАМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОЯВЛЯЮЩИМИСЯ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ <i>Дорошенко И. Т., Голикова В. В.</i>	338
ОЦЕНКА СПОСОБНОСТИ СЫВОРОТОК КРОВИ ЛИЦ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОДАВЛЯТЬ НАТИВНУЮ БИОПЛЕНКУ S. AUREUS <i>Лептеева Т. Н., Сенькович С. А., Жолудева А. А., Окулич В. К.</i>	344
ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА <i>Литвинчук Я. О., Рутковская А. С.</i>	348
ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОБЪЕКТОВ СРЕДЫ ПИЩЕВЫХ ПРОИЗВОДСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНЦЕПЦИИ ЗОНИРОВАНИЯ <i>Тонко О. В., Коломиец Н. Д., Ханенко О. Н., Романова О. Н., Левшина Н. Н., Гойлова А. В.</i>	353
СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ <i>Девялтовская М. Г., Крамко Д. А., Шишко Г. А., Артюшевская М. В.</i>	359
ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ СТРЕПТОКОККОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ С УЧЕТОМ СПОСОБНОСТИ ОБРАЗОВЫВАТЬ БИОПЛЕНКУ <i>Пинчук А. Н., Лептеева Т. Н., Гончарова А. И., Шилин В. Е., Окулич В. К.</i>	364
ХАРАКТЕРИСТИКА КОГОРТЫ ЖЕНЩИН, ОБЛУЧЕННЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС <i>Стожаров А. Н., Одицова-Стожарова Д. А., Хрусталева В. В.</i>	369



ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЛУХОВОЙ ОБРАБОТКИ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ*Лихачев С. А., Рыбакова В. Д.*378**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА – МЕДИЦИНЕ****АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ЛЮМИКАНА, ОККЛЮДИНА, ФАКТОРА РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, БЕЛКА ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ РОГОВИЦЫ НА ФОНЕ ГЛАУКОМЫ***Семак Г. Р., Захарова В. А., Жерко И. Ю.*384**ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕД В ДИАГНОСТИКЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ И ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ***Грудницкая Е. Н., Воскресенский С. Л.*389**ЗНАЧИМОСТЬ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ДИСРЕГУЛЯЦИИ И ФОРМИРОВАНИИ ПРЕДБОЛЕЗНИ***Висмонт Ф. И.*394**ИЗМЕНЕНИЕ СИНТЕЗА ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НК- И НКТ-ПОДОБНЫМИ КЛЕТКАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПОД ВЛИЯНИЕМ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ***Кадушкин А. Г., Таганович А. Д., Талабаева Э. И., Пластинина А. В., Левандовская О. В.*401**КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НАРУЖНЫХ И ВНУТРЕННИХ ТЕМЕННЫХ ОТВЕРСТИЙ ЧЕРЕПА ЧЕЛОВЕКА***Татур А. А., Денисов С. Д., Лёвина Д. И.*407**МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНА 16S РРНК БАКТЕРИЙ В ИЗУЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНОГО МИКРОБИОМА***Рузанов Д. Ю., Митьковская Н. П., Воропаев Е. В., Осипкина О. В., Буйневич И. В.*415**О ЗНАЧИМОСТИ АКТИВНОСТИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ И L-АРГИНИН-НО СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИЯ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ПОДДЕРЖАНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ***Лобанова В. В., Висмонт Ф. И.*421**О ЗНАЧИМОСТИ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КУПФЕРА В РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ПЕЧЕНИ И ЛИПОПРОТЕИНАХ КРОВИ, УРОВНЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КРОВИ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ (СЛР-МОДЕЛЬ)***Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.*426**О ЗНАЧИМОСТИ АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ, МОНООКСИДА АЗОТА И МОЧЕВИНЫ КРОВИ В РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ***Висмонт А. Ф., Жадан С. А., Писарик Д. М., Висмонт Ф. И.*433**ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ IN VIVO ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ КАРЦИНОСАРКОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ***Литвинова Т. М., Церковский Д. А., Матыевич О. П., Косенко И. А., Демидова С. А.*439

