

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

# **БГМУ**

## **в авангарде медицинской науки и практики**

Рецензируемый ежегодный сборник  
научных трудов

**Выпуск 10**

Основан в 2011 году

*Под редакцией ректора доктора медицинских наук,  
профессора С. П. Рубниковича,  
проректора по научной работе доктора медицинских  
наук, профессора В. Я. Хрыщановича*

Минск  
2020

**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. Я. Хрыщанович. — Минск : ИВЦ Минфина, 2020. — Вып. 10. — 496 с. : табл., ил.

Представлены научные достижения БГМУ, других учреждений и организаций страны в отраслях медицинской, биологической, фармацевтической 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 по медицинским наукам.

#### Редколлегия:

главный редактор — доктор медицинских наук, профессор *С. П. Рубникович*;  
заместитель главного редактора — доктор медицинских наук, профессор *В. Я. Хрыщанович*;  
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. Митковская*; 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*

#### Рецензенты:

академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *А. В. Сукало*; член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Ф. И. Висмонт*; член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Л. М. Лобанок*; доктор медицинских наук, доцент *О. А. Данчиленко*; доктор медицинских наук, профессор *М. Л. Доценко*; доктор медицинских наук, профессор *Э. А. Доценко*; доктор медицинских наук, профессор *С. В. Жаворонок*; доктор медицинских наук, профессор *С. Л. Кабак*; доктор медицинских наук, профессор *С. А. Костюк*; доктор медицинских наук, профессор *В. Л. Красильникова*; доктор медицинских наук, профессор *Т. Н. Манак*; доктор медицинских наук, профессор *А. Э. Макаревич*; доктор медицинских наук, профессор *Е. Р. Макаревич*; доктор медицинских наук, профессор *С. И. Михалевич*; доктор медицинских наук, профессор *Л. Ф. Можейко*; доктор медицинских наук, профессор *М. И. Римжа*; доктор медицинских наук, профессор *Э. В. Руденко*; доктор медицинских наук, доцент *М. М. Скугаревская*; доктор медицинских наук, профессор *А. Д. Таганович*; доктор медицинских наук, профессор *Н. А. Трушель*; доктор медицинских наук, профессор *В. Я. Хрыщанович*; доктор медицинских наук, профессор *Н. В. Шаковец*; кандидат медицинских наук, доцент *С. Е. Алексейчик*; кандидат медицинских наук, доцент *В. П. Антипенко*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. А. Артемчик*; кандидат медицинских наук, доцент *Н. Л. Бацукова*; кандидат химических наук, доцент *В. Н. Беляцкий*; кандидат медицинских наук, доцент *А. М. Борис*; кандидат фармацевтических наук, доцент *С. Н. Борисевич*; кандидат медицинских наук, доцент *Л. Н. Васильева*; кандидат медицинских наук, доцент *И. А. Гаврилова*; кандидат медицинских наук, доцент *И. А. Герменчук*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. А. Гончарик*; кандидат медицинских наук, доцент *В. М. Гриб*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. И. Гудкова*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. А. Джорджан*; кандидат биологических наук, зав. лабораторией *Ж. А. Ибрагимова*; кандидат медицинских наук, доцент *Л. А. Казеко*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. А. Канашкова*; ассистент *Т. А. Корень*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. Т. Копать*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. В. Кочина*; кандидат медицинских наук, доцент *В. Л. Крыжановский*; кандидат химических наук, доцент *Ф. Ф. Лахвич*; кандидат фармацевтических наук, доцент *Р. И. Лукашов*; кандидат медицинских наук, доцент *Л. А. Малькевич*; кандидат медицинских наук, доцент *Р. Н. Манкевич*; кандидат медицинских наук, доцент *Н. В. Моновицкая*; кандидат медицинских наук, доцент *А. П. Музыченко*; кандидат медицинских наук, зав. лабораторией *К. И. Павлов*; кандидат медицинских наук, доцент *О. М. Павлов*; кандидат медицинских наук, доцент *Ю. Ю. Панкратова*; кандидат медицинских наук, доцент *О. А. Патурская*; кандидат медицинских наук, доцент *А. В. Полянская*; кандидат медицинских наук, доцент *И. И. Саванович*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. Н. Сергеенко*; кандидат медицинских наук, доцент *В. В. Слипень*; кандидат медицинских наук, доцент *Г. В. Сонцева*; кандидат медицинских наук, доцент *О. А. Теслова*; кандидат медицинских наук, доцент *А. К. Тушина*; кандидат химических наук, доцент *Г. П. Фондо*; кандидат биологических наук, доцент *В. В. Хрусталева*; кандидат медицинских наук, доцент *А. Н. Черевко*

Ответственные за выпуск — *В. Я. Хрыщанович, 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 10

Published since 2011

*Edited by rector MD, Ph.D. DSc. prof. S. P. Rubnikovich  
and vice-rector for scientific work MD, Ph.D. DSc. prof.  
V. Ya. Khryshchanovich*

Minsk  
2020

Editorial board:

Chief editor — *S. P. Rubnikovich*, MD, Ph.D. DSc., prof.

Deputy chief editor — *V. Ya. Khryshchanovich*, MD, Ph.D. DSc., prof.

Secretary of the Editorial Board — *G. A. Zhaleiko*, Ph.D. tech. sciences

Members of the editorial board:

*G. N. Buzuk*, Ph.D. DSc., prof.; *F. I. Wismont*, Corresponding Member NAS of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.;

*N. S. Golyak*, Ph.D. Associate prof.; *E. I. Gudkova*, Ph.D. Associate prof.; *N. S. Gurina*, Ph.D. DSc., prof.;

*A. I. Zhebentyev*, Ph.D. DSc., prof.; *G. V. Ilyukevich*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *S. L. Kabak*, MD, Ph.D. DSc., prof.;

*T. A. Kanashkova*, MD, Ph.D. Associate prof.; *I. A. Karpov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *O. P. Kezlya*, MD, Ph.D. DSc., prof.;

*G. G. Kondratenko*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. L. Krasilnikova*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. M. Litvinova*, MD, Ph.D. DSc., prof.;

*N. P. Mitkovskaya*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *S. I. Mikhalevich*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. V. Mohort*, MD, Ph.D. DSc., prof.;

*S. A. Naumovich*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *D. M. Nitkin*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *L. G. Petrova*, MD, Ph.D. DSc., prof.;

*V. V. Ponomarev*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. M. Skugarevskaya*, MD, Ph.D., Associate prof.;

*A. V. Strotsky*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. V. Khrustalev*, Ph.D., Associate prof.

Responsible for the issue — *V. Ya. Khryshchanovich*, *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.



**Клиническая  
медицина**

**Clinical  
medicine**

УДК 618.3/.5:616.14-008.64-036.12

## Анализ ангиогенных факторов в прогнозировании гестационных осложнений у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей

*Тихонович Е. В., Можейко Л. Ф.*

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

**Реферат.** Прогнозирование и своевременная диагностика гестационных осложнений, основанная на определении ангиогенных факторов у беременных с хроническими заболеваниями вен, является важным направлением в современном акушерстве, что определило цель и задачи настоящего исследования. В ходе проведенной работы было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 120 женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей на клинической базе УО «БГМУ» в период с 2018 по 2019 г. Методом логистической регрессии было доказано, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является наиболее значимым прогностическим критерием риска развития плацентарной недостаточности ( $OR = 2,44$ ;  $p < 0,001$ ) в сравнении с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), концентрацией эндотелина-1 и С-реактивного белка (С-РБ). На основании анализа ROC-кривых доказано, что ангиогенный маркер VEGF можно рассматривать в качестве статистически достоверного предиктора развития плацентарной недостаточности у беременных с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ). ROC-кривая обладала удовлетворительными характеристическими свойствами ( $AUC > 0,8$ ), высоким показателем чувствительности (96,8 %) и специфичности (82,3 %).

**Ключевые слова:** варикозная болезнь вен нижних конечностей, фактор роста эндотелия сосудов, плацентарная недостаточность.

**Введение.** Варикозная болезнь (ВБ) вен нижних конечностей с клапанной недостаточностью поверхностных магистральных вен встречается у 30 % женского населения в возрасте от 18 до 65 лет [1]. При этом у 15 % беременных варикозное расширение вен диагностируется преимущественно во втором триместре. Риск развития ВБ увеличивается вдвое у многорожавших и в 6,2 раза — у женщин с наследственной предрасположенностью [2]. По данным различных эпидемиологических исследований, в структуре указанной патологии при беременности преобладают начальные формы, поэтому назначение консервативных методов лечения, направленных на устранение веноспецифических симптомов и синдромов, имеет первостепенное значение [3].

В основе патогенеза различных патологических процессов беременности, а так же хронических заболеваний вен (ХЗВ) лежит дисбаланс продукции факторов роста, ответственных как за состояние сосудистой стенки, так и за ангиогенез плаценты, за ее правильное формирование и развитие [1, 3]. Предположение о сочетанном воздействии протеолитических ферментов и факторов роста на компоненты венозной стенки легло в основу современной теории патогенеза варикозной болезни [2, 5, 6]. Важность определения уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) обусловлена также и тем, что этот показатель является ключевым регулятором васкуло- и ангиогенеза и представляет собой сигнальную систему, необходимую для развития, дифференцировки и адаптации сосудистой системы [3]. Изменения в его содержании описаны также при патологических процессах в периоде гестации, таких как преэклампсия, задержка роста плода, гестационный диабет [2–4].

**Цель работы** — обоснование необходимости определения сосудисто-эндотелиального фактора роста у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей с целью профилактики и своевременной диагностики гестационных нарушений.

**Материалы и методы.** На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в период 2018–2019 гг. было обследовано 120 беременных женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей классов C1–C3 по CEAP (clinical, etiological, anatomical, pathophysiological) в начале второго триместра беременности, которые состави-

ли основную группу. Контрольную группу составили 52 беременные женщины без патологии вен нижних конечностей. Критериями исключения явились: вторичное варикозное расширение вен, тромбоз глубоких вен в анамнезе, тромбофлебит, острые инфекционные процессы, а также состояния, провоцирующие активацию эндотелия, такие как сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, заболевания соединительной ткани.

Все женщины были обследованы комплексно и поэтапно. Исследование уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводили путем определения концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1, высокочувствительного С-РБ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Novex life technologies (USA), Quantikine (R&D Systems, USA). У пациентов основной группы так же проводили забор крови путем пункции ствола варикозно-трансформированной подкожной вены в начале исследования.

Флебологический этап исследования проводился по общепринятым методам и включал оценку субъективных симптомов заболевания и их выраженности, сбор анамнеза с определением длительности заболевания, характера его течения, вида и результатов ранее проводимого лечения, клинический осмотр, оценку класса заболевания по классификации CEAP, дуплексное ангиосканирование с определением проходимости вен, характера венозного тока крови и диаметра просвета основных венозных стволов.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью статистической программы Statistica 10.0. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента (*t*). Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики Манна–Уитни (*U*). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса. За статистически значимые различия принимались значения при величине  $p \leq 0,05$ . Прогностическая значимость факторов риска развития гестационных осложнений оценивалась с помощью анализа ROC-кривой с определением AUC (площадь под кривой), чувствительности и специфичности, а также 95%-го доверительного интервала (ДИ). Кроме того, проводился анализ влияния независимых факторов на зависимую переменную методом множественной логистической регрессии. Для дополнительного анализа выборки при распределении переменных, отличном от нормального, был применен однофакторный анализ ANOVA с post-hoc модификацией Bonferroni.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст женщин основной группы составил 30 (31–38) лет, контрольной группы — 29 (28–34) лет,  $p = 0,32$ . Значение индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составило 26,2 (23,6–29,7) и превышало соответствующий показатель группы контроля — 24,5 (22,7–26,2),  $p = 0,02$ .

При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную (наличие варикозной болезни вен нижних конечностей) методом множественной логистической регрессии получены результаты, свидетельствующие, что беременность и роды в анамнезе являются наиболее значимыми факторами риска развития варикозной болезни (таблица 1).

Таблица 1 — Анализ факторов риска варикозной болезни у беременных

Параметр	Отношение шансов (OR)	95%-й ДИ (CI)	<i>p</i>
Семейная история ХЗВ	2,21	1,28–3,81	0,01
Семейная история ВТЭО	0,68	0,37–1,26	0,34
Работа стоя > 5 ч	1,04	0,92–1,19	0,54
Перенесенные беременность и роды	2,79	1,52–5,1	0,005
Прием эстроген-гестагенов (более года)	1,59	0,18–3,72	0,91
Избыточная масса тела	1,8	1,18–2,74	0,01
Возраст	1,64	0,76–3,53	0,005

Нами проведен анализ осложнений беременности. У женщин основной группы угроза преждевременных родов имела место у 23 (19,1 %) обследованных, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) была диагностирована у 42 (35 %) беременных, преждевременный разрыв плодных оболочек — у 19 (15,8 %) пациентов.

Анализируя уровни маркеров дисфункции эндотелия, определено, что концентрация VEGF у беременных с ВБ составила 26 (24–29) пг/мл и была выше, чем в группе контроля — 21 (20–23) пг/мл,

$p = 0,0001$ . Анализируя уровень эндотелина-1, определено, что его концентрация у беременных основной группы составила 4,5 (3,4–6,5) пг/мл и была выше, чем в группе контроля — 2,5 (2–3,4) пг/мл,  $p = 0,0001$ . При исследовании содержания эндотелина-1 и VEGF в зависимости от класса тяжести варикозной болезни отмечено, что наибольшие значения этих показателей соответствовали С3 классу (СЕАР).

Для изучения возможных механизмов запуска патологических изменений в венозной стенке у беременных женщин нами был проведен сравнительный анализ состояния гемостатического потенциала и функции эндотелия в различных регионах кровообращения (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнительная характеристика маркеров дисфункции эндотелия и форменных элементов крови в зависимости от места забора крови у беременных с ХЗВ

Параметр	Образцы крови, взятые из локтевой вены, $n = 43$	Образцы крови, взятые из варикозной вены, $n = 43$	Статистическая значимость различий
	Me (LQ–UQ)	Me (LQ–UQ)	$p$
СРБ, мг/л	3,5 (2,4–5,0)	5,9 (3,4–6,8)	0,014
Фибриноген, г/л	3,7 (3,12–3,79)	4,4 (3,41–5,78)	0,93
Д-димеры, ng/mL	619 (544–755)	750 (396–955)	0,001
vWF, %	110 (98–117)	118,4 (112–122)	0,25
VEGF пг/мл	23 (20–27)	26 (21–29)	0,04
Эндотелин-1, пг/мл	5,3 (2,5–4)	7 (3,4–5)	0,01
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,5 (5,4–9,3)	6,9 (4,2–8,6)	0,005
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	237,6 (212–292,7)	252,5 (178,3–285,4)	0,01

Концентрация эндотелина — 7 (3,4–5) пг/мл и сосудисто-эндотелиального фактора роста — 26 (21–29) пг/мл в образцах крови, взятых из варикозно-измененной вены нижней конечности, оказалась выше по сравнению с образцами периферической крови, взятыми из локтевой вены — 5,3 (2,5–4) пг/мл и 23 (20–27) пг/мл соответственно, что в сочетании со сниженным количеством лейкоцитов —  $6,9 (4,2–8,6) \cdot 10^9$ /л в регионарном кровотоке подтверждает роль лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия при развитии варикозной трансформации вен.

Продолжая изучение роли воспаления у пациентов с ХЗВ, мы исследовали уровень циркулирующего маркера воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка — в локальном кровотоке и обнаружили его повышение — 5,9 (3,4–6,8) мг/л в образцах крови, полученных из варикозно расширенных вен,  $p = 0,014$ .

Для изучения взаимосвязи гестационных осложнений и концентрации маркеров дисфункции эндотелия у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей нами проведен корреляционный анализ, согласно которому выявлена статистически значимая прямая умеренная связь между наличием ХФПН и уровнем VEGF (*Spearman*  $R = 0,74$ ,  $p < 0,0001$ ), концентрацией эндотелина-1 (*Spearman*  $R = 0,43$ ,  $p < 0,0001$ ) и уровнем С-РБ (*Spearman*  $R = 0,56$   $p < 0,0001$ ).

При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную ХФПН методом множественной логистической регрессии получены результаты, свидетельствующие, что фактор роста эндотелия сосудов является наиболее значимым показателем повышенного риска развития ХФПН (таблица 3).

Таблица 3 — Анализ факторов риска развития ХФПН у беременных с варикозной болезнью методом множественной логистической регрессии

Переменная	Отношение шансов (OR)	95% ДИ (CI)	$p$
Возраст	1,04	0,1–3,03	0,31
ИМТ	1,1	0,7–1,7	0,01
Класс по СЕАР	1,2	0,92–1,19	0,54
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста	2,44	1,2–2,6	0,001
Эндотелин-1	1,4	1,1–1,8	0,001
С-РБ	1,3	1–1,9	0,00001



Прогностическая эффективность факторов риска развития хронической плацентарной недостаточности оценивалась с помощью анализа ROC-кривой (таблица 4).

Таблица 4 — Прогностическая эффективность факторов риска развития ХФПН у беременных с ХЗВ с помощью анализа ROC-кривой

Переменная	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	<i>p</i>
ИМТ	0,61 (0,51–0,71)	87	81	0,03
Класс по СЕАР	0,72 (0,64–0,81)	93	62	0,01
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста	0,89 (0,84–0,95)	97	82	0,001
Эндотелин-1	0,8 (0,72–0,88)	96	88	0,01
С-РБ	0,73 (0,65–0,82)	96	87	0,01

Оценка прогностической эффективности исследуемых параметров была основана на определении площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). В результате проведенного анализа было выявлено, что наиболее эффективным прогностическим критерием развития хронической плацентарной недостаточности является уровень VEGF в крови: площадь под кривой (AUC) — 0,89, чувствительность 96,8, специфичность 82,3,  $p < 0,0001$  (таблица 3). Пороговым уровнем VEGF для беременных с ХЗВ во втором триместре гестации, превышение которого свидетельствует о повышении риска развития хронической плацентарной недостаточности, является 20,5 пг/мл.

**Заключение.** Определение уровня сывороточного сосудисто-эндотелиального фактора роста у беременных с ХЗВ во втором триместре гестации является достоверным способом своевременного выявления высокого риска развития хронической плацентарной недостаточности (ХФПН) в сравнении с возрастом, ИМТ, уровнем СРБ и концентрацией эндотелина-1. Пороговым уровнем VEGF, превышение которого свидетельствует о повышении риска развития ХФПН, является 20,5 пг/мл (AUC = 0,89, чувствительность 96,8 %, специфичность 82,3 %,  $p < 0,0001$ ). При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную ХФПН методом множественной логистической регрессии получены следующие результаты: фактор роста эндотелия сосудов является наиболее значимым показателем повышенного риска развития ХФПН ( $OR = 2,44$ ;  $p = 0,001$ ).

Таким образом, определение уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста во втором триместре беременности является достоверным способом своевременного выявления высокого риска развития хронической плацентарной недостаточности.

### Литература

1. Шевченко, Ю. Л. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клиническое проявление и лечение) / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович. — М.: Лица, 2015. — 166 с.
2. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI) [Electronic resource] / M. Budzy [et al.] // PLoS ONE. — 2018. — Vol. 13(1). — Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191902.pdf>. — Date of access: 20.11.2017.
3. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress / N. Garcna-Honduvilla [et al.] // Human Pathology. — 2018. — Vol. 77. — P. 45–53.
4. A systematic review and meta-analysis of the risk for development of varicose veins in women with a history of pregnancy / L. Ismail [et al.] // J. Vasc Surg Venous Lymphat Disord. — 2016. — Vol. 4. — P. 518–524.
5. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe [et al.] // International Angiology. — 2012. — Vol. 31(2). — P. 105–115.
6. Serra, R. A. A genetic study of chronic venous insufficiency / R. A. Serra, G. Buffone, A. Franciscis // Ann Vasq Surg. — 2012. — Vol. 26(5). — P. 636–642.

## Angiogenic factors for the prediction of pregnancy complications in women with varicose veins

*Tsikhanovich Y., Mazheika L.*

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

The objective of the study was to evaluate angiogenic factors for the prediction of pregnancy complications in women with varicose veins. We collected serial serum specimens from 120 women with varicose veins between 12 and 28 weeks' gestation. Endothelin-1 and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The VEGF level was highly predictive of placental insufficiency in logistic regression model ( $OR = 2,44$ ;  $p < 0,001$ ). Prognostic efficacy of placental insufficiency risk factors was evaluated according to the ROC-curve analysis; cut-off levels established: VEGF — 20,5 pg/mL (AUC 0,89, Se 97, Sp 82, significance level  $p < 0,001$ ). In women with varicose veins, serum VEGF may be predictive of such pregnancy complications as placental insufficiency.

**Keywords:** placental insufficiency, VEGF, varicose disease.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 616-007.21+616-053.232]-036.86-053.71

## Анализ показателей первичной детской инвалидности вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью

*Голикова В. В.<sup>1</sup>, Дорошенко И. Т.<sup>2</sup>, Луццинская С. И.<sup>2</sup>*

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

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»,  
район д. Юхновка, Республика Беларусь

**Реферат.** Первичная детская инвалидность (ПДИ) — важный показатель здоровья населения, отражающий медико-социальную и экономическую значимость определенной патологии для страны. Начало замедления скорости роста отмечается в период до 18-летия при всех синдромах и заболеваниях, приводящих к низкорослости во взрослом возрасте, при этом инвалидизирующие последствия не всегда наступают в детском возрасте. С целью изучения показателей ПДИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью, и выделения ее важных эпидемиологических особенностей был проведен анализ ПДИ указанного контингента за период 2002–2019 гг. в Республике Беларусь. Анализ результатов исследования позволил установить среднегодовой уровень ПДИ, который составляет 0,209 (0,182; 0,236) на 10 тыс. детского населения (дет. нас.); тенденции к повышению выхода детей на инвалидность вследствие исследуемой патологии (средний темп прироста +0,9 %); тяжесть ПДИ, которая составляет 11,3 % (95% ДИ 9,2–13,9), самый высокий ( $p < 0,001$ ) показатель которой отмечался среди детей с синдромами врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью (34,2 %, 95% ДИ 21,6–49,5) и со скелетными дисплазиями

(25,9 %, 95% ДИ 18,7–34,7); обнаружить взаимосвязь с некоторыми нозологическими формами низкорослости ( $p < 0,001$ ) и возрастным периодом ( $\varphi = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** первичная детская инвалидность, инвалидность, низкорослость, дети.

**Введение.** Первичная детская инвалидность — один из важных медико-социальных показателей здравоохранения, отражающий тяжесть имеющейся патологии, состояние здоровья детского населения, а также качество оказания медицинской помощи детям. Данный показатель позволяет объективно оценить медико-социальную и экономическую значимость определенной патологии для детского населения и страны в целом [1, 2].

В настоящее время в Республике Беларусь лицам в возрасте 18 лет и старше при низком (ниже 150 см), патологически обусловленном (патология нейроэндокринной системы и/или опорно-двигательного аппарата) росте, являющемся анатомическим дефектом, устанавливается III группы инвалидности [3]. Социально значимые параметры роста для детского возраста на данный момент отсутствуют.

Условиями для признания лица в возрасте до 18 лет инвалидом вследствие заболеваний или синдромов, проявляющихся низкорослостью и установления категории «ребенок-инвалид» с определением степени утраты здоровья (СУЗ) являются одновременное наличие нарушения здоровья со стойким расстройством функций органов и систем организма (внутренняя секреция, обмен веществ и энергии и др.), приводящих к ограничению жизнедеятельности, а также необходимость в мерах социальной защиты, включая реабилитацию. Ранжирование и определение одной из СУЗ осуществляется в зависимости от степени выраженности имеющегося ограничения жизнедеятельности ребенка. При наличии легкого ограничения жизнедеятельности устанавливается СУЗ I, умеренного — СУЗ II, выраженного — СУЗ III, резко выраженного — СУЗ IV [1, 3].

Ограничение жизнедеятельности у ребенка — это последствия его заболевания на организменном уровне, которые вызывают нарушение биосоциальных интегративных функций организма или категорий жизнедеятельности (способность к самостоятельному передвижению, самообслуживанию, общению, обучению, ориентации, контролю своего поведения и к ведущей возрастной деятельности) и затрудняют его функционирование в окружающей среде [3, 4]. Следует отметить, что некоторые исследователи указывают на имеющиеся затруднения в передвижении и ориентировании у всех детей с низким ростом вне зависимости от этиологической причины задержки роста [5, 6]. Возраст начала замедления скорости роста наступает в период до 18 лет при всех синдромах и заболеваниях, приводящих к низкорослости во взрослом возрасте [7], при этом инвалидизирующие последствия не всегда наступают в детском возрасте.

**Цель работы** — изучение показателей ПДИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью и выделение ее важных эпидемиологических особенностей.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились показатели ПДИ среди детского населения (от 0 до 18 лет) Республики Беларусь за период 2002–2019 гг.

Единицей наблюдения являлся ребенок, впервые признанный инвалидом (ВПИ) медико-реабилитационной экспертной комиссией, с заболеваниями или синдромами, проявляющимися преимущественно низкорослостью: дефицит гормона роста, низкорослость, не классифицированная в других рубриках, скелетные дисплазии, синдромы врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью и синдром Шерешевского – Тернера.

Использовались данные информационной системы «Инвалидность» за период 2002–2013 гг., а также данные Республиканской информационно-аналитической системы по медицинской экспертизе и реабилитации инвалидов Республики Беларусь за период 2014–2019 гг., функционирующих на базе ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

При расчете интенсивных показателей использовались материалы официальной статистической отчетности Национального статистического комитета Республики Беларусь о численности и половозрастной структуре населения.

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 количественных показателей вычислялись медиана (Me), нижний ( $Q_1$ ) и верхний ( $Q_3$ ) квартили; для описания динамических рядов — темп прироста (цепной), средний темп прироста, коэффициент наглядности (базисный),

динамика коэффициента наглядности; для показателей, характеризующих качественные признаки, — абсолютное число (абс.), относительная величина ( $P$ , %), доверительный интервал (95% ДИ).

Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости  $p < 0,05$ . Достоверность различий количественных показателей определялась по критерию Манна — Уитни ( $U$ ), качественных — по критерию  $\chi^2$ . Анализ взаимосвязи (силы связи) между дихотомическими показателями проводился с использованием коэффициента ассоциации Фи ( $\phi$ ), оценка силы связи — согласно рекомендациям Rea&Parker.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования был проведен анализ ПДИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью в Республике Беларусь за период 2002–2019 гг. Всего за исследуемый период впервые признавались детьми-инвалидами вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью 690 чел. Среднегодовой уровень ПДИ за исследуемый период в среднем составил 0,209 (0,182; 0,236) на 10 тыс. дет. нас. В год первично признавались инвалидами в среднем 39 (34; 44) чел.

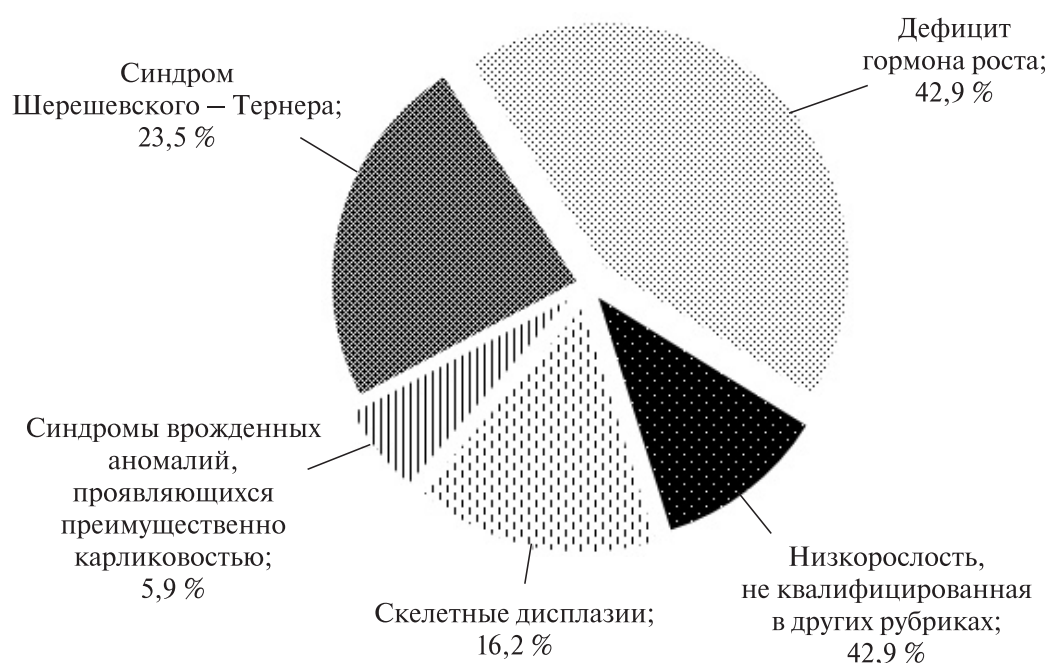
Уровень ПДИ и число лиц ВПИ вследствие заболеваний и синдромов, проявляющихся низкорослостью, колебались от максимальных значений в 2018 г. — 59 чел. и 0,316 на 10 тыс. дет. нас. (95 % ДИ 0,262–0,264) до минимальных значений в 2013 г. — 21 чел. и 0,112 на 10 тыс. дет. нас. (95 % ДИ 0,112–0,113) (таблица 1). Динамика коэффициента наглядности показала увеличение выхода детского населения на инвалидность в среднем на +4,9 % (–17,7; +7,3), при этом средний темп прироста отмечался на +0,9 %.

Таблица 1 — Показатели ПДИ детского населения вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью, за период 2002–2019 гг. в Республике Беларусь

Год	Количество ВПИ, чел.	ПДИ			
		Уровень ПДИ, на 10 тыс. дет. нас.	95% ДИ	Темп прироста (убыли), %	Коэффициент наглядности, %
2002	41	0,219	0,219–0,220	—	100,0
2003	38	0,203	0,203–0,203	–7,3	92,7
2004	45	0,241	0,240–0,242	18,4	109,8
2005	44	0,235	0,235–0,236	–2,2	107,3
2006	44	0,235	0,235–0,236	0,0	107,3
2007	37	0,198	0,197–0,199	–15,9	90,2
2008	40	0,214	0,213–0,215	8,1	97,6
2009	33	0,177	0,176–0,177	–17,5	80,5
2010	28	0,150	0,149–0,150	–15,2	84,8
2011	34	0,182	0,181–0,183	21,4	82,9
2012	34	0,182	0,181–0,183	0,0	82,9
2013	21	0,112	0,112–0,113	–38,2	51,2
2014	34	0,182	0,181–0,183	61,9	82,9
2015	41	0,219	0,219–0,220	20,6	100,0
2016	40	0,214	0,213–0,215	–2,4	97,6
2017	29	0,155	0,155–0,156	–27,5	70,7
2018	59	0,316	0,315–0,317	103,4	143,9
2019	48	0,257	0,256–0,258	–18,6	117,1

Наибольший удельный вес за исследуемый период имели дети ВПИ вследствие дефицита гормона роста, составляя 42,9 % (95 % ДИ 39,3–46,6) от всех наблюдений (рисунок 1).

Сравнительный анализ уровня ПДИ при различных нозологических формах низкорослости выявил, что самые высокие уровни ПДИ и наибольший среднегодовой прирост детей-инвалидов в сравнении с другими патологиями отмечались при дефиците гормона роста ( $p < 0,001$ ) и синдроме Тернера ( $p < 0,01$ ): 15,5 (13,0;20,0) чел. и 0,083 (0,070;0,107) на 10 тыс. дет. нас. и 10,0 (7,0;12,0) чел. и 0,054 (0,038;0,064) на 10 тыс. дет. нас., соответственно (таблица 2).



**Рисунок 1 — Нозологическая структура ПДИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью за периоды 2002–2019 гг. в Республике Беларусь (n = 690)**

Таблица 2 — Среднегодовое количество человек ВПИ и уровень ПДИ вследствие различных синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью, за период 2002–2019 гг. в Республике Беларусь

№ п/п	Нозология	Среднегодовое количество детей, ВПИ, чел.	Уровень ПДИ, на 10 тыс. дет. нас.
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
1	Дефицит гормона роста	15,5 (13; 20)	0,083 (0,070; 0,107)
2	Низкорослость, не классифицированная в других рубриках	5,0 (3; 6)	0,028 (0,016; 0,032)
3	Скелетные дисплазии	6,0 (5; 8)	0,032 (0,027; 0,043)
4	Синдромы врожденных аномалий, проявляющихся карликовостью	3,0 (1; 3)	0,016 (0,005; 0,016)
5	Синдром Шерешевского – Тернера	10,0 (7; 12)	0,054 (0,038; 0,064)

*Примечание.* Достоверность различий уровня ПДИ:  $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}, p_{1-5}, p_{2-5}, p_{3-4}, p_{4-5} < 0,001$ ;  $p_{2-3} = 0,036$ ;  $p_{2-4} = 0,003$ ;  $p_{3-5} = 0,005$ .

Изучение динамики коэффициента наглядности и средних темпов прироста (убыли) ПДИ в зависимости от нозологии продемонстрировало увеличение выхода на инвалидность вследствие дефицита гормона роста на +3,3 % (–13,3; +33,3) со средним темпом прироста +3,5 % и вследствие синдромов врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью, на +50,0 % (–25,0; +75,0) и средним темпом прироста +2,6 %. Следует отметить, что убыль за исследуемый период отмечалась среди детей-инвалидов с низкорослостью, не классифицированной в других рубриках, — на –17,7 % (–50,0; 0,0) со средним темпом убыли –6,3 %, со скелетными дисплазиями — на –25,6 % (–37,2; 0,0) со средним темпом убыли –1,7 % и с синдромом Шерешевского – Тернера — на –15,6 % (–40,4; –7,8) со средним темпом убыли –1,1 %.

Анализ контингента детей-инвалидов с учетом пола показал, что в исследуемой совокупности мальчики и девочки занимали приблизительно равные доли — 50,6 % (95 % ДИ 46,9–54,3) и



49,4 % (95 % ДИ 45,7–53,1). Среднегодовой уровень ПДИ среди мальчиков (0,198 (0,156; 0,229) на 10 тыс. соответствующего нас.) также не отличался ( $p \geq 0,05$ ) от уровня ПДИ у девочек (0,209 (0,165; 0,264) на 10 тыс. соответствующего населения) (таблица 3).

Среднегодовой прирост уровня ПДИ и динамика коэффициента наглядности в зависимости от пола демонстрировали прирост за счет мужского населения (динамика коэффициента наглядности за исследуемый период составила +5,6 % (–16,7; +22,2), средний темп прироста +1,7 %).

Таблица 3 — Среднегодовое количество детей ВПИ и уровень детской ПДИ вследствие различных синдромов и заболеваний, проявляющихся о низкорослостью с учетом пола, за период 2002–2019 гг. в Республике Беларусь

№ п/п	Пол	Среднегодовое количество детей, ВПИ, чел.	Уровень ПДИ, на 10 тыс. дет. нас.	Средний темп прироста, %	Коэффициент наглядности, %
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
1	Мальчики	19 (15; 22)	0,198 (0,156; 0,229)	+1,7	105,6 (83,3; 122,2)
2	Девочки	19 (15; 24)	0,209 (0,165; 0,264)	+0,3	87,9 (65,2; 104,3)

Анализ показателей ПДИ в зависимости от места жительства ребенка установил, что значительную часть составляли дети, проживающие в городской местности (78,0 %, 95 % ДИ 74,7–80,9). Уровень ПДИ у жителей города (0,202 (0,175; 0,229) на 10 тыс. соответствующего населения) значимо не отличался ( $p \geq 0,05$ ) от уровня ПДИ у жителей села (0,208 (0,182; 0,259) на 10 тыс. соответствующего населения), что отражено в таблице 4. Было выявлено уменьшение выхода на инвалидность детей в сельской местности: динамика коэффициента наглядности ПДИ составляла –29,2 % (–41,7; –8,3) со средним темпом прироста, средний темп убыли достиг уровня –0,5 %. Эти же показатели у жителей городской местности демонстрировали увеличение выхода на инвалидность данной категории детей (динамика коэффициента наглядности — +3,4 % (–10,3; +17,2), средний темп прироста составил +1,4 %).

Таблица 4 — Среднегодовое количество детей ВПИ и уровень детской ПДИ вследствие различных синдромов и заболеваний, проявляющихся о низкорослостью, с учетом места жительства за период 2002–2019 гг. в Республике Беларусь

№ п/п	Место жительства	Среднегодовое количество детей, ВПИ, чел.	Уровень ПДИ, на 10 тыс. дет. нас.	Средний темп прироста (убыли), %	Коэффициент наглядности, %
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
1	Городская местность	30 (26; 34)	0,202 (0,175; 0,229)	+1,4	103,4 (89,7; 117,2)
2	Сельская местность	8 (7; 10)	0,208 (0,182; 0,259)	–0,5	70,8 (58,3; 91,7)

Анализ возрастной структуры показал, что среди лиц ВПИ вследствие изучаемой патологии преобладали лица среднего школьного возраста (10–13 лет), составляя 27,0 % (95 % ДИ 23,8–30,4) (таблица 5). Кроме того, на лиц школьного возраста (6–17 лет) приходилось 67,0 % (95 % ДИ 63,2–70,7) из всех случаев выхода на инвалидность детского населения. Данная тенденция отмечалась среди детей с дефицитом гормона роста ( $p < 0,001$ ), низкорослостью, не классифицированной в других рубриках ( $p < 0,001$ ), и синдромом Тернера ( $p < 0,001$ ). При скелетных дисплазиях преобладали ( $p = 0,016$ ) лица в возрасте до 6 лет.

Таблица 5 — Возрастная структура детей ВПИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся о низкорослостью, за 2002–2019 гг. в Республике Беларусь ( $n = 690$ )

Период	Количество		
	абс.	$p$ , %	95 % ДИ
Грудной (до 1 года)	38	5,5	4,0–7,5
Преддошкольный (1–2 года)	51	7,4	5,7–9,6
Дошкольный (3–5 лет)	107	15,5	13,0–18,4



Окончание табл. 5

Период	Количество		
	абс.	<i>p</i> , %	95 % ДИ
Младший школьный (6–9 лет)	165	23,9	20,9–27,2
Средний школьный (10–13 лет)	186	27,0	23,8–30,4
Старший школьный (14–17 лет)	143	20,7	17,9–23,9

Самый высокий уровень ПДИ был зарегистрирован в группе детей среднего школьного возраста — 0,236 (0,198; 0,322) на 10 тыс. соответствующего населения в сравнении с дошкольным ( $p < 0,001$ ), дошкольным ( $p < 0,001$ ) и младшим школьным возрастными ( $p = 0,014$ ), что представлено в таблице 6. Рост уровня ПДИ наблюдался во всех возрастных группах, за исключением старшего школьного возраста. У детей в возрастном периоде от 14 до 18 лет за исследуемый период средний коэффициент наглядности составил всего лишь 67,5 % (41,6; 91,7) от исходного (2002 г.), а средний темп убыли был –6,3 %.

Таблица 6 — Среднегодовое количество детей ВПИ и уровень ПДИ вследствие различных синдромов и заболеваний, проявляющихся о низкорослостью, с учетом возраста за период 2002–2019 гг. в Республике Беларусь

№ п/п	Возраст, лет	Среднегодовое количество детей, ВПИ, чел.	Уровень ПДИ, на 10 тыс. дет. нас.	Средний темп прироста (убыли), %	Коэффициент наглядности, %
		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
1	До 1	2 (1; 3)	0,219 (0,109; 0,328)	+4,2	233,5 (200,0; 300,0)
2	1–2	3 (1; 4)	0,142 (0,047; 0,189)	+8,5	275,0 (100,0; 400,0)
3	3–5	5 (4; 8)	0,139 (0,111; 0,223)	+2,8	123,0 (80,0; 160,0)
4	6–9	8,5 (7; 11)	0,188 (0,155; 0,243)	+0,5	77,0 (58,3; 91,7)
5	10–13	9,5 (8; 13)	0,236 (0,198; 0,322)	+3,2	103,9 (80,0; 130,0)
6	14–17	7,5 (5; 11)	0,213 (0,142; 0,312)	–6,3	67,5 (41,6; 91,7)

Примечание. Достоверность различий уровня ПДИ:  $p_{1-2} = 0,023$ ;  $p_{2-4} = 0,014$ ;  $p_{2-5}, p_{3-5} < 0,001$ ;  $p_{2-6} = 0,017$ ;  $p_{3-6} = 0,039$ ;  $p_{4-5} = 0,014$ .

Анализ ПДИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью в зависимости СУЗ, показал, что в подавляющем большинстве случаев устанавливалась вторая СУЗ — 54,9 % (95 % ДИ 51,2–58,6), что представлено на рисунке 2.

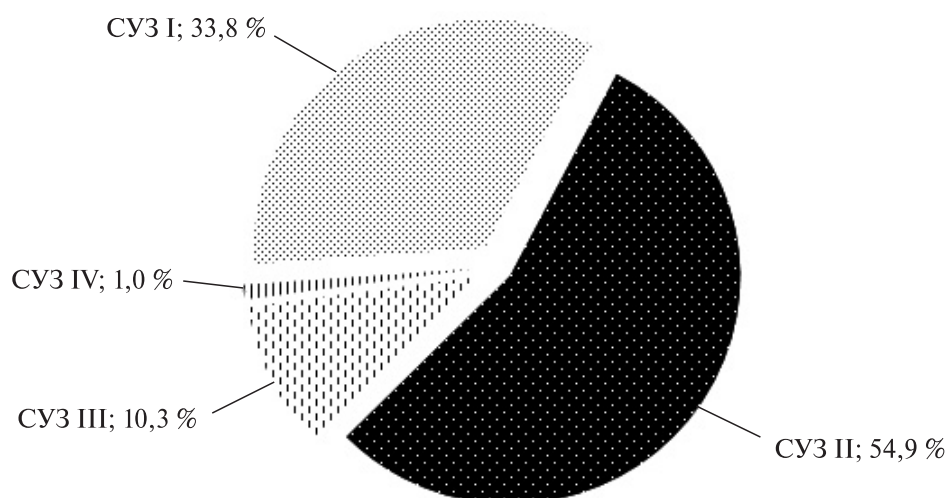


Рисунок 2 — Структура СУЗ детей, ВПИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью, за 2002–2019 гг. в Республике Беларусь ( $n = 690$ )

Тяжесть инвалидности (удельный вес детей-инвалидов третьей и четвертой СУЗ) за исследуемый период составила 11,3 % (95 % ДИ 9,2–13,9), наибольший показатель был отмечен у детей-инвалидов вследствие синдромов врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью (34,2 %, 95 % ДИ 21,6–49,5) и скелетных дисплазий (25,9 %, 95 % ДИ 18,7–34,7), значения при которых значительно превышали показатели при других нозологических формах низкорослости ( $p < 0,001$ ).

Изучение влияния нозологической формы заболевания на тяжесть инвалидности позволило установить среднюю силу связи со скелетными дисплазиями ( $\varphi = 0,20$ ,  $p < 0,001$ ) и синдромами врожденных аномалий, проявляющихся карликовостью ( $\varphi = 0,22$ ,  $p < 0,001$ ). Также была обнаружена средней силы взаимосвязь ( $\varphi = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ) между тяжестью инвалидности и грудным возрастом ребенка. Пол и место жительства влияний на тяжесть ПДИ не оказывали.

**Заключение.** В ходе исследования показателей ПДИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью Республики Беларусь за период 2002–2019 гг. было выявлено, что:

- среднегодовой уровень ПДИ составляет 0,209 (0,182; 0,236) на 10 тыс. дет. нас., при этом самые высокие ( $p < 0,001$ ) уровни ПДИ отмечаются при дефиците гормона роста (0,083 (0,070; 0,107) на 10 тыс. дет. нас.) и синдроме Тернера (0,054 (0,038; 0,064) и на 10 тыс. дет. нас.), а также в группе детей среднего школьного возраста — 0,236 (0,198; 0,322) на 10 тыс. дет. нас. в сравнении с дошкольным ( $p < 0,001$ ), дошкольным ( $p < 0,001$ ) и младшим школьным возрастом ( $p = 0,014$ );

- отмечаются тенденции к повышению выхода на инвалидность вследствие исследуемой патологии: динамика коэффициента наглядности за указанный период составляет +4,9 % (–17,7; +7,3), а средний темп прироста — +0,9 % в год, который осуществляется за счет прироста ПДИ вследствие дефицита гормона роста (+3,5 %) и синдромов врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью (+2,6 %), лиц мужского пола (+1,7 %), городских жителей (+1,4 %), детей дошкольного (+8,5 %), грудного (+4,2 %), среднего школьного (+3,2 %) и дошкольного (+2,8 %) возрастного периода;

- в структуре ПДИ преобладают лица ВПИ вследствие дефицита гормона роста (42,9 %; 95 % ДИ 39,3–46,6), проживающие в городской местности (78,0 %, 95 % ДИ 74,7–80,9), среднего школьного возраста (27,0 %; 95 % ДИ 23,8–30,4) и со второй СУЗ (54,9 %; 95 % ДИ 51,2–58,6);

- наибольший удельный вес занимают дети ВПИ в школьном возрасте среди детей с дефицитом гормона роста ( $p < 0,001$ ), низкорослостью, не классифицированной в других рубриках ( $p < 0,001$ ), и синдромом Тернера ( $p < 0,001$ ), наименьший — со скелетными дисплазиями ( $p = 0,016$ );

- тяжесть ПДИ вследствие синдромов и заболеваний, проявляющихся низкорослостью, составляет 11,3 % (95 % ДИ 9,2–13,9), а самый высокий ( $p < 0,001$ ) показатель отмечается среди детей с синдромами врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью (34,2 %; 95 % ДИ 21,6–49,5) и со скелетными дисплазиями (25,9 %; 95 % ДИ 18,7–34,7);

- имеется средней силы взаимосвязь тяжести ПДИ с нозологической формой низкорослости — скелетными дисплазиями ( $\varphi = 0,20$ ,  $p < 0,001$ ) и синдромами врожденных аномалий, проявляющихся карликовостью ( $\varphi = 0,22$ ,  $p < 0,001$ ), а также с возрастным периодом — грудным возрастом ( $\varphi = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, была изучена динамика показателей ПДИ вследствие различных заболеваний и синдромов, проявляющихся низкорослостью, а также выявлены основные нозологические особенности, влияющие на показатели ПДИ у исследованного контингента.

## Литература

1. Смычек, В. Б. Основы МКФ / В. Б. Смычек. — Минск: БГАТУ, 2015. — 432 с.
2. Состояние здоровья детей современной России / А. А. Баранов [и др.] — М.: ПедиатрЪ, 2018. — 120 с.
3. Об утверждении Инструкции 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 [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 25 октября 2007 г., № 97 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2020.
4. 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.

5. Law, C. M. The disability of short stature / C. M. Law // Archives of disease in childhood. — 1987. — Vol. 62, № 8. — P. 855–859.
6. Quality of life in children with short stature: an analysis using PedsQL / XU Xuan [et al.] // Chinese Journal Of Contemporary Pediatrics. — 2013. — Vol. 15, № 10. — С. 870–874.
7. Справочник детского эндокринолога / И. И. Дедов [и др.]. — М.: Литтерра, 2020. — 496 с.

## Analysis of primary children disability indicators due to syndromes and diseases associated with short stature

*Golikova V. V.<sup>1</sup>, Doroshenko I. T.<sup>2</sup>, Lushchinskaya S. I.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>State Institution «National science and practice center of medical assessment and rehabilitation», district of the village of Yukhnovka, Republic of Belarus

Primary Childhood Disability (PDI) is an important indicator of public health. The article presents the data of the analysis of the results of the indicators of PDI due to syndromes and diseases associated with short stature for the period 2002–2019 in the Republic of Belarus. The average annual rate of PDI was 0,209 (0,182; 0,236) per 10,000 child population. The severity of PDI, which was 11.3 % (95 % CI 9,2–13,9), was found to be associated with some nosological forms of the disease ( $p < 0,001$ ) and the age period ( $\varphi = 0,27$ ,  $p < 0,001$ ).

**Keywords:** primary children disability, disability, short stature, children.

*Поступила 19.10.2020*

УДК 616.12-008.331.1-039.3:616.1/.6

## Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с асимптомной артериальной гипертензией

*Найда Е. Н.<sup>1,3</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,2</sup>*

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

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр "Кардиология"», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых актуальных научно-практических и социально-значимых проблем вследствие высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания как болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущими причинами смертности и на их долю от общего числа умерших от всех причин приходится более 55 % смертей. Асимптомная АГ приводит к медленному поражению головного мозга с проявлением энцефалопатии, а при прогрессировании заболевания ведет к развитию сосудистой деменции. Наиболее полное и точное представление о наличии и выраженности изменений головного мозга при АГ можно получить с помощью нейровизуализации — магнитно резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

**Ключевые слова:** асимптомная гипертензия, гиперинтенсивность белого вещества, лакунарные инфаркты, скорость клубочковой фильтрации.

**Введение.** Прогноз артериальной гипертензии (АГ) определяется не только величиной артериального давления (АД), но и бессимптомным поражением органов-мишеней. Таким образом, АГ остается ведущим фактором риска в развитии сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек).

Существует достоверная взаимосвязь индивидуального прогноза развития заболевания и поражения органов-мишеней, сопутствующих факторов риска, наличия сердечно-сосудистых заболеваний. При неконтролируемой АГ у пациентов трудоспособного возраста без ассоциированных клинических состояний зарегистрировано поражение хотя бы одного органа-мишени в 71,9 % случаев, при этом в 26,3 % случаев зарегистрировано однокомпонентное поражение, в 24,6 % случаев — двухкомпонентное поражение, в 21,0 % случаев — трехкомпонентное поражение органов-мишеней [1].

К субклиническим поражениям органов-мишеней относят гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), повышение скорости пульсовой волны, бляшки в сонных артериях и микроальбуминурия (МАУ) [2]. Любое из них является предиктором неблагоприятного исхода.

Во многих исследованиях показано, что неконтролируемая АГ сопровождается нарушением когнитивных функций у пациентов без инсульта в анамнезе и является фактором риска развития деменции, частота которой в мире составляет около 5 % среди лиц старше 65 лет. Подсчитано, что к 2050 г. в развитых странах распространенность ее составит около 37 млн пациентов. Между уровнем АД у пациентов среднего возраста и состоянием мышления в пожилом возрасте существует прямая связь: чем ниже АД, тем лучше когнитивная функция [1]. У пациентов среднего возраста с АГ без имеющихся сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных заболеваний в анамнезе поражение головного мозга выявляется в 44 % случаев.

При АГ прогрессирует поражение церебральных сосудов малого диаметра. Таким образом, патология мелких внутримозговых сосудов, включая сосуды микроциркуляторного русла (МЦР), сопровождающаяся нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, приводит к развитию как очаговых повреждений головного мозга — кровоизлияний и лакунарных инфарктов (ЛИ), так и диффузных изменений белого вещества полушарий [3].

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 FLAIR магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4]. 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 Республике Беларусь — «дисциркуляторная энцефалопатия») в интервенционных исследованиях [5].

Согласно предоставленным данным J. Filomena и соавт., нейровизуализационные феномены БМС отмечаются у 18,3 % из 487 обследованных асимптомных лиц с АГ [6].

Значительная часть случаев ГИБВ и лакунарных инфарктов у пациентов АГ локализуется в функционально «немых» зонах головного мозга и может быть случайной находкой при нейровизуализационном исследовании. У пациентов, много лет страдающих АГ, могут развиваться множественные лакунарные инфаркты (ЛИ) — десятки и даже сотни, что в свою очередь может привести к лакунарному состоянию мозга. Формирование лакунарного состояния мозга — прямой путь к развитию слабоумия (деменции), паркинсонизма, псевдобульбарного синдрома (нарушения глотания, дыхания, речевой моторики), обширных кровоизлияний.

По данным результатов МРТ, пациентов с АГ без сердечно-сосудистых заболеваний цереброваскулярные изменения встречаются чаще, чем субклиническое поражение сердца и почек (44, 21 и 26 % соответственно), при этом признаки поражения других органов-мишеней могут отсутствовать.

Поражение почек при АГ рассматривается как один из вариантов поражения органов мишеней — сердце, сосуды и мозг. В течение длительного периода почечная дисфункция может протекать латентно. Данное состояние может длиться десятилетиями, постепенно прогрессируя, проявляется клиническими маркерами хронической болезни почек (ХБП) и декомпенсацией функции почек, а в 10–20 % всех новых случаев приводит к необходимости применения диализа.

Исследований, посвященных сравнительному анализу особенностей БПОМ при асимптомной гипертензии, недостаточно. Остается открытым вопрос о времени наступления когнитивных нарушений как при контролируемой, так и при асимптомной АГ.

**Цель работы** — изучение субклинических изменений головного мозга и почек при впервые выявленной асимптомной артериальной гипертензии.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 27 пациентов с диагнозом «артериальная гипертензия», впервые выявленная, асимптомная в возрасте от 30 до 59 лет. Подбор пациентов осуществлялся 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. [2, 7].

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, которыми являлись очаги гиперинтенсивности белого вещества головного мозга или «немых» лакунарных инфарктов.

Выполнялось биохимическое исследование крови с определением мочевины, креатинина, последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ для выявления легкой дисфункции почек, к которой относят незначительное снижение СКФ, соответствующей 2С стадии ХБП (60–90 мл/мин/1,73).

Группы исследования формировались на основании определения изменений головного мозга и анализа функционального состояния почек. Основную группу составили пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и нормальной функцией почек ( $n = 19$ ). Пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и легкой дисфункцией почек вошли в группу сравнения ( $n = 8$ ).

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.** Возраст включенных в исследование пациентов был от 30 до 59 лет. Проведен межгрупповой анализ традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, включающий в себя определение распространенности курения, семейного анамнеза ранней ИБС, измерение индекса массы тела (ИМТ). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика исследуемых групп

Показатель*	Пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и нормальной функцией почек ( $n = 19$ )	Пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и легкой дисфункцией почек ( $n = 8$ )
Возраст, лет, Ме (25–75 %)	40,1 (30–55)	42,6 (33–59)
Мужской пол, % ( $n$ )	73,7 (14)	62,5 (5)
Курение, % ( $n$ )	21,1 (4)	25 (2)
Семейный анамнез ранней ИБС, % ( $n$ )	42,1 (8)	37,5 (3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3 (26 — 32)	29,6 (27 — 33)

\* Достоверных различий не установлено.

Из представленных выше данных видно, что исследуемые группы статистически значимо не различались по наличию традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, а также возрастному и половому составу.

В результате проведенного исследования было выявлено, что поражение головного мозга при асимптомной АГ развивается раньше, чем нарушается функция почек: 67,9 % ( $n = 19$ ) против 32,1 % ( $n = 8$ ) соответственно. Результаты представлены в таблице 2.



Таблица 2 — Результаты лабораторных исследований в группах

Показатель*	Пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и нормальной функцией почек ( $n = 19$ )	Пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и легкой дисфункцией почек ( $n = 8$ )
Мочевина, ммоль/л	5,7(4,3–7,9)	6,0 (5,4–6,8)
Креатинин мкмоль/л	78,4 (72,4–114,7)	92,4 (76,5–120,3)
МАУ, мг/сут	72,6 (30–315)	48,5 (20–338)
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	67,9 (91–106)	32,1 (61–90)

\* Достоверных различий не установлено.

При сопоставлении изменений головного мозга по данным МРТ и субклинического поражения почек было выявлено, что развитие дисфункции почек преимущественно наблюдается при развитии ЛИ мозга, чем при выявлении диффузных изменениях головного мозга: 62,5 % ( $n = 5$ ) против 37,5 % ( $n = 3$ ) соответственно. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты МРТ головного мозга

Показатель*	Пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и нормальной функцией почек ( $n = 19$ )	Пациенты с изменениями головного мозга по данным МРТ и легкой дисфункцией почек ( $n = 8$ )
Лакунарный инфаркт, % ( $n$ )	26,3 (5)	62,5 (5)
Гиперинтенсивность белого вещества, % ( $n$ )	73,6 (14)	37,5 (3)

\* Достоверных различий не установлено.

Основным фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний является АГ. Мозг является ранней мишенью для повреждения. Повышение АД остается основным модифицируемым фактором риска при ишемическом и геморрагическом инсульте, при заболеваниях мелких сосудов, предрасполагающих к развитию ЛИ, поражению белого вещества головного мозга.

При длительной асимптомной АГ с прогрессирующим поражением церебральных сосудов малого диаметра может развиваться острое либо хроническое поражение головного мозга с проявлением энцефалопатии, а при нарастании патологических очагов (лакунарных инфарктов) в белом веществе с развитием сосудистой деменции.

Термин деменция включает в себя различные симптомы, такие как прогрессирующая потеря памяти и поведенческие изменения, которые вместе мешают независимой работе, выполнению задач повседневной жизни. Деменция является одной из основных причин потери самостоятельности, основной причиной институционализации пожилых людей и шестой по значимости причиной смерти и инвалидности в странах с более высоким уровнем дохода. Поэтому своевременная диагностика и лечение асимптомной АГ является одной из приоритетных задач в профилактике цереброваскулярных заболеваний.

В проведенном исследовании у пациентов с асимптомной АГ и выявленными изменениями головного мозга по данным МРТ в режимах T2-ВИ и FLAER поражение почек наблюдалось в 32,1 % случаев. В остальных случаях (67,9 %) функция почек не была нарушена, что еще раз подчеркивает большую уязвимость головного мозга при длительно текущей неконтролируемой АГ.

**Заключение.** В результате проведенного исследования установлено, у пациентов с впервые выявленной асимптомной артериальной гипертензией имеет место более раннее поражение головного мозга, чем развитие субклинического повреждения почек.

На сегодняшний день остается актуальным вопрос о связи между нарастающим поражением головного мозга, оцененного по выраженности нейровизуализационных маркеров с доказанной клинической значимостью, в первую очередь ГИБВ и лакунарных инфарктов, и уровнем АД, вариабельностью САД с наибольшей выраженностью при плохо контролируемой АГ.

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 церебральных осложнений.

### Литература

1. Ранняя диагностика артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / М. И. Шупина [и др.] // Лечащий врач. — 2015. — № 2. — С. 2–16.
2. Гипертонические кризы: как повлиять на проблему / Н. П. Митьковская [и др.] // Кардиология в Беларуси. — 2013. — № 3 — С. 115–128.
3. Гулевская, Т. С. Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии с нарушением мозгового кровообращения / Т. С. Гулевская, П. Л. Ануфреев // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — № 4. — С. 89.
4. 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.
5. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons / H. M. Abraham [et al.] // J. Cereb Blood Flow Metab. — 2016. — № 36(1). — P. 132–142. PMID: 26036933. doi: 10.1038/jcbfm.2015.121.
6. Short-Term Blood Pressure Variability Relates to the Presence of Subclinical Brain Small Vessel Disease in Primary Hypertension / J. Filomena [et al.] // Hypertension. — 2015. — Vol. 66, № 3. — P. 634–640; PMID 26101344. doi: 10.1161/HYPER-TENSIONAHA.115.05440
7. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart J. — 2018. — Vol. 39. — P. 3021–3104.

## Analysis of target organ damage in patients with asymptomatic arterial hypertension

*Naida E. N.<sup>1,3</sup>, N. P. Mitkovskaya E. N.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution «Republican Scientific and Practical Center "Cardiology"»,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>Health Care Institution «5<sup>TH</sup> Minsk City Hospital», Minsk, Republic of Belarus*

Arterial hypertension remains one of the most urgent scientific, practical and socially significant problems due to the high risk of developing cardiovascular complications. Cardiovascular and cerebrovascular diseases, such as diseases of the circulatory system, are the leading causes of death and account for more than 55 % of deaths from all causes. Asymptomatic hypertension leads to slow brain damage, with the manifestation of encephalopathy, and with the progression of the disease leads to the development of vascular dementia. The most complete and accurate idea of the presence and severity of brain changes in arterial hypertension can be obtained with the help of neuroimaging — magnetic resonance imaging of the brain.

**Keywords:** asymptomatic hypertension, white matter hyperintensity, lacunar infarcts, left ventricular hypertrophy, glomerular filtration rate.

*Поступила 06.11.2020*

УДК 616.24-002-089:616.9]:612.444-055.1

## Влияние дексаметазона на периоперационную динамику показателей тиреоидного статуса у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких

*Ермашкевич С. Н., Петухов В. И., Кунцевич М. В.*

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

**Реферат.** Установлено, что у мужчин с острыми инфекционными деструкциями легких в раннем послеоперационном периоде происходит статистически значимое снижение концентраций общего трийодтиронина и тиреотропного гормона в сыворотке крови, что сопровождается увеличением частоты случаев синдрома нетиреоидных заболеваний. У мужчин, оперированных по поводу острых инфекционных деструкций легких, периоперационное назначение дексаметазона не оказывает существенного влияния на изменения содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови и функционального состояния щитовидной железы.

**Ключевые слова:** острые инфекционные деструкции легких, трийодтиронин, тироксин, тиреотропный гормон, синдром нетиреоидных заболеваний, дексаметазон.

**Введение.** Острые инфекционные деструкции легких (ОИДЛ) продолжают оставаться актуальной проблемой современной торакальной хирургии, что обусловлено их широкой распространенностью, ростом тяжелых и осложненных форм заболевания, неудовлетворительными результатами диагностики и лечения, сохраняющейся высокой летальностью [1].

При тяжело протекающих соматических заболеваниях возникают изменения уровней тиреоидных гормонов в крови в отсутствие органического поражения щитовидной железы (ЩЖ), что в современной литературе обозначается термином — «синдром нетиреоидных заболеваний» (СНТЗ) [2]. Согласно существующим на сегодняшний день подходам к регламентации основных патогенетических вариантов СНТЗ, выделяют следующие его типы: I тип — характеризуется изолированным снижением уровня трийодтиронина ( $T_3$ ) («синдромом низкого  $T_3$ »); II тип — сопровождается снижением уровней  $T_3$  и тироксина ( $T_4$ ) («синдром низкого  $T_4$ »); III тип — вариант с высоким содержанием  $T_4$  и/или  $T_3$  («синдром высокого  $T_4$ »); IV тип — изолированное снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) («синдром низкого ТТГ»); V тип — изолированное повышение уровня ТТГ («синдром высокого ТТГ») [3].

В ранее проведенном нами исследовании было установлено, что у мужчин с ОИДЛ, независимо от формы заболевания и его осложнений, происходит снижение уровня общего  $T_3$  ( $oT_3$ ) в сыворотке крови, обусловленное уменьшением периферической конверсии тиреоидных гормонов, а при развитии сепсиса дополнительно снижается продукция общего  $T_4$  ( $oT_4$ ) ЩЖ. При этом уровень  $oT_4$  в сыворотке крови коррелирует с наличием сепсиса и летальностью у мужчин с ОИДЛ. Функция ЩЖ у мужчин с ОИДЛ остается нормальной у 25 % пациентов, в остальных случаях она представлена: первичным гипотиреозом — у 11 %, СНТЗ I типа — у 44 %, СНТЗ II типа — у 11 %, СНТЗ V типа — у 9 %. СНТЗ II типа был ассоциирован с наибольшей летальностью [4].

В настоящее время активно продолжают исследования, посвященные изучению изменений показателей тиреоидного статуса при различных операциях, а также влияния функционального состояния ЩЖ на результаты хирургического лечения пациентов с различной патологией [5, 6]. Информации о периоперационной динамике тиреоидных гормонов у пациентов с ОИДЛ отсутствует.

**Цель работы** — изучение особенностей периоперационной динамики показателей тиреоидного статуса и функционального состояния ЩЖ у мужчин с ОИДЛ, а также влияние введения дексаметазона на данные параметры.

**Материалы и методы.** Работа основана на результатах обследования и лечения 74 мужчин, оперированных по поводу ОИДЛ на базе торакального гнойного хирургического отделения учреждения

здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в период с ноября 2016 г. по октябрь 2019 г. Выборка включает в себя всех пациентов мужского пола с ОИДЛ, оперированных в отделении за указанный период. Из исследования были исключены мужчины с ОИДЛ, находившиеся в отделении в указанный период, лечение которых не включало хирургическое вмешательство. Результаты обследования и лечения женщин с ОИДЛ не рассматриваются в данном анализе ввиду небольшого числа таких наблюдений и для нивелирования влияния половых различий на результаты исследования.

Изучали жалобы пациентов, анамнез заболевания и жизни. Форму, вариант и осложнения ОИДЛ устанавливали на основании комплексного клинического, лабораторного, рентгенологического (обязательно включающего компьютерную томографию органов грудной клетки) и инструментального (видеофибробронхоскопия) методов исследования. Подтверждение диагноза в дальнейшем проводили с учетом цитологического (плевральный выпот, бронхиальный аспират) и патогистологического (операционный материал) исследований.

При поступлении в отделение методом простой рандомизации все пациенты были разделены на две группы сравнения: 1-я группа — 38 пациентов, у которых в программе лечения дексаметазон не использовали; 2-я группа — 36 пациентов, которым комплекс лечебных мероприятий дополняли периоперационным введением дексаметазона. Характеристика пациентов анализируемых групп по возрасту, длительности заболевания до госпитализации в отделение и формам ОИДЛ приведена в таблице 1, по осложнениям ОИДЛ — в таблице 2, сопутствующая патология отражена в таблице 3.

Таблица 1 — Характеристика возраста, длительности заболевания до госпитализации в отделение и форм ОИДЛ у пациентов в группах сравнения

Характеристика	1-я группа ( $N_1 = 38$ )	2-я группа ( $N_2 = 36$ )	Значимость различий между группами
Возраст (полных лет)	57,5 [45; 64] (29–84)	51,5 [41,5; 59] (30–72)	$U = 515,5$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,07$
Длительность заболевания до госпитализации в отделение (недели)	3 [2; 4] (1–8)	3 [2; 4] (1–5)	$U = 613,5$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,45$
Форма ОИДЛ (абс. (%)):			
острый абсцесс легкого	6 (16 %)	6 (17 %)	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,05$ ; $p = 0,83$
острый гангренозный абсцесс легкого	13 (34 %)	8 (22 %)	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,78$ ; $p = 0,38$
гангрена легкого	19 (59 %)	22 (61 %)	$\chi^2 = 0,92$ ; $p = 0,34$

Примечания. 1.  $N_1$  — число пациентов в первой группе.

2.  $N_2$  — число пациентов во второй группе.

Таблица 2 — Структура осложнений ОИДЛ у пациентов в группах сравнения

Вид осложнения	1-я группа ( $N_1 = 38$ ), абс. (%)	2-я группа ( $N_2 = 36$ ), абс. (%)	Значимость различий между группами
Эмпиема плевры (без фистулы)	18 (47 %)	15 (42 %)	$\chi^2 = 0,24$ ; $p = 0,62$
Пиопневмоторакс	4 (11 %)	4 (11 %)	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Синдром системного воспалительного ответа*	20 (53 %)	22 (61 %)	$\chi^2 = 0,54$ ; $p = 0,46$
Сепсис**	5 (13 %)	10 (28 %)	$\chi^2_{\text{Yates}} = 1,62$ ; $p = 0,20$
Септический шок	1 (3 %)	3 (8 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,35$
Гнойно-резорбтивное истощение и кахексия	3 (8 %)	8 (22 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,11$

Окончание табл. 2

Вид осложнения	1-я группа ( $N_1 = 38$ ), абс. (%)	2-я группа ( $N_2 = 36$ ), абс. (%)	Значимость различий между группами
Кровохарканье и легочное кровотечение	1 (3 %)	2 (6 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,61$
Всего пациентов с осложнениями ОИДЛ	32 (84 %)	35 (97 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,11$

\* В соответствии с критериями согласительной конференции американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины (R. C. Bone [et al.], 1992).

\*\* На основании определений и критериев третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) (M. Singer [et al.], 2016).

Таблица 3 — Сопутствующая патология у пациентов с ОИДЛ в группах сравнения

Вид патологии	1-я группа ( $N_1 = 38$ ), абс. (%)	2-я группа ( $N_2 = 36$ ), абс. (%)	Значимость различий между группами
ХОБЛ	25 (68 %)	25 (69 %)	$\chi^2 = 0,11$ ; $p = 0,74$
Бронхиальная астма	0	2 (6 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,23$
Рак гортани	1 (3 %)	0	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
ИБС	11 (29 %)	11 (31 %)	$\chi^2 = 0,02$ ; $p = 0,88$
Артериальная гипертензия	11 (29 %)	6 (17 %)	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,96$ ; $p = 0,33$
Сахарный диабет	3 (8 %)	3 (8 %)	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Алкогольная болезнь:	8 (21 %)	11 (31 %)	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,45$ ; $p = 0,50$
алкогольная болезнь печени	0	4 (11 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,05$
хронический алкогольный панкреатит	3 (8 %)	5 (14 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,47$
алкогольная кардиомиопатия	0	1 (3 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,49$
алкогольная энцефалопатия	0	2 (6 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,23$
алкогольная полинейропатия	0	3 (8 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,11$
Хронический пиелонефрит	1 (3 %)	1 (3 %)	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Хронический вирусный гепатит В и/или С	2 (5 %)	2 (6 %)	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
ВИЧ-инфекция	0	1 (3 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,49$
Алиментарное ожирение	2 (5 %)	1 (3 %)	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Желчнокаменная болезнь	1 (3 %)	0	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Гастродуоденальные язвы	1 (3 %)	1 (3 %)	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Выпадение прямой кишки	1 (3 %)	0	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Посттромбофлебитический синдром	0	1 (3 %)	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Болезнь Бехтерева	1 (3 %)	0	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Нарушение мозгового кровообращения	3 (8 %)	0	$p_{\text{Fisher}} = 0,24$
Всего пациентов с сопутствующей патологией	34 (89 %)	35 (97 %)	$p_{\text{Fisher}} = 0,36$

Примечания. 1.  $N_1$  — число пациентов в первой группе.

2.  $N_2$  — число пациентов во второй группе.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили комплексное лечение, включавшее антибиотикотерапию, инфузионно-трансфузионную и дезинтоксикационную терапию, этапные санации бронхиального дерева, нутритивную поддержку, коррекцию нарушенных функций органов и

сопутствующей патологии. Эти мероприятия носили характер предоперационной подготовки, направленной на компенсацию или оптимизацию параметров гомеостаза.

Показаниями к хирургическому лечению пациентов с острыми абсцессами легких были: блокированный абсцесс легкого; абсцесс легкого размерами более 6 см; абсцесс легкого, осложненный эмпиемой плевры или пиопневмотораксом; абсцесс легкого, осложненный синдромом системной воспалительной реакции или сепсисом, устойчивыми к консервативной терапии; абсцесс легкого с сочетанием вышеуказанных характеристик. Показания к хирургическому лечению пациентов с острым гангренозным абсцессом или гангреней легкого были обусловлены наличием этих форм ОИДЛ.

Операции выполняли под комбинированной многокомпонентной ингаляционной анестезией с отдельной интубацией бронхов. В качестве вводного наркоза использовали 1%-й пропафол на фоне тотальной миоплегии 2%-м дитилином. Поддерживающая анестезия обеспечивалась ингаляцией газовой смеси закиси азота с кислородом и севораном, а также введением 0,005%-го раствора фентанила. Миорелаксацию поддерживали введением атракурия безилата.

Выбор варианта и объема хирургического вмешательства был обусловлен характером и локализацией гнойно-некротического поражения легких, наличием плевральных осложнений, тяжестью состояния пациента и состоянием его функциональных резервов, анатомическими условиями в зоне операции. Характеристика выполненных вариантов хирургических вмешательств у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Характеристика вариантов операций у пациентов в группах сравнения

Вариант операции	1-я группа ( $N_1 = 38$ )	2-я группа ( $N_2 = 36$ )	Значимость различий между группами
Торакотомия, атипичная резекция легкого	3	3	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Торакотомия, сегментарная резекция легкого	2	0	$p_{\text{Fisher}} = 0,49$
Торакотомия, лобэктомия	24	17	$\chi^2 = 1,9$ ; $p = 0,17$
Торакотомия, билобэктомия	2	6	$p_{\text{Fisher}} = 0,15$
Торакотомия, пневмонэктомия	1	5	$p_{\text{Fisher}} = 0,10$
Торакотомия, некросеквестрэктомия, этапные санации с использованием методов программированных реторакотомий или торакостомии	5	6	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,01$ ; $p = 0,92$

В послеоперационном периоде продолжали проводить комплексные лечебные мероприятия, начатые до операции.

Таким образом, сформированные группы пациентов были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания на момент поступления в отделение, формам и осложнениям ОИДЛ, сопутствующей патологии, основным направлениям проводимых лечебных мероприятий.

Пациентам 2-й группы в периоперационном периоде назначали дексаметазон (Республиканское унитарное предприятие «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Проводили проверку и оценку эффективности и безопасности периоперационного введения дексаметазона для купирования клинических проявлений системной воспалительной реакции, профилактики септического шока и повышения общей резистентности организма к хирургической травме у пациентов с ОИДЛ, основанием чему являлись имеющиеся в литературе соответствующие рекомендации [7]. Проведение такого исследования обусловлено переходом от использования критериев по определению сепсиса и септического шока с Сепсис-2 на Сепсис-3. В течение 1–2 суток перед операцией, в день операции и в 1-е сутки после нее препарат вводили в дозе 8 мг внутривенно 1 раз утром. Затем дозу введения дексаметазона снижали до 4 мг с отменой введения препарата на 3-и сутки после вмешательства. Дозы введения дексаметазона были фиксированными и не зависели от массы тела пациента. Пациентам 1-й группы в периоперационном периоде дексаметазон не вводили.

У лиц, включенных в исследование, проводили забор образцов капиллярной и венозной крови в 8 часов утра натощак при поступлении (до операции) и на 1–3-и сутки после операции. У пациентов, для лечения которых использовались методы этапного хирургического лечения, учет результатов проводили относительно первого вмешательства.

Гематологическое исследование проводили на автоматическом анализаторе XS-500i (Sysmex Inc., Япония). В результатах общего анализа крови учитывали число лейкоцитов, нейтрофилов и лимфо-



цитов, вычисляли нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) — отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному содержанию лимфоцитов.

Определение концентраций  $\text{oT}_3$ ,  $\text{oT}_4$  и ТТГ в сыворотке крови проводили на базе отделения радионуклидной диагностики УЗ «ВОКБ» методом радиоиммунологического анализа на автоматическом гамма-счетчике Wallac Wizard 1470 (PerkinElmer Inc., Финляндия) с использованием наборов реагентов РИА-Т<sub>3</sub>-СТ, РИА-Т<sub>4</sub>-СТ и ИРМА-ТТГ-СТ (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь) в соответствии с инструкциями по применению производителя. Оценку функционального состояния ЩЖ проводили с учетом общепринятых критериев [3, 8], строго ориентируясь на границы нормальных значений, указанные производителем реагентов.

Полученный в ходе исследования цифровой материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде: абсолютных величин и процентов с расчетом для них 95%-го доверительного интервала (ДИ), медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м квартилями [LQ; UQ], минимальных и максимальных значений (min–max). Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Сравнительный анализ по количественным признакам между двумя независимыми группами проводили с применением *U*-критерия Mann – Whitney, между двумя связанными выборками — с использованием рангового теста Wilcoxon's. При сравнении качественных данных в двух независимых группах в зависимости от числа наблюдений признака использовали двусторонний точный критерий Fisher's, критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) по Pearson's или критерий  $\chi^2$  по Pearson's с поправкой Yates ( $\chi^2_{\text{Yates}}$ ). Для оценки статистической значимости изменений качественных признаков в двух связанных выборках применяли тест  $\chi^2$  по методу McNemar's. Уровень значимости «р» принимали равным 0,05. При значениях  $p \leq 0,05$  различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми, при  $0,05 < p \leq 0,1$  — обнаруженными на уровне статистической тенденции.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты определения числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и НЛИ, а также содержания  $\text{oT}_3$ ,  $\text{oT}_4$  и ТТГ в крови до операции у пациентов в группах сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Характеристика числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и НЛИ, а также содержания  $\text{oT}_3$ ,  $\text{oT}_4$  и ТТГ в крови до операции у пациентов в группах сравнения

Показатель (единица измерения)	Значения показателя до операции		Значимость различий показателей между группами ( <i>U</i> ; $p_{\text{Mann-Whitney}}$ )
	1-я группа ( $N_1 = 38$ )	2-я группа ( $N_2 = 36$ )	
	Me [LQ; UQ] (min–max)	Me [LQ; UQ] (min–max)	
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	13,39 [8,53; 16,6] (2,82–29,0)	13,45 [8,98; 15,64] (3,62–20,77)	$U = 659$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,79$
Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ )	9,64 [5,37; 13,78] (1,97–25,23)	10,28 [5,59; 12,57] (3,14–18,9)	$U = 654$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,85$
Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,44 [0,96; 2,71] (0,09–6,38)	2,04 [0,89; 2,78] (0,07–5,51)	$U = 665,5$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,85$
НЛИ	5,69 [2,7; 10,13] (0,56–48,5)	4,67 [2,47; 8,7] (1,13–85)	$U = 629$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,56$
$\text{oT}_3$ (нмоль/л)	1,01 [0,74; 1,36] (0,02–2,95)	1,15 [0,75; 1,47] (0,05–1,98)	$U = 594,5$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,56$
$\text{oT}_4$ (нмоль/л)	103,33 [78,12; 116,3] (20,48–153,35)	99,14 [64,92; 116,57] (13,49–144,6)	$U = 596$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,58$
ТТГ (мМЕ/л)	2,32 [1,76; 2,64] (0,6–7,21)	2,22 [1,08; 4,26] (0,19–13,07)	$U = 601$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,62$

Как следует из представленных данных, исходно пациенты сравниваемых групп статистически значимо не различались по анализируемым показателям.



В течение первых суток после операции умерло 2 пациента 2 группы. Перед операцией показатели тиреоидного статуса и функциональное состояние ЩЖ у них были представлены: у первого —  $oT_3$  — 0,78 нмоль/л,  $oT_4$  — 59,24 нмоль/л, ТТГ — 0,71 мМЕ/л — СНТЗ II типа; у второго —  $oT_3$  — 0,01 нмоль/л,  $oT_4$  — 60,66 нмоль/л, ТТГ — 2,59 мМЕ/л — СНТЗ I типа. Определение содержания гормонов в крови в послеоперационном периоде у них не проводилось. Периоперационная динамика показателей тиреоидного статуса была прослежена у 72 мужчин, оперированных по поводу ОИДЛ.

У пациентов 1 группы содержание  $oT_3$  в сыворотке крови повышалось в 14 наблюдениях (37%; 95% ДИ 22–52), оставалось без изменений — в 6 (16%; 95% ДИ 4–28), снижалось — в 18 (47%; 95% ДИ 35–63). Концентрация  $oT_4$  у них увеличивалась в 13 случаях (34%; 95% ДИ: 19–49), не менялась — в 4 (11%; 95% ДИ 1–21), уменьшалась — в 21 (55%; 95% ДИ 39–71). Уровень ТТГ рос у 12 (32%; 95% ДИ 17–47), оставался прежним — у 2 (5%; 95% ДИ: –2...+12), снижался — у 24 (63%; 95% ДИ: 48–78).

У пациентов 2 группы содержание  $oT_3$  в сыворотке крови повышалось в 9 наблюдениях (26%; 95% ДИ 11–41), оставалось без изменений — в 6 (18%; 95% ДИ 5–31), снижалось — в 19 (56%; 95% ДИ 39–73). Концентрация  $oT_4$  у них увеличивалась в 13 случаях (38%; 95% ДИ: 22–54), не менялась — в 2 (6%; 95% ДИ –2...+14), уменьшалась — в 19 (56%; 95% ДИ 39–73). Уровень ТТГ рос у 11 (32%; 95% ДИ 16–48), был прежним — у 1 (3%; 95% ДИ: –3...+9), снижался — у 22 (65%; 95% ДИ 49–81).

Из результатов расчетов, приведенных в таблице 6, следует, что частота вариантов направлений периоперационного изменения показателей тиреоидного статуса у пациентов в группах сравнения статистически значимо не различалась.

Таблица 6 — Статистическая значимость различий частоты вариантов направлений изменения показателей тиреоидного статуса у пациентов в группах сравнения

Изменение показателя	Значимость различий между группами		
	$oT_3$	$oT_4$	ТТГ
Повышение	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,47$ ; $p = 0,49$	$\chi^2 = 0,13$ ; $p = 0,72$	$\chi^2 = 0$ ; $p = 0,94$
Без изменений	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,01$ ; $p = 0,92$	$p_{\text{Fisher}} = 0,68$	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$
Снижение	$\chi^2 = 0,52$ ; $p = 0,47$	$\chi^2 = 0$ ; $p = 0,96$	$\chi^2 = 0,02$ ; $p = 0,89$

На основании этого также можно сделать вывод, что направление изменений показателей тиреоидного статуса у мужчин с ОИДЛ в периоперационном периоде имеет индивидуальный характер.