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИЗОСОМАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Зиновкина В. Ю., Глинская Т. Н., Грынчак В. А.</i>	448
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1, -2 ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИОДОНТА <i>Казеко Л. А., Захарова В. А., Бенеш Ю. Д., Черствый Е. Д.</i>	454
ОЦЕНКА ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ И АДСОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТОНАЦИОННЫХ НАНОАЛМАЗОВ <i>Ковганко Н. Н., Рябцева Т. В., Макаревич Д. А., Гриневич В. Ю., Жалейко Г. А.</i>	460
ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АДАПТАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ЗА ПЕРИОД ПОДГОТОВКИ В УЧЕБНОМ ПОДРАЗДЕЛЕНИИ <i>Ширко Д. И., Лахадынов А. С.</i>	465
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ В ДООПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА РАННИХ СТАДИЯХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО <i>Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Прохорова В. И., Готько О. В., Державец Л. А., Мурашко Д. И.</i>	470
РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МЕТОДИКИ ПОЛУЧЕНИЯ АУТОПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТРОПАТИЯМИ КОЛЕННОГО СУСТАВА <i>Полуян О. С., Костюк С. А., Бенько А. Н., Герасименко М. А.</i>	475
РЕДОКС-СТАТУС КЛЕТОК ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ <i>Тамашевский А. В., Гармаза Ю. М., Пасюков В. В., Слобожанина Е. И.</i>	484
РИСК РАЗВИТИЯ ХОБЛ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРЫ ЛЕЙКОЦИТОВ И ИХ ЛИГАНДЫ <i>Хотько Е. А., Таганович А. Д., Кадушкин А. Г.</i>	491
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАРДИОПРОТЕКТОРНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЛАКТАТА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС И КРЫС С ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ <i>Чепелев С. Н., Висмонт Ф. И., Губкин С. В.</i>	500
УРОВЕНЬ CXCL5 И ЕГО РЕЦЕПТОРА CXCR2 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ <i>Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.</i>	508
ФАРМАЦИЯ	
ИССЛЕДОВАНИЕ СРОДСТВА АЛЬДОНАМИДОВ К РЕЦЕПТОРАМ KASA В КОНТЕКСТЕ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ <i>Лахвич Ф. Ф., Борова М. И.</i>	518

КОНТЕНТ-АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК НА ОСНОВЕ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО НА РЫНКЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ <i>Шевчук С. В., Гурина Н. С.</i>	524
ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИК ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛОЗАПИНА В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ <i>Вергун О. М., Лишай А. В., Гриншпан Д. Д.</i>	529
ПОДБОР ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛУЧЕНИЯ ГАЛЕНОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ КАЛЕНДУЛЫ ЦВЕТКОВ <i>Лукашов Р. И., Гурина Н. С.</i>	534
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗАМИДА И БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ <i>Сечко О. Г., Слабко И. Н., Царенков В. М.</i>	540
ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК В ИССЛЕДОВАНИЯХ IN VITRO <i>Павлов К. И., Арабей С. В., Кундельская Л. М., Курклинская Г. А., Наборовская А. М., Хватова Л. А., Метелица Т. Г., Чегодаева Е. В., Гиндюк А. В.</i>	546
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА РЕОГЕМИН ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ У КРОЛИКОВ <i>Бердина Е. Л., Гапанович В. Н.</i>	552
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА ДЛЯ АМИНОКИСЛОТНОГО ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ <i>Андреев С. В., Иванов Д. С., Гапанович В. Н., Мельнова Н. И.</i>	557



Научное издание

БГМУ
в авангарде медицинской
науки и практики
Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов
Выпуск 11

Ответственные за выпуск *В. А. Филонюк, Е. И. Гудкова*

Редактор *В. А. Захарычева*
Дизайн обложки *Н. П. Засулевич*
Компьютерная верстка *Е. А. Титовой*

Подписано в печать 01.10.2021. Формат 60×84/8.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 66,96. Уч.-изд. л. 48,92.
Тираж 115 экз. Заказ № 378.

Республиканское унитарное предприятие «Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельства о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 1/161 от 27.01.2014, № 2/41 от 29.01.2014.
Ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск.

ДЛЯ ЗАМЕТОК