Результаты определения числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и НЛИ, а также содержания  $oT_3$ ,  $oT_4$  и ТТГ в крови после операции у пациентов в группах сравнения отражены в таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика числа лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и НЛИ, а также содержания  $oT_3$ ,  $oT_4$  и ТТГ в крови после операции у пациентов в группах сравнения

Показатель (единица измерения)	Значения показателя после операции		Значимость различий показателей между группами ( $U$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}}$ )	Значимость изменений показателей в группе	
	1-я группа ( $N_1 = 38$ )	2-я группа ( $N_2 = 34$ )		1-я группа	2-я группа
	Me [LQ; UQ] (min–max)	Me [LQ; UQ] (min–max)		( $p_{\text{Wilcoxon}}$ )	( $p_{\text{Wilcoxon}}$ )
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	17,07 [11,94; 22,2] (7,17–62,9)	14,34 [11,22; 18,22] (5,6–28,2)	$U = 541$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,24$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,0008$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,0034$
Нейтрофилы ( $\times 10^9/\text{л}$ )	13,65 [9,6; 19,3] (6,12–39,0)	11,41 [9,71; 16,45] (4,48–27,35)	$U = 551$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,29$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,0005$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,0005$

Окончание табл. 7

Показатель (единица измерения)	Значения показателя после операции		Значимость раз- личий показателей между группами ( $U$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}}$ )	Значимость изменений показателей в группе	
	1-я группа ( $N_1 = 38$ )	2-я группа ( $N_2 = 34$ )		1-я группа	2-я группа
	Me [LQ; UQ] (min-max)	Me [LQ; UQ] (min-max)		( $p_{\text{Wilcoxon}}$ )	( $p_{\text{Wilcoxon}}$ )
Лимфоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	1,67 [0,26; 10,69] (0,84–2,56)	1,28 [0,88; 1,99] (0,25–3,38)	$U = 552$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,29$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,65$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,025$
НЛИ	10,0 [5,69; 18,0] (2,28–95)	8,85 [4,93; 18,8] (2,87–98)	$U = 643$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,98$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,023$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,0052$
$\text{oT}_3$ (нмоль/л)	0,8 [0,61; 1,16] (0,16–2,34)	0,92 [0,69; 1,11] (0,27–1,75)	$U = 579$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,46$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,06$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,03$
$\text{oT}_4$ (нмоль/л)	86,24 [65,35; 115,6] (10,55–171,14)	92,17 [67,22; 118,01] (11,74–187,14)	$U = 624$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,81$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,15$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,99$
ТТГ (мМЕ/л)	2,11 [1,2; 2,87] (0,27–6,57)	2,28 [0,81; 3,76] (0,34–6,24)	$U = 633,5$ ; $p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,89$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,07$	$p_{\text{Wilcoxon}} = 0,03$

На основании полученных данных можно сделать вывод, что после операции у пациентов в группах сравнения происходило статистически значимое снижение концентраций  $\text{oT}_3$  и ТТГ, без существенного изменения уровня  $\text{oT}_4$ , а также увеличение числа лейкоцитов, нейтрофилов и НЛИ. В 1-й группе содержание лимфоцитов статистически значимо не изменялось, а во 2-й группе — снижалось статистически значимо. При этом все анализируемые показатели статистически значимо не различались между собой в группах сравнения.

Характеристика функционального состояния ЩЖ до и после операции у пациентов в группах сравнения представлена на схеме (рисунок 1).

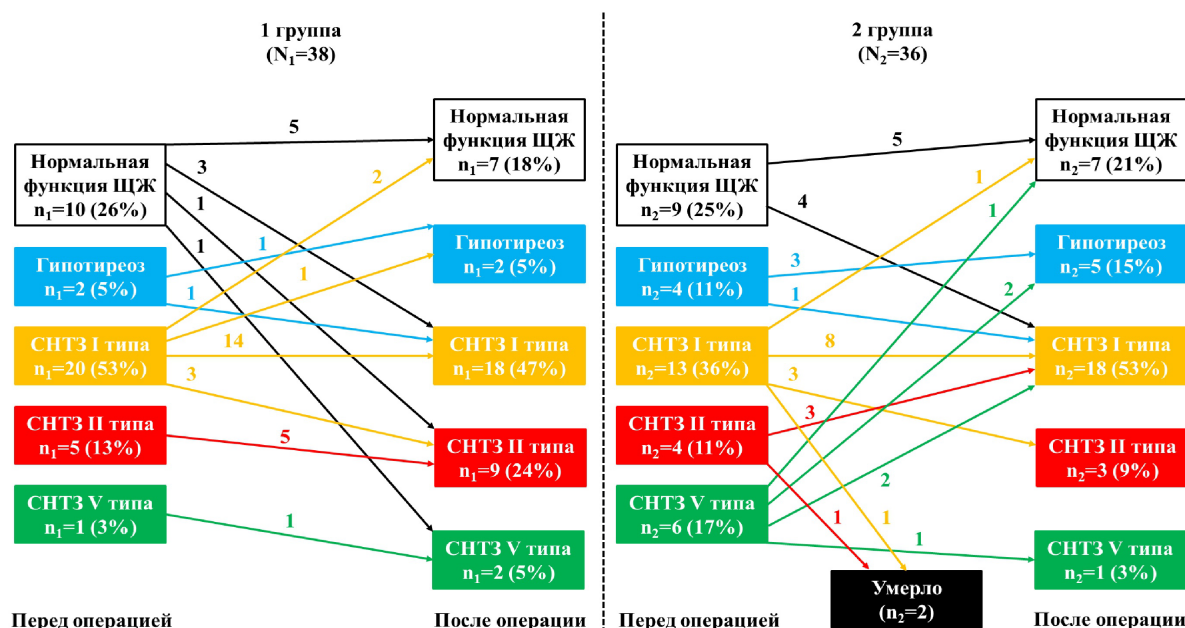


Рисунок 1 — Характеристика функционального состояния ЩЖ до и после операции у пациентов в группах сравнения:  $N_1$  — число обследованных пациентов в 1-й группе,  $N_2$  — число обследованных пациентов во 2-й группе,  $n_1$  — число наблюдений в 1-й группе,  $n_2$  — число наблюдений во 2-й группе

Результаты статистического анализа данных, представленных на схеме, были систематизированы в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 — Статистическая значимость различий частоты вариантов функционального состояния ЩЖ до и после операции между группами сравнения

Функциональное состояние ЩЖ	Значимость различий между группами	
	до операции	после операции
Нормальная функция ЩЖ	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0,2$ ; $p = 0,89$	$\chi^2_{\text{Yates}} = 0$ ; $p = 0,95$
Гипотиреоз	$p_{\text{Fisher}} = 0,42$	$p_{\text{Fisher}} = 0,24$
СНТЗ I типа	$\chi^2 = 2,04$ ; $p = 0,15$	$\chi^2 = 0,22$ ; $p = 0,64$
СНТЗ II типа	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$	$p_{\text{Fisher}} = 0,12$
СНТЗ V типа	$p_{\text{Fisher}} = 0,05$	$p_{\text{Fisher}} = 1,0$

Таблица 9 — Статистическая значимость изменений вариантов функционального состояния ЩЖ в группах сравнения

Функциональное состояние ЩЖ	Значимость различий изменений в группах	
	1-я группа ( $N_1 = 38$ )	2-я группа ( $N_1 = 34$ )
Нормальная функция ЩЖ	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 0,57$ ; $p = 0,45$	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 0,17$ ; $p = 0,68$
Гипотиреоз	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 0,5$ ; $p = 0,48$	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 0$ ; $p = 1,0$
СНТЗ I типа	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 0,1$ ; $p = 0,75$	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 1,79$ ; $p = 0,18$
СНТЗ II типа	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 2,25$ ; $p = 0,13$	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 0,17$ ; $p = 0,68$
СНТЗ V типа	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 0,0$ ; $p = 1,0$	$\chi^2_{\text{McNemar}} = 3,2$ ; $p = 0,07$

При анализе полученных данных было установлено, что перед операцией число пациентов с СНТЗ V типа было статистически значимо выше во 2-й группе, чем в 1-й группе. По частоте других вариантов функционального состояния ЩЖ до операции анализируемые группы статистически значимо не различались. В обеих группах происходило статистически незначимое снижение числа пациентов с нормальной функцией ЩЖ. В 1-й группе статистически незначимо увеличивалось число случаев СНТЗ II и V типа, и снижалась частота СНТЗ I типа. Во 2-й группе происходило статистически незначимое увеличение числа пациентов с СНТЗ I типа, а снижение частоты СНТЗ V типа имело изменения на уровне статистической тенденции. В результате после операции пациенты в группах сравнения статистически значимо не отличались по частоте вариантов функции ЩЖ.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что периоперационное назначение дексаметазона не оказывало существенного влияния на динамику показателей тиреоидного статуса и функциональное состояние ЩЖ у мужчин с ОИДЛ.

Общим непосредственным итогом удаления или санации и дренирования очага гнойно-некротической деструкции легких являлось снижение абсолютного числа и доли пациентов с нормальной функцией ЩЖ с 19 из 74 (26%; 95%ДИ: 16–36) случаев до 14 из 72 (19%; 95% ДИ: 10–28) (при  $\chi^2_{\text{McNemar}} = 1,23$ ;  $p = 0,27$ ) и увеличение числа и доли пациентов с СНТЗ с 49 из 74 наблюдений (66%; 95% ДИ: 55–77) до 51 из 72 (71%; 95% ДИ: 61–81) (при  $\chi^2_{\text{McNemar}} = 0,5$ ;  $p = 0,48$ ).

**Заключение.** Установлено, что у мужчин с ОИДЛ в раннем послеоперационном периоде происходит статистически значимое снижение концентраций  $\text{оТ}_3$  и ТТГ в сыворотке крови, что сопровождается увеличением частоты случаев СНТЗ. У мужчин, оперированных по поводу ОИДЛ, периоперационное назначение дексаметазона не оказывает существенного влияния на изменения содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови и функциональное состояние ЩЖ.

### Литература

1. Комплексное лечение больных острыми инфекционными деструктивными заболеваниями легких [Электронный ресурс] / И. П. Рошев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 3. — Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=13268>. — Дата доступа: 10.10.2020.
2. DeGroot, L. J. The Non-Thyroidal Illness Syndrome [Electronic resource] / L. J. DeGroot // In edit: K. R. Feingold [et al.]. — Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com Inc., 2000. — Mode of access: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570/#\\_ncbi\\_dlg\\_citbx\\_NBK285570](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285570/#_ncbi_dlg_citbx_NBK285570). — Date of access: 10.06.2020.
3. Захарова, О. В. Синдром нетиреоидных заболеваний при сердечно-сосудистых заболеваниях (обзор литературы) / О. В. Захарова // Междунар. журн. интервенционной кардиол. — 2016. — № 46/47. — С. 39–48.
4. Тиреоидный статус мужчин с острой инфекционной деструкцией легкого / С. Н. Ермашкевич [и др.] // Сиб. науч. мед. журн. — 2020. — Т. 40, № 4. — С. 44–52.
5. Stathatos, N. Perioperative management of patients with hypothyroidism / N. Stathatos, L. Wartofsky // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. — 2003. — Vol. 32, № 2. — P. 503–518.
6. Hypothyroidism as a Predictor of Surgical Outcomes in the Elderly [Electronic resource] / M. Vacante [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). — 2019. — Vol. 10. — Art. 258. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491643/pdf/fendo-10-00258.pdf>. — Date of access: 01.10.2020.
7. Бисенков, Л. Н. Хирургия острых инфекционных деструкций легких / Л. Н. Бисенков, В. И. Попов, С. А. Шалаев. — СПб.: ДЕАН, 2003. — 400 с.
8. Балаболкин, М. И. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: руководство / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнинская. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.

## The impact of dexamethazone on the perioperative dynamic of the thyroid status indicators in males with acute infectious pulmonary destruction

*Yermashkevich S. M., Petukhov V. I., Kunczevich M. U.*

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

It was found that the serum concentrations of total triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone decrease in males with acute infectious pulmonary destruction in the early postoperative period. This is accompanied by an increase the incidence of nonthyroidal illness syndrome. Perioperative administration of dexamethasone does not significantly influence the serum concentrations of thyroid hormones and the thyroid function in males operated on for acute infectious pulmonary destruction.

**Keywords:** acute infectious pulmonary destruction, triiodothyronine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, nonthyroidal illness syndrome, dexamethasone.

*Поступила 04.12.2020*

УДК 616.89-008-02:615.24

## Влияние ограничительных тенденций в питании на клинику расстройств шизофренического спектра

Шубина С. Н., Скугаревский О. А.

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

**Реферат.** Нарушения пищевого поведения зачастую требуют динамического наблюдения и дифференциального диагноза с расстройствами шизофренического спектра. Анализ источников литературы показывает, что именно нервная анорексия наиболее ярко демонстрирует зыбкость границ между вариантами нормального и патологического психического состояния.

**Ключевые слова:** нервная анорексия, шизофрения.

**Введение.** На сегодняшний день нервная анорексия наиболее известна среди расстройств пищевого поведения. Интерес к ее изучению уже многие годы не снижается в связи с широкой распространенностью и высокой смертностью таких пациентов.

Однако взгляды на нозологическую природу нервной анорексии до настоящего времени не отличаются определенностью и единством.

Так, E. Bleuler описал синдром анорексии в рамках шизофрении еще в начале XIX в. [1, 2, 3]. Однако до сих пор остается неизученный до конца вопрос: нервная анорексия и шизофрения — это одно заболевание или разные нозологии?

Феноменология клинически значимых нарушений пищевого поведения, своеобразие их поведенческих паттернов (например, при очистительном пищевом поведении, присоединении компульсивных ритуалов и пр.), отгороженность от социальных контактов, образ собственного тела, полиморфная сопутствующая психопатологическая симптоматика и прочие симптомы требуют динамического наблюдения и дифференциального диагноза с расстройствами шизофренического спектра.

Ригидность жизненного стиля больных нервной анорексией, их несотрудничество в терапевтическом процессе, игнорирование прямых и отдаленных последствий расстройства, настороженность в отношении любых попыток извне скорректировать дезадаптивное пищевое поведение и предупредить его драматичные последствия дает основания предполагать специфический характер когнитивной организации их психических процессов (D. V. Herzog, J. D. Hopkins, C. D. Burns, 1993). В этом отношении известно, что больным шизофренией свойственны затруднения в идентификации или различении эмоций, наблюдаемых на статичных фотографиях или аудио- / видеопрезентациях. Причем этот дефицит оказывается значимо более выраженным в отношении определенных негативных (страх, отвращение), чем позитивных эмоций (J. Addington, 2008; R. E. Gur, 2007). Некоторые исследователи продемонстрировали, что пациенты с нервной анорексией испытывают трудности в распознавании эмоций с чужого голоса, а также то, что положительные или отрицательные эмоции определяются хуже, чем нейтральные (D. Hambrook, K. Tchanturia, J. Treasure, U. Schmidt, 2010). Другие исследования это опровергают (M. Kessler [et al.], 2006; J. Mendlewicz [et al.], 2005; K. Kucharska-Pietura, P. Gowda, H. Midwinte, 2009).

При современном уровне развития психиатрии окончательный безапелляционный ответ здесь преждевременен. Итак, при рассмотрении нервной анорексии, этой сравнительно «простой», строго очерченной патологии, обращает на себя внимание наличие клинического полиморфизма, полиморбидности с сочетанием самых различных расстройств — и эндогенных, и психогенных, и органических. Выступает клинический континуум, отражающий во взаимодействии разнородных патогенных факторов, приводящих к болезни [4].

Все это еще раз подтверждает тот факт, что определение точной нозологической принадлежности нервной анорексии поможет усовершенствовать стратегии профилактики и раннего вмешательства, а также нацелить пациентов на лечение данного заболевания, улучшив комплаентность.

**Цель работы** — выявление отличий в нейрокогнитивном функционировании и социальных когнициях (эмоциональный процессинг) при нервной анорексии и шизофрении, что в дальнейшем по-



может разработать методологические подходы и усовершенствовать дифференциально-диагностические критерии для оценки синдрома анорексии при этих расстройствах.

**Материалы и методы.** Проводилось одномоментное поперечное исследование. Были обследованы 185 человек: 1) девушки и молодые женщины, не имеющие психических и поведенческих расстройств на момент включения в исследование (контрольная группа — 60 человек); 2) девушки и молодые женщины, страдающие нервной анорексией (1-я группа сравнения — 60 человек); 3) девушки и молодые женщины, страдающие параноидной формой шизофрении с длительностью болезненного процесса до 5 лет (2-я группа сравнения — 60 человек); 4) девушки и молодые женщины, страдающие нервной анорексией, в 5-летнем анамнезе которых клинический диагноз был изменен на расстройства шизофренического спектра (5 человек).

Обследование включало комплекс анамнестических, антропометрических, психометрических методов и методик. Также проводилось изучение карт стационарных пациенток в архиве ГУ «Республиканского научно-практического центра психического здоровья», в частности анамнестические сведения и результаты патопсихологического обследования. Ниже приведены результаты 1-го этапа исследования (сравнение *K* независимых выборок и *H*-критерий Краскала — Уоллеса).

**Результаты и их обсуждение.** Мы изучили влияние ограничительных тенденций в питании, сравнивая следующие группы пациенток: 1-я группа — пациентки с шизофренией на фоне симптоматики девиантного пищевого поведения (у 23 респонденток данной группы из 60 — признаки отклоняющегося пищевого поведения определялись до выставления диагноза «шизофрения»; 2-я группа контроля на фоне симптоматики девиантного пищевого поведения (у 31 респонденток данной группы из 60 определялись признаки отклоняющегося пищевого поведения на доболезненном уровне). Данная задача была выполнена с применением критерия Манна — Уитни (*U*-критерий). Ниже приведены полученные результаты в таблицах 1 и 2 (в средних рангах), а также отношения шансов (ОШ) в таблицах 3 и 4 (во всех таблицах указаны только достоверные различия). Также мы изучили результаты патопсихологического обследования пациентов с шизофренией и с нервной анорексией.

Таблица 1 — Нейропсихологические особенности пациенток с шизофренией на фоне симптоматики отклоняющегося (девиантного) пищевого

Показатели	Уровень достоверности различий ( <i>U</i> -тест Манна — Уитни)	Пациентки с шизофренией на фоне симптоматики отклоняющегося (девиантного) пищевого поведения	Пациентки с шизофренией без симптоматики отклоняющегося (девиантного) пищевого поведения
Антропометрические	Окружность талии ( <i>U</i> = 298; <i>p</i> = 0,05)	36,04	27,05
	Окружность бедер ( <i>U</i> = 256; <i>p</i> = 0,01)	37,87	25,92
	Толщина кожной складки ( <i>U</i> = 269,5; <i>p</i> = 0,012)	37,28	26,28
	«Качели» веса ( <i>U</i> = 246; <i>p</i> = 0,006)	38,30	25,65
Scl-90r	Психотизм ( <i>U</i> = 283,00; <i>p</i> = 0,03)	36,70	26,65
ШОПП	Стремление к худобе ( <i>U</i> = 301,5; <i>p</i> = 0,05)	35,89	27,15
	Булимия ( <i>U</i> = 300; <i>p</i> = 0,049)	35,96	27,11
CANTAB-10.0	Тест скрининга моторных функций (МОТ): среднее время задержки от стимула до реакции ( <i>U</i> = 299,5; <i>p</i> = 0,05)	33,91	25,02

Таблица 2 — Нейропсихологические особенности группы контроля на фоне симптоматики доклинических проявлений отклоняющегося (девиантного) пищевого

Показатели	Уровень достоверности различий (U-тест Манна – Уитни)	Группа контроля на фоне симптоматики отклоняющегося (девиантного) пищевого поведения	Группа контроля без симптоматики отклоняющегося (девиантного) пищевого поведения
ШОПП	Стремление к худобе (U = 178, p < 0,001)	39,26	21,14
	Булимия (U = 326, p = 0,036)	34,48	26,24
	Неудовлетворенность телом (U = 269,5, p = 0,006)	36,31	24,29
	Неэффективность (U = 294, p = 0,02)	35,52	25,14
	Перфекционизм (U = 286, p = 0,015)	35,77	24,86
	Страх зрелости (U = 188,5, p < 0,001)	38,92	21,50
Батарей (PennCNP)	Тест «Память на лица»: количество правильных ответов (U = 295, p = 0,021)	35,83	25,52
	Тест «Распознавание эмоций»: количество правильных ответов (U = 300, p = 0,026)	35,66	25,68

Таблица 3 — Факторы, чувствительные к доклиническим проявлениям феноменов отклоняющегося пищевого поведения в группе контроля

Показатели	Фактор	ОШ [95 % ДИ]
Висконсинского теста сортировки карточек	Количество пройденных категорий (меньше 6)	2,11 [1,05–6,17]
ШОПП	Стремление к худобе	7,35 [6,80–24,49]
	Неудовлетворенность телом	4,67 [2,32–13,66]
PennCNP: I тест «Память на лица»	Количество неправильных ответов	3,98 [2,88–13,26]
CANTAB-10.0: тесты на внимание: А тест «Быстрая обработка визуальной информации»	Количество упущенных последовательностей	3,46 [2,50–11,5]

Таблица 4 — Факторы, обнаруживающие связь с развитием шизофрении на фоне сопутствующей симптоматики отклоняющегося (девиантного) пищевого поведения

Показатели	Фактор	ОШ [95 % ДИ]
ШОПП	Стремление к худобе	3,57 [1,37–8,69]
Висконсинского теста сортировки карточек	Ошибки отвлечения	2,45 [1,09–7,11]
	Общее количество неправильных ответов	4,55 [2,1–11,17]
SCL-90-R	Враждебность	2,86 [1,15–7,97]

Окончание табл. 7

Показатели	Фактор	ОШ [95 % ДИ]
CANTAB-10.0: тесты на исполнительское функционирование, оперативную память и планирование: А тест «Кембриджские чулки с одним прикосновением» Б тест «Переключение фигура/фон» В тест «Пространственная оперативная память»	Количество выборов до правильного	15 [7,89–32,13]
	Количество perseverативных ошибок	13,13 [6,47–25,17]
	Общие внешние ошибки на 4 квадратах в тесте	12,5 [5,22–20,2]
PANSS: негативные синдромы	Притупленный аффект	1,56 [1,01–5,33]
	Нарушение абстрактного мышления	2,15 [1,05–6,94]
Патопсихологического обследования: нарушения мышления	Снижение уровня обобщения	3,29 [1,25–8,22]

Мы видим, что оценка нейрокогнитивной дисфункции в аспекте исполнительских функций четко разграничивает пациенток с диагнозом «нервная анорексия» и пациенток с шизофренией, а также группу контроля.

#### *Результаты патопсихологического обследования*

1. Общая оценка нарушений речи (формальных расстройств мышления): монотонность речи, употребление в беседе коротких фраз, простых предложений, снижение вербальной продуктивности, поверхностные ответы преобладают у пациенток с шизофренией, а наличие большей эмоциональности речи при связи заданий с тематикой еды преобладают у пациенток с нервной анорексией; вопросы без ответов, присутствие неологизмов, ассоциаций по созвучию и смысловых соскальзываний, использование вычурных или усложненных высказываний, нарушение связности, неровность, прерывистость речи, эхололичность определялись только у пациенток с шизофренией.

2. Общая оценка нарушений внимания: рассеянность, неспособностью уделять внимание нескольким делам одновременно, трудности концентрации внимания преобладают у пациенток с шизофренией, а истощаемость преобладает у пациенток с нервной анорексией; отвлекаемость, лабильность, сужение объема, плохая переключаемость, дефицит селективного внимания определялись только у пациенток с шизофренией.

3. Общая оценка нарушений памяти: замедление процесса заучивания, снижение объема кратковременной памяти преобладают у пациенток с шизофренией, а нарушение семантической памяти определялись только у пациенток с шизофренией.

4. Общая оценка нарушений мышления (кроме формальных расстройств мышления): снижение уровня обобщения (ориентировка на конкретно-ситуационные признаки предметов) преобладает у пациенток с шизофренией, а личностная окраска мышления, связанная с проблемой потребности в еде преобладает у пациенток с нервной анорексией; затруднения в интерпретации смысла некоторых пословиц и метафор, своеобразные, субъективные суждения, искажения процесса обобщения, непоследовательность суждений, разноплановость мышления, резонерство, нарушения критичности мышления, нарушение динамики мыслительной деятельности в виде лабильности и инертности определялись только у пациенток с шизофренией.

**Заключение.** Таким образом, симптомы нарушения пищевого поведения привносят собой как качественные, так и количественные искажения параметров нейропсихологического профиля. Выявленные различия в результатах патопсихологического исследования и в организации исполнительских функций между больными шизофренического спектра и нервной анорексией свидетельствуют в пользу разграничения этих клинических феноменологий и могут способствовать созданию на этой основе дифференцированного подхода к коррекции состояний.

Есть основания ожидать, что разработка более четких стандартов диагностики и лечения нарушений пищевого поведения и их последствий позволит не только оказывать адекватную лечебно-реабилитационную помощь, но и осуществлять своевременную профилактику тяжелых осложнений этой патологии.

**Литература**

1. Ромацкий, В. В. Феноменология и классификация нарушений пищевого поведения (аналитический обзор литературы, часть I) / В. В. Ромацкий, И. Р. Семин // Бюллетень сибирской медицины. — 2006. — Т. 5. — № 3. — С. 61–69.
2. Мазаева, Н. А. Нервная анорексия — проблема далекая от разрешения Осипова / Н. А. Мазаева, А. А. Осипова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — № 10. — С. 85–94.
3. Результаты длительного лонгитудинального исследования нарушений пищевого поведения / В. В. Марилев [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2006. — № 2. — С. 129–133.
4. Хохлов, Л. К. Нервная анорексия как расстройство многофакторной природы / Л. К. Хохлов, Е. А. Григорьева // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы: материалы XVI Съезда психиатров России, Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием, г. Казань, 23–26 сентября 2015 г. / Российский университет дружбы народов; ред. Н. Г. Незнанов. — Казань, 2015. — С. 597–598.

## Impact of restrictive dietary trends on the clinic for schizophrenic spectrum disorders

*Shubina S. N., Skugarevsky O. A.*

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

Eating disorders commonly need a dynamic monitoring and need to be differentiated from schizophrenic disorders. The analysis of literature sources shows that anorexia nervosa is the disorder that most clearly demonstrates the thinness of the boundaries between the versions of the normal and pathological mental states.

**Keywords:** anorexia nervosa, schizophrenia.

*Поступила 09.11.2020*

УДК 616. 314.022.084

## Влияние частых острых респираторных вирусных заболеваний на стоматологический статус пациентов

*Походенько-Чудакова И. О., Максимович Е. В., Саид Омар Абдулрахман Саид,  
Коршикова Е. Б.*

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

**Реферат.** Наблюдается тенденция к увеличению числа инфекционно-воспалительных заболеваний, этиологически связанных с вирусами, в том числе и в стоматологии. Цель исследования — проанализировать стоматологический статус часто длительно болеющих (ЧДБ) лиц. Материалы и методы: проанализированы 73 амбулаторные стоматологические карты пациентов группы ЧДБ лиц. Результаты исследования: множественные очаги хронической одонтогенной инфекции (МОХОИ) выявлены в 87,0 % (40), среднее число — 7,5 (4,0–12,0). Среднее число фактов кариеса — 2,5 (1,0–3,5), периодонтитов — 6,0 (3,5–12,0), индекса КПУ — 12,0 (9,0–16,0), КПИ — 1,6 (1,3–3,0), ОНИС — 1,9 (1,2–2,1); стоматиты, гингивиты

выявлены у 32,6 % (14) лиц. Заключение. Среди ЧДБ лиц определены средний уровень интенсивности кариеса зубов, удовлетворительный уровень гигиены полости рта, легкая степень поражения болезнями пародонта при 87,0 % МОХОИ у исследуемых. Поражения костной ткани и периодонта преобладают над кариозными, что может быть при развитии бактериальных инфекций на фоне предшествующих вирусных, снижении иммунной системы.

**Ключевые слова:** стоматологический статус, часто длительно болеющие лица, множественные очаги хронической одонтогенной инфекции, вирусные заболевания.

**Введение.** В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа инфекционно-воспалительных заболеваний, которые этиологически достоверно связаны с вирусами. Имеются теории этиологии и патогенеза о связи причины заболевания с указанными возбудителями. Следует также отметить, что до настоящего времени в стоматологической практике диагностика и лечение вирусных поражений челюстно-лицевой области и шеи представляет определенные трудности. Большинство исследований в данном направлении связано с герпетической инфекцией, которую считают важным медико-социальным вопросом современного здравоохранения (Ю. Р. Еленская, 2012; А. И. Булгакова, 2014; В. Yildirim, 2011).

Из множества других вирусов, которые были исследованы как этиологический фактор различных инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области и шеи, имеются разрозненные сведения о папилломавирусах, цитомегаловирусах, энтеровирусах. Энтеровирусные инфекции человека представляют собой острые заболевания, вызываемые полиовирусами, вирусами Коксаки и ЕСНО. Актуальность исследования энтеровирусной инфекции, вызванной вирусом Коксаки и ЕСНО, была обусловлена широкой циркуляцией возбудителей среди населения, специфической тропностью вирусов к иммунокомпетентным клеткам, отсутствием средств специфической профилактики и этиотропной терапии.

Большинство вирусов попадает в организм человека через полость рта и носоглотку. Однако ряд исследователей отмечают, что в результате появления большого числа новых химических веществ, часто чрезмерного применения saniрующих лекарственных средств, ухудшения экологической ситуации, нарушается биоценоз человека и онтогенез его иммунной системы, что отражается на балансе между латентной инфекцией и патогенным эффектом и проявляется нарушением местного и общего иммунитета и иммунопатологическими реакциями (Е. А. Шевченко, О. А. Успенская, 2011). Клинически в стоматологической практике это проявляется развитием инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области бактериальной природы, однако латентный вирусный компонент за исключением вирусов простого герпеса, папилломы человека, цитомегаловирусов в этиологии и патогенезе этих процессов до настоящего времени остается практически не исследованным.

В специальной литературе имеются единичные сообщения о роли вирусов гриппа, парагриппа, аденовирусов в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки и синуситов. Также имеются сообщения, что данные виды вирусов изменяют окислительно-антиокислительный статус организма человека в целом, что отражается на общей прооксидантной и антиоксидантной активности с изменением соотношения данных показателей, а клинически проявляется присоединением бактериального компонента и утяжелением течения инфекционно-воспалительного заболевания (Н. А. Миromanова, 2014).

Кроме того, в специальных периодических изданиях имеются публикации, в которых отмечено, что в этиопатогенезе заболеваний пародонта учитывает вирусный компонент и, что включение противовирусных лекарственных средств в комплексную противовоспалительную терапию статистически достоверно повышает эффективность лечения заболеваний маргинального периодонта-пародонта (О. А. Успенская, 2014). Имеются также сообщения, что вирусы могут способствовать деструкции костной ткани периодонта (Т. Н. Волосовец, 2014).

Если рассматривать иммунологические механизмы защиты полости рта, то следует отметить, что поверхность слизистых оболочек в организме человека — «входные ворота» для многих патогенных микроорганизмов. Однако последние, включая протоки малых экзокринных желез (слюнных, слезных, сальных, потовых), содержат определенное количество иммунных клеток, представленных организованными тканевыми структурами и диффузной лимфоидной тканью. Мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань (MALT — mucosa-associated lymphoid tissue) и мукоза-ассоциированная иммунная система (MAIS — mucosa-associated immune system) являются важными компонентами защиты организма от действия патогенов внешней среды. Следует отметить, что среди лимфоидных



образований слизистой оболочки выделяют следующие анатомически связанные зоны: лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (GALT); лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой (NALT — nasal-associated lymphoid tissue); к ней относят парные лимфоидные образования кольца Пирогова — Вальдейера (O-MALT — organized mucosa-associated lymphatic tissue); лимфоидная ткань, ассоциированная с евстахиевой трубой (TALT — tube-associated lymphoid tissue); лимфоидная ткань, ассоциированная с гортанью (LALT — larynx-associated lymphoid tissue); лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами (BALT — bronchu-associated lymphoid tissue).

Однако, несмотря на территориальную разобщенность между системным иммунитетом и лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками, следует отметить, что все основные отделы иммунной системы благодаря способности иммунных клеток к миграции и рециркуляции функционируют как единое целое (концепция иммунной солидарности слизистых) [1, 2].

Слизистая оболочка подъязычной зоны представляет собой тонкий многослойный эпителий толщиной 100–200 мкм, что меньше толщины слизистой оболочки полости рта. Иммунная защита этой слизистой оболочки обеспечивается наличием антиген-представляющих клеток: клеток Лангерганса и дендритных клеток, способных мигрировать к дренирующим лимфатическим узлам, в частности к шейным лимфатическим узлам. Слизистые оболочки полости рта и подъязычной зоны богаты антиген-представляющими клетками, вызывают интерес в качестве пункта доставки лекарственных средств, здесь не происходит такого распада белков/пептидов, как это имеет место при их введении через желудочно-кишечный тракт [2, 3].

При рассмотрении структуры респираторных инфекций следует отметить, что на долю вирусных инфекций приходится до 96 %, бактериальных — 2 %, на прочие возбудители (хламидии, микоплазма) — 2 %. Возбудителями ОРИ могут быть вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, рео- и риновирусы (В. А. Ревякина и соавт., 2017). С этими возбудителями связывают частые повторные респираторные инфекции, которые могут быть обусловлены нарушениями в системе иммунитета.

Нарушения функции иммунной системы в большинстве ситуаций не связаны с генетическими дефектами. Известно, что иммунная система в норме способна распознать чужеродный агент, попавший в организм, но не способна оценить степень его потенциальной опасности для организма. При попадании патогена в организм последний оказывается в центре внимания врожденной и адаптивной иммунной системы, обеспечивающих эффективный механизм элиминации чужеродных агентов. Противовирусная же защита в связи с особенностями вирусов строения имеет ряд отличий, так как они имеют исключительно малые размеры, не имеют клеточной стенки и собственной метаболической системы, что делает невозможным размножение вирусов вне клеток организма-хозяина, в которых и происходит их внутриклеточная репликация.

На ранних стадиях реакции на вирусную инфекцию интерфероны играют особую роль. Антитела же способны предотвращать проникновение вирусов в клетки и их распространение с кровотоком, но их защитные свойства ограничены тем, что многие вирусы в результате мутаций изменяют антигенные детерминанты и, таким образом, ускользают от защитных эффекторных механизмов.

Воздействие на иммунную систему (даже здорового человека) неблагоприятных факторов (экзогенных и эндогенных) может приводить к нарушению функционирования иммунной системы, что чаще носит обратимый характер.

Среди амбулаторных пациентов, которые в том числе обращаются и за стоматологической помощью, выделяют диспансерную группу часто длительно болеющих (ЧДБ). В Республике Беларусь к категории ЧДБ относят пациентов, которые часто (6 и более раз в году) или длительно (более 40 календарных дней в году суммарно) переносят острые заболевания [4, 5]. В таких наблюдениях преобладающим диагнозом является острая респираторная инфекция (ОРИ), которая составляет до 50 % от всех фактов временной нетрудоспособности. При анализе соматического статуса таких пациентов выявлено, что повторные ОРИ приводят к нарушению функционирования различных органов и систем: дыхания, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы, иммунной системы. Следует также отметить, что в связи с частой заболеваемостью у таких пациентов изменяется режим двигательной активности. Известно, что в лечении ЧДБ используется большое число лекарственных средств, которые обладают побочным действием и приводят к иммуносупрессии. Исходя из перечисленного выше следует, что частые ОРИ в настоящее время представляют не только важный медицинский, но и социально-экономический вопрос, что обуславливает значимые потери по причине временной нетрудоспособности и вносит весомый вклад в уровень заболеваемости с временной утратой трудоспособности [6].

Перечисленные факты свидетельствуют о необходимости и целесообразности проведения исследований в указанном направлении и подтверждают их актуальность, а также все изложенное напрямую относится и к состоянию зубочелюстной системы, находя отражение в состоянии твердых тканей зуба, периодонта и слизистой оболочки полости рта.

**Цель работы** — проведение анализа стоматологического статуса пациентов, относящихся к группе часто длительно болеющих лиц.

**Задачи исследования.** 1. Определить: уровень интенсивности кариеса зубов, степень поражения периодонта (парадонта), гигиенические стоматологические индексы у стоматологических пациентов из группы ЧДБ лиц. 2. В группе ЧДБ пациентов проанализировать возраст, пол, определить долю лиц с множественными очагами хронической одонтогенной инфекции.

**Материалы и методы.** На клинической базе кафедры хирургической стоматологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в учреждении здравоохранения «5-я городская клиническая поликлиника» г. Минска был проведен ретроспективный анализ 73 амбулаторных карт стоматологических пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении в группе ЧДБ лиц у специалистов общей врачебной практики. Критерием включения в группу исследования было отсутствие у лиц, состоящих на диспансерном наблюдении как ЧДБ хронических соматических заболеваний, беременности у женщин, временная нетрудоспособность исследуемых была обусловлена ОРИ. Критерий исключения: возраст до 18 лет, временная нетрудоспособность лиц, состоящих на диспансерном наблюдении как ЧДБ обусловлена хроническими соматическими заболеваниями, беременность у женщин.

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.** Из 73 пациентов, состоящих на диспансерном учете как ЧДБ лица, у 46 отсутствовали сопутствующие хронические соматические заболевания, которые составили группу исследования. Средний возраст исследуемых составил 36,5 (20,0–47,0) лет. Данный возраст относится к трудоспособному. Мужчин было 50,0 % (23), женщин — 50,0 % (23).

Множественные очаги хронической одонтогенной инфекции (МОХОИ) от 2 до 28 выявлены у 87,0 % (40) лиц из группы исследования, среднее число МОХОИ составило 7,5 (4,0–12,0). Среднее число фактов кариеса было 2,5 (1,0–3,5). Среднее число периодонтитов (зубов эндодонтически пролеченных и удаленных с диагнозами «хронический периодонтит» или «хронический периодонтит» в стадии обострения) составило 6,0 (3,5–12,0). Соответственно над кариозными поражениями преобладали инфекционно-воспалительные процессы в костной ткани и периодонте. Данный факт косвенно подтверждает сенсбилизацию организма пациентов и снижение их иммунологической защиты организма в результате воздействия экзо- и эндотоксинов из хронических очагов одонтогенной инфекции.

Среднее значение индекса КПУ у исследуемой группы лиц равнялось 12,0 (9,0–16,0), что соответствует среднему уровню интенсивности кариеса зубов. Среднее значение индекса КПИ — 1,6 (1,3–3,0), что соответствует легкой степени поражения периодонта (парадонта). Среднее значение индекса ОНИС составило 1,9 (1,2–2,1), что свидетельствует об удовлетворительном уровне гигиены полости рта у лиц исследуемой группы. Диагнозы «стоматит», «гингивит» были выявлены у 32,6 % (14) пациентов.

Следует отметить, что противoinфекционная защита полости рта обеспечивается последовательным взаимодействием моноцитарно-макрофагальной системы, гуморальных факторов неспецифической резистентности, системы В-лимфоцитов, что обеспечивает выработку антигенспецифических антител и формирование нормального микробиоценоза. Однако частые эпизоды острых респираторных вирусных инфекций могут приводить к депрессии иммунной системы и, как следствие, к нарушениям компенсаторно-адаптационных механизмов макроорганизма и микробиоценоза. К тому же, вирусно-бактериальные ассоциации в целом усугубляют течение инфекционно-воспалительных заболеваний, так как воздействуют на все основные звенья иммунитета, начиная от презентации антигена и заканчивая формированием В-лимфоцитов клеток-памяти.

**Заключение.** В результате анализа стоматологического статуса пациентов группы выборки определены: средний уровень интенсивности кариеса зубов, удовлетворительный уровень гигиены полости рта и легкая степень поражения периодонта (парадонта). При этом у 87,0 % исследуемых лиц, находящихся на диспансерном наблюдении в группе часто длительно болеющих, выявлены множественные очаги хронической одонтогенной инфекции, в структуре которых поражения костной ткани

и периодонта преобладают над кариозными. Данный факт может свидетельствовать о развитии бактериальных инфекций на фоне предшествующих вирусных и вызванных ими иммуносупрессивных состояниях, что может определить один из принципиально новых этиопатогенетических факторов развития инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

### Литература

1. Факторы резистентности и иммунологические механизмы защиты слизистой оболочки (лекция 2)[Электронный ресурс] / Н. П. Чеснокова [и др.] // Научное обозрение. Реферативный журнал. — 2018. — № 1. — С. 60–62. — Режим доступа: <http://abstract.science-review.ru/ru/article/view?id=1860>. — Дата доступа: 26.10.2020.
2. Курбачева, О. М. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии / О. М. Курбачева, М. Е. Амантурлиева // Бюллетень сибирской медицины. — 2017. — № 16(2) — С. 32–46.
3. The mucosal immune system in the oral cavity—an orchestra of T cell diversity / Rui-Qing Wu [et al.] // Int J Oral Sci. — 2014. — Sep. 6(3) — P. 125–132. DOI: 10.1038/ijos.2014.48.
4. Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 12 авг. 2016 г., № 96 // Национальный правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. — Режим доступа: <http://www.pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21631254>. — Дата доступа: 24.02.2020.
5. О здравоохранении [Электронный ресурс]: закон Респ. Беларусь, 21 окт. 2016 г., № 433-3 // Национальный правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. — Режим доступа: <http://www.pravo.by/document/?guid=3871&p0=V19302435>. — Дата доступа: 24.02.2020.
6. Гуляева, С.Ф. Диспансеризация часто и длительно болеющих эффективный путь снижения потерь по временной нетрудоспособности в рамках российского национального проекта «Здоровье» / С. Ф. Гуляева, А. С. Ценеков, Е. В. Шихова // Вятский медицинский вестник. — 2011. — № 1 — С. 45–48.

## Effect of common acute respiratory viral diseases on patients dental status

*Pohodenko-Chudakova I.O., Maksimovich E. V., Said Omar Abdulrahman Said, Korshikova E. B.*

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

There is tendency of increasing in the number of infectious inflammatory diseases etiologically associated with viruses, also in dentistry. The study aim — to analyze dental status of patients with frequent long-term illnesses (FLTI). Materials and Methods: 73 outpatient dental records of patients with FLTI were analyzed. Results of the study: multiple foci of chronic odontogenic infection (MFCOI) were detected in 87,0 % (40), the average number was 7,5 (4,0–12,0). The average number of caries facts — 2,5 (1,0–3,5), periodontitis — 6,0 (3,5–12,0), CFE index — 12,0 (9,0–16,0), CFI — 1,6 (1,3–3,0), OHIS — 1,9 (1,2–2,1); stomatitis, gingivitis was detected in 32,6 % (14) of individuals. Conclusion. The average level of intensity of dental caries, satisfactory oral hygiene level, mild degree of periodontal lesion, 87.0 % of MFCOI were determined among the FLTI patients. Bone and periodontal lesions predominate over carious, these may be the result of bacterial infections on the background of previous viral, with decrease in immune system.

**Keywords:** dental status, often long-term ill persons, multiple foci of chronic odontogenic infection, viral diseases.

*Поступила 28.10.2020*

УДК 616.12-008.313.2-009.72-08

## Возможности метода усиленной наружной контрпульсации в комплексном лечении желудочковой экстрасистолии

Бируля А. А.<sup>1,2</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Санаторий «Юность»» Управления делами Президента Республики Беларусь, Минский район, пос. Ратомка, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Появление метода электрокардиографии, дало возможность регистрации электрических импульсов сердца, что положило начало для изучения ритма сердца и появлению такой науки, как аритмология. С течением времени арсенал диагностических возможностей расширялся, позволяя выявлять новые, ранее не изученные патологии сердечного ритма. Одной из таких патологий является желудочковая экстрасистолия, которая зачастую сопровождается заболеваниями сердечно-сосудистой системы, усугубляя их течение. В данной статье рассмотрены патогенетические механизмы возникновения желудочковой экстрасистолии, классификация, причины их возникновения и методы лечения. С учетом того, что в генезе желудочковой экстрасистолии часто лежит ишемия миокарда, то терапия, направленная на ее уменьшение, должна приводить к уменьшению количества желудочковых экстрасистол. В статье представлена неинвазивная методика усиленной наружной контрпульсации, улучшающая коронарный кровоток и результаты наблюдений влияния данного метода на пациентов с желудочковой экстрасистолией.

**Ключевые слова:** желудочковая экстрасистолия, усиленная наружная контрпульсация, нарушения ритма сердца.

**Введение.** С момента изобретения первого электрокардиографа, появилась возможность записи электрокардиограммы (ЭКГ), а появление суточного мониторирования ЭКГ, предложенного Н. Холтером, значительно расширило диагностические возможности, позволив выявлять большое количество нарушений ритма, которые не всегда удается зарегистрировать на стандартной ЭКГ-пленке, ввиду короткого интервала исследования. Одним из таких нарушений являются желудочковые экстрасистолы (ЖЭС), представляющие собой внеочередное сокращение сердца под влиянием импульсов, сгенерированных в различных отделах проводящей системы желудочков. Часто источником этих импульсов являются ответвления пучка Гиса и волокон Пуркинье. ЖЭС выявляется приблизительно у 5 % молодых пациентов при регистрации ЭКГ в покое, а при холтеровском мониторировании в течение 24 часов, их выявляют в 50 % случаев. По данным Фремингемского исследования, у 33 % мужчин и 32 % женщин без ишемической болезни сердца (ИБС) распространенность ЖЭС составила одна экстрасистола и более в час, в то же время, при ИБС составила 58 % у мужчин и 49 % у женщин соответственно [1].

В основе патофизиологии желудочковой экстрасистолии лежит несколько основных механизмов: триггерная (пусковая) активность, усиленный автоматизм, механизм *re-entry* (повторный вход волны возбуждения) и комбинированные нарушения. Усиленный автоматизм — это появление в проводящей системе или сократительном миокарде нового участка деполяризации, что в свою очередь может привести к возникновению внеочередного сокращения желудочков. В норме автоматизма синоатриального (СА) узла хватает для подавления автоматизма водителей ритма низшего порядка или эктопических участков, так называемый феномен сверхчастого подавления (*overdrive suppression*). По ряду причин в проводящей системе миокарда могут появляться участки, устойчивые к сверхчастому подавлению, что приводит к появлению очагов автоматизма. Частыми причинами усиления



автоматизма являются электролитные нарушения или ишемизированный миокард. Что касается триггерной активности, то ее возникновение связано с двумя процессами — ранней постдеполяризацией (РПД) и поздней постдеполяризацией (ППД). Под постдеполяризацией понимают колебательные деполяризации, которые сопровождают сердечный потенциал действия (ПД) и зависят от предыдущей трансмембранной активности. РПД возникают до достижения потенциала покоя, при замедлении и остановке реполяризации. Поздняя постдеполяризация в свою очередь возникает после полной реполяризации, в момент достижения клеточной мембраной потенциала покоя. Триггерная активность возникает при условии, что РПД или ППД достигают амплитуды достаточной для переноса потенциала с мембранного до его порогового, что инициирует новый ПД, не вызванный стимуляцией. К причинам, вызывающим РПД, относятся гипоксия, электролитные нарушения, воздействие катехоламинов и других фармакологических препаратов (в том числе и антиаритмических), ацидоз. ППД возникает при токсическом воздействии сердечных гликозидов, катехоламинов [2].

В нормальных физиологических условиях импульс, сгенерированный синусовым узлом, распространяется по проводящей системе сердца с затуханием. В ряде случаев, эта волна не затухает, а продолжает рециркулировать, вызывая возбуждение рабочего миокарда, по механизму так называемого повторного входа (*re-entry*). Для возникновения механизма риэнтри необходимо несколько условий: наличие двух или более приблизительно параллельных путей проведения, соединяющихся проксимально и дистально посредством проводящей ткани, образующих при этом электрический контур; однонаправленная блокада на одном из направлений распространения импульса и замедление проведения импульса по смежным участкам миокарда достаточное для того, чтобы импульс ретроградно прошел место блокады и повторно смог деполяризовать участок миокарда, проксимальнее блокады (рисунок 1).

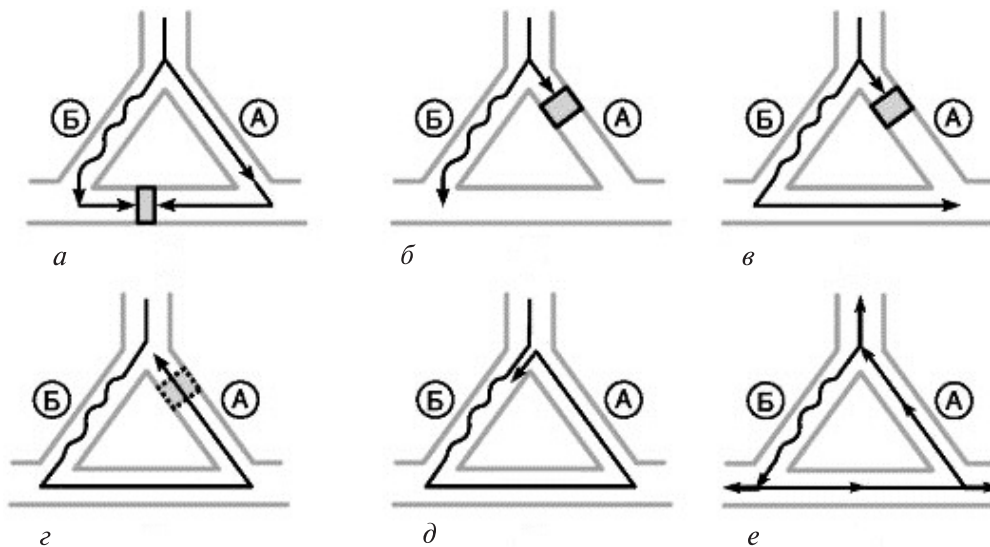


Рисунок 1 — Схема формирования петли *re-entry*:

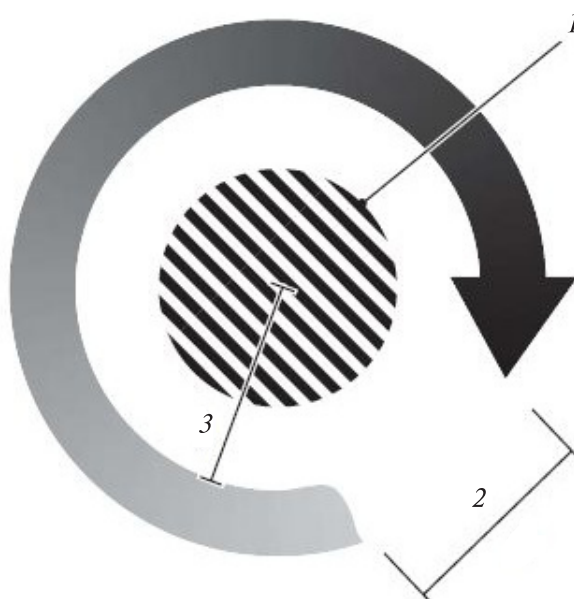
*a* — два пути проведения импульса: А (нормальное проведение) и Б (замедленное проведение); *б* — путь А провел импульс и находится в состоянии рефрактерности; *в* — продвижение с замедленной скоростью импульса по пути Б; *г* — импульс по пути Б достигает пути А, когда тот вышел из состояния рефрактерности и проводит импульс в ретроградном направлении; *д* — импульс повторно достигает пути Б и циркулирует по кругу; *е* — циркулирующий импульс выходит за пределы петли, становясь при этом водителем ритма\*

В настоящее время выделяют несколько разновидностей риэнтри, таких как микро-риэнтри (случайное) и макро-риэнтри (упорядоченное). Петля макро-риэнтри возникает при анатомическом

\* Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник / под ред. В. Г. Кукуеса, А. К. Стародубцева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 268–269.



препятствии прохождения импульса (фиброзная ткань, сосуды) или при наличии дополнительных путей проведения, имеет размер петли около 1 см (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Схема макро-риэнтри:**

**1 — зона замедленного проведения; 2 — «окно возбудимости»; 3 — радиус петли\***

Что касается микро-риэнтри, то ее возникновение не связано с анатомическими структурами сердца. Отличается от макро-риэнтри размерами петли (менее 1 мм), отсутствием «окна возбудимости», т. е. для возникновения нужен импульс, превышающий диастолический порог возбуждения миокарда [1, 2].

В настоящее время существует много классификаций желудочковых экстрасистол в зависимости от критериев, заложенных в ее основу. Широкое распространение получила классификация, предложенная в 1971 г. В. Lown и М. Wolf, в которой желудочковые экстрасистолы подразделялись на пять групп у пациентов с инфарктом миокарда, а модифицированный вариант у пациентов без инфаркта миокарда был предложен в 1975 г. М. Ryan (таблица 1) [1].

**Таблица 1 — Классификация желудочковых экстрасистол (В. Lown, М. Wolf; М. Ryan)**

Группа	По В. Lown и М. Wolf	В модификации по М. Ryan
0	Отсутствие экстрасистол	Отсутствие экстрасистол
I	Редкие мономорфные (до 30 в час)	Редкие мономорфные (до 30 в час)
II	Частые мономорфные (более 30 в час)	Частые мономорфные (более 30 в час)
III	Полиморфные экстрасистолы	Полиморфные экстрасистолы
IVА	Парные	Мономорфные парные
IVВ	Желудочковая тахикардия (3 и более подряд экстрасистол)	Полиморфные парные
V	Ранние (типа «R» на «T»)	Желудочковая тахикардия (3 и более подряд экстрасистол)

Выбор правильной тактики лечения ЖЭС является сложной задачей и зависит от наличия симптомов, отсутствия или наличия органического поражения сердца и от оценки риска внезапной сердечной смерти. В большинстве случаев эффективность лекарственной терапии составляет 40–50 %. При недостаточной эффективности медикаментозного лечения прибегают к инвазивному ме-

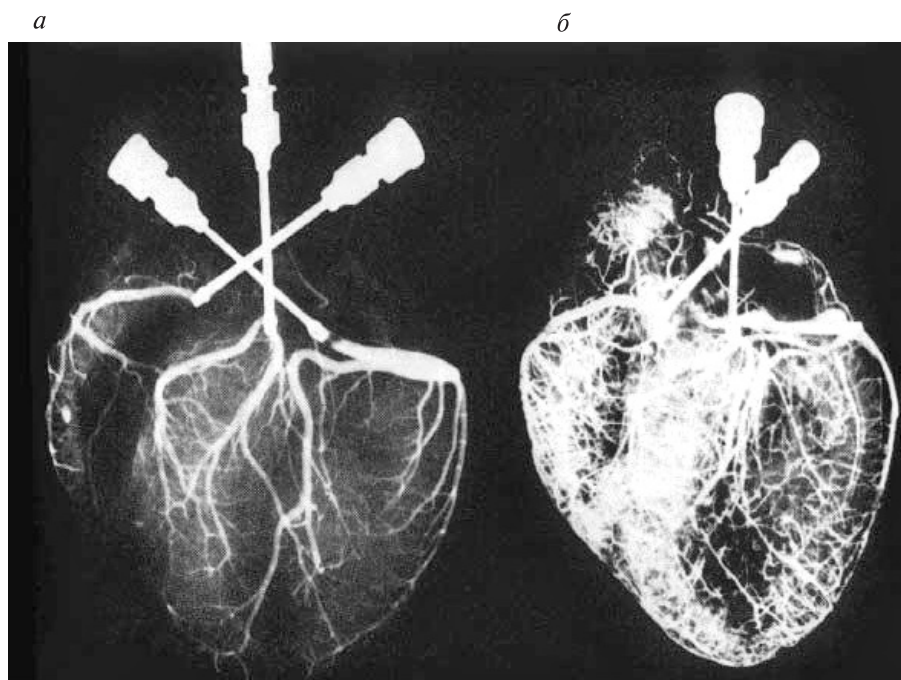
\* Патофизиологические основы аритмологии / А. В. Струтынский [и др.] // Лечебное дело. — 2009. — № 2. — С. 72.

тому радиочастотной абляции, суть которого состоит в выявлении и разрушении очагов эктопической (аномальной) импульсации, а для верификации ишемического генеза ЖЭС и для одновременного лечения при необходимости используется коронароангиография [1, 3].

Самой распространенной (70–90 %) причиной желудочковой экстрасистолии является ишемия миокарда, поэтому при ишемическом генезе ЖЭС лечение должно быть направлено на уменьшение зоны ишемии [1, 3, 4]. Одним из эффективных методов лечения ИБС является метод усиленной наружной контрпульсации (УНКП). Это неинвазивная методика, которая может успешно применяться на амбулаторном этапе лечения.

Аппарат представляет собой терапевтическую кушетку и манжеты, в которые происходит нагнетание и сдувание воздуха. В основе метода лежит усиление кровотока коронарных артерий в диастолу (на 42 %), за счет сдавливания артерий и вен нижних конечностей, посредством нагнетания воздуха в манжеты и усиление венозного возврата в правые отделы сердца, при резком сдувании манжет в систолу. В результате воздействия улучшается кровоснабжение гипоперфузируемых участков миокарда, улучшается коллатеральное кровоснабжение, провоцируется ангиогенез. Как известно, в регуляции тонуса сосудов участвует эндотелий. Выделяемые им вещества по воздействию на сосудистый тонус можно разделить на вазодилататоры и вазоконстрикторы. К вазоконстрикторам относят: эндотелин-1, ангиотензин-II, тромбоксан А2, простагландин H2. К вазодилататорам относятся: оксид азота (NO), монооксид углерода, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, натрийуретический пептид С, адреномедуллин, простагланцины, кинины. Во время терапевтического воздействия аппаратом УНКП, концентрация самого мощного эндогенного вазодилататора NO увеличивается на 36 %, а эндотелина-1 снижается на 25 %, за счет чего увеличивается кровоток в ишемизированном миокарде [5].

Увеличение коронарного кровотока при проведении УНКП способствует раскрытию капилляров и провоцирует рост новых капиллярных сетей за счет выработки эндотелием факторов роста — сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (рисунок 3). В последнее время подтверждается взаимосвязь между вазодилатацией и ангиогенезом: увеличение концентрации NO стимулирует влияние VEGF на рост эндотелиальных клеток, а VEGF в свою очередь стимулирует NO-зависимую вазодилатацию [6].



**Рисунок 3 — Развитие капилляров после курса УНКП\*:  
а — до курса УНКП; б — после курса УНКП (35 ч)**

\* Ганьшина, Н. А. Наружная контрпульсация в спорте высших достижений / Н. А. Ганьшина // Актуальные проблемы подготовки спортсменов высокой квалификации в зимних олимпийских видах спорта (бобслей, санный спорт, сноуборд, горнолыжный спорт, фристайл, конькобежный спорт, хоккей): итоговый сб. Всероссийской науч.-практ. конф. по итогам прошедшего сезона. — М.: ФНЦ ВНИИФК, 2013. — С. 72.

Улучшение коронарного кровотока и усиление коллатерального русла после курса УНКП подтверждено разными методами визуализации: трансторакальной доплер-эхокардиографией с внутривенным введением аденозина, коронарной ангиографией, позитронной эмиссионной томографией [7].

Учитывая, что в большинстве случаев генезом ЖЭС является ишемия миокарда, то можно предположить, что после курса УНКП количество ЖЭС уменьшится или исчезнет совсем.

**Цель работы** — оценка влияния улучшения коронарной перфузии и соответственно уменьшение ишемии миокарда на количество желудочковых экстрасистол.

**Материалы и методы.** Наблюдение проводилось на базе Государственного учреждения «Санаторий “Юность”» Управления делами Президента Республики Беларусь с сентября 2017 по сентябрь 2019 г. В данном лечебно-оздоровительном учреждении с июня 2016 г. установлен аппарат УНКП последнего поколения LUMENAIR™ EESP<sup>®</sup> TherapySystem (США). За отчетный период лечение на данном аппарате прошли 110 пациентов. Из этих пациентов были отобраны те пациенты, у которых были выявлены ЖЭС до начала терапевтического воздействия аппаратом УНКП. Было отобрано 11 человек: 63,6 % мужчин ( $n = 7$ ) и 36,4 % женщины ( $n = 4$ ). Критерии отбора предоставлены в таблице 2.

Таблица 2 — Критерии отбора пациентов

Признаки	Мужчины	Женщины
Возраст	53±16,98	61±11,52
Артериальная гипертензия	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)
ИБС	5 (45,5 %)	3 (27,3 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	3 (27,3 %)	0 (0 %)
АКШ	2 (18,2 %)	0 (0 %)
Ангиопластика и стентирование	0 (0 %)	1 (9,1 %)
Нарушение углеводного обмена	4 (36,4 %)	1 (9,1 %)

Так, 8 пациентов принимали изначально б-блокаторы, трем пациентам из-за изначально низкого пульса б-блокаторы не назначались. Антиаритмические препараты других групп на момент наблюдения пациенты не принимали.

**Результаты и их обсуждение.** До начала и после курса лечения, который состоял из 20–35 ч воздействия, пациентам было выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ до и после курса УНКП

№ пациента по порядку	Количество ЖЭС	
	до УНКП	после УНКП
1	253	0
2	9901	52
3	1762	1192
4	1367	0
5	2184	340
6	13953	8
7	1300	53
8	105	8
9	1526	20
10	200	0
11	7527	352

Как следует из таблицы 3, у пациентов, включенных в наблюдение, лечение ЖЭС-методом усиленной наружной контрпульсации сопровождалось значимым снижением количества ЖЭС.

Согласно полученным данным наблюдаемые были разбиты на группы по классификации В. Lown и М. Wolf и в модификации М. Ryan (таблица 4).

Таблица 4 — Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ до и после курса УНКП по классификации В. Lown и М. Wolf и в модификации М. Ryan

Группа	До УНКП	После УНКП
0	0	4
I	4	6
II	7	1
III–V	0	0

С целью получения степени значимости изменений в показателях класса тяжести ЖЭС по классификации В. Lown и М. Wolf и в модификации М. Ryan до и после курса УНКП использовался непараметрический метод — *t*-критерий Уилкоксона. Обработка данных осуществлялась при помощи программы Statistica 10,0. Таким образом, мы видим, что в ходе проведения терапевтического воздействия пациентам аппаратом УНКП была отмечена положительная динамика в виде исчезновения или уменьшения количества желудочковых экстрасистол у всех пациентов без исключения ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** В рамках современной аритмологии лечение желудочковой экстрасистолии представляет собой комплексный подход, включающий как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию. Для лечения данной патологии в настоящее время существует множество подходов. Несмотря на это постоянно осуществляется поиск новых методов для расширения существующих терапевтических возможностей. Учитывая, что зачастую в генезе желудочковой экстрасистолии лежит ишемия миокарда, то можно предположить, что при улучшении капиллярного кровотока и стимулировании ангиогенеза может улучшиться кровоток в гипоперфузируемом участке, что соответственно уменьшит количество ЖЭС. В рамках данного наблюдения, после курса УНКП количество желудочковых экстрасистол уменьшилось.

С учетом простоты метода и возможности использования его на амбулаторном этапе как дополнение к основной терапии, его новизны в использовании в аритмологической практике необходимо накопить достаточно доказательного материала для возможного внедрения и обогащения современных методов, используемых в аритмологии для лечения желудочковой экстрасистолии.

### Литература

1. Бокерия, О. Л. Желудочковая экстрасистолия / О. Л. Бокерия, А. А. Ахобеков // *Анналы аритмологии*. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 17–22.
2. Issa, Ziad F. *Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease* / F. Issa Ziad, John M. Miller, Douglas P. Zipes. — 2nd ed. — Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2012. — P. 36–60.
3. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии / А. В. Ардашев [и др.] // *Кардиология (Kardiologia)*. — 2008. — № 12. — С. 41.
4. Некоронарогенные желудочковые нарушения ритма сердца: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение / А. В. Ардашев [и др.] // *Кардиология (Kardiologia)*. — 2007. — № 11. — С. 62.
5. Прогнозирование риска развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов, направленных на коронарную ангиографию / В. А. Кузнецов [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2015. — Т. 30, № 1. — С. 106.
6. Бируля, А. А. Некоторые немедикаментозные методы лечения артериальной гипертензии / А. А. Бируля // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. — 2018. — Т. 2, № 1. — С. 249.
7. Возможности применения усиленной наружной контрпульсации в клинической практике / В. А. Кузнецов [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2017. — № 13(2). — С. 242.

## The potential of enhanced external counter pulsation in treatment of ventricular extrasystole

*Birulya A. A.<sup>1,2</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1,3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> State Institution «Yunost» Health resort» Office of the President of the Republic of Belarus, Minsk district, village Ratomka, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup> State Institution «Republican Scientific & Practical Center “Cardiology”», Minsk, Republic of Belarus*

The emergence of electrocardiography method has made it possible to register electric impulses of heart and that, in its turn, laid the foundation for studying of cardiac rhythm, and then such science as arrhythmology appeared. The arsenal of diagnostic opportunities has been extending with the course of time and that has allowed to find out new cardiac rhythm pathologies that were not studied before. One of such pathologies is ventricular arrhythmia that often accompanies heart diseases and aggravates the course of these diseases. In this article, you can find the pathogenetic mechanisms of ventricular extrasystole, classification, causes of occurrence and treatment methods. Given the fact that the common cause of ventricular extrasystole is myocardial ischemia, the therapy aimed at reducing ischemia, should lead to a decrease in the number of ventricular extrasystoles. This article describes a non-invasive technique of external counterpulsation, improving coronary blood flow and the results of observations of the effect of this method on patients with ventricular extrasystole.

**Keywords:** ventricular extrasystole, enhanced external counterpulsation, heart rhythm disturbances.

*Поступила 06.11.2020*

УДК 616-079.3:616.211-002.253

## Возможности молекулярной алергодиагностики у пациентов с аллергическим ринитом

*Санникова Н. Н.*

*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,*

*г. Минск, Республика Беларусь;*

*Учреждение здравоохранения «Солигорская центральная районная больница», г. Солигорск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Статья посвящена использованию молекулярной алергодиагностики у пациентов с аллергическим ринитом, вызванным аллергией к пыльце растений. Были обследованы 40 пациентов. По результатам молекулярной алергодиагностики сенсibilизация к мажорной молекуле березы (специфический IgE к rBet v 1) выявлен у 69,6 % пациентов, сенсibilизированных к пыльце деревьев (анамнез и кожные алергопробы); сенсibilизация к мажорной молекуле тимофеевки (специфический IgE к rPhl p 1 и rPhl p 5) — у 97 % пациентов, сенсibilизированных к пыльце злаковых трав; сенсibilизация к мажорной молекуле полыни (специфический IgE к nArt v 1) — только у 48 % пациентов, сенсibilизированных к пыльце полыни. Таким образом, молекулярная алергодиагностика помогает врачу-аллергологу отобрать пациентов для специфической иммунотерапии и выбрать алерген для лечения. Приведенный клинический случай подтверждает этот вывод.



**Ключевые слова:** аллерген, мажорная молекула, молекулярная алергодиагностика, аллергический ринит, пыльца растений, специфический IgE, специфическая иммунотерапия.

**Введение.** Иммуноглобулин E был открыт независимо друг от друга двумя исследовательскими группами: Кимишиге Ишизака и Теруко Ишизака (США) и С. Г. О. Йоханссон и Х. Бенних (Швеция). В 1969 г. ученые опубликовали в «Journal of Immunology» совместную статью «Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies» о новом классе иммуноглобулинов [1].

Иммуноглобулин E (IgE) — специфический биологический маркер, который используют в диагностике атопических аллергических заболеваний. IgE к аллергенам определяют лабораторно в крови и при проведении кожных алерготестов (скарификационных и прик-тестов). Традиционно для диагностики используют экстракты, полученные из источника аллергенов и содержащие как аллергенные, так и неаллергенные молекулы (или компоненты).

С помощью ДНК-технологий в конце 1980-х гг. были охарактеризованы и клонированы алергенные молекулы. Р. Валента указал на практическое значение этого открытия [2]. На конец 2019 г. известно около 600 молекул аллергенов. Они представлены в номенклатуре аллергенов WHO/IUIS [3].

Выделяют алергенные молекулы естественные (натуральные), полученные из алергенных экстрактов, и рекомбинантные, полученные методом генной инженерии. По значимости для развития алергических реакций молекулы алергенов подразделяют на мажорные и минорные. IgE к мажорным компонентам алергена выявляют более чем у 50 % пациентов, чувствительных к экстракту данного алергена. У большинства людей с алергией мажорная молекула — это первичная сенсibiliзирующая молекула, ответственная за появление клинических симптомов. При сезонном алергическом рините мажорными алергенами являются «специфические» или маркерные алергены для алергенного источника. IgE к минорным компонентам обнаруживаются менее чем у 50 % пациентов, сенсibiliзированных к экстракту алергена. Минорные молекулы часто встречаются в экстрактах разных алергенов и ответственны за развитие перекрестных реакций [4].

Алергический ринит — классическое IgE-опосредованное алергическое заболевание. Одной из возможных причин ринита являются пыльцевые алергены. Для Беларуси характерны три периода цветения растений. Весной цветут деревья семейства букоцветных — береза, ольха, орешник и др. В первую половину лета пылят злаковые травы (семейство злаковых, или мятликовых) — тимофеевка, овсяница, мятлик, рожь и др. Семейство астровых, или сложноцветных (полынь, подсолнечник и др.) цветут во вторую половину лета — начало осени. Это деление условно, периоды плавно перетекают один в другой, могут смещаться из-за погодных условий и климатических изменений.

В каждой из этих групп растений определены первичные сенсibiliзирующие молекулы, которые являются мажорными.

Так, более 25 лет назад впервые был клонирован ген мажорного алергена пыльцы березы rBet v 1 и охарактеризован его белковый продукт. С того времени обнаружены и классифицированы по номенклатуре WHO/IUIS 53 алергена пыльцы деревьев. Но именно наличие специфического IgE к rBet v 1 подтверждает истинную сенсibiliзацию к пыльце букоцветных и является необходимым прогностическим маркером при решении вопроса о проведении специфической иммунотерапии [5].

На истинную сенсibiliзацию к пыльце злаковых трав указывает повышенный уровень специфического IgE к компонентам rPhl p 1 и rPhl p 5, которые и являются мажорными молекулами [5].

Так, nArt v 1 полыни представляет собой специфический маркер алергии, подходящий для разграничения истинной сенсibiliзации к полыни и перекрестной реактивности. Примерно 79–95 % пациентов с алергией на полынь сенсibiliзированы к nArt v 1 — мажорному алергену полыни [5].

**Цель работы** — выявление актуальности молекулярной алергодиагностики для пациентов с алергическим ринитом, сенсibiliзированным пылью растений.

**Материалы и методы.** Случайным образом отобрано 40 пациентов с алергическим ринитом из обратившихся на прием к врачу-алергологу поликлиники УЗ «Солигорская ЦРБ». Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в научном исследовании и разрешили использовать результаты их лабораторных, инструментальных и алергологических обследований из амбулаторных карт. Исследование одобрено Комитетом по биоэтике БелМАПО.

Диагноз «алергический ринит» каждому из пациентов выставлен после подробного сбора жалоб, анамнеза болезни и жизни, алергологического анамнеза, объективного клинического осмотра, консультации врача-оториноларинголога, проведения общего анализа крови с лейкоцитарной фор-

мулой и кожного аллергологического обследования методом прик-тест с водно-солевыми растворами аллергенов производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина).

Из 40 пациентов с аллергическим ринитом 24 — мужчины (60 %), 16 — женщины (40 %). Возраст пациентов от 22 до 57 лет, из них до 30 лет — 11 человек (27,5 %), от 30 до 39 лет — 17 человек (42,5 %), от 40 до 49 лет — 10 человек (25 %) и старше 50 лет — 2 человека (5 %). Длительность болезни до момента включения в исследования составляла от 1 до 41 года. Меньше 5 лет болели аллергическим ринитом 12 человек (30 %), от 6 до 10 лет — 9 человек (22,5 %), от 11 до 15 лет — 9 человек (22,5 %), от 16 до 20 лет — 3 человека (7,5 %), от 21 до 25 лет — 2 человека (5 %), от 26 до 30 лет — 1 человек (2,5 %), от 30 до 35 лет — 3 человека (7,5 %), дольше 36 лет — 1 человек (2,5 %).

Аллергический ринит, интермиттирующий легкое течение, диагностирован у 2 пациентов (5 %), интермиттирующий средней тяжести — у 1 пациента (2,5 %), легкий персистирующий ринит — у 12 пациентов (30 %), персистирующий среднетяжелый — у 25 пациентов (62,5 %).

Наследственность по аллергопатологии отягощена у 13 человек (32,5 %): 6 женщин (46,2 %) и 7 мужчин (53,8 %). Из них родители болели у 7 человек (58 %), братья — у 2 человек (12,7 %), сыновья — у 2 (12,7 %), дочь — у 1 (8,3 %), бабушка — у 1 человека (8,3 %).

Все пациенты имели сопутствующие заболевания, самое частое — аллергический конъюнктивит — 37 человек (92,5 %). Бронхиальная астма была у 2 пациентов (5 %). Перекрестная пищевая аллергия с клиническим проявлением орального синдрома выявлена у 10 человек (25 %), из них: 7 — женщины (70 %) и 3 — мужчины (30 %). Реакция на укус насекомого в виде большой местной реакции диагностирована у 3 пациентов (7,5 %): у 1 женщины (33,4 %) и 2 мужчин (66,6 %), лекарственная гиперчувствительность — 1 мужчина (2,5 %). Смещение носовой перегородки обнаружено у 12 человек (30 %), хронический фарингит и хронический тонзиллит — по 4 человека (по 10 %), артериальная гипертензия — у 3 (7,5 %), хронический гастрит — 3 (7,5 %), псориаз — у 2 (5 %), аутоиммунный тиреоидит — у 2 пациентов (5 %), синдром Жильбера, желчекаменная болезнь и мочекаменная болезнь — по 1 человеку (по 2,5 %).

Каждому пациенту были проведены кожные прик-тесты с водно-солевыми растворами пыльцевых аллергенов производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина). Прик-тесты выполнялись на коже предплечья с положительным (0,1%-й раствор гистамина) и отрицательным (тест-контрольная жидкость) контролями, с отменой антигистаминных препаратов за 7 и больше дней до исследования. Выполнены пробы с аллергеном пыльцы березы, тимофеевки, полыни. Оценка прик-теста проводилась через 15 мин после его выполнения, оценивалась гиперемия и волдырь в месте прокола кожи. Размер волдыря измерялся в миллиметрах и фиксировался. Положительным считался волдырь после прик-теста диаметром 3 и больше мм.

Исследуемым пациентам планировалось проведение специфической иммунотерапии (СИТ), поэтому при выявлении положительного прик-теста определяли специфический IgE к мажорному компоненту соответствующего аллергена. Определение специфического IgE проводилось методом ImmunoCAP в медицинской лаборатории Синлаб на аппарате Phadia 250. Положительным считали уровень специфического IgE более 0,35 KU/l.

При положительном прик-тесте с пылью березы определялся специфический IgE к rBet v 1, с пылью тимофеевки — к rPhl p 1 и rPhl p 5, с пылью полыни — к nArt v 1.

**Результаты и их обсуждение.** Положительный прик-тест (волдырь 3 и более мм) к пыльце березы определен у 23 пациентов (57,5 %). Специфический IgE к rBet v1 больше 0,35 KU/l выявлен у 16 человек (40 %), т. е. реакция на мажорную молекулу обнаружена у 69,6 % пациентов с сенсibilизацией к пыльце березы.

К пыльце тимофеевки положительный прик-тест у 33 пациентов (82,5 %), специфический IgE к rPhl p 1 и rPhl p 5 — у 32 (80 %). Следовательно, 97 % сенсibilизированных к пыльце тимофеевки реагируют на ее мажорные молекулы.

Пыльца полыни дала положительную реакцию при прик-тесте у 25 человек (62,5 %), специфический IgE к nArt v 1 обнаружен у 12 пациентов (30 %). Таким образом, только у 48 % реагирующих на пыльцу полыни реакция обусловлена мажорной молекулой полыни.

По результатам прик-тестов сенсibilизированны к 3 группам пыльцы 11 человек (27,5 %), к двум — 18 (45 %), моносенсibilизация — у 11 пациентов (27,5 %). Молекулярная аллергодиагностика уточнила полученный результат: моносенсibilизированны 26 человек (65 %). IgE к двум мажорным молекулам выявлены у 10 пациентов (25 %), к трем — у 4 (10 %).

Можно предположить, что у части наблюдаемых пациентов положительный прик-тест обусловлен IgE-реакцией на минорные компоненты аллергенов. Эта информация важна при планировании

СИТ. У пациентов, сенсibilизированных к пыльце, но не имеющих Ig E-реакции на мажорную молекулу аллергена, СИТ не будет эффективна.

Важно учитывать степень выраженности Ig E-реакции к мажорным молекулам и выбирать для лечения аллерген, на который реакция больше [6].

**Клинический случай.** Мужчина В., 33 года. Впервые к врачу-аллергологу обратился в ноябре 2017 г. по направлению терапевта. Пациента беспокоили слезотечение, насморк, чихание с конца мая до начала августа в течение 4 лет, хуже было самочувствие в жаркую погоду. Лечился антигистаминным препаратом «Парлазин», назальным спреем «Авамис» и глазными каплями «Лекролин» с положительным эффектом.

**Анамнез жизни:** болел простудными заболеваниями. В детстве прооперирован по поводу лимфаденита.

**Аллергоанамнез:** родная сестра матери болеет поллинозом. Лекарственные препараты, пищевые продукты, вакцины переносились хорошо. Реакции на пыль, животных не отмечал.

На момент обращения жалоб не было. При объективном осмотре: кожные покровы чистые. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка правильной формы. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии — легочной звук. Число дыханий — 16 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, чистые. Пульс — 72 в минуту. АД — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

ФВД не нарушена.

Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой — без патологических изменений.

Проведено аллергообследование — скарификационные кожные пробы с аллергенными экстрактами производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина):

Тест-контроль — отр.

Раствор гистамина — ++.

Береза — отр.

Тимофеевка — ++.

Ежа — ++.

Мятлик — ++.

Райграс — ++.

Лисохвост — ++.

Костер — ++.

Рожь — ++.

Полынь — ++.

На основании жалоб, анамнеза, аллергоанамнеза, данных аллергообследования выставлен диагноз: аллергический ринит персистирующий средней тяжести. Аллергический конъюнктивит. Сенсibilизация к пыльце злаковых трав. Латентная сенсibilизация к пыльце полыни. Назначен и проведен один курс подкожной специфической иммунотерапии пыльцой злаков. СИТ переносился хорошо, побочных реакций не было. За время лечения (с декабря 2017 г. до середины мая 2018 г.) набрана доза 11 300 PNU. Летом 2018 г. самочувствие лучше не стало. Пациент принимал антигистаминный препарат «Цетрин», назальный спрей «Авамис», глазные капли «Лекролин» в том же количестве, что и летом 2017 г. Длительность сезона обострения риноконъюнктивита не изменилась. Эффект одного курса подкожной СИТ пыльцой злаковых трав — удовлетворительный.

В ноябре 2018 г. повторно выполнено кожное аллергообследование методом прик-тест с аллергенными экстрактами производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина):

Тест-контроль — отр.

Раствор гистамина — 5 мм.

Береза — 3 мм.

Тимофеевка — 8 мм.

Овсяница — 8 мм.

Ежа — 8 мм.

Мятлик — 8 мм.

Райграс — 8 мм.

Лисохвост — 8 мм.

Костер — 8 мм.

Рожь — 8 мм.

Полынь — 15 мм.

Учитывая отсутствие улучшения самочувствия от проведенной СИТ пылью злаковых трав, выраженную реакцию на пыльцу полыни при кожном тестировании решено провести молекулярную аллергодиагностику. В лаборатории «Синлаб» на анализаторе Phadia 250 определен специфический IgE к мажорным молекулам тимофеевки rPhl p 1 и rPhl p 5 и полыни nArt v 1:

rPhl p 1 и rPhl p 5 — 0,56 KuA/l;

nArt v 1 — 31,3 KuA/l.

Полученный результат послужил причиной смены аллергена для специфической иммунотерапии. С декабря 2018 г. до середины июня 2019 г. пациент получал подкожно СИТ пылью полыни, доза — 10 650 PNU. Лечение переносилось хорошо, побочных реакций не было. Летом 2019 г. самочувствие у пациента было значительно лучше, слезотечение, насморк, чихание беспокоили редко, периодически принимал антигистаминный препарат «Цетрин», глазные капли «Опатанол». Эффект одного курса подкожной СИТ пылью полыни — хороший.

В ноябре 2019 г. проведено кожное аллергообследование методом прик-тест с аллергенными экстрактами производства ООО «Иммунолог» (г. Винница, Украина):

Тест-контроль — отр.

Раствор гистамина — 5 мм.

Береза — отр.

Тимофеевка — отр.

Овсяница — отр.

Ежа — отр.

Мятлик — отр.

Райграсс — отр.

Лисохвост — 3 мм.

Костер — отр.

Рожь — отр.

Полынь — 10 мм.

В лаборатории «Синлаб» на анализаторе Phadia 250 повторно определен специфический IgE к мажорной молекуле полыни nArt v 1 — 19,5 KuA/l. Пациенту назначен второй курс подкожной СИТ пылью полыни.

Данный клинический случай подтверждает необходимость определения специфического IgE не только к экстрактам аллергенов (в кожных тестах или лабораторно), но и к их компонентам перед началом специфической иммунотерапии. Особенно актуально проведение молекулярной аллергодиагностики у пациентов с сенсibilизацией к более чем одной группе аллергенов.

**Заключение.** На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Молекулярная аллергодиагностика является полезным и доступным диагностическим методом для врача-аллерголога.
2. Определение специфических IgE к мажорным молекулам пыльцы позволяет выявить причинно-значимый аллерген у полисенсibilизированных пациентов и провести эффективную специфическую иммунотерапию.
3. Возможности молекулярной аллергодиагностики позволяют врачам-аллергологам Республики Беларусь улучшить лечение пациентов с аллергическим ринитом.

### Литература

1. Histamine release from human leukocytes by anti-gamma E antibodies / T. Ishizaka [et al.] // J. Immunol. — 1969. — № 102(4). — P. 884–892.
2. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) / R. Valenta [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — № 29. — P. 896–904.
3. Согласительный документ WAO-ARIA-GAILEN по молекулярной аллергодиагностике // Российский Аллергологический журнал / Фармарус Принт Медиа. — М., 2011. — 20 с.
4. Грищенко, Е. А. Базовые понятия аллергологии. Ч. 1 / Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2016. — № 4. — С. 37–44.
5. Грищенко, Е. А. Базовые понятия аллергологии. Ч. 2 / Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. — 2017. — № 1. — С. 36–48.
6. Molecular Allergology Users Guide Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. — 2016. — P. 21–35.

## Possibilities of molecular allergodiagnosis in allergic rhinitis patients

*Sannikova N. N.*

*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education»,  
Minsk, Republic of Belarus;  
Health Care Institution «Soligorsk Central District Hospital»,  
Soligorsk, Republic of Belarus*

The article is devoted to the use of molecular allergy diagnostics in patients with allergic rhinitis caused by allergy to pollen. The study involved 40 patients. According to the results of molecular allergy diagnostics, sensitization to the major birch molecule (specific IgE to rBet v 1) was detected in 69.6 % of patients sensitized to tree pollen; sensitization to the major molecule of timothy (specific IgE to rPhl p 1 and rPhl p 5) — in 97 % of patients sensitized to grass pollen; sensitization to the major molecule of wormwood (specific IgE to nArt v 1) — only in 48 % of patients sensitized to wormwood pollen. Thus, molecular allergy diagnostics helps the allergist to select patients for specific immunotherapy and to select an allergen for treatment. The given clinical case confirms this conclusion.

**Keywords:** allergen, major molecule, molecular allergy diagnostics, allergic rhinitis, plant pollen, specific IgE, specific immunotherapy.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 616.24:613.6

## Выявление дисфункции дыхательной мускулатуры и оценка параметров качества жизни у пациентов с профессиональными заболеваниями органов дыхания

*Крумкачева А. Ю.*

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

**Реферат.** Важной составляющей функциональных нарушений у пациентов с пылевыми заболеваниями органов дыхания является снижение толерантности к физическим нагрузкам, одной из возможных причин которой является развитие дисфункции периферических и дыхательных мышц. Кроме этого, данные патологии дыхательной системы существенно влияют на качество жизни больных, в связи с чем раннее выявление изменений их параметров позволит предупредить прогрессирование заболеваний. Состояние дыхательных мышц, мышечной выносливости, показатели качества жизни у пациентов с пылевыми заболеваниями респираторной системы в Республике Беларусь недостаточно изучены.

**Ключевые слова:** дыхательная дисфункция, профессиональные заболевания органов дыхания, качество жизни, хронический профессиональный бронхит, пневмокониоз.

**Введение.** В Республике Беларусь уже длительное время лидирующее место в структуре профессиональной заболеваемости занимают болезни органов дыхания. Наиболее часто выявляемыми патологиями дыхательной системы являются хронический профессиональный бронхит (ХПБ), хроническая профессиональная обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) и пневмокониозы (Пн). Данные заболевания возникают в результате многолетнего воздействия пылевых частиц, раздра-



жающих газов и аэрозолей на респираторную систему работников в течение их трудовой деятельности [3].

Дисфункция периферической и дыхательной мускулатуры — одна из возможных причин функциональных нарушений, возникающих у пациентов с пылевыми заболеваниями легких, проявляющихся снижением толерантности к физическим нагрузкам. Установлено, что при ХОБЛ курильщика к прогрессированию дыхательной недостаточности могут привести дегенеративно-дистрофические изменения в скелетных мышцах как функционального (вследствие снижения силы и выносливости мышц), так и органического характера (вследствие нарушения соотношения миофибрилл), а также вовлечение в патологический процесс на раннем этапе основной и вспомогательной дыхательной мускулатуры [4]. Кроме этого при данном заболевании развивается легочная гиперинфляция, приводящая к уплощению диафрагмы с последующими функциональными нарушениями и в других дыхательных мышцах, недостаточному увеличению дыхательного объема и росту гиперкапнии при нагрузках [5].

Для диагностики профессиональных хронической обструктивной болезни лёгких и хронического бронхита, пневмокониозов используются различные методы оценки функционального состояния дыхательной системы и вентиляции лёгких, однако редко изучается функционирование дыхательной мускулатуры, которая играет решающую роль в обеспечении нормальной деятельности респираторной системы [2]. Вышеперечисленные заболевания могут сопровождаться дисфункцией дыхательных мышц из-за уменьшения силы вследствие их слабости либо переутомления. Слабость мышц проявляется в продолжительном снижении их силы, даже после отдыха, а переутомление — в постепенном снижении их силы либо скорости сокращения в результате длительной физической нагрузки, проходящем в покое [7].

По данным литературных источников, основные методы исследования силы дыхательной мускулатуры связаны с изучением функциональной способности главной дыхательной мышцы — диафрагмы. Для этого применяются как простые методы, доступные каждому специалисту, так и исследования, проводимые только в специализированных лабораториях (С. Н. Авдеев). К простым в проведении методам относятся метод выявления снижения силы сокращения диафрагмы при наблюдении за пациентом, лежащим на спине; выявление уменьшения сатурации кислородом ( $SpO_2 < 90\%$ ) во время сна; тест погружения живота, а затем и грудной клетки в воду при ослаблении диафрагмы вызывает усиление одышки; наблюдение за диафрагмой на рентгеновском мониторе при активном втягивании воздуха через нос (Я. Ковальски). Кроме этого, имеются данные исследований учёных о снижении показателей максимального давления на вдохе и выдохе при выполнении манометрии полости рта у пациентов с ХОБЛ (С. Н. Швайко, P. D. Hughes, C. Coirault). Однако наблюдается недостаточно сведений, касающихся пациентов с профессиональными заболеваниями органов дыхания, у которых также нарушение сократительной способности респираторных мышц могут лежать в основе клинических симптомов.

Учитывая значение дыхательной мускулатуры в патогенезе многих профессиональных заболеваний дыхательной системы, исследование силы респираторных мышц позволит оценить структурное их состояние у пациентов с пылевыми заболеваниями лёгких и разработать алгоритм индивидуального подхода к немедикаментозному лечебному воздействию на функцию дыхательных мышц. В связи с этим актуальным является внедрение в практическую деятельность специалистов простых и доступных методов оценки функционального состояния дыхательной мускулатуры.

Другой проблемой является влияние указанных выше хронических заболеваний дыхательной системы на качество жизни (КЖ) пациентов, на их эмоциональную и социальную сферы. Эти параметры КЖ являются важнейшей составляющей в комплексной оценке степени тяжести заболеваний, эффективности терапии, качества оказываемой медицинской помощи (А. Г. Чучалин, Н. Ю. Сенкевич, А. С. Белевский). Для оценки КЖ пациентов используются стандартизованные опросники, простые в применении, с возможностью получить достоверные результаты, а также количественную оценку параметров здоровья (С. А. Marra et al.). В настоящее время широко используются опросник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form-36) и респираторный опросник больницы Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) для анализа физических и психологических характеристик пациента, отражающих его адаптационную способность к проявлениям болезни.

**Цель работы** — изучение и сравнение у пациентов с профессиональными заболеваниями органов дыхания (ПЗОД) силы дыхательной и периферической мускулатуры, показателей физического (ФЗ) и психического здоровья (ПЗ) и выявление степени влияния заболеваний на КЖ.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 76 пациентов с установленным на медико-экспертной комиссии Республиканского центра профпатологии и аллергологии диагнозом: ПХОБЛ — 35, ХПБ — 22, Пн — 19 человек. Группу контроля составили 25 здоровых работников литейных и других цехов ОАО «Минский тракторный завод». Средняя величина возраста исследуемых составила 57 (44; 65), 57 (52; 65), 55 (41; 64), 52 (43; 62) лет соответственно. Различий по полу и возрасту в исследуемых группах не отмечалось ( $p = 0,44$ ;  $F = 1,40$ ). Средние величины вредного стажа работы составили: у лиц с ПХОБЛ — 25 (17; 30), с ХПБ — 19 (11; 34), с Пн — 23 (13; 26), у здоровых лиц — 16 (0; 41) лет ( $p > 0,05$ ). Кроме сбора жалоб и данных анамнеза, объективного осмотра, у пациентов измерялись антропометрические показатели (окружности грудной клетки на вдохе и выдохе (ОГКвд и ОГКвыд), талии (ОТ), бедер (ОБ), бицепса (ОБц), запястья (ОЗ); вес и рост), рассчитывался индекс массы тела (ИМТ), проводились лабораторно-инструментальные методы диагностики (в том числе рентгенография органов грудной клетки или флюорография, функция внешнего дыхания (ФВД), пульсоксиметрия). Также определялись сила дыхательной мускулатуры, показатели максимального мышечного усилия (ММУ) мышц-сгибателей кисти и времени удержания нагрузки ( $t$ ) в секундах, вычислялся показатель мышечной выносливости (ПМВ) по формуле

$$\text{ПМВ} = \frac{\text{ММУ}}{3} \cdot t,$$

где  $1/3$  — константа;  $t$  — время удержания нагрузки, с.

Определение силы дыхательной мускулатуры проводилось с использованием прибора MicroRPM (Respirator Pressure Meter): исследовались показатели максимальных инспираторного (PI max — maximal inspiratory pressure) и экспираторного (PE max — maximal expiratory pressure) давлений на уровне ротовой полости; полученные результаты сопоставляли со средними величинами PI max и PE max у здоровых людей. Используемый аппарат обладал соответствующим устройством для передачи давления с мундштука на датчики давления. Для измерения PE max необходимо было пациенту выполнить максимально сильный и быстрый выдох после максимально глубокого вдоха, а для PI max — максимально сильный и быстрый вдох после максимального выдоха. Каждое исследование вышеуказанных параметров проводилось трижды с перерывами более 1-й минуты (для предотвращения мышечного переутомления); регистрировался лучший результат.

Для расчета абсолютного показателя ММУ мышц-сгибателей кисти и времени удержания нагрузки ( $t$ ) в секундах применялся динамометр ДК-100. Для определения ММУ участнику исследования необходимо было дважды в положении стоя максимально сжать динамометр вытянутой и отведенной в сторону перпендикулярно телу на уровне плеча рукой. Результат повторялся дважды на каждой верхней конечности, записывался лучший показатель.

Физический и психологический статусы респондентов оценивались при помощи опросника КЖ SF-36 и респираторного опросника больницы Святого Георгия (SGRQ). Первоначально исследуемым группам необходимо было ответить на 36 вопросов опросника SF-36, объединенных в 8 шкал, состоящих из нескольких вопросов. Физический и психологический статус респондентов оценивался по пяти шкалам. Каждый параметр оценивался по 100-балльной шкале. Чем выше были значения физического и психического компонентов по изучаемым параметрам, тем лучше у исследуемых отмечалось качество жизни по данным показателям. Затем участники исследования отвечали на 17 вопросов анкеты SGRQ; оценивались симптомы, активность пациентов и влияние заболевания на эмоциональное состояние. Чем выше были показатели изучаемых параметров, тем хуже у исследуемых отмечалось качество жизни. На вопросы опросников все отвечали самостоятельно.

Для создания базы данных и их статистической обработки использовались программы Microsoft Office Excel, Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics v.20. Для статистического анализа различий применялись как параметрические (с определением среднего значения и стандартного отклонения), так и непараметрические методы (с определением медианы, квартилей). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Все пациенты исследуемых групп заболеваний испытывали одышку, слабость и повышенную утомляемость при физической нагрузке разной интенсивности. По результатам антропометрических исследований самые низкие показатели (ИМТ = 22,88 (21,24;

26,74) кг/м<sup>2</sup>, вес = 76,00 (66,00; 82,00) кг, ОТ = 90,00 (79,00; 94,00) см, ОБц = 32,00 (26,50; 32,00) см и др.) наблюдались в группе Пн. У пациентов с ПХОБЛ отмечались наибольшие показатели ИМТ (31,19 ± 4,80 кг/м<sup>2</sup>), веса = 100,00 (82,00; 113,50) кг, ОБц = 36,00 (32,00; 38,00) см. Следует отметить, что по мнению ученых, низкий вес при многих хронических заболеваниях дыхательной системы является плохим прогностическим фактором.

Так, ПМВ во всех группах заболеваний был достоверно ниже по сравнению с группой контроля. Самый высокий ПМВ отмечался у лиц с Пн (1942,66 (522,67; 2913,33) деканьютон (ДаН)·с, а наименьший — у лиц с ПХОБЛ — 715,00 (349,16; 1425,00) ДаН·с. Установлено, что ожирение (которое наблюдалось у пациентов с ПХОБЛ) усугубляет снижение мышечной силы, так как при увеличении проникновения жира в мышечную ткань в дальнейшем происходит снижение физической трудоспособности пациентов [6].

При анализе показателей силы дыхательных мышц было выявлено, что максимальное инспираторное (PI max) и максимальное экспираторное (PE max) давления на уровне ротовой полости были достоверно снижены во всех группах заболеваний по сравнению с группой контроля, что свидетельствовало об ухудшении функциональной активности экспираторных и инспираторных дыхательных мышц в данных группах и смешанном характере их дисфункции.

Для поиска факторов, связанных с функциональным состоянием дыхательной мускулатуры и мышечной выносливости, у пациентов трех групп нами определялись корреляционные связи. Выявлено, что в группе ХПБ по мере роста ПМВ увеличивались показатели PI max и PE max ( $r = 0,76$  и  $r = 0,70$ ). Таким образом, по ПМВ у данной группы пациентов можно судить о силе дыхательной мускулатуры. Кроме этого, по мере увеличения антропометрических показателей (ОТ, ОБ, ОЗ, ОБц) уменьшалась сатурация кислородом (SpO<sub>2</sub>) в процессе проведения 6-минутного шагового теста (6МШТ). В группе ПХОБЛ: по мере уменьшения показателя SpO<sub>2</sub> при прохождении 6МШТ снижался параметр ММУ ( $r = 0,77$ ). Это можно связать с тем, что гипоксия возможно способствует ухудшению синтеза мышечного белка, уменьшению мышечной массы с последующим развитием дисфункции периферической мускулатуры. В группе Пн по мере снижения антропометрических показателей (особенно ОБц и ОЗ) уменьшались показатели PI max и PE max ( $r = 0,90$  и  $r = 0,90$ ), что подтверждает изменения не только в респираторных, но и в периферических скелетных мышцах у данных пациентов.

При анализе полученных при помощи опросника SF-36 результатов, было выявлено значительное снижение показателей КЖ во всех группах заболеваний по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Лучшие показатели ФЗ и ПЗ наблюдались в группе ХПБ, что соответствовало клинической картине болезни, отсутствию выраженности симптомов и вентиляционных нарушений. Самая низкая физическая активность отмечалась у лиц с ПХОБЛ (учитывая, что испытуемые данной группы преимущественно были со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания). Наибольшее влияние заболевания на эмоциональную сферу выявилось в группе Пн ( $p < 0,05$ ). Например, О.М. Аверина в своих работах отметила, что в данной группе заболеваний доминирующими составляющими психологического статуса (по данным опросника «Басса Дарки») являются физическая агрессия, негативизм, обида, чувство вины, враждебность и агрессивность по сравнению с ПХОБЛ и ХПБ [1].

Согласно результатам SGRQ, все пациенты одинаково отмечали высокую степень выраженности их клинических симптомов, кроме того, выявлялось схожее влияние болезни на физическую активность испытуемых трех групп заболеваний по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). Пневмокониоз также оказывал наибольшее влияние на эмоциональную составляющую КЖ. Нами также выявлены прямые корреляционные связи между компонентами ПЗ и показателем насыщения кислородом SpO<sub>2</sub> у пациентов с ПХОБЛ ( $r = 0,86$ ) и Пн ( $r = 0,84$ ), между эмоциональной сферой и ЖЕЛ при ПХОБЛ ( $r = 0,86$ ), что объясняет влияние гипоксии на эмоциональный статус пациентов.

**Заключение.** На основании проведенной работы можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с ПЗОД выявлен смешанный характер нарушения функциональной активности экспираторных и инспираторных дыхательных мышц во всех группах заболеваний.
2. У пациентов с Пн наблюдались наименьшие антропометрические показатели, что являлось неблагоприятным прогностическим фактором развития дисфункции дыхательных мышц. При этом в данной группе заболеваний отмечался самый высокий показатель мышечной выносливости, имеющий корреляционную прямую связь с силой дыхательных мышц, что можно использовать при скрининговой диагностике слабости дыхательных мышц.

3. Установлено, что у пациентов с ПХОБЛ гипоксия приводит к дисфункции периферической мускулатуры, в связи с чем динамометрию можно использовать для ранней диагностики слабости дыхательной мускулатуры и дыхательной недостаточности.

4. Показатели КЖ у пациентов с ПЗОД достоверно ниже, чем у здоровых людей. ХПБ оказывает наименьшее влияние на физический и психологический компоненты КЖ, пневмокониозы влияют в большей степени на эмоциональную сферу пациентов. У лиц с ПХОБЛ, а также с Пн показатели психологического статуса КЖ достоверно взаимосвязаны с показателем SpO<sub>2</sub>, что объясняет влияние гипоксии на эмоциональный статус пациентов.

### Литература

1. Аверина, О. М. Оценка качества жизни при профессиональных заболеваниях легких / О. М. Аверина, С. А. Бабанов // Санитарный врач. — 2014. — № 8. — С. 14–19.
2. Данилова, Г. А. Неинвазивный метод оценки функционального состояния дыхательных мышц / Г. А. Данилова, Н. П. Александрова // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2016. — № 4. — С. 30.
3. Тенденции и динамика профессиональной заболеваемости в Самарской области / В. В. Косарев [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2010. — № 1. — С. 7–10.
4. Морфологическое исследование вспомогательных дыхательных мышц у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С. С. Лемешевская [и др.] // Военная медицина. — 2012. — № 3(24). — С. 48–55.
5. Dynamic pulmonary hyperinflation and lowgrade systemic inflammation in stable COPD patients / D. Gatta [et al.] // J. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011. — Vol. 15(9). — P. 73.
6. Kalinkovich, A. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis / A. Kalinkovich, G. Livshits // J. Europe PMC. — 2016. — Vol. 35. — P. 215.
7. NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group // J. Amer. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 142. — P. 474.

## Identification of respiratory musculation dysfunction and assessment of quality of life parameters of patients with professional respiratory diseases

*Krumkachova H. Y.*

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

An important component of functional disorders of patients with dusty respiratory diseases is a decrease of tolerance for physical exercises, one of the reasons for which is the formation of dysfunction of the peripheral and respiratory muscles. Besides this respiratory system pathology affects the quality of patients' life, therefore, early detection of changes in their parameters will prevent the progression of diseases. The condition of the respiratory muscles, muscle endurance, indicators of the quality of life of patients with dusty respiratory diseases in Belarus have not been sufficiently studied.

**Keywords:** dust diseases of respiratory organs, professional chronic bronchitis, occupational chronic obstructive pulmonary disease, pneumoconiosis.

*Поступила 16.10.2020*

УДК 616.132-007.64

## Галектин-3 как маркер развития аневризмы, ассоциированной с двустворчатым аортальным клапаном

*Рудой А. С., Бова А. А., Валюженич Я. И., Урываев А. М.*

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

**Реферат.** Двустворчатый аортальный клапан (ДАК) один из самых распространенных и гетерогенных врожденных пороков сердца, затрагивающий примерно 0,5–2 % популяции населения, часто проявляющийся ассоциированной аортопатией. Научный интерес представляет поиск новых биомаркеров, отражающих патофизиологический процесс в сосудистой стенке и имеющих предсказательную роль для прогноза дилатации и профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Целью исследования явилось уточнение предикторной роли галектина-3 в качестве потенциального биомаркера аневризматической трансформации ДАК-ассоциированной аортопатии. Обследовано 47 пациентов (22 пациента с ДАК, средний возраст 44 года; 25 здоровых добровольцев, средний возраст 44 года). Измерение сывороточного уровня галектина-3 проводилось с помощью иммуноферментного анализа (*Galectin 3 ELISAKit*).

Установлено, что повышенный уровень галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией может служить серологическим маркером неблагоприятного прогноза в виде нарушения адаптационных свойств стенки аорты с увеличением размеров диаметра аорты.

**Ключевые слова:** бicuspidальный аортальный клапан, ДАК-ассоциированная аортопатия, галектин-3, аневризма аорты.

**Введение.** Двустворчатый аортальный клапан — гетерогенный врожденный порок сердца, патологические изменения при котором затрагивают не только клапанный аппарат с развитием гемодинамических нарушений, но и стенку аорты в виде последующих жизнеугрожающих аневризмы или диссекции сосуда. Аневризматическое расширение аорты выявляется от 20 до 84 % пациентов с ДАК, а у 5 % в течение жизни следует ожидать диссекцию аорты [1, 2]. В настоящее время сложным и дискуссионным вопросом остается формирование показаний к ранним профилактикоориентированным хирургическим вмешательствам в виде протезирования аорты. Своевременность диагностики, а также точность показаний для профилактики данных жизнеугрожающих состояний часто являются не простой задачей из-за практически бессимптомного течения аневризмы, вплоть до диссекции или разрыва аорты. Показания к операции основываются индивидуально на диаметре, скорости расширения аорты и данных, основанных на результатах оперативных вмешательств при взвешенном риске осложнений в ходе естественного течения болезни и плановых операций.

Увеличение шансов на своевременную донозологическую диагностику ранних проявлений и/или осложнений ДАК-ассоциированной аортопатии предполагает принятие во внимание сочетание дотестовых вероятностей, включающих не только клинические и данные визуализирующих исследований, но и лабораторные маркеры. С учетом низкой прогностической ценности применяемых на сегодняшний день «циркулирующих» биомаркеров риска развития диссекции аорты. Научный интерес представляет поиск новых молекул, отражающих нарушение компартмента соединительной ткани сосудистой стенки. В частности, в последние годы целый ряд исследований посвящены изучению таких маркеров фиброза как матриксные металлопротеиназы (MMPs), тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs), трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ). В аспекте изучаемой проблемы привлекает внимание оценка галектина-3 — белка молекулярной массой 35 кДа, выделенного из фибробластов человека еще в начале 80-х гг. XX в.

В настоящее время у человека выявляются 11 галектинов (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14), представляющих собой семейство  $\beta$ -галактозид-связывающих лектинов с эволюционно консервативными доменами распознавания углеводов (CRD) [1]. На основе доменной организации выделяют 3 типа



галектинов: с единственным CRD; с двумя CRD; химерного типа с одним CRD, связанным с длинным гибким N-концевым доменом [3, 4]. Особый интерес представляет галектин-3, который широко экспрессируется в тканях человека, включая все типы иммунных клеток (макрофаги, моноциты, эозинофилы, тучные клетки, T- и B-лимфоциты) [5]. Галектин-3 является единственным галектином химерного типа, кодируется одним геном LGALS3, расположенным в хромосоме 14. N-концевой домен галектина-3 необходим для его мультимеризации, чувствителен к MMPs-протеолизу и может участвовать во взаимодействии с другими внутриклеточными белками. Активность галектина-3 в тканях зависит от их дифференцировки, повышаясь в период эмбриогенеза и снижаясь с возрастом [6]. Эффекты, которые галектин-3 оказывает на клетки, зависят от локализации белка (при внутриклеточном расположении — выступает ингибитором апоптоза, внеклеточно — может потенцировать клеточную гибель). В ответ на повреждение активированные фибробласты экспрессируют белки цитоскелета: маркер внутриклеточного фиброза —  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -smoothmuscleactin,  $\alpha$ SMA) и маркер внеклеточного фиброза — коллаген 1-го типа  $\alpha 1$  цепи (COL1A1) (так называемый галектин-3-опосредованный путь синтеза  $\alpha$ SMA и COL1A1 в фиброзных тканях) [7].

По литературным данным, галектин-3 считается наиболее изученным сердечно-сосудистым биомаркером после мозгового натрийуретического пептида в процессах ремоделирования сердца, формирования фиброза миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка. В двух крупных метаанализах отмечено, что повышенные сывороточные уровни экспрессии галектина-3 связаны со смертностью при острой и хронической сердечной недостаточности. В проспективном когортном исследовании с 26-месячным наблюдением продемонстрирована временная вариабельность активности галектина-3, сывороточные концентрации которого являются независимым предиктором смертности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Галектин-3 также связан с тяжестью сердечной недостаточности, демонстрируя динамические изменения (уменьшение активности) во время механической разгрузки.

Таким образом, биологические эффекты галектина-3, играют важную роль в воспалительной реакции и развитии фиброза, что может сказаться на роли данного белка и в процессах «аневризматической трансформации» стенки аорты. К примеру, в консенсусном документе, представленном в 2015 г., рассматривается роль галектина-3 в генезе воспалительной атеросклеротической аневризмы (ВАА). Объяснением динамических изменений галектина-3 в сыворотке крови выступают гистологическое сочетание при ВАА признаков тяжелого атеросклероза и адвентициального воспаления, характеризующегося накоплением лимфоцитов и плазматических клеток.

Рассматривая современный патоморфогенез наследственно-обусловленных аортопатий, можно предполагать, что изменения соединительной ткани в стенке сосуда в виде ламинарного некроза, апоптоза гладкомышечных клеток на фоне хронического воздействия гемодинамического фактора («аномальный стресс» при ДАК) потенцируют эффект «вымывания» данной молекулы.

**Цель работы** — исследование с целью уточнения предикторной роли галектина-3 в качестве потенциального биомаркера аневризматической трансформации ДАК-ассоциированной аортопатии.

В задачи исследования входили сравнительная оценка сывороточного уровня галектина-3 у пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией и без, исследование корреляционных связей концентраций галектина-3 с размерами восходящей аорты.

**Материалы и методы.** Исследование являлось одномоментным по типу «случай—контроль», с применением направленного отбора пациентов с ДАК. Обследовано 47 пациентов, основную группу которых составили 22 пациента с ДАК (среди которых, 7 пациентов с дилатацией грудной аорты — подгруппа с ДАК-ассоциированной аортопатией), группу контроля — 25 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всем испытуемым выполнено ЭхоКС-исследование по стандартному протоколу на оборудовании Vivid 9 (GE). Частью стандартного протокола ультразвукового исследования была оценка диастолической функции:  $e$  — максимальные скорости раннего диастолического движения колец митрального и трикуспидального клапанов (см/с) —  $e_{МК}$  и  $e_{ТК}$ ;  $a$  — максимальные скорости позднего диастолического движения колец (см/с) —  $a_{МК}$  и  $a_{ТК}$ ;  $ivrt$  — время изоволюметрического миокардиального расслабления (мс) (от конца пика  $s$  до начала пика —  $ivrt_{МК}$  и  $ivrt_{ТК}$ ).

Размеры корня аорты измерялись из парастернальной позиции по длинной оси с использованием подхода «от переднего края до переднего края» (*leading edge-to-leading edge*) на уровнях: 1-й — фиброзного кольца аортального клапан (ФК АК); 2-й — синусов Вальсальвы; 3-й — синотубулярного

соединения; 4-й — тубулярной части (проксимального отдела) восходящей аорты. Измерение диаметра ФКАК проводили по методике «от внутреннего края — до внутреннего края» (*inner edge-to-inner edge*) во время систолы, в левой — парастернальной позиции по длинной оси.

Расширение аорты устанавливали при увеличении диаметра корня аорты >40 мм и >37 мм тубулярного отдела восходящей аорты вне зависимости от площади поверхности тела. Учитывая неопределенность в дефиниции дилатации аорты, которая как неспецифический термин может включать в себя как эктазию, так и аневризматическую трансформацию, за «истинную» аневризму аорты принимали 50%-е увеличение размера диаметра аорты по сравнению с должным. Диагноз аневризмы был установлен в 1-м случае.

Критерии исключения: пациенты с инфекционным эндокардитом, хронической ревматической болезнью сердца, воспалительными дегенеративными заболеваниями аорты, новообразованиями, с системным воспалительным ответом (ОРВИ и др.).

Для определения сывороточного уровня галектина-3 производился забор венозной крови с подготовкой сыворотки по стандартной методике. Применялся набор для иммуноферментной диагностики фирмы Elabscience Human GAL3 (Galectin 3 ELISA Kit). Измерение сывороточного уровня галектина-3 для группы исследования и контроля проводилось в одной лаборатории с использованием идентичного набора.

Всем пациентам выполнялись общеклинические, биохимические анализы крови, включая анализ липидного состава крови и качественное определение содержания С-реактивного белка (СРБ).

Полученные данные анализировались с использованием программного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Данные в таблицах в случае нормального распределения представлены в виде  $M(SD)$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $SD$  — стандартное отклонение. Для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками использовался двухвыборочный тест Стьюдента (при нормальном распределении величин).

Оценка взаимосвязи признаков проводилась при помощи корреляционного анализа с помощью метода Пирсона (при нормальном распределении признаков) и с помощью метода Спирмена (в случае несоответствия распределения изучаемых данных нормальному закону).

**Результаты и их обсуждение.** Одной из важных задач исследования явилось исключение влияния традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол) на сывороточный уровень изучаемого биомаркера. Данное положение обусловлено противоречивыми литературными данными ранних исследований, где указывалось, что галектин-3 является стабильным биомаркером не связанным с возрастом, индексом массы тела или полом и не имеет циркадных ритмов, лишь незначительно увеличиваясь после физической нагрузки, возвращаясь к нормальному уровню через 1–3 ч. По результатам нашего исследования основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу, что исключало их определяющую роль при изучении сывороточного уровня галектина-3 (таблица 1).

Таблица 1 — Основные клинические характеристики исследуемых групп, значения показателей гемодинамики и результаты лабораторных исследований.

Показатель	Контроль, $n = 25$ среднее (SD)	ДАК, $n = 22$ среднее (SD)	$t$ -критерий; $p$
Возраст, годы	44,7 (6,4)	44,5 (8,9)	0,07; $p = 0,94$
Пол, м	39 (86,6 %)	40 (85 %)	$p = 0,83$
ППТ, м <sup>2</sup>	1,59 (0,19)	1,57 (0,16)	0,52; $p = 0,6$
САД, мм рт. ст.	122,7 (14,9)	117,3 (18,0)	1,1; $p = 0,27$
ДАД, мм рт. ст.	75,34 (8,2)	75,36 (11,8)	0,007; $p = 0,99$
СОЭ, мм/ч	2,6 (0,77)	3,1 (0,96)	0,01; $p = 0,09$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,17 (1,4)	6,7 (1,8)	1,0; $p = 0,27$
Холестерин общий, ммоль/л	3,7 (1,2)	3,6 (1,3)	0,12; $p = 0,9$
ХСЛНП, ммоль/л	2,0 (1,09)	1,96 (1,19)	0,18; $p = 0,85$
Галектин-3, нг/мл	10,3 (8,3–12,2)	10,4 (8,3–13,1)	—

*Примечание.* ППТ — площадь поверхности тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ХСЛНП — холестерина липопротеинов низкой плотности.

По литературным данным, наличие системного воспалительного ответа (СВО) доказано оказывает влияние на сывороточные уровни галектина-3, в связи с чем в нашей работе наличие воспалительных процессов было исключено данными лабораторных методов исследования. Показатели уровня лейкоцитов, СОЭ, СРБ находились пределах референсных значений.

Для исключения возможного влияния бессимптомных атеросклеротических (воспалительных) процессов на уровень сывороточного галектина-3, учитывая известный факт замедления прогрессирования объема атеросклеротического поражения при инактивации данной молекулы, проведено сравнение показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП) в исследуемых группах. Изучаемые показатели статистически значимых различий не имели находились в пределах нормальных значений: 3,7 (1,2) против 3,6 (1,3),  $t = 0,12$ ;  $p = 0,9$  и 2,0 (1,09) против 1,96 (1,19),  $t = 0,18$ ;  $p = 0,85$  соответственно.

В связи с доказанным влиянием ХСН на уровень галектина-3 особый интерес представляло исключение диастолической дисфункции миокарда в исследуемых группах.

Оценка результатов показателей диастолической функции левого и правого желудочков методом импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования колец митрального и трикуспидального клапанов у группы практически здоровых лиц и у пациентов с ДАК представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Основные показатели ЭхоКГ исследуемых групп

Показатель	Контроль, $n = 25$ среднее (СО)	ДАК, $n = 22$ среднее (СО)	$t$ -критерий; $p$
ФВ, %	63,7 (4,8)	61,05 (5,6)	1,77; $p = 0,08$
Е/А	0,75 (0,49)	1,04 (0,23)	0,8, $p = 0,15$
DT	170 (18)	172 (19)	0,5; $p = 0,1$
$e_{МК}$ , см/с	17,0 (14,3–20,0)	16,8 (14,6–19,0)	$p = 0,09$
$e_{ТК}$ , см/с	18,0 (17,0–20,3)	17,5 (16,0–18,8)	$p = 0,18$
$a_{МК}$ , см/с	8,0 (6,8–8,2)	7,8 (6,8–7,2)	$p = 0,23$
$a_{ТК}$ , см/с	11,0 (8,7–13,0)	10,4 (9,7–12,0)	$p = 0,07$
$ivrt_{МК}$ , мс	50,5 (44,2–61,5)	50,0 (44,0–60,0)	$p = 0,32$
$ivrt_{ТК}$ , мс	74,0 (70,5–92,8)	72,0 (69,5–88,4)	$p = 0,1$
Фиброзное кольцо, мм	31,6 (4,4)	30,8 (3,5)	0,7; $p = 0,1$
Синусы Вальсальвы, мм	27,4 (4,4)	31,5 (4,1)	3,18; $p = 0,002$
Синотубулярное соединение, мм	26,1 (3,97)	29,7 (5,38)	2,68; $p = 0,01$
Восходящий отдел, мм	29,1 (3,1)	34,5 (7,1)	3,39; $p = 0,001$
Растяжимость, $10-6 \text{ см}^2 \text{ дин}^{-1}$ (DIS)	13,6 (5,5)	9,8 (5,3)	2,39; $p = 0,02$
Жесткость, ед. (SI)	4,8 (1,9)	9,5 (6,4)	3,5; $p = 0,001$
Глобальная циркулярная деформация, % (ГЦД)	9,8 (1,7)	7,64 (3,9)	2,48; $p = 0,01$

*Примечание.* ФВ — фракция выброса; Е/А — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий;  $e_{МК}$  и  $e_{ТК}$  — максимальные скорости раннего диастолического движения колец;  $a_{МК}$  и  $a_{ТК}$  — максимальные скорости позднего диастолического движения колец;  $ivrt_{МК}$  и  $ivrt_{ТК}$  — время изоволюметрического миокардиального расслабления; DT — время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ; DIS — distensibility; SI — stiffness index.

Полученные результаты демонстрируют, что показатели диастолического движения фиброзных колец, показатель  $ivrt$ , параметров трансмитрального диастолического потока в исследуемых группах не отличались и находились в пределах нормальных значений.

При оценке насосной функции левого желудочка установлено, что ни в одной из групп фракция выброса достоверно не менялась, сохраняясь в пределах нормальных величин.

В процессе сравнительного анализа сывороточного уровня галектина-3 в исследуемых группах установлено, что медианные значения уровня галектина-3 в сыворотке крови у пациентов основной группы с ДАК и контрольной с ТАК не отличались (10,4 (8,3–13,1) нг/мл и 10,3 (8,3–12,2) нг/мл соответственно). Одновременно аналогичные показатели в подгруппе с ДАК-ассоциированной аортальной патологией статистически значимо превышали показатели оппозитных групп — 17,2 (15,3–18,2) нг/мл;  $p < 0,05$  (рисунок 1).

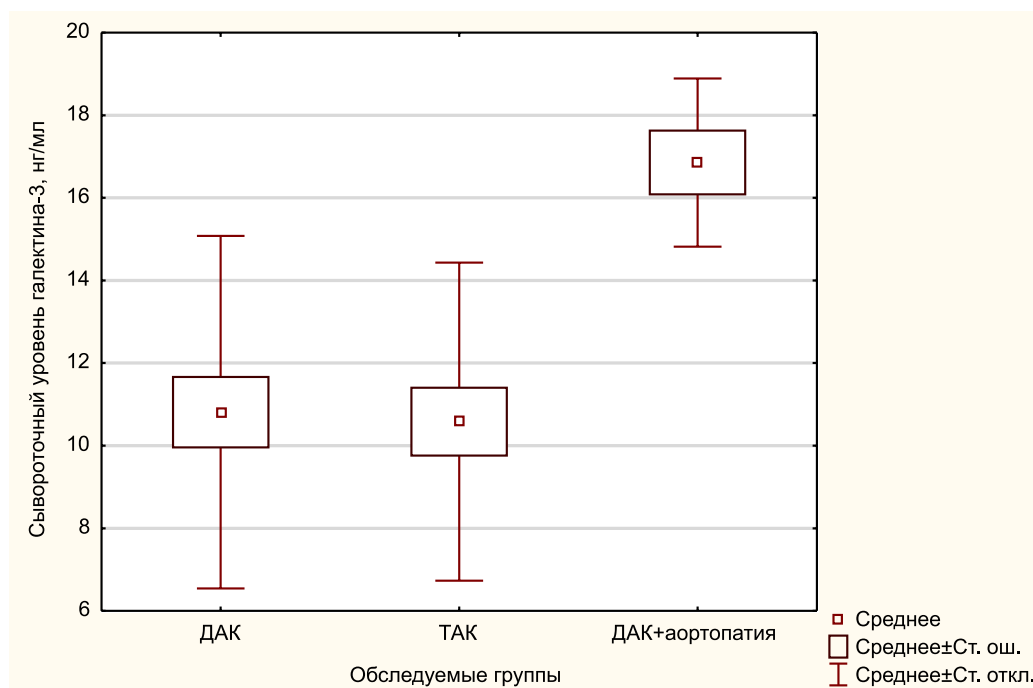


Рисунок 1 — Среднее и стандартная ошибка среднего галектина-3 в сыворотке крови в исследуемых группах,  $p = 0,01$

Можно, полагать, что с увеличением размеров диаметра аорты («аневризматической трансформацией») у пациентов с ДАК выявляется нарастание концентрации галектина-3 в сыворотке крови. Вместе с тем на ранних этапах формирования ДАК-ассоциированной аортопатии, т. е. в группе с пограничными размерами аорты, еще сохраняется нормальная физиологическая реакция сосудистой стенки на гемодинамическую абнормальную нагрузку, которая еще не оказывает значимого влияния на сывороточный уровень галектина-3.

В предыдущих результатах нами убедительно было продемонстрировано, что метод спекл-трекинг эхокардиографии может использоваться в качестве раннего маркера развития ДАК-ассоциированной аортопатии. В связи с этим представлял интерес взаимосвязи галектина-3 с показателями биомеханики сосудистой стенки. В целом при оценке зависимости между сывороточным уровнем галектина-3 и ГЦД в исследуемых группах была установлена достоверная умеренная отрицательная корреляция  $r = 0,71$   $p = 0,05$  (рисунок 2).

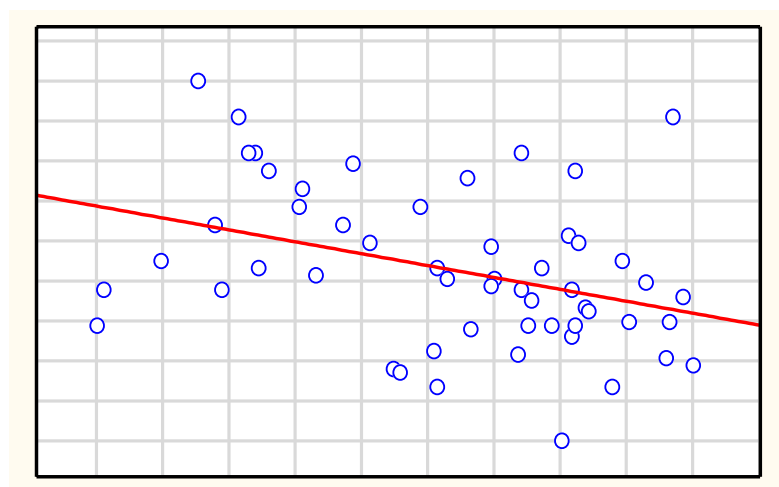


Рисунок 2 — Взаимосвязь между сывороточным уровнем галектина-3 и глобальной циркулярной деформацией в исследуемых группах

Изменения створок при ДАК приводят к асимметрии профиля потока крови в аорте и одностороннего действия напряжения сдвига к сосудистой стенке. Под действием потока крови эндотелий изменяет свою морфологию и приобретает эллипсоидную форму, что потенцирует запуск системных регуляторных воздействий и активирует синтез биологически активных веществ. Длительно протекающие патологические процессы приводят к «локальному» нарушению в стенке аорты (количество и структурная организация эластина отличается по сравнению с дистальными областями не подверженными влиянию эксцентриситета потока крови). Полученные результаты позволяют предположить, что повышение сыровоточного уровня галектина-3 является локальным отражением нарушения адаптационных свойств стенки аорты (ГЦД) у пациентов ДАК-ассоциированной аортопатией.

**Заключение.** 1. Повышенный уровень галектина-3 в сыворотке крови у пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией может служить серологическим маркером, свидетельствующем о неблагоприятном прогнозе, сопровождающимся увеличением относительных размеров диаметра аорты («аневризматической трансформацией»).

2. В целом, галектин 3 может потенциально рассматриваться в качестве маркера нарушения адаптационных свойств стенки аорты у пациентов ДАК-ассоциированной аортопатией и критерия эффективности профилактических терапевтических вмешательств.

### Литература

1. Ward, C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve / C. Ward // Heart. — 2000. — № 83(1). — P. 81–85.
2. Nistri, S. Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves / S. Nistri, M. D. Sorbo, M. Marin // Heart. — 1999. — № 82(1). — P. 19–22.
3. Role of galectin-3 in autoimmune and non-autoimmune nephropathies / F. Saccon // Autoimmun Rev. — 2017. — № 16. — P. 34–47.
4. Newlaczyl, A. U. Galectin-3-a jack-of-all-trades in cancer / A. U. Newlaczyl, L. G. Yu // Cancer Lett. — 2011. — № 313. — P. 123–128.
5. Galectin-3 in autoimmunity and autoimmune diseases / F. L. Oliveira [et al.] // Exp. Biol. Med. (Maywood). — 2015. — № 240. — P. 1019–1028.
6. Galectin-3 in diabetic patients / G. Pugliese [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2014. — № 52. — P. 1413–1423.
7. ESC guidelines for the diagnosis treatment of acute, chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) / K. Dickstein [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. — 2008. — № 10. — P. 933–89.

## Galectin-3 is a marker of aneurysmal bav-associated transformation

*Rudoy A. S., Bova A. A., Valiuzhenich Y. I., Uryvaev A. M.*

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

Bicuspid aortic valve (BAV) is one of the most common and heterogeneous congenital heart diseases, affecting approximately 0,5–2 % of the population, often manifested by associated aortopathy. Of scientific interest is the search for new biomarkers reflecting the pathophysiological process in the vascular wall as a prediction of its dilatation in order to prevent a life-threatening condition.

The aim of the study was to clarify the predictive role of galectin-3 as a potential biomarker of the aneurysmal transformation of BAV-associated aortopathy.

47 patients were examined (22 patients with BAV, mean age 44 years; 25 volunteers, mean age 44 years). The measurement of the serum level of galectin-3 was carried out using an ELISA kit (Galectin 3 ELISA Kit).



It has been established that an increased serum level of galectin-3 in patients with BAV-associated aortopathy may serve as a serological marker indicating a poor prognosis, accompanied by an increase in the size of the aorta diameter.

**Keyword:** bicuspid aortic valve, DAC-associated aortopathy, galectin-3, aortic aneurysm.

Поступила 10.11.2020

УДК 617.713-007.17-089

## Двадцатилетний опыт хирургического лечения дистрофических заболеваний роговицы

Семак Г. Р.

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

**Реферат.** Целью настоящей публикации явился анализ результатов пересадки роговицы у пациентов с различной патологией роговицы за период с 2000 по 2020 г.

За период времени с 2000 по 2015 г. на базе 1-го отделения микрохирургии УЗ «10-я городская клиническая больница» было выполнено 796 кератопластик. В анализ были включены 230 пациентов. Было проведено гистологическое исследование 156 дисков удаленных роговиц.

С 2015 по 2020 г. на базе УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска было выполнено 145 кератопластик из них 50 с предоперационным применением 1 % низкомолекулярного натрия гиалуроната.

Из 230 включенных в исследование пациентов 146 (63,4 %) — мужчины, 84 (36,6 %) — женщины. Средний возраст пациентов составил  $46,44 \pm 18,08$  лет. Болезнь трансплантата развилась в 33 случаях (14,3 %), из них: в 28 случаях — в течение первого года после кератопластики, в одном — через 4 года, в двух — через 2 года, в одном — через 8 лет, в одном — через 1 год. Повторная кератопластика была проведена в 7 случаях (3 %).

10-летняя выживаемость роговичного трансплантата за период с 2000 по 2015 г. составила 88 %. Несмотря на хорошие результаты, существует необходимость разработки персонализированных методов пред- и послеоперационного ведения пациентов с факторами риска развития болезни трансплантата.

**Ключевые слова:** сквозная кератопластика, кератоконус, болезнь трансплантата, дистрофические заболевания роговицы.

**Введение.** Кератопластика — операция на роговице, направленная на восстановление ее формы и функций, устранение врожденных и приобретенных в результате травм и болезней дефектов и деформаций с использованием различных методов трансплантаций [1]. При дистрофических заболеваниях роговицы кератопластика может выполняться с оптической, лечебной и косметической целью.

Пересадка роговицы считается самым частым и успешным видом трансплантации в мире: в год выполняется около 60 000 кератопластик. Десятилетняя функциональная выживаемость трансплантата у пациентов, страдавших дистрофиями роговицы и кератоконусом, составляет по разным данным 70–85 %. Прогноз при пересадке роговицы у пациентов с поствоспалительными и постожоговыми помутнениями роговицы хуже: 5-летняя функциональная выживаемость трансплантата составляет менее 50 % [2].

В Республике Беларусь развитие пересадки роговицы заметно ускорилось в 2009 году после принятия закона о трансплантации.

**Цель работы** — анализ результатов пересадки роговицы у пациентов с различной патологией роговицы за период с 2000 по 2020 г.

**Материалы и методы.** За период времени с 2000 по 2015 г. на базе 2-го отделения микрохирургии УЗ «10-я городская клиническая больница» было выполнено 796 кератопластик. В анализ были вклю-

чены 230 пациентов. Было выполнено 99 операций кератопластики по поводу кератоконуса, 15 — по поводу острого кератоконуса, 43 — по поводу эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД), 13 — по поводу васкуляризованных бельм в исходе кератитов, 16 — бельм в исходе ожогов роговицы, 16 — посттравматических бельм, 12 — болезни трансплантата, 16 — дистрофий роговицы.

С 2015 по 2020 г. на базе УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска было выполнено 145 кератопластик, из них 50 с предоперационным применением 1 % низкомолекулярного натрия гиалуроната.

Все пациенты до операции проходили полное офтальмологическое обследование, включавшее в том числе оптическую когерентную томографию переднего отрезка, кератотопографию, пахиметрию. Тип кератопластики, объем вмешательства, диаметр роговичного трансплантата определялся индивидуально в зависимости от объема, длительности поражения и желаемого результата.

В послеоперационном периоде все пациенты получали противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию согласно протоколам. Динамическое наблюдение осуществлялось 1 раз в месяц до полного приживления трансплантата в течение года, а затем каждые 3–6 месяцев.

Для изучения морфологических особенностей кератита, ЭЭД, кератоконуса, острого кератоконуса, болезни трансплантата были использованы следующие модификации морфологического метода:

- 1) окрашивание гистологических препаратов гематоксилином и эозином;
- 2) гистохимическое окрашивание: PAS-реакция (окрашивание реактивом Шиффа), MSB, по Массону, Конго-красным.

Было проведено гистологическое исследование 156 дисков удаленных роговиц за период с 2000 по 2015 г. и 78 дисков за период с 2016 по 2020 г.

*Результаты гистологического исследования.* Из 230, включенных в исследование на базе УЗ «10 городская клиническая больница» пациентов, 146 (63,4 %) — мужчины, 84 (36,6 %) — женщины. Средний возраст пациентов составил  $46,44 \pm 18,08$  лет. Болезнь трансплантата развилась в 33 случаях (14,3 %); из них: в 28 случаях — в течение первого года после кератопластики, в одном — через 4 года, в двух — через 2 года, в одном — через 8 лет, в одном — через 1 год. Повторная кератопластика была проведена в 7 случаях (3 %). 15 пациентам сквозная кератопластика была выполнена с использованием фемтосекундного лазера. В 20 случаях выполнялась лечебная кератопластика. После лечебной кератопластики в большинстве случаев наблюдалась замедленная эпителизация трансплантата ( $12,3 \pm 8,1$  дней в 66,7 % случаев).

Для детального анализа общая группа была разделена на подгруппы в зависимости от типа патологии, по поводу которой была выполнена кератопластика.

В группу «Кератоконус» вошли 99 пациентов, средний возраст  $35 \pm 10,4$  года. Кератопластика выполнялась при кератоконусе III–IV степени с минимальной толщиной роговицы  $264,5 \pm 56,4$  нм и максимальной остротой зрения  $0,03 \pm 0,03$ . После пересадки роговицы острота зрения составила в среднем  $0,67 \pm 0,14$ . Степень астигматизма до операции составляла  $4,96 \pm 0,1$  диоптрии, после операции —  $2,05 \pm 0,44$  диоптрии (рисунок 1). Болезнь трансплантата в группе развилась в 8 случаях (8,69 %) в первый год после кератопластики. Повторная кератопластика понадобилась в 1 случае по поводу расплавления трансплантата.

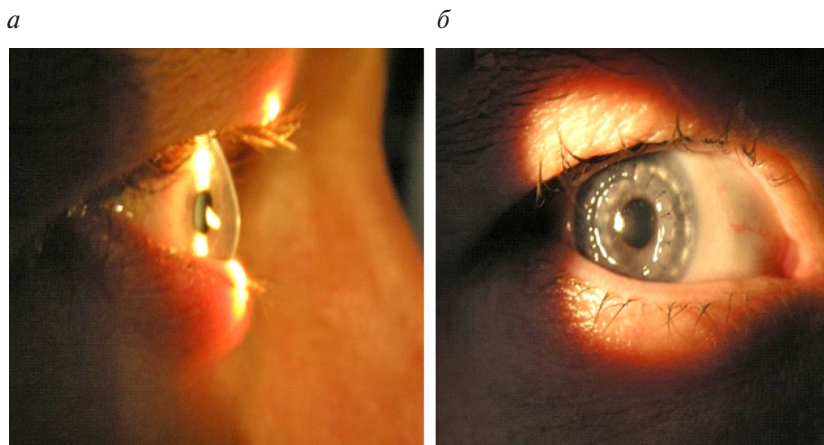


Рисунок 1 — Биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока пациентов с кератоконусом до (а) и после (б) кератопластики

Так, 15 пациентам кератопластика была проведена с использованием фемтосекундного лазера. Из них у 7 пациентов наблюдалась замедленная эпителизация роговичного трансплантата (более 5 дней). У двух в течение первого года после кератопластики развилась болезнь трансплантата, которая была купирована консервативно.

В группу «Острый кератоконус» вошли 15 пациентов, средний возраст  $33,4 \pm 11,8$  лет. Кератопластика выполнялась при развитии острого отека роговицы в результате разрыва десцеметовой оболочки (рисунок 2).

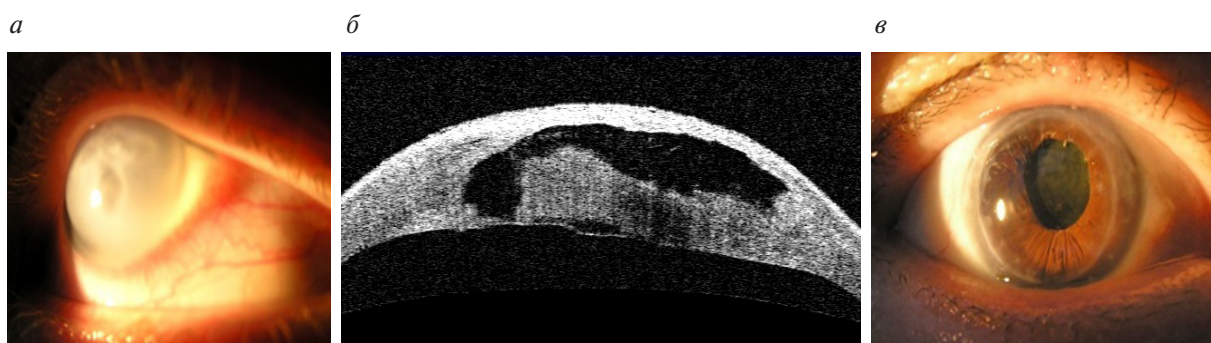


Рисунок 2 — Биомикроскопия (а) и оптическая (б) когерентная томография переднего отрезка пациента с острым кератоконусом до кератопластики и после (в)

Острота зрения до кератопластики составляла  $0,02 \pm 0,01$ , после повысилась до  $0,3 \pm 0,15$ . Болезнь трансплантата развилась в 6 случаях (40 %): в одном случае через 4 года, в 4 — в течение первого года после кератопластики, в одном — через 8 лет. Все случаи болезни трансплантата были купированы консервативно, повторная кератопластика не понадобилась.

В группу «Ожоговая болезнь» вошли 16 пациентов с помутнениями роговицы в результате термических и химических ожогов. Средний возраст  $44,3 \pm 14,6$  лет. Пациентам данной группы выполнялась как оптическая, так и лечебная кератопластика. Острота зрения до кератопластики составляла от правильной светопроекции до счета пальцев у лица, после кератопластики —  $0,1 \pm 0,06$ . Болезнь трансплантата развилась в 10 случаях (62,5 %). Повторная кератопластика была проведена в 5 случаях.

В группу «Эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД)» вошли 43 пациента с выраженной ЭЭД. Средний возраст  $67,4 \pm 12,4$  лет. Пациентам данной группы выполнялась как оптическая, так и лечебная кератопластика (рисунок 3).

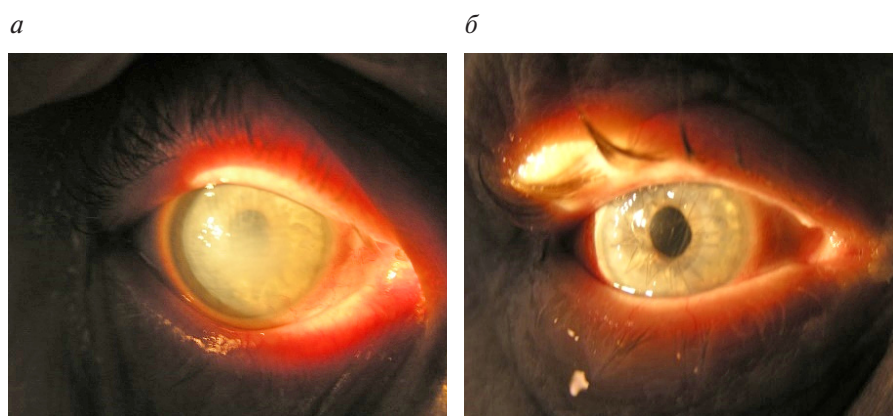
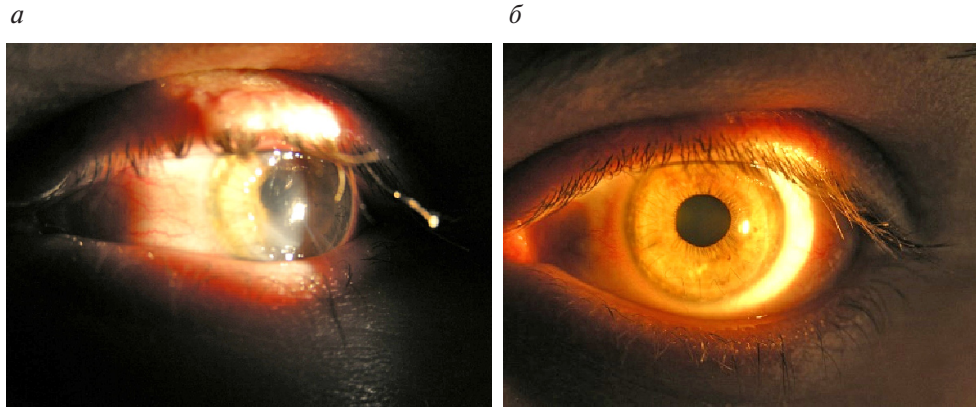


Рисунок 3 — Биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока пациента с эндотелиально-эпителиальной дистрофией роговицы до (а) и после (б) кератопластики

Наименьшая толщина роговицы до операции составляла  $765 \pm 31$  нм. Острота зрения до кератопластики составила  $0,02 \pm 0,01$ , после —  $0,12 \pm 0,08$ . Болезнь трансплантата развилась в 5 случаях (11,6 %), из них: в 4 случаях — в течение года, одним — через год после кератопластики. Повторная кератопластика не понадобилась.



В группу «Болезнь трансплантата» вошли 12 пациентов со средним возрастом  $57,6 \pm 18,7$  лет. Пациентам данной группы выполнялась повторная оптическая сквозная кератопластика (рисунок 4).



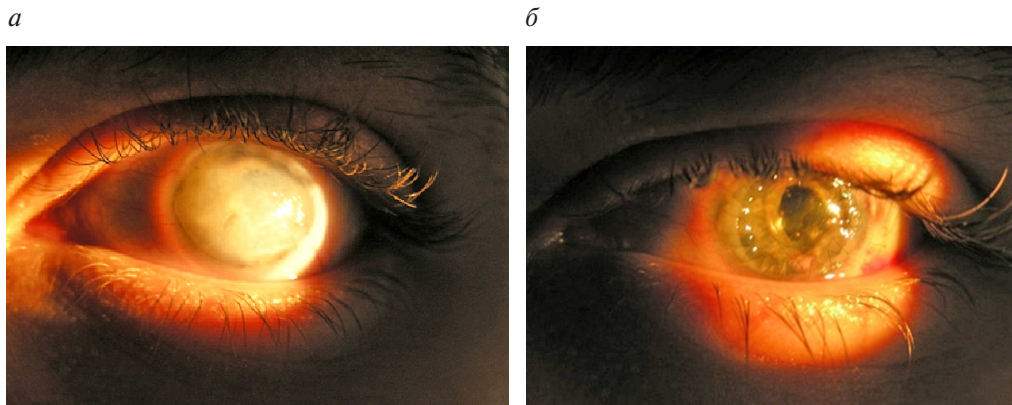
**Рисунок 4 — Биомикроскопия переднего отрезка глазного яблока через 1 месяц после кератопластики (а) и через 1 год после кератопластики после лечебного покрытия амниотической мембраной (б)**

Острота зрения до операции составила счет пальцев у лица у всех пациентов, после операции —  $0,08 \pm 0,06$ . Болезнь трансплантата развилась в одном случае через 1 год после повторной кератопластики.

В группу «Дистрофия роговицы» вошли 16 пациентов с наследственными дистрофиями роговицы (Шнайдера, Фукса, решетчатая). Средний возраст  $58,8 \pm 14,17$  лет. Острота зрения до операции составила  $0,1 \pm 0,03$ , после оптической кератопластики —  $0,2 \pm 0,02$ . Болезнь трансплантата развилась в 2 случаях (12,5 %) в течение года после операции. Повторная кератопластика выполнена в одном случае.

В группу «Кератиты» вошли 13 пациентов с помутнениями роговицы в исходе воспалительных заболеваний. Средний возраст  $46,15 \pm 15$  лет. Выполнялась как оптическая, так и лечебная кератопластика. Острота зрения до операции составляла  $0,1 \pm 0,05$ , после операции —  $0,17 \pm 0,11$ . За период наблюдения болезнь трансплантата развилась у 5 пациентов (38,5 %).

В группу «Травматическая кератопатия» вошли 16 пациентов, средний возраст  $46,4 \pm 17,9$  лет (рисунок 5). Острота зрения до операции составила  $0,01 \pm 0,008$ , после —  $0,19 \pm 0,1$ . Болезнь трансплантата развилась в одном случае через год после кератопластики.

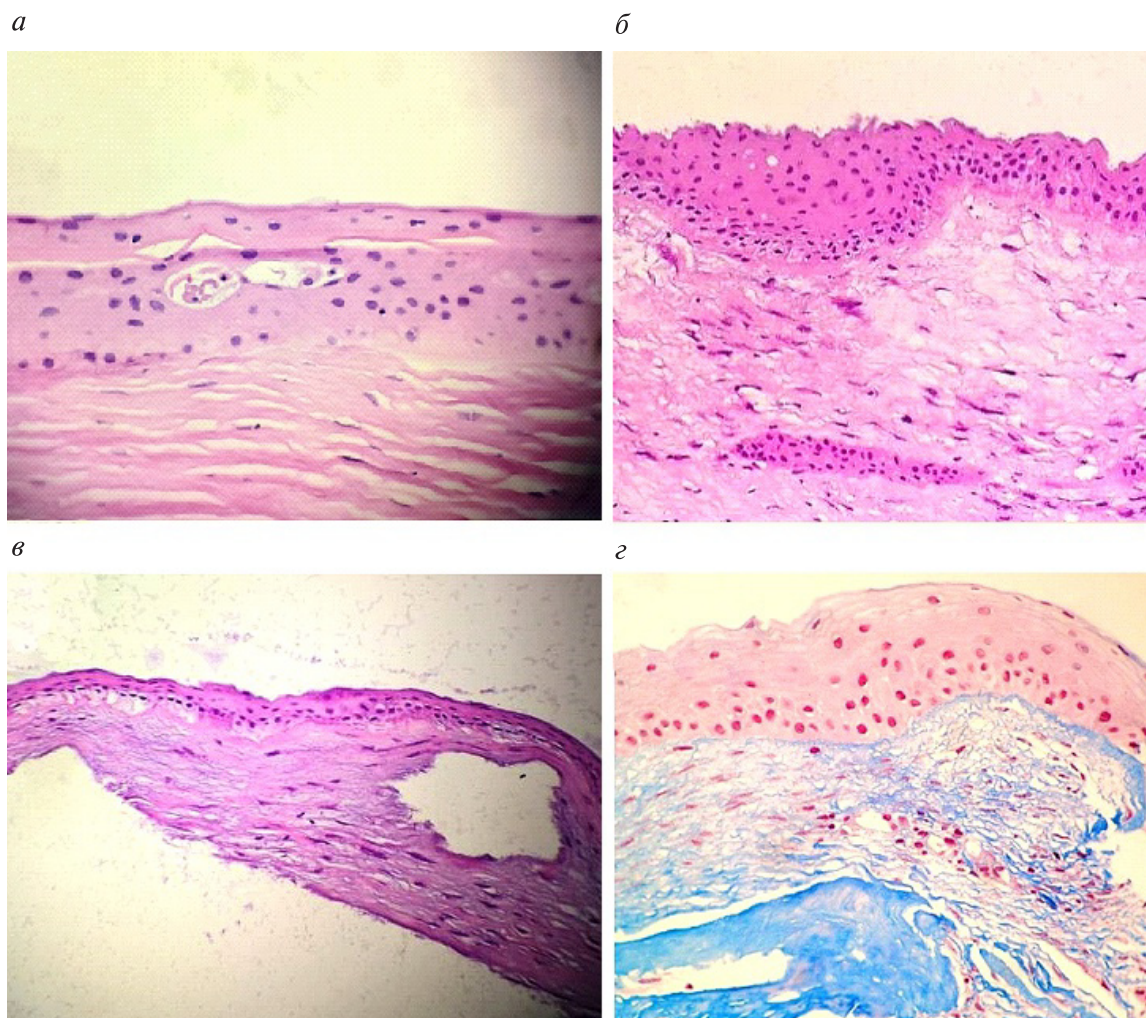


**Рисунок 5 — Биомикроскопия переднего отрезка пациента с посттравматическим рубцом роговицы до (а) и после (б) кератопластики с пластикой радужки и имплантацией интраокулярной линзы**

Исследование, проведенное с 2016 по 2020 г. на базе УЗ «3-я городская клиническая больница» г. Минска, включало 145 пациентов с тяжелыми хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы: 61 мужчина (42,1 %) и 84 женщины (57,9 %). Средний возраст пациентов составил  $58,5 \pm 17,21$  лет. Было показано, что на фоне еженедельного субконъюнктивального применения 1%-го раствора низкомолекулярного натрия гиалуроната отложить кератопластику или вовсе избежать ее удалось в 48 % случаев тяжелого поражения глазной поверхности. При этом после трех еженедельных субконъюнктивальных инъекций 1%-го раствора натрия гиалуроната увеличился как показатель пробы Ширмера (Ме [25–75 %] составила 7 [2,5–11,5] мм и 13,5 [8–17,0] мм до и после лечения, соответственно), так и время разрыва слезной пленки (Ме [25–75 %] составила 4,5 [2,0–7,0] секунд и 7,0 [6,0–10,0] секунд до и после лечения, соответственно).

В случае проведения пересадки роговицы прозрачного приживления удалось достичь в 95 % случаев. Трехлетняя выживаемость трансплантата составила 97 %.

*Результаты гистологического исследования.* Для помутнений роговицы в исходе кератитов были характерны: буллы и интраэпителиальные кисты, кератоз и акантоз роговичного эпителия, формирование субэпителиального фиброваскулярного паннуса, васкуляризация и гранулоцитарная инфильтрация стромы (рисунок 6).

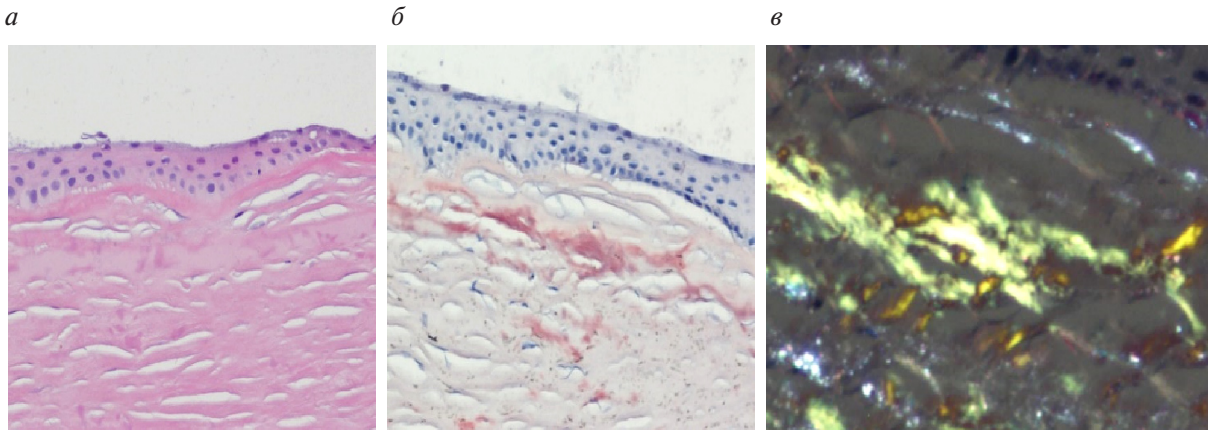


**Рисунок 6 — Гистологические изменения роговицы при ХДЗР в исходе кератита:**

*а* — интраэпителиальные кисты, заполненные ШИК-позитивным клеточным детритом в препарате удаленной роговицы (окраска гематоксилин-эозин); *б* — акантоз, очаговый внутриклеточный отек клеток базального слоя эпителия удаленной роговицы при хроническом кератите (окраска гематоксилин-эозин); *в* — крупные интраэпителиальные кисты и субэпидермальные буллы с отслойкой боуменовской мембраны в препарате удаленной роговицы при хроническом кератите; *з* — формирование фиброно-сосудистого паннуса (окраска по Массону)

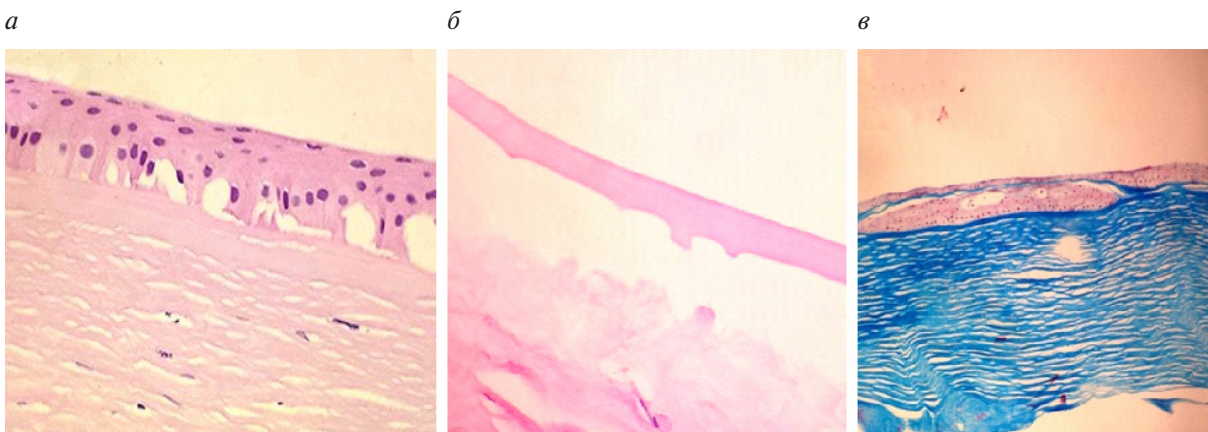


При решетчатой дистрофии в роговичном эпителии выявлялись гиперкератоз и апоптоз во многих полях зрения на разных стадиях. Наблюдались нерегулярность коллагеновых волокон боуменовской мембраны, отложение амилоидоподобных масс в строме (рисунок 7).



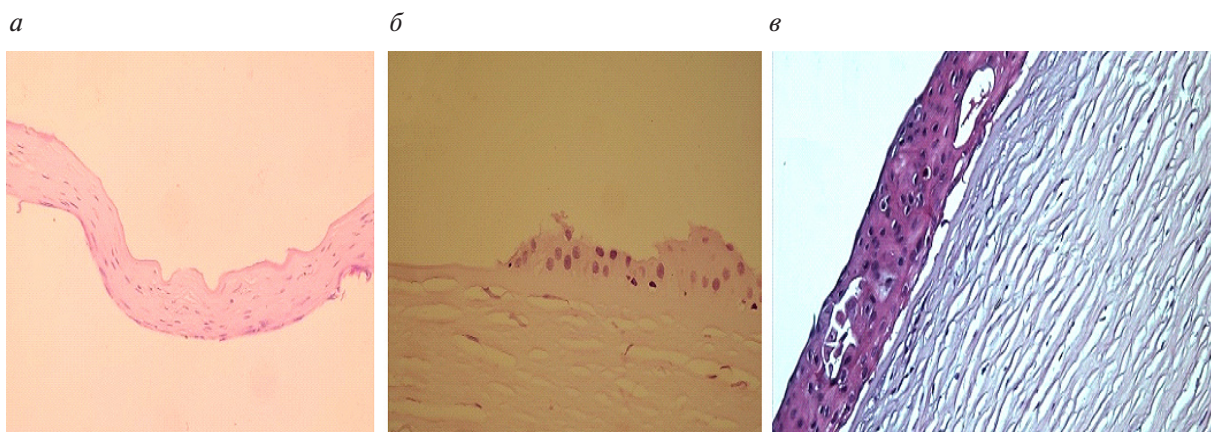
**Рисунок 7 — Гистологические изменения роговицы при решетчатой дистрофии:**  
*а* — амилоидоз роговицы. отложение амилоида в строме (окраска гематоксилином и эозином);  
*б* — то же (окраска амилоида конго красным); *в* — поляризационная микроскопия, окрашивание амилоида в зеленый цвет

При дистрофии Фукса при окраске гематоксилин-эозином в эпителии выявлялись множественные интраэпителиальные и субэпителиальные кисты небольших размеров, заполненные ШИК-положительным клеточным детритом. Наблюдалось истончение и расщепление боуменовской мембраны. Десцеметова мембрана окрашивалась неравномерно, была утолщена, выявлялись множественные ШИК-положительные выросты десцеметовой мембраны (гутты). При окраске по Массону выявлялись отек и увеличение диаметра коллагеновых волокон (рисунок 8).



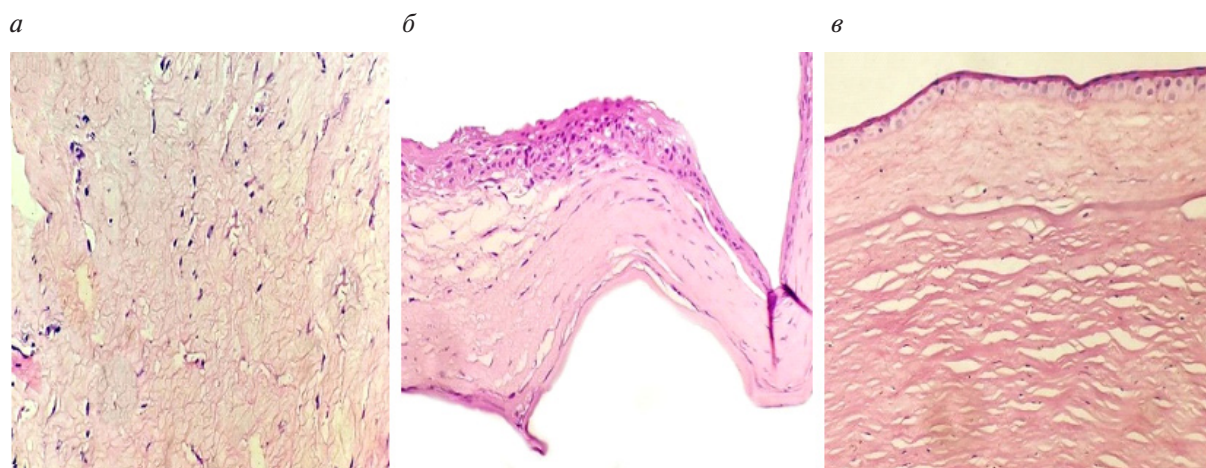
**Рисунок 8 — Гистологические изменения роговицы при дистрофии Фукса:**  
*а* — множественные интраэпителиальные кисты (окраска гематоксилин-эозин); *б* — утолщение, гутты десцеметовой мембраны (окраска гематоксилин-эозин);  
*в* — отек стромы (окраска массон-трихром)

При ЭЭД выявлялся отек глубоких слоев стромы с набуханием кератоцитов, утолщение и складчатость десцеметовой мембраны. При более выраженном поражении и длительном течении заболевания в процесс вовлекался эпителий, увеличивается количество интраэпителиальных кист. Отек распространялся на всю толщу роговицы, выявлялось истончение и частичная отслойка эпителия (рисунок 9).



**Рисунок 9 — Гистологические изменения роговицы при эндотелиально-эпителиальной дистрофии:**  
**а** — субэпителиальная отслойка роговичного эпителия (окраска гематоксилин-эозин);  
**б** — частично сохранившийся истонченный участок роговичного эпителия (окраска гематоксилин-эозин); **в** — интраэпителиальные кисты, заполненные тканевым детритом (окраска Массон-трихром)

При болезни трансплантата в гистологических препаратах наблюдались признаки хронического стромального (неоваскуляризация, фиброз, дезорганизация коллагеновых волокон), эпителиального (отек, истончение, атрофия эпителия), эндотелиального (отсутствие эндотелия, отек стромы) и комбинированного отторжения трансплантата (рисунок 10).



**Рисунок 10 — Гистологические изменения роговицы при болезни трансплантата:**  
**а** — повреждение и некроз роговичного эпителия; **б** — истончение роговичного эпителия (стрелка), внутриклеточный отек базального слоя роговичного эпителия (отек поверхностного слоя стромы,  $\times 65$ ); **в** — диффузный отек базального слоя эпителия (формирование фиброзного паннуса со смещением боуменовой мембраны, окраска гематоксилином и эозином,  $\times 65$ )

**Результаты и их обсуждение.** Результаты кератопластики во многом зависели от характера первичной патологии роговицы, а также от соматического состояния пациента. В целом, прозрачного приживления удалось достичь в 80 % случаев. Наилучшие анатомические и функциональные результаты были получены у пациентов с кератоконусом.

*Кератоконус* — прогрессирующее дистрофическое заболевание, в результате которого роговица принимает коническую форму со вторичным истончением стромы и протрузией. Процесс проявляется в пубертантном периоде, затем медленно прогрессирует, как правило, приостанавливается, однако эктазия может перейти в устойчивое состояние в любое время. При кератоконусе практически всегда поражаются оба глаза. Пациенты с тяжелым проявлением заболевания имеют тенденцию к более асимметричному поражению глаз. Самый высокий риск прогрессирования наблюдается в течение первых 6 лет от начала заболевания [3].



Лечение кератоконуса включает ношение очков на ранней стадии с целью коррекции правильного и умеренно выраженного неправильного астигматизма. На начальных стадиях показано использование и мягких торических линз. Жесткие газопроницаемые контактные линзы используются при более высоких степенях астигматизма с целью придания поверхности роговицы правильной рефракции [3].

Кератопластика (сквозная и глубокая послойная) показана пациентам с быстро прогрессирующим кератоконусом, особенно при выраженном рубцевании. Сохранение прозрачности трансплантата наблюдалось в 90 % случаев, выживаемость трансплантата составила более 10 лет. Использование фемтосекундного лазера во время пересадки роговицы во многих случаях помогает добиться лучшего рефракционного результата, однако не позволяет избежать патологических реакций со стороны трансплантата. Исход кератопластики во многом зависит как от исходного состояния глазной поверхности, так и от сопутствующей офтальмологической и соматической патологии.

Острый отек роговицы (острый кератоконус) развивается в результате дефекта десцеметовой мембраны. Это приводит к быстрому поступлению воды в толщу роговицы. Острота зрения резко снижается, наблюдается выраженный дискомфорт, слезотечение. Заживление разрыва происходит в течение 6–10 недель на фоне консервативного лечения, отек разрешается, но развивается рубцевание стромы различной степени выраженности. В лечении применяются примочки с гипертоническим раствором, мягкая бандажная контактная линза [3]. Сквозная кератопластика позволила сохранить высокую остроту зрения в 90 % случаев. Однако после сквозной кератопластики по поводу острого кератоконуса в 40 % случаев развивалась болезнь трансплантата, клинически проявлявшаяся в виде краевого помутнения трансплантата, не влиявшего на остроту зрения.

Эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД) роговицы — хроническое медленно прогрессирующее заболевание, которое трудно поддается лечению [4]. Причиной развития ЭЭД роговицы могут быть первичные наследственно детерминированные поражения эндотелия роговицы или вторичные — после различных оперативных вмешательств, проникающих ранений глазного яблока и воспалительных процессов роговой оболочки [4]. Хирургическое лечение ЭЭД требуется при развитии буллезной кератопатии с болевым синдромом, а также при формировании интенсивных помутнений и васкуляризованных бельм. Учитывая средний возраст пациентов данной группы, часто требовалось комбинирование хирургического вмешательства, включавшее, кроме кератопластики, факоэмульсификацию катаракты с имплантацией интраокулярной линзы. В 10 случаях одновременно проводилась антиглаукомная операция. Помутнения, развивавшиеся в результате болезни трансплантата в этой группе, локализовались центрально, снижали остроту зрения и требовали дополнительного интенсивного лечения.

Большую проблему составляет лечение послеожоговых васкуляризованных бельм [5]. Процент прозрачного приживления трансплантата в этой группе составлял только 30 %. Посттравматические помутнения также зачастую требуют применения многоэтапных или комбинированных хирургических вмешательств. Однако процент прозрачного приживления выше, чем в случае послеожоговых помутнений.

В случае формирования бельм после воспалительных заболеваний необходимо тщательное предоперационное исследование и подготовка пациентов, а также интенсивный послеоперационный контроль и рациональная антибиотикотерапия при необходимости. Большой процент болезни трансплантата в этой группе пациентов развивался в связи с обострением инфекционного процесса.

Лечебная кератопластика проводилась в связи с язвами, перфорациями роговицы, десцеметотеле, неадаптируемыми ранениями роговицы, ожогами тяжелой степени. Проведение пересадки роговицы в такой ситуации сопряжено с определенными трудностями: высокая вероятность интра- и послеоперационных осложнений, непрозрачного приживления трансплантата, болезни трансплантата.

Результаты исследования, проведенного на базе УЗ «3-я городская клиническая больница г. Минска», показали, что применение активаторов регенеративных процессов роговицы, в частности 1%-го раствора низкомолекулярного натрия гиалуроната, позволяет улучшить состояние глазной поверхности, отсрочить кератопластику, а при необходимости ее проведения, добиться прозрачного приживления трансплантата [6, 7].

**Заключение.** Успех кератопластики во многом зависит не столько от применяемой хирургической техники, сколько от типа патологии, приведшей к пересадке роговицы, соматического состояния пациента, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения.

Так, 10-летняя выживаемость роговичного трансплантата за период с 2000 по 2015 г. составила 88 %. Несмотря на хорошие результаты, существует необходимость разработки персонифицирован-

ных методов пред- и послеоперационного ведения пациентов с факторами риска развития болезни трансплантата.

Для улучшения результатов кератопластики у пациентов с тяжелыми поражениями глазной поверхности и высоким риском развития болезни трансплантата (послеожоговые васкуляризованные бельма, ЭЭД на фоне соматической патологии и глаукомы, повторная кератопластика) показано применение активаторов регенеративных процессов роговицы в пред- и раннем послеоперационном периоде.

### Литература

1. Rana, R. S. Tectonic Graft for Persistent Leakage and Visual Outcome After Corneal Perforation Repair: A Case Series / R. S. Rana, L. Bajracharya, R. Gurung // JNMA J. Nepal. Med. Assoc. — 2020. — Sep. 27; 58(229). — P. 696–698. DOI: 10.31729/jnma.5402. PMID: 33068094.
2. Corneal Transplantation after Failed Grafts: Options and Outcomes / J. L. Aliy Del Barrio [et al.] // Surv. Ophthalmol. — 2020. — Oct., № 13. — S. 0039–6257(20)30141-7. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.10.003. Epub ahead of print. PMID: 33065176.
3. Imbornoni, L. M. Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics / L. M. Imbornoni, C. N. J. McGhee, M. W. Belin // KlinMonblAugenheilkd. — 2018. — Jun., № 235(6). — P. 680–688. DOI: 10.1055/s-0044-100617. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29698993.
4. A unifying transcription factor in the pathogenesis of Fuchs' endothelial corneal dystrophy / M. Lovatt [et al.] // Redox Biol. — 2020. — Oct., № 16(37). — P. 101763. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101763. Epub ahead of print. PMID: 33099215.
5. Maghsoudlou, P. Cornea Transplantation / P. Maghsoudlou, G. Sood, H. Akhondi. — 2020. — Jul., № 31. — In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 30969512.
6. Семак, Г. Р. Клинические результаты использования препаратов гиалуроновой кислоты в лечении кератопатии / Г. Р., Семак, И. Ю., Жерко, Н. Г. Разуванова // Офтальмология. Восточная Европа. — 2019. — Т. 9, № 2. — С. 237–245.
7. 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.

## Twenty years experience of dystrophic corneal diseases surgical treatment

*Semak G. R.*

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

The purpose of this publication was to analyze the results of corneal transplantation in patients with various corneal pathologies for the period from 2000 to 2020.

During the period from 2000 to 2015, 796 keratoplasties were performed at the 1st microsurgery department of the 10th City Clinical Hospital. The analysis included 230 patients with the most complete clinical data. A histological examination of 156 discs of the removed corneas was performed. From 2015 to 2020, 145 keratoplasty operations were performed on the basis of the Healthcare Institution «3rd City Clinical Hospital» in Minsk.

Of the 230 patients included in the study, 146 (63,4 %) were men, 84 (36,6 %) were women. The average age of the patients was  $46.44 \pm 18.08$  years. Graft disease developed in 23 cases (14,3 %). In 28 cases — during the first year after keratoplasty, in 1 — after 4 years, in 2 — after 2 years, in 1 — after 8 years, in 1 — after 1 year. Re-keratoplasty was performed in 7 cases (3 %).

The 10-year survival rate of the corneal graft in Belarus for the period from 2005 to 2015 was 88 %. Despite the good results, there is a need to develop personalized methods of pre- and post-operative management of patients with risk factors for the development of graft disease.

**Keywords:** penetrating keratoplasty, keratoconus, graft disease, degenerative corneal diseases.

*Поступила 02.11.2020*

УДК 616.28-008.12-07:621.395.721.5

## Диагностика субъективного тиннитуса и раннего снижения слуха у пациентов с использованием мобильного приложения для смартфона

Бондарчук Ю. М.<sup>1</sup>, Хоров О. Г.<sup>1</sup>, Урбанович А. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

**Реферат.** Субъективный тиннитус часто описывается как «звон в ушах» или как «шум в голове», данный звук ощущается самим пациентом в отсутствие внешнего источника и различен по интенсивности, громкости и высоте. На сегодняшний день, существуют разнообразные характеристики субъективного тиннитуса и предлагаются подходы, которые могут снизить влияние субъективного тиннитуса на качество жизни пациентов, но стоит отметить, что в настоящее время специфического лечения и диагностики субъективного тиннитуса не разработано. Поэтому субъективный тиннитус является сложной, недостаточно изученной мультидисциплинарной проблемой для Республики Беларусь и других стран. Наше мобильное приложение Tinnitus для смартфона, обладает всеми необходимыми ресурсами для диагностики субъективного тиннитуса и выполнения с его помощью скринингового исследования слухового анализатора с целью раннего выявления снижения слуха у пациентов любой возрастной категории.

**Ключевые слова:** субъективный тиннитус, аудиологический скрининг, снижение слуха, мобильное приложение.

**Введение.** Снижение слуха является актуальной проблемой в современном обществе. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 466 млн человек (более 5 % населения мира) страдают потерей слуха, из них 34 млн — дети. Если не будут предприняты меры, то к 2030 г. инвалидизирующей потерей слуха будет страдать почти 630 млн человек, к 2050 г. их число может превысить 900 млн [1].

Как правило, субъективный тиннитус — это не самостоятельное заболевание, а лишь симптом заболеваний [2].

Наиболее часто по оториноларингологической части вызывают субъективный тиннитус болезни: со стороны внутреннего уха (Н91.1 — Пресбиакузис, Н90.3 — Нейросенсорная потеря слуха и т. д.), со стороны наружного и среднего уха (Н61.2 — Серная пробка, Н60 — Наружный отит, Н80.0 — Отосклероз, Н68.0 — Тубоотиты, Н65.0 — Средний отит, Н66 — Хронический отит, Н74.1 — Адгезивная болезнь среднего уха и т. д.).

Кроме того, нередко ведут к субъективному тиннитусу заболевания височно-нижнечелюстного сустава, остеохондроз шейного отдела позвоночника, последствия травмы головы и шеи, гипертоническая болезнь, заболевания крови и эндокринной системы, новообразования головного мозга, церебральный атеросклероз, инфекции, интоксикации и др. [3].

В мировой литературе имеются публикации о выполнении пилотных программ по проведению аппаратного аудиологического скрининга пациентам в младшем школьном возрасте. Однако выполнение таких программ связано с необходимостью использования специального дорогостоящего оборудования, вовлечения обученных специалистов и требует значительных финансовых и человеческих затрат [4, 5].

Снижение слуха и субъективный тиннитус у пациентов в любой возрастной категории является социальной, медицинской и экономической проблемой в Республике Беларусь и других странах, так как впоследствии может приводить к тугоухости и стойкой утрате трудоспособности.



Одним из важных моментов по улучшению результатов лечения и реабилитации лиц со снижением слуха и субъективным тиннитусом является раннее и своевременное выявление данной патологии.

Современные смартфоны обладают всеми необходимыми ресурсами для создания на их базе мобильного приложения, которое будет обладать всеми необходимыми ресурсами для диагностики субъективного тиннитуса и выполнения с его помощью: скринингового исследования слухового анализатора с целью раннего выявления снижения слуха у пациентов в любой возрастной категории.

**Цель работы** — изучение и представление результатов эффективного применения разработанного мобильного приложения Tinnitus для смартфона в практической деятельности с целью диагностики субъективного тиннитуса и раннего снижения слуха у пациентов любой возрастной категории.

Полученные результаты позволят дополнить данное приложение, которое в конечном результате будет направлено на индивидуальную диагностику и лечение пациентов с тиннитусом на фоне различных заболеваний с использованием индивидуализированного маскира шума.

**Материалы и методы.** Для проведения диагностики субъективного тиннитуса и раннего снижения слуха у пациентов любой возрастной категории на кафедре оториноларингологии и глазных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» был разработан проект мобильного приложения Tinnitus на основании которого совместно с УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы» в рамках заключенного договора о сотрудничестве разработали техническую часть приложения. Нами были изучены технологии, при помощи которых возможна реализация кроссплатформенного приложения, кто их разрабатывал, какие у них возможности и какой язык программирования нужно будет использовать при реализации.

На основе этих данных был выбран фреймворк Flutter от Google, который позволяет делать мобильные приложения, как на iOS, так и на Android, при помощи единой кодовой базы. Было изучено, возможна ли реализация всех запланированных в нашем приложении функций, так как для создания звуков с определенной частотой потребуется более низкоуровневое программирование на каждой из платформ, чего не могут предложить общие кроссплатформенные решения, и получен положительный ответ. Благодаря способности писать не только общий код, но и отдельно на каждую платформу, а также подключать C++ библиотеки все запланированные возможности реализуемы.

На сегодняшний день, разработано мобильное приложение со стандартным функционалом смены экранов, отображением общей необходимой информации, возможностью изменения языка, чтобы оно было удобно в использовании для всех граждан. Выполнены начальные этапы: функционал для прохождения тестирования «Шкала субъективной оценки тяжести тиннитуса» (ТНІ — Tinnitus Handicap Inventory), которая состоит из 25 вопросов, данная анкета была переведена на русский язык и адаптирована к белорусским реалиям. Максимально возможный показатель в ТНІ составляет 100 баллов. В дальнейшем планируется, что пациенты, которые набрали 16 баллов и выше, будут переходить к следующему этапу, так как у пациентов уже возникают легкие отклонения, которые можно будет «замаскировать» с использованием мобильного приложения, а результат ниже 16 баллов не требует лечения и проходит самостоятельно. Данный этап позволит нам субъективно оценить степень влияния субъективного тиннитуса на пациента.

Функционал для прохождения диагностики: тональной аудиометрии (по воздушной проводимости) и психоакустической шумометрии в диапазоне частот от 125 Гц до 12 000 Гц.

Тональная аудиометрия (по воздушной проводимости) позволяет выявить нарушения слуха у пациентов любой возрастной категории и в последующем провести психоакустическую шумометрию для последующего индивидуализированного подбора слуховых стимулов в диапазоне частот от 125 Гц до 12 000 Гц (в виде коротких тонов с более высокой и более низкой по отношению к субъективному тиннитусу частотой) и музыкальной стимуляции с удаленным участком частотного спектра, который окружает частотную область тиннитуса.

Все выше перечисленные этапы мобильного приложения Tinnitus были воплощены в жизнь и опубликованы в маркетах Google и Apple в тестовом режиме (с доступом только по приглашению) для пациентов.

В течение 2019–2020 гг. нами было обследовано 1373 пациента (2746 ушей) на предмет раннего снижения слуха и субъективного тиннитуса у пациентов в городе Гродно и Гродненской области. В рамках данной работы продолжаются дальнейшие работы по набору пациентов с субъективным тиннитусом.

К тому же всем пациентам проводили обследование по общепринятой методике (анализ жалоб и анамнестических данных), осмотр ЛОР-органов.

Применяли тональную аудиометрию (по воздушной проводимости) с использованием мобильного приложения Tinnitus в расширенном диапазоне частот от 125 Гц до 12000 Гц с последующей проверкой результатов на стационарном аудиометре (с оценкой порогов восприятия звука в частотном диапазоне 250–8000 Гц при воздушной проводимости и 250–4000 Гц при костной проводимости).

Кроме того, для сравнения результатов, использовали тональную аудиометрию (по воздушной проводимости) мобильного приложения Petralex в диапазоне частот от 125 Гц до 8000 Гц, которая разработана специалистами УО «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники» и адаптированная к использованию на кафедре оториноларингологии и глазных болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках заключенного договора о сотрудничестве.

При необходимости все пациенты были консультированы врачами-неврологами, врачами-офтальмологами, врачами-терапевтами и врачами других специальностей.

При проведении профосмотров в медицинских учреждениях города Гродно было обследовано 500 ( $36,4 \pm 1,3$  %) пациентов (1000 ушей) в возрастной категории от 18 до 79 лет.

В связи с тем, что мобильное приложение Tinnitus рассчитано на пациентов любой возрастной категории, было проведено обследование и детей. Дети очень часто считают субъективный тиннитус нормальным явлением и затрудняются описать его родителям, врачам, как правило, они редко предъявляют жалобы на шум в ушах и снижение слуха и не говорят об этом. Многие дети, которые испытывают снижение слуха или субъективный тиннитус с раннего детства или рождения, часто считают, что другие также ощущают данную проблему, и легче приспосабливаются к нему.

Нами было обследовано по описанной выше методике 873 ( $63,6 \pm 1,3$  %) пациента (1746 ушей) возрастной категории от 5 до 8 лет, результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1 — Количество обследованных пациентов возрастной категории от 5 до 8 лет в г. Гродно и Гродненской области

№ п/п	Город	Учреждение образования	Общее количество обследованных детей
1	Гродно	ГУО «Ясли-сад № 86»	56 ( $65,1 \pm 5,1$ %)
		ГУО «Гимназия № 2»	280 ( $62,9 \pm 2,3$ %)
		ГУО «Гимназия № 7»	
2	Дятлово	ГУО «Гимназия № 1»	170 ( $51,0 \pm 2,7$ %)
		ГУО «Средняя школа № 1»	
		ГУО «Средняя школа № 3»	
3	Щучин	ГУО «Средняя школа № 1»	367 ( $54,8 \pm 1,9$ %)
		ГУО «Средняя школа № 2»	
		ГУО «Средняя школа № 3»	
		ГУО «Гимназия г. Щучина»	
ВСЕГО: 873 ( $57,0 \pm 1,3$ %)			

Важно отметить, что количество проведенных исследований существенно превышало количество исследованных ушей. Это связано с тем, что ребенок не с первого раза понимал смысл исследования, в основном это касалось детей возрастной категории от 5 до 6 лет.

Всем пациентам проводили обследование по общепринятой методике: анализ жалоб и анамнестических данных, отоскопия.

В ГУО «Ясли-сад № 86» г. Гродно дополнительно выполняли тимпанометрию, так как в раннем возрасте сами дети не жалуются на снижение слуха, а родители и окружающие часто не связывают невнимательность, рассеянность и привычку ребенка переспрашивать с нарушением слуховой функции.

Перед исследованием проводилось подробное разъяснение данного метода для пациента, родителей (опекунов), где они могли задать интересующие их вопросы и далее заполняли информированное согласие на проведение исследования. Информированное согласие и анкета (опросник) прошло утверждение этической комиссией УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Все результаты прохождения тестирования сохраняются на смартфоне и могут быть высланы по электронной почте в формате таблицы Excel.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 for Windows (StatSoft, Inc.), достоверность показателей и различий рассматриваемых выборок производилась при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По результатам проведения профосмотров в медицинских учреждениях города Гродно среди всех обследованных, для исследования были отобраны 54 ( $10,8 \pm 1,4$  %) пациента с диагнозом «H93.1 — Шум в ушах (субъективный)».

Пациенты распределились следующим образом: 43 женщины —  $79,6 \pm 5,5$  %, 11 мужчин —  $20,4 \pm 5,5$  %, страдающих субъективным тиннитусом, в возрастной категории от 18 до 79 лет. Средний возраст  $55 \pm 1,8$  лет. Субъективный тиннитус констатировался в возрастной группе от 18 до 29 лет — в 3 ( $5,6 \pm 3,1$  %) случаях, от 30 до 39 лет — в 2 ( $3,7 \pm 2,6$  %) случаях, от 40 до 49 лет — в 14 ( $25,9 \pm 6,0$  %) случаях, от 50 до 59 лет — в 16 ( $29,6 \pm 6,2$  %) случаях, от 60 до 69 лет — 14 ( $25,9 \pm 6,0$  %) и от 70 до 79 лет — в 5 ( $9,3 \pm 4,0$  %) случаях.

Кроме того, пациенты отмечают периодический субъективный тиннитус в 10 ( $18,5 \pm 5,3$  %) случаях, постоянный — 44 ( $81,5 \pm 5,3$  %) случаях.

Наиболее частая локализация субъективного тиннитуса была отмечена в обоих ушах в 50 ( $92,6 \pm 3,6$  %) случаях.

Пациенты описывали характер субъективного тиннитуса следующим образом: в виде звона 18 ( $33,3 \pm 6,4$  %), в виде писка — 11 ( $20,4 \pm 5,5$  %), в виде шипения — 11 ( $20,4 \pm 5,5$  %), в виде свиста — 6 ( $11,1 \pm 4,3$  %), в виде стука — 3 ( $5,5 \pm 3,1$  %), другие виды (шум моря, шум ветра, звон колокола и т. д.) — 5 ( $9,3 \pm 4,0$  %).

По результатам нашего исследования, в связи с субъективным тиннитусом за медицинской помощью обращалось только 36 ( $66,7 \pm 6,4$  %) пациентов, все получали разнообразное лечение.

Для лечения субъективного тиннитуса было опробовано большое количество видов и способов лечения. Медикаментозные препараты, направленные на борьбу с шумом составляли список лекарственных средств различных групп, разного механизма действия и включали витамины, транквилизаторы, антидепрессанты, бетагистины, гомеопатические средства и др. Кроме того, использовали различные физиотерапевтические методы (акупунктура, лазертерапия, магнитотерапия, гирудотерапия и т. д.).

На основании изложенного выше, эффективность лечения была следующая: субъективный тиннитус прошел полностью у 8 ( $22,2 \pm 6,9$  %) пациентов, уменьшился у 17 ( $47,2 \pm 8,3$  %) человек, без изменений в 11 ( $30,6 \pm 7,7$  %) случаях. Самолечением (к врачу не обращались, но лечились народными средствами) — 18 ( $33,3 \pm 6,4$  %) пациентов, из них у 17 ( $94,4 \pm 5,4$  %) — без эффекта, а у одного ( $5,6 \pm 5,4$  %) человека субъективный тиннитус уменьшился.

Так как в настоящее время в мире доминирует тенденция лечения пациентов с субъективным тиннитусом по модели, разработанной P. Jastreboff, то данная методика основана на лечении с помощью маскеров шума.

С целью маскировки субъективного тиннитуса 38 ( $70,4 \pm 6,2$  %) пациентов использовали бесплатные мобильные приложения для смартфонов, располагающиеся в каталоге Play Market (Tinnitus Sound Therapy; Beltone Tinnitus Calmer; Tinnitus Therapy Lite; Tinnitus Therapy Pro; Tinnitus Therapy и т. д.).

Проведя анализ полученных отзывов от пациентов, можно сказать, что минусами данных приложений является то, что многие приложения на английском языке, а многие пациенты не владеют иностранным языком; многие из них платные; пациентам трудно и невозможно подобрать индивидуальный для себя маскер; все приложения содержат одинаковые (розовые, коричневые, синие, фиолетовые, серые, белые шумы, звуки животных, звуки окружающей среды), разные обои для каждого цветового шума. Плюсы данных приложений: удобство в использовании, визуально не определить, что пациент страдает субъективным тиннитусом [6].

Все это вдохновило нас на создание белорусского мобильного приложения для смартфона, направленного на диагностику с последующим подбором индивидуализированного комплекса (акустических и визуальных стимуляций) для пациентов с субъективным тиннитусом.

При проведении обследования пациентов в возрастной категории от 5 до 8 лет в городе Гродно и Гродненской области было выявлено, что у 695 ( $79,6 \pm 1,4$  %) детей при обследовании были получены нормальные показатели состояния среднего уха, соответствующие нормативным значениям. У 178 ( $20,4 \pm 1,4$  %) детей выявлены различные степени снижения слуха по кондуктивному типу на фоне

экссудативного среднего отита, острого гнойного среднего отита, хронического отита, серной пробки и тубоотита. На фоне данных заболеваний 45 ( $25,3 \pm 3,3$  %) пациентов описывали характер субъективного тиннитуса следующим образом: в виде звона — 28 ( $62,2 \pm 7,2$  %), в виде писка — 11 ( $24,4 \pm 6,4$  %) и 6 ( $13,4 \pm 5,1$  %) пациентов не смогли описать свои ощущения.

Учитывая возраст пациентов в ГУО «Ясли-сад № 86» г. Гродно, для проверки достоверности исследования была выполнена тимпанометрия и получены следующие результаты: тип А — у 68 ( $60,7 \pm 4,6$  %) пациентов, тип В — в 20 ( $17,9 \pm 3,6$  %) случаях и тип С — у 24 ( $21,4 \pm 3,9$  %) пациентов.

Всем пациентам с патологическими типами тимпанограмм и с изменениями в аудиограмме было выполнено исследование носа и носоглотки, при этом выявлено наличие аденоидита и гипертрофии аденоидных вегетаций. Эти заболевания являлись основными причинами тубоотитов и экссудативных средних отитов.

Всем детям было рекомендовано проведение консервативного или хирургического лечения в УЗ «Гродненская университетская клиника».

На данный момент у всех детей с ранее выявленной патологией слух в пределах нормы после проведенного лечения.

Эта часть работы и последующие этапы работы выполняются при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (БРФФИ).

**Заключение.** Стоит отметить, что наше мобильное приложение Tinnitus для смартфона обладает всеми необходимыми ресурсами для диагностики субъективного тиннитуса и выполнения с его помощью скринингового исследования слухового анализатора с целью раннего выявления снижения слуха у пациентов в любой возрастной категории и доказывает, что не обязательно иметь в своем арсенале дорогостоящее оборудование и специально обученного медицинского персонала для его использования.

Использование данного приложения позволит повысить выявляемость патологии слухового анализатора у детей на ранних стадиях, не прибегая к значительным финансовым затратам. Данным методом смогут воспользоваться самостоятельно как родители, так и врачи любой специальности в особенности врачи-педиатры, так как не в каждом районе Гродненской области имеются в штате врачи — оториноларингологи, имеющие опыт работы с детьми.

Все изложенное выше будет способствовать раннему направлению детей в специализированные кабинеты и, как следствие, поможет избежать поздней диагностики нарушений слуха.

Помимо всего, планируется, что конечный вариант данного мобильного приложения будет направлен на индивидуализированный подбор комплекса (акустических и визуальных стимуляций) для пациентов с субъективным тиннитусом, что позволит провести пациенту диагностику и подобрать лечение как самостоятельно, так и с помощью медицинского персонала.

Все это в комплексе улучшит качество жизни пациентов в любом возрасте, а также впоследствии позволит избежать стойкой утраты трудоспособности.

## Литература

1. WHO [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/deafness/world-hearing-day/WHD-2019-infographic-RU.pdf?ua=1>. — Date of access: 17.10.2020.
2. Петрова, Л. Г. Особенности ушного шума при различной патологии / Л. Г. Петрова, З. А. Хаммуда // *ARS medica. Искусство медицины*. — 2007. — № 1. — С. 59–64.
3. Дисфункция слуховой трубы как причина субъективного ушного шума / Н. А. Дайхес [и др.] // *Оториноларингология Восточная Европа*. — 2019. — № 3. — С. 317–326.
4. Project of the countrywide data collecting system for neonatal hearing screening programme in Poland / M. Mueller-Malesinska [et al.] // *Scand Audiol*. — 2001. — Vol. 52 (suppl). — P. 197–198.
5. Skarzynski, P. H. Hearing Screening Program in School-Age Children in Western Poland. International Center of Hearing and Speech of the Institute of Physiology and Pathology of Hearing in Warsaw. Kajetany / P. H. Skarzynski, K. Kochanek, H. Skarzynski // *The Journal of International advanced otology*. — 2011. — Vol. 7, № 2. — P. 194–200.
6. Хоров, О. Г. Тиннитус. Современное состояние проблемы у взрослого населения г. Гродно / О. Г. Хоров, Ю. М. Бондарчук // *Актуальные вопросы оториноларингологии: сб. тез. науч.-практ. сателлитного симп. оториноларингологов, посвящ. 60-летию Гродн. гос. мед. ун-та*. — Гродно, 2018. — С. 22.

## The diagnosis of subjective tinnitus and early hearing loss in patients using mobile app for smartphone

*Bondarchuk Y.<sup>1</sup>, Khorov O.<sup>1</sup>, Urbanovich A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus*

Currently, various characteristics of subjective tinnitus exist and some approaches are suggested which are able to reduce the influence of subjective tinnitus on the quality of life of patients, but it is worth noting that at this juncture no specific treatment and diagnosis of subjective tinnitus has been developed. Our mobile app (Tinnitus) for your smartphone has all the necessary resources to diagnose subjective tinnitus and use it to perform the following tasks: screening study of an auricular analyzer for early detection of hearing loss in patients of any age category.

**Keywords:** subjective tinnitus, audiological screening, hearing loss, mobile app.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 616.94-071.3-053.2

## Диагностическая значимость шкал pSOFA, PELOD и PRISM при сепсисе у детей

*Сергиенко Е. Н.<sup>1</sup>, Романова О. Н.<sup>1</sup>, Осипчик В. Н.<sup>2</sup>*

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

*<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Раннее выявление сепсиса имеет решающее значение для успешного лечения, так как было установлено, что самый сильный предиктор исхода септического процесса — это время начала эффективной антибактериальной терапии. Очевидно, что ни одна диагностическая шкала, позволяющая оценить степень органной дисфункции, не может быть единственными определяющими критериями для сепсиса, так как не обладает 100%-й специфичностью, однако использование данных шкал может способствовать более раннему выявлению признаков органной дисфункции и постановке диагноза «сепсис».

**Ключевые слова:** сепсис, шкалы, органная дисфункция, дети.

**Введение.** На сегодняшний день сепсис является одной из актуальных проблем современной медицины во всем мире. Своевременно поставленный диагноз, раннее начало и эффективность терапии являются залогом успешного лечения и исхода септического процесса [1]. По современным представлениям сепсис представляет угрожающую жизни органную дисфункцию, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию. Полиорганная дисфункция является основной причиной летального исхода в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). В условиях учреждений здравоохранения различного уровня не всегда удается применить опыт других стационаров и использовать результаты различных рандомизированных контролируемых исследований [1, 2]. Поэтому применение единых подходов (шкал) для определения тяжести состояния пациента, выявления признаков органной дисфункции и возможных исходов может позволить унифицировать результаты клинических исследований в регионах с различным уровнем здравоохранения.



Во всем мире проведено большое количество исследований для оценки достоверности сепсиса по различным шкалам, позволяющим оценить степень органной дисфункции. Во многочисленных национальных и зарубежных работах приводятся убедительные доказательства того, что именно шкалы PELOD-2 (Pediatric logistic organ dysfunction) (таблица 1) и pSOFA (Sepsis organ failure assessment) (таблица 2) могут использоваться в клинической практике для определения наличия синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) у детей [2, 3].

Таблица 1 — Шкала PELOD-2

Дисфункция	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
<i>Неврологическая</i>							
Балл по шкале комы Глазго	≥11	5–10	–	–	3–4	–	–
Реакция зрачков	Оба реагируют	–	–	–	Оба фиксированы	–	–
<i>Сердечно-сосудистая</i>							
Лактат крови (ммоль/л)	–	<5,0	5,0–10,9	–	–	≥11,0	–
<i>Среднее артериальное давление, мм рт. ст.</i>							
От рождения до 1 мес.	≥46	–	31–45	17–30	–	–	≤16
1–11 мес.	≥55	–	39–54	25–38	–	–	≤24
12–23 мес.	≥60	–	44–59	31–43	–	–	≤30
24–59 мес.	≥62	–	46–61	31–43	–	–	≤31
60–143 мес.	≥65	–	49–64	36–48	–	–	≤35
≥144 мес.	≥67	–	52–66	38–51	–	–	≤37
<i>Почечная, креатинин, мкмоль/л</i>							
От 0 до 1 мес.	≤69	–	≥70	–	–	–	–
1–11 мес.	≤22	–	≥23	–	–	–	–
12–23 мес.	≤34	–	≥35	–	–	–	–
24–59 мес.	≤50	–	≥51	–	–	–	–
60–143 мес.	≤58	–	≥59	–	–	–	–
≥144 мес.	≤92	–	≥93	–	–	–	–
<i>Респираторная</i>							
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥61	–	≤60	–	–	–	–
PaCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	≤58	59–94	–	≥95	–	–	–
ИВЛ	Нет	–	–	Да	–	–	–
<i>Гематологическая</i>							
Лейкоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	–	>2	–	≤2	–	–	–
Тромбоциты (×10 <sup>9</sup> /л)	≥142	77–141	–	≤76	–	–	–

Таблица 2 — Шкала pSOFA (педиатрическая)

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
<i>Респираторная</i>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥400	300–399	200–299	100–199	< 100
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>292	264–291	221–264	148–220	< 148

Окончание табл. 2

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
<i>Сердечно-сосудистая</i> (среднее артериальное давление (мм рт. ст.) или вазопрессоры (мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> ))					
От 0 до 1 мес.	≥46	<46	Допамин < 5 мкг × × кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> или добутамин в лю- бой дозировке	Допамин > 5 мкг × × кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> Адреналин или норадрена- лин ≤ 0,1 мкг × × кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>	Допамин > 5 мкг × × кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> Адреналин или норадрена- лин > 0,1 мкг × × кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>
1–11 мес.	≥55	<55			
12–23 мес.	≥60	<60			
24–59 мес.	≥62	<62			
60–143 мес.	≥65	<65			
144–216 мес.	≥67	<67			
≥216 мес.	≥70	<70			
<i>Почечная, креатинин (мг/дл)</i>					
От 0 до 1 мес.	<0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥1,6
1–11 мес.	<0,3	0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥1,2
12–23 мес.	<0,4	0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥1,5
24–59 мес.	<0,6	0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥2,3
60–143 мес.	<0,7	0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥2,6
144–216 мес.	<1,0	1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥4,2
≥216 мес.	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥5,0
<i>Гематологическая</i>					
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	≥150	100–149	50–99	20–49	< 20
<i>Печеночная</i>					
Билирубин (мг/дл)	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥12
<i>Неврологическая</i>					
Шкала комы Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6

В педиатрической практике может быть также использована разработанная с учетом физиологических показателей шкала PRISM (Pediatricriskofmortality), которая позволяет оценить риск смерти пациента. Необходимость шкалы PRISM для отделения интенсивной терапии и ее валидность были неоднократно проверены в исследованиях, проводимых в ОИТР различного профиля, и было практически точно определено, кто из детей выживет, а кто погибнет. Параметры, используемые для оценки с помощью шкалы PRISM, представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Шкала PRISM

Параметры	Возрастное ограничение и диапазон		Баллы
	Дети до 1 года	Дети старше 1 года	
Частота дыхания, дых./мин	61–90	51–70	1
	>90 или апноэ	>70 или апноэ	5
Частота сердечных сокращений, уд./мин	<90 или >160	<80 или >150	4
Систолическое АД, мм рт. ст.	130–160 или 55–65	150–200 или 65–75	2
	>160 или 40–54	>200 или 50–64	6
	<40	<50	7
Диастолическое АД, мм рт. ст.	>110		6
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	200–300		2
	<200		3
PaCO <sub>2</sub>	51–65		1
	>65		5
Оценка по шкале комы Glasgow	<8 баллов		6
Состояние зрачков	Анизокория или расширены		4
	Расширены без реакции на свет		10
Протромбиновый индекс	<66 %		2
Общий билирубин, мкмоль/л	>60		6

Окончание табл. 3

Параметры	Возрастное ограничение и диапазон		Баллы
	Дети до 1 года	Дети старше 1 года	
Калий плазмы, ммоль/л	3,0–3,5 или 6,5–7,5		1
	<3,0 или >7,5		5
Кальций плазмы, ммоль/л	1,75–2,0 или 3,0–3,75		2
	<1,75 или >3,75		6
Глюкоза, ммоль/л	2,2–3,3 или 14,0–22,2		4
	<2,2 или >22,2		8
Бикарбонаты плазмы, ммоль/л	<16 или >32		3

**Цель работы** — проведение количественной оценки использования шкал PRISM, SOFA и PELOD у пациентов с сепсисом и изучение их диагностической значимости.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 154 пациента, проходивших лечение в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска за период с 2009 г. по сентябрь 2020 г. с диагнозом «сепсис». Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа ( $n = 69$ ) — пациенты с сепсисом и септическим шоком, 2-я группа ( $n = 85$ ) — с сепсисом и без септического шока. Всем пациентам проводилась оценка органной дисфункции, тяжести состояния и расчет частоты риска неблагоприятного исхода с использованием шкал pSOFA, PELOD-2и PRISM. Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием коммерческого пакета программы Statistica 10.0. Описательная статистика качественных признаков представлена в виде относительных частот, а количественных признаков — в формате: медиана (Me) и интерквартильный размах (P25–P75) в связи с ненормальным распределением признаков. Достоверность различий между статистическими величинами определялась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни ( $U$ ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , высоко достоверными — при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , недостоверными при  $p > 0,05$ . Для оценки диагностической значимости изучаемых шкал выполняли ROC-анализ: определяли чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой для каждой шкалы и оценивали достоверность различий между ними.

**Результаты и их обсуждение.** Среди всех детей 43,5 % было девочек и 56,5 % — мальчиков, средний возраст пациентов составил 34,8 месяцев (min 1 мес., max 17 лет 7 мес.). Анализируя все случаи сепсиса было установлено, что развитие септического шока отмечено в 45 % случаев, в 21 % — дети, имели фоновую патологию, которая могла повлиять на течение патологического процесса: ВПР, синдром Дауна, хромосомные болезни, СЗСТ, тяжелые поражения ЦНС, болезнь Гишпрунга, ДЦП, хронические заболевания печени, почек, легких. Возбудители сепсиса были установлены в 80,5 % случаев, среди которых доминировали менингококки (68 %), реже — стрептококки (12 %), стафилококки (7,2 %), представители семейства *Enterobacteriaceae* (5 %), гемофильная палочка (3 %), смешанная флора (2,4 %), *Acinetobacterbaumannii* (0,8 %), *Pseudomonasaeruginosa* (0,8 %) и грибы рода *Candida* (0,8 %). Характеристика пациентов различных групп представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Характеристика пациентов с сепсисом

Признак	Пациенты с сепсисом ( $n = 154$ )	Группа 1 ( $n = 69$ )	Группа 2 ( $n = 85$ )
Пол: мальчики/девочки, %	43,5/56,5	39/61	47/53
Наличие фоновой патологии, %	21	14,5	27
Частота установления возбудителя сепсиса, %	80,5	81,2	80
Этиологическая структура сепсиса, %:			
менингококки	68	69,6	66,2
стрептококки	12	16,1	8,8
стафилококки	7,2	1,8	11,8
представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i>	5	7,1	2,9
<i>H. influenzae</i>	3	3,6	2,9
смешанная флора	2,4	—	4,4
<i>Ac. baumannii</i>	0,8	1,8	—
<i>Ps. aeruginosa</i>	0,8	—	1,5
грибы рода <i>Candida</i>	0,8	—	1,5

Для оценки органной дисфункции всем пациентам при развитии сепсиса были рассчитаны баллы по шкалам pSOFA, PELOD-2 и для оценки рисков неблагоприятного исхода — по шкале PRISM. Медиана количества баллов по шкале pSOFA составила 6 (3–10), что практически полностью соответствует баллам по шкале PELOD — 6 (4–8). При использовании шкалы PRISM медиана составила 6 баллов (3–11), при этом медиана частоты возможного риска неблагоприятного исхода составила 2,8 % (1,5–7,6).

Внутригрупповой анализ показал, что все рассчитанные показатели были статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) в группе пациентов с сепсисом и септическим шоком, чем в группе без шока (таблица 5). Так, медиана баллов по шкале pSOFA в группе 1 составила 9 (7–13), по шкале PELOD-2 — 8 (7–10), а в группе 2 — 4 (3–6) и 4 (3–5) соответственно.

Таблица 5 — Результаты оценки по диагностическим шкалам pSOFA, PELOD, PRISM у пациентов с сепсисом

Шкала	Пациенты с сепсисом ( $n = 154$ )	Группа 1 ( $n = 69$ )	Группа 2 ( $n = 85$ )	$P_{1,2}$
PRISM, баллы:				
Me (P25–P75)	6 (3–11)	9 (5–15)	4 (2–7)	<0,001
Min	0	0	0	
Max	33	33	21	
Частота риска неблагоприятного исхода, %:				
Me (P25–P75)	2,8 (1,5–7,6)	5,1 (2,3–15,7)	1,9 (1,3–3,4)	<0,001
Min	0	0	0	
Max	88,6	88,6	39,3	
PELOD, баллы:				
Me (P25–P75)	6 (4–8)	8 (7–10)	4 (3–5)	<0,001
Min	1	2	1	
Max	21	21	13	
pSOFA, баллы:				
Me (P25–P75)	6 (3–10)	9 (7–13)	4 (3–6)	<0,001
Min	1	1	1	
Max	22	22	15	

Для оценки информационной ценности шкал pSOFA и PELOD-2 в диагностике сепсиса был выполнен ROC-анализ. Чувствительность и специфичность, площадь под ROC-кривой шкалы pSOFA в диагностике сепсиса составили 77,8 % (95 % CI 39,9–97,2 %), 82,9 % (95 % CI 48,7–98,7 %) и AUC 0,788 (95 % CI 0,636–1,000) соответственно, шкалы PELOD 74,8 % (95 % CI 36,4–95,2 %), 71,7 % (95 % CI 34,9–93,5 %) и AUC 0,741 (95 % CI 0,507–0,978) соответственно. Согласно результатам наших предварительных исследований по информационной значимости этих шкал при сепсисе у детей, площадь под ROC-кривой у них относительно высока и сопоставима: SOFA — 0,788, PELOD-2 — 0,741,  $p = 0,09$ .

**Заключение.** Таким образом, полученные предварительные данные позволяют утверждать, что использование диагностических шкал улучшает диагностику органной дисфункции при сепсисе у детей. При этом информационная значимость шкал при диагностике сепсиса может быть значительно повышена посредством определения лабораторных показателей (лактата, прокальцитонина, СРБ и т. д.).

### Литература

1. Schlapbach, L. J. Defining pediatric sepsis / L. J. Schlapbach, N. Kissoon // J. AMA Pediatric. — 2018. — № 4(172). — P. 312–314.
2. Matics, T. J. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children / T. J. Matics, L. N. Sanchez-Pinto // J. AMA Pediatric. — 2017. — № 10(171). — P. e172352.
3. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1h of intensive care admission / L. J. Schlapbach [et al.] // J. Int. Care Med. — 2017. — № 43. — P. 1085–1096.

## Diagnostic significance of sofa, pelod and prism scales in children with sepsis

*Serhiyenka E. N.<sup>1</sup>, Romanova O. N.<sup>1</sup>, Osipchik V. N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Belarussian state medical university, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *Health Care Institution «City children's infectious diseases clinical hospital», Minsk, Republic of Belarus*

Early detection of sepsis is crucial for successful treatment, as it was found that the strongest predictor of the outcome of the septic process is the start time of effective antibacterial therapy. Obviously, no diagnostic scale that allows assessing the degree of organ dysfunction can be the only determining criteria for sepsis, since it does not have 100 % specificity, but the use of these scales can contribute to the earlier detection of signs of organ dysfunction and the diagnosis of «sepsis».

**Keywords:** sepsis, cancer, organ dysfunction, children.

*Поступила 26.10.2020*

УДК 616.133.282-06:616.36-089.843

## Динамическая оценка показателей кровотока в церебральных артериях у реципиентов трансплантата печени в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде

*Григоренко Е. А.*

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

**Реферат.** Объектом исследования стали 420 пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени при их постановке в лист ожидания трансплантации печени и в отдаленном послеоперационном периоде. У реципиентов трансплантатов печени, у которых в отдаленном послеоперационном периоде развилась ишемическая болезнь сердца, оценка амплитуды кровотока по внутренним сонным артериям и наружной сонной артерии выявила увеличение систолического пика справа и пиковых сигналов на позвоночных артериях с обеих сторон в сравнении с результатами обследования лиц, не имевших коронарного атеросклероза. Показатели магистрального кровотока в артериях головы у реципиентов трансплантатов печени и пациентов из общей популяции с артериальной гипертензией I–II степени и/или метаболический синдром (группа сравнения I) и хронической ишемической болезнью сердца (группа сравнения II) оказались сопоставимы. У реципиентов трансплантата печени, у которых в отдаленном послеоперационном периоде развилась хроническая ишемическая болезнь сердца, выявлены косвенные признаки начальных проявлений атеросклероза артерий головного мозга, не имеющего гемодинамической значимости. Проведенное исследование также свидетельствует о сопоставимой частоте встречаемости атеросклеротического поражения артерий головного мозга у трансплантированных лиц и пациентов с артериальной гипертензией и/или хронической ишемической болезнью сердца из общей популяции.

**Ключевые слова:** ортотопическая трансплантация печени, факторы кардиоваскулярного риска, мультифокальный атеросклероз, атеросклероз артерий головного мозга.



**Введение.** Несмотря на существование убедительной доказательной базы, свидетельствующей о мультифакторной патогенетической природе кардиоваскулярных заболеваний, сложные взаимоотношения между различными факторами риска и сопутствующей патологией, которые включаются в понятие суммарного сердечно-сосудистого риска, в повседневной клинической практике часто игнорируются. Кардиоваскулярный риск у реципиентов трансплантата печени, оцениваемый по традиционным шкалам с использованием классических факторов риска, не превышает среднепопуляционный уровень [1, 2]. В то же время у послеоперационных пациентов выявлено наличие признаков повреждения и дисфункции эндотелия, повышения протромбогенного потенциала, непосредственно связанных с активностью системного воспаления. Считается, что эти факторы ответственны за высокий риск развития сердечно-сосудистых событий после трансплантации донорских органов и, следовательно, их необходимо учитывать при его анализе [3, 4].

С 1988 г. исходы трансплантации печени в европейских странах значительно улучшились и данная тенденция сохраняется на текущий момент. Расширение показаний для проведения данной органозамещающей операции можно считать следствием этих хороших результатов, и поэтому экспоненциальный рост активности трансплантаций привел к стойкому формированию дефицита органов. После проведенных в странах Европы 100 000 оперативных вмешательств шансы на выживание реципиентов трансплантата печени в течение года близки к 90 %, а 5-летняя выживаемость составляет около 70 %. Самым важным фактором в отношении долгосрочной выживаемости реципиентов остается реинфекция, прогрессирование вируса гепатита С в трансплантированной печени, а также сердечно-сосудистые осложнения [5, 6].

Продолжительность жизни пациентов, перенесших трансплантацию печени, на сегодняшний день ограничивают не только рецидивы заболеваний, таких как гепатит С или гепатоцеллюлярный рак, но и нежелательные явления, связанные с иммуносупрессивной терапией, в частности сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гиперлипидемия, атеросклероз и впервые возникшие злокачественные новообразования. Важной целью врачебного сообщества является решение этих долгосрочных вопросов путем модификации иммуносупрессивной терапии и коррекции факторов кардиоваскулярного риска.

При этом стратегические подходы к предотвращению манифестации клинических признаков атеросклероза любой локализации, включая острый коронарный синдром, мозговой инсульт, заболевания периферических артерий и атеротромбоз, предусматривают не только модифицирующее воздействие на повреждающий фактор, но и раннее выявление атеросклеротического поражения сосудов, а также проведение научных исследований, направленных на изучение особенностей течения болезней системы кровообращения у коморбидных пациентов.

**Цель работы** — проведение динамической оценки показателей кровотока в пре- и интрацеребральных артериях у реципиентов трансплантата печени в предоперационном и отдаленном послеоперационном периоде для выявления частоты встречаемости атеросклеротического поражения артерий головного мозга у данной категории пациентов.

**Материалы и методы.** Объектом одноцентрового проспективного когортного (эпидемиологического обсервационного аналитического динамического) исследования стали 420 пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) при их постановке в лист ожидания трансплантации печени и в отдаленном послеоперационном периоде ( $5,3 \pm 2,34$  лет); предметом исследования — показатели скорости кровотока в пре- и интрацеребральных артериях, лежащие в основе оценки степени их атеросклеротического стенозирования.

Участие пациентов с ХТЗП в исследовании осуществлялось в соответствии с разработанными критериями включения: наличием подписанного информированного согласия; прогрессирующего течения заболевания печени; прогнозируемой продолжительности жизни не более 6 месяцев в случае невыполнения органозамещающей операции. Критерии невключения предполагали наличие у пациента с ХТЗП относительных или абсолютных противопоказаний для трансплантации печени; выявление ишемической болезни сердца, стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах, сахарного диабета 1-го или 2-го типа при включении пациента в лист ожидания. Критерии исключения включали развитие острого или хронического отторжения трансплантата, изменения схемы базисной иммуносупрессивной терапии в отдаленном послеоперационном периоде, отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или его смерть.

За период времени с 2012 по 2017 г. во время проспективного наблюдения в течение  $5,3 \pm 2,34$  лет ортотопическая трансплантация печени (ОТП) была проведена у 420 пациентов из

740 обследованных: 232 мужчин и 188 женщин, средний возраст которых составил  $43,2 \pm 4,26$  (26–59) лет, средний балл по шкале MELD  $18,9 \pm 3,18$  (6–35), средний период нахождения в листе ожидания —  $9,1 \pm 3,26$  месяцев.

Все трансплантированные пациенты с ХТЗП ( $n = 420$ ) в отдаленном послеоперационном периоде были разделены на две исследуемые группы в зависимости от выявления хронической ишемической болезни сердца (ИБС), верифицированной при проведении однофотонной эмиссионной томографии миокарда через  $5 \text{ лет} \pm 30$  дней после ОТП: группа ИБС+, исследуемая субкогорта ( $n = 102$ ) и группа ИБС-, контрольная субкогорта ( $n = 318$ ).

В группу сравнения I были включены пациенты, сопоставимые с реципиентами трансплантата печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска, имеющие артериальную гипертензию (АГ) I–II степени и/или метаболический синдром (МС). Исходное количество обследованных пациентов в группе сравнения I составило 76 человек. Данная группа достоверно отличалась от реципиентов трансплантата печени по таким параметрам, как индекс массы тела, возраст, окружность талии, длительность артериальной гипертензии. Для получения сопоставимых групп была применена методика «Propensity Score Matching» 1:1, при этом в модель были включены 17 изучаемых параметров. C-statistic построенной модели (площадь под ROC-кривой) составила 0,81. Таким образом была получена группа из 40 пациентов, сопоставимая с реципиентами трансплантатов органов по наиболее значимым параметрам. В дальнейшем сравнительный анализ проводился со статистически модифицированной группой сравнения I. Достоверных различий между основной группой исследования и пациентами из данной группы по возрастному составу, антропометрическим характеристикам, распространенности факторов риска развития ИБС, проводимой медикаментозной терапии и ее длительности не отмечено.

В группу сравнения II были включены пациенты, у которых по результатам проведенных инструментальных тестов (холтеровское мониторирование, тредмил-тест) была выявлена бессимптомная депрессия сегмента ST, свидетельствующая о наличии хронической ИБС. Исходное количество обследованных пациентов в группе сравнения II составило 119 человек. Данная группа достоверно отличалась от реципиентов трансплантатов печени/почки по таким параметрам, как индекс массы тела, возраст, окружность талии, исходные цифры систолического артериального давления, длительность артериальной гипертензии, проводимая медикаментозная терапия. Для получения сопоставимых групп была применена методика «Propensity Score Matching» 1:1, при этом в модель были включены 16 изучаемых параметров. C-statistic построенной модели (площадь под ROC-кривой) составила 0,84. Таким образом была получена группа из 40 пациентов, сопоставимая с реципиентами трансплантатов органов по наиболее значимым параметрам. В дальнейшем сравнительный анализ проводился со статистически модифицированной группой сравнения II. Достоверных различий между показателями (возрастной состав, распространенность факторов риска развития ИБС, давность артериальной гипертензии, характер медикаментозной терапии, антропометрические показатели) у модифицированной группы сравнения с основной группой исследования не отмечено.

Допплерография пре- и интрацеребральных артерий проводилась пациентам с хроническими терминальными заболеваниями печени во время визита 1 (включение в лист ожидания трансплантации печени) и визита 2 (отдаленный послеоперационный период  $5 \text{ лет} \pm 30$  дней после ОТП), а также однократно пациентам с метаболическим синдромом и/или ишемической болезнью сердца при формировании групп сравнения I и II.

Исследование кровотока по пре- и интрацеребральным артериям проводилось по стандартной методике методом дуплексного сканирования на аппарате Vivid-7 производства General Electric (США) с использованием ультразвукового датчика 7 МГц по стандартной методике. Оценивался кровоток в общей сонной, наружной сонной, внутренней сонной, позвоночной и надглазничной артериях.

Исследование сонных артерий методом ультразвуковой доплерографии выполнялось в положении пациента лежа на спине. Датчик располагался над общей сонной артерией на 2–4 см ниже бифуркации по направлению к голове. Исследование позвоночной артерии выполнялось на уровне С<sub>1</sub> позвонка. Датчик устанавливался по заднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы на 2–3 см ниже сосцевидного отростка с направлением его оси к противоположной орбите. В результате исследования фиксировалась максимальная систолическая частота кровотока, как наиболее важный параметр, характеризующий степень стеноза, а также определялся коэффициент асиммет-

рии (КА), который характеризовал степень различия показателей доплеровских сигналов, полученных с симметричных участков одноименных артерий. Коэффициент вычислялся по следующей формуле:

$$КА = \frac{F_{\max} - F_{\min}}{F_{\min}} \cdot 100,$$

где  $F_{\max}$  — большая частота сигнала;  $F_{\min}$  — меньшая частота сигнала.

Гемодинамически значимой принималась асимметрия кровотока с КА, превышающим 30 %.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 7.0 компании StatSoft Inc. Сравнение количественных признаков двух независимых групп проводилось при помощи критериев *t*-Стьюдента (при нормальном распределении) и Манна – Уитни (при несоответствии закону нормального распределения). Сравнение качественных признаков в группах исследования осуществлялось с использованием теста  $\chi^2$  Пирсона. Для парного сравнения количественных параметров зависимых выборок в тех случаях, когда хоть в одной из них распределение величин параметра не являлось нормальным, использовался критерий Вилкоксона. Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ( $p < 0,05$ ).

Дизайн исследования и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом учреждения здравоохранения «9-я городская клиническая больница» г. Минска (протокол № 2 от 23.02.2012 г.). Информированное согласие до включения в исследование было получено от каждого пациента.

**Результаты и их обсуждение.** При межгрупповом сравнении характеристик кровотока в магистральных артериях головы у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени на этапе их включения в лист ожидания достоверных различий не выявлено. Полученные в отдаленном послеоперационном периоде результаты демонстрируют отсутствие разницы между пациентами в пиковых показателях систолических частотных амплитуд кровотока в общих сонных артериях головы. Оценка амплитуды кровотока по внутренним сонным артериям и наружной сонной артерии выявила в отдаленном послеоперационном периоде увеличение систолического пика справа у пациентов из исследуемой субкогорты. У реципиентов трансплантатов печени, у которых в отдаленном послеоперационном периоде было верифицировано развитие ишемической болезни сердца, также наблюдалось увеличение пиковых сигналов на позвоночных артериях с обеих сторон в сравнении с результатами обследования лиц из контрольной субкогорты. При оценке кровотока в надглазничных артериях, было установлено снижение систолической амплитуды у пациентов исследуемой субкогорты слева (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристики кровотока магистральных артерий головы у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени

Зона исследования	Систолическая частотная амплитуда кровотока (кГц) Me (25-й; 75-й процентиля)				<i>P</i> *	Систолическая частотная амплитуда кровотока (кГц) Me (25-й; 75-й процентиля)				<i>P</i> *
	Исследуемая субкогорта <i>n</i> = 98		Контрольная субкогорта <i>n</i> = 2872			Исследуемая субкогорта <i>n</i> = 92		Контрольная субкогорта <i>n</i> = 248		
	Визит 1					Визит 2				
	Справа 1	Слева 2	Справа 3	Слева 4		Справа 5	Слева 6	Справа 7	Слева 8	
Общая сонная артерия	1,7 (1,5; 1,9)	1,7 (1,4; 2,0)	1,7 (1,4; 2,0)	1,8 (1,5; 2,0)	нд	1,8 (1,6; 2,0)	1,7 (1,5; 2,0)	1,8 (1,5; 2,0)	1,8 (1,5; 2,0)	нд
Внутренняя сонная артерия	2,2 (1,8; 2,8)	2,2 (1,9; 3,0)	2,0 (1,7; 2,6)	2,2 (1,9; 2,4)	нд	2,5 (2,0; 3,0)	2,2 (2,0; 3,0)	2,0 (1,8; 2,5)	2,2 (2,0; 2,5)	$p_{5-7} < 0,05$
Наружная сонная артерия	2,1 (1,7; 2,3)	2,2 (1,5; 2,3)	2,0 (1,5; 2,3)	2,0 (1,6; 2,4)	нд	2,3 (1,8; 2,5)	2,2 (1,6; 2,2)	2,0 (1,6; 2,3)	2,0 (1,7; 2,5)	$p_{5-7} < 0,05$

Окончание табл. 1

Зона исследования	Систолическая частотная амплитуда кровотока (кГц) Me (25-й; 75-й процентиля)				P*	Систолическая частотная амплитуда кровотока (кГц) Me (25-й; 75-й процентиля)				P*
	Исследуемая субкогорта n = 98		Контрольная субкогорта n = 2872			Исследуемая субкогорта n = 92		Контрольная субкогорта n = 248		
	Визит 1					Визит 2				
	Справа 1	Слева 2	Справа 3	Слева 4		Справа 5	Слева 6	Справа 7	Слева 8	
Позвоночная артерия	1,2 (1,0; 1,6)	1,2 (1,0; 1,5)	1,1 (0,8; 1,4)	1,1 (0,8; 1,4)	нд	1,4 (1,2; 1,8)	1,4 (1,2; 1,7)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,2)	$p_{5-7} < 0,01$ $p_{6-8} < 0,01$
Надглазничная артерия	1,9 (1,4; 3,0)	2,4 (1,8; 2,6)	2,3 (1,5; 3,0)	2,6 (2,0; 3,1)	нд	2,0 (1,6; 3,0)	2,1 (1,5; 2,5)	2,5 (1,9; 3,0)	2,6 (2,0; 3,0)	$p_{6-8} < 0,05$

\* Достоверность различия при межгрупповом сравнении показателей.

Полученные результаты, свидетельствующие об увеличении систолической частотной амплитуды кровотока в пре- и интрацеребральных артериях реципиентов трансплантатов печени с хронической ИБС (исследуемая субкогорта), являются косвенным признаком атеросклероза артерий головного мозга, развившегося в отдаленном послеоперационном периоде. Использованный метод ультразвуковой доплерографии позволяет диагностировать атеросклеротическое поражение сонных артерий с вероятностью 97 %, а также с точностью 95 % классифицировать стенозы сонных артерий при сужении их диаметра более чем на 50 %. Никакое другое неинвазивное диагностическое исследование неспособно продемонстрировать подобной точности [7].

В процессе изучения асимметричности магистрального тока крови в каждом измерении был рассчитан КА, учет гемодинамически пограничных (КА = 20–30 %) и значимых (КА ≥ 30 %) асимметрий кровотока производился отдельно. В случае наличия гемодинамически пограничных или значимых асимметрий относительные значения частоты их встречаемости выражались в виде  $P \pm m$  (таблица 2).

Таблица 2 — Определение частоты встречаемости асимметрий по отдельным сосудистым бассейнам в каждой группе исследуемых лиц

Зона исследования	Частота встречаемости асимметрии кровотока магистральных артерий головы ( $P \pm m$ )									
	Исследуемая субкогорта n = 98				P*	Исследуемая субкогорта n = 92				P*
	Контрольная субкогорта n = 272					Контрольная субкогорта n = 248				
	Визит 1					Визит 2				
20–30 % (n)	≥30 % (n)	20–30 % (n)	≥30 % (n)	20–30 % (n)		≥30 % (n)	20–30 % (n)	≥30 % (n)		
Общая сонная артерия	4,8±6,19 (4)	3,4±5,71 (3)	4,9±4,87 (4)	3,6±3,65 (3)	нд	5,8±2,34 (3)	3,8±2,86 (2)	6,3±4,21 (3)	4,2±3,45 (2)	нд
Внутренняя сонная артерия	7,1±4,28 (6)	3,4±5,71 (3)	3,6±3,65 (3)	6,1±3,56 (5)	нд	7,6±4,37 (4)	3,8±2,86 (2)	4,2±3,45 (2)	8,3±4,73 (4)	нд
Наружная сонная артерия	2,4±3,12 (2)	2,4±3,12 (2)	0–10 (0)	0–10 (0)	нд	1,9±2,33 (1)	1,9±2,33 (1)	0–10 (0)	0–10 (0)	нд
Позвоночная артерия	10,7±3,18 (9)	8,3±2,33 (7)	7,3±2,17 (6)	6,1±3,56 (5)	нд	13,5±4,27 (7)	9,6±4,82 (5)	10,4±5,12 (5)	8,3±4,73 (4)	нд
Надглазничная артерия	1,2±1,96 (1)	0–10 (0)	0–10 (0)	0–10 (0)	нд	1,9±2,33 (1)	1,9±2,33 (1)	0–10 (0)	4,2±3,45 (2)	нд

\* Достоверность различия при межгрупповом сравнении показателей.

Как видно из результатов, приведенных в таблице 2, при межгрупповом и внутргрупповом сравнении у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени в пре- и интрацеребральных артериях не выявлено статистически достоверного преобладания гемодинамически значимых асимметрий магистрального кровотока на момент их включения в лист ожидания и через пятилетний период динамического наблюдения. Это свидетельствует об отсутствии гемодинамически значимых стенозов артерий головного мозга и с прогностической точки зрения определяет благоприятный прогноз в отношении развития цереброваскулярных осложнений и хронической ишемии головного мозга, в отличие от проявлений коронарного атеросклероза. Верифицированная в исследуемой субкогорте хроническая ишемическая болезнь сердца при отсутствии хронической церебральной ишемии позволяет сделать вывод о том, что у данной категории коморбидных пациентов в отдаленном послеоперационном периоде коронарные, а не церебральные артерии являются «мишенью» для ускоренного (в течение пяти лет) формирования клинически значимого атеросклеротического процесса.

Показатели магистрального кровотока в артериях головы у реципиентов трансплантатов печени и пациентов из общей популяции с артериальной гипертензией I–II степени и/или метаболический синдром (группа сравнения I) и хронической ишемической болезнью сердца (группа сравнения II) представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатели магистрального кровотока в артериях головы у реципиентов трансплантатов печени и пациентов из общей популяции

Зона исследования	Систолическая частотная амплитуда кровотока (кГц) Me (25-й; 75-й процентиля)									
	Реципиенты трансплантатов печени				Группа сравнения I <i>n</i> = 40		<i>P</i> *	Группа сравнения II <i>n</i> = 40		<i>P</i> *
	ИБС+ <i>n</i> = 40		ИБС– <i>n</i> = 40		Справа	Слева		Справа	Слева	
	Справа	Слева	Справа	Слева			Справа			Слева
	1	2	3	4	5	6		7	8	
Общая сонная артерия	1,7 (1,6; 1,9)	1,7 (1,6; 2,0)	1,8 (1,6; 2,1)	1,8 (1,6; 2,2)	1,8 (1,5; 1,9)	1,8 (1,5; 2,0)	нд	1,8 (1,6; 2,0)	1,8 (1,5; 1,9)	нд
Внутренняя сонная артерия	2,1 (1,8; 2,3)	2,2 (2,0; 2,9)	2,0 (1,7; 2,8)	2,2 (1,9; 2,5)	2,0 (1,7; 2,4)	2,2 (1,9; 2,6)	нд	2,0 (1,6; 2,4)	2,2 (1,8; 2,5)	нд
Наружная сонная артерия	2,1 (1,6; 2,2)	2,2 (1,6; 2,4)	2,0 (1,5; 2,2)	2,0 (1,4; 2,5)	2,0 (1,3; 2,4)	2,0 (1,6; 2,4)	нд	2,0 (1,8; 2,2)	2,0 (1,7; 2,5)	нд
Позвоночная артерия	1,2 (1,0; 1,8)	1,3 (1,0; 1,9)	1,1 (0,9; 1,4)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,9; 1,3)	нд	1,1 (0,9; 1,4)	1,1 (0,9; 1,3)	нд
Надглазничная артерия	2,1 (1,5; 3,0)	2,0 (1,5; 2,4)	2,3 (1,9; 3,0)	2,3 (2,0; 3,0)	2,2 (1,4; 3,0)	2,3 (2,0; 3,0)	нд	2,2 (1,4; 3,0)	2,3 (2,0; 3,0)	нд

\* Достоверность различия при межгрупповом сравнении показателей.

Проведенное исследование не выявило достоверных межгрупповых различий, что свидетельствует о сопоставимой частоте встречаемости атеросклеротического поражения артерий головного мозга у трансплантированных лиц и пациентов с артериальной гипертензией и/или хронической ИБС из общей популяции, сопоставимых с реципиентами трансплантата печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска.

**Заключение.** У реципиентов трансплантата печени, у которых в отдаленном послеоперационном периоде развилась хроническая ишемическая болезнь сердца, выявлены косвенные признаки начальных проявлений атеросклероза артерий головного мозга, не имеющего гемодинамической значимости. Проведенное исследование также свидетельствует о сопоставимой частоте встречаемости атеро-



склеротического поражения артерий головного мозга у трансплантированных лиц и пациентов с артериальной гипертензией и/или хронической ИБС из общей популяции, сопоставимых с реципиентами трансплантата печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам сердечно-сосудистого риска.

### Литература

1. The predictors of post-transplant coronary events among liver transplant recipients / M. U. Malik [et al.] // *Hepato Int.* — 2016. — Vol. 10, № 6. — P. 974–982. DOI: 10.1007/s12072-016-9742-5.
2. Use of the Model for End-Stage Liver Disease score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation / M. Ishigami [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 43, № 5. — P. 363–368. DOI: 10.1007/s00535-008-2168-7.
3. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications / D. Ruggiero [et al.] // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* — 2018. — Vol. 80, № 3. — P. 106–110.
4. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample / L. B. Van Wagner [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2016. — Vol. 16, № 9. — P. 2684–2694.
5. The survival benefit of liver transplantation / R. M. Merion [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5, № 2. — P. 307–313.
6. Григоренко, Е. А. Прогностическая оценка посттрансплантационной выживаемости реципиентов трансплантатов печени / Е. А. Григоренко, О. О. Руммо, Н. П. Митьковская // *Неотложная кардиология и сердечно-сосудистые риски.* — 2017. — Т. 1, № 1. — С. 72–77.
7. Oelze, M. L. Review of quantitative ultrasound: Envelope statistics and backscatter coefficient imaging and contributions to diagnostic ultrasound / M. L. Oelze, J. Mamou // *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control.* — 2016. — Vol. 63, № 2. — P. 336–351.

## Dynamic evaluation of blood flow indices in cerebral arteries of liver transplant recipients in the preoperational and long-term postoperational periods

*Grigorenko E. A.*

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

Research objective is to carry out a dynamic evaluation of blood flow indices in pre- and intracerebral arteries of liver transplant recipients. The object of the research were 420 patients with chronic terminal liver diseases at the time of putting them on the waiting list for liver transplantation, and in the long-term postoperational period. In the liver transplant recipients who in the long-term postoperational period developed ischemic heart diseases, the evaluation of the blood flow amplitude in the internal carotid arteries and in the external carotid artery revealed an increase in the systolic peak on the right and in the peak signals on the spinal arteries on both sides in comparison with the examination of the individuals who had no coronary atherosclerosis. The figures of the main blood flow in the head arteries of liver transplant recipients and in patients from the general population with the I-II degree of arterial hypertension, and/or metabolic syndrome and chronic ischemic heart disease turned out comparable. Indirect signs of the initial appearance of atherosclerosis of cerebral arteries, which had no hemodynamic significance, were discovered in the liver transplant recipients who developed chronic ischemic heart diseases in the long-term postoperational period. The conducted research also indicates the comparable frequency of occurrence of atherosclerotic lesion of brain arteries in the patients with transplants and in patients with arterial hypertension and/or chronic ischemic heart diseases from the general population.

**Keywords:** orthotopic liver transplantation, factors of cardiovascular risk, multifocal atherosclerosis, atherosclerosis of brain arteries.

*Поступила 23.10.2020*

УДК 616.833.34-001-053.3:618.5]:615.847-036.8

## Дифференцированная ранняя электростимуляция в реабилитации детей первого года жизни с травматическим повреждением плечевого сплетения в родах

*Яковлева Н. В., Волотовская А. В., Войченко Н. В., Суценья Е. А.*

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

**Реферат.** Рассматривается опыт применения ранней электромиостимуляции в комплексной реабилитации детей с травматическим повреждением периферической нервной системы (плечевого сплетения) в родах. Предложен новый метод реабилитации детей первого года жизни с использованием лабильной электростимуляции.

**Ключевые слова:** родовая травма, акушерский паралич, плечевое сплетение, ранняя электростимуляция, комбинированная физиотерапия.

**Введение.** Родовые травмы периферической нервной системы в виде поражения плечевого сплетения встречаются от 0,06 до 3,5‰, а в некоторых странах до 6,3‰ новорожденных [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Последствия родовой травмы плечевого сплетения относят к тяжелым поражениям опорно-двигательного аппарата у детей [2, 3]. Как правило, страдает функция всей верхней конечности. В большинстве случаев травмируется верхний ствол плечевого сплетения (корешки C5–C6), у трети пациентов встречается комбинированное поражение со средним стволом (корешок C7). Изолированная травма нижнего ствола (корешки C8–Th1) отмечается редко. Тотальный тип повреждения (C5–Th1) в среднем наблюдают в 15 % случаев [7, 3, 4]. В 70–80 % случаев при адекватном лечении и реабилитации отмечается полное восстановление двигательной функции поврежденной конечности в течение первого года жизни.

Факторами, отрицательно влияющими на восстановление движений, навыков самообслуживания у пациентов с родовыми травмами периферической нервной системы, являются в первую очередь двигательные нарушения, развивающиеся в первые дни жизни. Отсутствие или позднее начало, перерывы в лечении могут привести к образованию контрактур, при которых из-за резкой болезненности в области плечевого сустава значительно ограничивается объем активных и пассивных движений, что в свою очередь приводит к укорочению конечности и гипотрофии мышц [3, 7].

Для определения тактики лечения пациентов с такими поражениями пользуются схемой М. А. Иванова, которая предусматривает три стадии течения акушерского паралича. Первая стадия — острый (7–10 дней) и подострый (10–90 дней) периоды, вторая стадия — периоды компенсации (3–12 месяцев) и восстановления (до 3 лет), третья стадия — остаточных явлений от 3 лет до 7 лет. В третьей стадии выделяют степени тяжести: а) легкая степень — ограничение движений конечности с возможным самообслуживанием; б) средняя степень — ограничение движений конечности с ограниченным самообслуживанием; в) тяжелая степень — порочное положение конечности с невозможностью самообслуживания [3, 4].

При первой и второй стадиях лечение, как правило, консервативное и в зависимости от периода направлено на снижение воспалительного синдрома, а в последующем — на предупреждение развития ранних миогенных контрактур. При стадии остаточных явлений лечение более дифференцированное: легкая степень предполагает только консервативное лечение, направленное на разработку и закрепление новых движений пораженной конечности; при средней степени обычно начинают с консервативной терапии в условиях стационара, при необходимости прибегают к оперативным вмешательствам.

Критериями оценки результатов консервативного лечения служат:

- степень восстановления функции руки;
- величина деформации — атрофии, укорочения, искривления;

- рентгенологические изменения;
- неврологический статус.

При отсутствии функции активного сгибания предплечья к 3–4 месяцам жизни показано рассмотрение вопроса о проведении нейрохирургического лечения [4, 7].

Консервативное лечение рассчитано на длительный срок. Даже если в первые месяцы жизни ребенка функция пораженной конечности не восстанавливается, лечение продолжают до 3–7-летнего возраста.

Несмотря на большое количество работ, посвященных применению различных методов физиотерапии, ЛФК при повреждении плечевого сплетения при родах отсутствуют единые подходы к комплексному применению разных методов реабилитации. Многие клиницисты придерживаются принципов отсроченного использования таких эффективных методов физиотерапии, как электростимуляция мышц, лазеротерапия, вибротерапия. С целью разработки оптимального физиотерапевтического комплекса для реабилитации детей с родовыми повреждениями периферической нервной системы (плечевого сплетения) организовано данное исследование.

Объектом исследования являются дети с родовыми травмами периферической нервной системы (плечевого сплетения) на фоне стандартной терапии и с применением комплексных физиотерапевтических воздействий (использовании дифференцированной ранней и лабильной электромиостимуляции).

**Цель работы** — улучшение результатов лечения пациентов с родовыми травмами периферической нервной системы (плечевого сплетения) с применением лабильной электромиостимуляции в максимально ранние сроки.

**Материалы и методы.** В исследование с применением нового метода медицинской реабилитации детей первого года жизни были включены 28 детей до года с верифицированным диагнозом «моноплегия верхней конечности» вследствие травматического повреждения в родах после получения информированного согласия их законного представителя. Из них 11 девочек и 7 мальчиков составили основную группу. В структуре патологии пациентов основной группы преобладали поражения правого плечевого сплетения — 12 случаев. Сопутствующая патология была представлена закрытыми переломами ключицы в стадии консолидации (2 случая) и контрактурами плечевого (5 детей), локтевого (7 детей) и лучезапястного суставов (2 случая). 4 ребенка проходили курс реабилитации на базе УЗ «Минский городской Центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями» и 14 детей — на базе УЗ «Минская областная детская клиническая больница». Контрольная группа детей из 10 человек была сформирована на основе ретроспективного анализа историй болезни детей, проходивших лечение до начала исследований.

Всем детям комплексное лечение и реабилитация проводились на фоне медикаментозной терапии, включавшей в себя ноотропные препараты, нейромедиаторы, витамины группы В.

Метод медицинской реабилитации детей основной группы включал в себя следующие мероприятия.

1. Физиотерапевтические воздействия:

- противовоспалительная терапия в виде воздействия э.п. УВЧ на область проекции плечевого сплетения;
- после курса УВЧ-терапии — бифорез йодистого калия и прозерина или нейромидина;
- электростимуляция ослабленных мышц. Воздействие осуществлялось дифференцированно, в зависимости от типа поражения выбирали различные группы мышц: дельтовидная (по отдельным пучкам), нижняя часть трапецевидной, подостная, реже — большая грудная, бицепс — у детей с проксимальным типом повреждения; трицепс, разгибатели кисти и пальцев, мышцы кисти — при дистальном типе повреждения; при тотальном типе — мышцы плечевого пояса и мышцы верхней конечности;
- лазеротерапия или фототерапия по местным (область травмы или область проекции плечевого сплетения) или сегментарным (шейный отдел позвоночника) методикам;
- теплолечение в виде парафинотерапии;
- водолечение в виде пресных ванн.

2. Массаж.

3. Лечебная физкультура.

4. Иглорефлексотерапия.

Для электростимуляции использовали аппарат «Рефтон-01-ФЛС». Воздействие проводилось по полям, например: 1-й день — 4 поля: трапецевидная мышца, подостная мышца, передняя порция

дельтовидной мышцы, задняя порция дельтовидной мышцы; 2-й день — 4 поля: средняя порция дельтовидной мышцы, бицепс, трицепс, разгибатели пальцев и кисти.

Параметры воздействия также выбирали дифференцированно, в зависимости от тяжести повреждения: режим переменный, род работы II, частота 70 Гц при легкой степени повреждения, 50 Гц при средней и 25 Гц тяжелой степени, глубина модуляции 100 %, посылка/пауза 2/3. Воздействие на поле осуществлялось 2–3 мин с перерывом при нетяжелой степени поражения в 2–3 мин, при легкой — 1–2 мин. На одно поле воздействие осуществлялось 2–3 раза за процедуру. Курс состоял из 10–12 процедур, проводимых ежедневно. У трех пациентов электростимуляция проводилась 2 раза в день, второй раз воздействие осуществлялось на наиболее пострадавшие мышцы (трапециевидная, подостная и разгибатели пальцев и кисти). Сила тока доводилась до получения типичного безболезненного сокращения мышц.






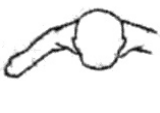
Преимущество использования аппарата «Рефтон-01-ФЛС» заключается в возможности смещения активного точечного электрода при поиске оптимального ответа с двигательной точки, а также в стимулировании максимального количества заинтересованных мышечных волокон во время процедуры, т. е. аппарат обеспечивает проведение лабильной электростимуляции. Использование точечного электрода позволило начинать стимуляцию пораженных мышц в более ранние сроки (с 10–14 дней жизни ребенка), а расположение пассивного электрода на сегментарной зоне — расширять поля воздействия.

Пациенты контрольной группы получали ежедневно УВЧ-терапию или парафино-озокеритовые аппликации на область плечевого сплетения, ИРТ и массаж на рефлекторно-сегментарные зоны, а также СМТ-стимуляцию по стандартной методике на 3 поля с 3-месячного возраста. Электроды для процедуры использовали глазничные с обязательной фиксацией эластичными бинтами на каждом поле. Поля для электростимуляции: 1-е поле — надостная мышца — латеральное брюшко дельтовидной мышцы; 2-е поле — латеральное брюшко дельтовидной мышцы — передняя зубчатая мышца; 3-е поле — латеральное брюшко дельтовидной мышцы — трехглавая мышца плеча.








Для унификации анализа динамики процесса восстановления в индивидуальный осмотр включили модифицированный тест Mallet [4]. Этот простой и широко применяемый тест среди врачей-хирургов для оценки мышечной активности в конечности по пяти наиболее физиологичным движениям до и после реконструктивных операций можно использовать и в практической реабилитации. В первую очередь этот тест отражает движения в плечевом и локтевом суставах, что позволяет использовать его для визуализации динамики процесса восстановления движений в паретичной конечности через контрольные промежутки времени.

Тест оценивает пять наиболее показательных движений: отведение руки в сторону, наружную ротацию плеча, заведение руки за голову, заведение руки за спину и касание носа (таблица 1). В зависимости от угла и легкости (возможности) выполнения каждое движение градируется по пяти ступеням. Первая ступень показывает полную невозможность выполнения теста, пятая — полный объем движения в суставе.

Таблица 1 — Оценка движений в конечности по тесту Mallet

Движение	Оценка, баллы/ступени				
	I ступень, 1 балл	II ступень, 2 балла	III ступень, 3 балла	IV ступень, 4 балла	V ступень, 5 баллов
Отведение руки	Невозможно	 <math>< 30^\circ</math>	 <math>30^\circ - 90^\circ</math>	 <math>> 90^\circ</math>	Полный объем
Наружная ротация плеча	Невозможно	 <math>0^\circ</math>	 <math>< 20^\circ</math>	 <math>> 20^\circ</math>	Полный объем

Окончание табл. 1

Движение	Оценка, баллы/степени				
	I степень, 1 балл	II степень, 2 балла	III степень, 3 балла	IV степень, 4 балла	V степень, 5 баллов
Заведение руки за голову	Невозможно	 Очень ограничено	 Трудно	 Легко	Полный объем
Заведение руки за спину	Невозможно	 Незначительная амплитуда	 Касание пояса на уровне S1	 Касание позвоночника на уровне Th12	Полный объем, симметрично
Дотронуться до носа	Невозможно	 Поза «трубача»	 Ограниченная поза «трубача»	 Отведение локтя >40°	Полный объем, симметрично

Мы предложили добавить баллы для оценки каждой степени теста, сумма которых позволяет оценить двигательную функцию конечности в целом. Так, пациент, выполняющий движения первой степени, получает 1 балл за каждое выполненное движение. Движения второй степени оцениваются в 2 балла, движения третьей степени оцениваются в три балла каждое. Если ребенок выполняет все движения четвертой степени, то общая сумма баллов будет составлять 20 баллов. Ребенок, выполняющий все движения пятой степени, набирает 25 баллов. Поскольку рост ребенка и его функциональные возможности развиваются нелинейно, то целевой суммой баллов можно считать 20 баллов и более. Такая сумма баллов позволяет расценивать тест Mallet как свидетельство легкой степени тяжести двигательных расстройств.

Тест Mallet оценивался у детей с 6–7 месяцев жизни, когда появлялась возможность контакта с ребенком. Оценка теста Mallet проведена только у 14 детей основной группы.

Объем движений в суставах измерялся с помощью угломера, кроме того на базе Минского городского центра реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями для определения объема движения в суставах применили программное приложение к тренажеру с биологической обратной связью Pablo. Измерение окружности суставов и длину конечностей проводили сантиметровой лентой.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки распределения применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Значения показателей представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm m$ ) при нормальном распределении или в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей ( $Me [Q_{25\%}; Q_{75\%}]$ ) — при отличном от нормального. Использовали непараметрические статистические методы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Переносимость физиотерапевтических процедур оценивали по поведению ребенка и мнению законного представителя.

**Результаты и их обсуждение.** После курса проведенного комплекса реабилитационных мероприятий у детей с вялыми парезами верхних конечностей вследствие повреждения в родах плечевого сплетения улучшение отмечено у 100 % обследуемых.

У пациентов отмечалось улучшение моторики, манипуляционных функций пораженной конечности, положительная динамика в неврологическом статусе в виде оживления сухожильно-периос-



тальных рефлексов с пораженной руки, повышения мышечного тонуса и уменьшения степени гипотрофии мышц.

Объем паретичной конечности у 9 детей основной группы к концу курсового лечения увеличился на 0,5–0,7 см в области плеча и на 0,4–0,5 см в области предплечья.

Длина конечности без динамических изменений осталась у всех пациентов как контрольной, так основной групп.

Наблюдалась положительная динамика в виде увеличения объема активных и пассивных движений в обеих группах после курса реабилитации. При этом у детей основной группы объем движений в плечевом и локтевом суставах при активном отведении плечевого сустава, а также активном и пассивном сгибании локтевого сустава после курса реабилитации предложенным нами методом оказался большим по сравнению с контрольной при  $p < 0,05$  (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели углометрии у детей первого года жизни до и после курса реабилитации, °

Движения	Контрольная группа $n = 10$		Основная группа $n = 18$	
	До курса реабилитации	После курса реабилитации	До курса реабилитации	После курса реабилитации
Сгибание в плечевом суставе:				
активное	85,0 [65,0; 120,0]	110,0 [90,0; 150,0]*	85,0 [50,0; 110,0]	110,0 [95,0; 140,0]*
пассивное	85,0 [65,0; 120,0]	150,0 [150,0; 170,0]*	85,0 [50,0; 110,0]	180,0 [160,0; 180,0]*
Разгибание в плечевом суставе:				
активное	10,0 [5,0; 10,0]	17,5 [15,0; 25,0]*	10,0 [5,0; 20,0]	25,0 [15,0; 30,0]*
пассивное	10,0 [5,0; 10,0]	20,0 [20,0; 20,0]*	10,0 [5,0; 10,0]	27,5 [20,0; 35,0]*
Отведение в плечевом суставе:				
активное	65,0 [40,0; 90,0]	85,0 [60,0; 90,0]*	77,5 [30,0; 90,0]	105,0 [90,0; 145,0]**
пассивное	25,0 [20,0; 90,0]	120,0 [110,0; 160,0]*	77,5 [30,0; 90,0]	175,0 [120,0; 180,0]*
Сгибание в локтевом суставе:				
активное	30,0 [20,0; 40,0]	38,5 [30,0; 42,0]*	40,0 [20,0; 45,0]	45,0 [45,0; 47,0]**
пассивное	35,0 [20,0; 40,0]	40,0 [40,0; 45,0]*	37,50 [20,0; 50,0]	65,0 [50,0; 80,0]**
Разгибание в локтевом суставе:				
активное	140,0 [120,0; 150,0]	170,0 [150,0; 170,0]*	155,0 [140,0; 165,0]	170,0 [170,0; 180,0]*
пассивное	140,0 [120,0; 150,0]	162,5 [150,0; 175,0]*	155,0 [140,0; 165,0]	177,5 [170,0; 180,0]*

\* При  $p < 0,05$  в сравнении с результатами до реабилитации.

\*\* При  $p < 0,05$  по сравнению с результатами контрольной группы.

Тест Mallet применялся для оценки движений в плечевом и локтевом суставах только в основной группе до и после курса реабилитации. Нами отмечена положительная динамика в виде увеличения с  $17,07 \pm 0,27$  баллов до  $18,21 \pm 0,28$  баллов при статистической достоверности  $p < 0,05$  (рисунки 1).

При оценке теста Mallet отмечено у 3 детей переход на одну ступень выше при оценке отведения руки и заведения за голову, у 4 детей переход на одну ступень при исследовании наружной ротации плеча, у 2 детей отмечен переход на одну ступень выше только при отведении руки, у одного ребенка повышение на 1 ступень при оценке дотрагивания до носа, у 3 детей повышение на одну ступень при оценке движения заведения руки за голову, у одного ребенка изменений не наблюдали.



Рисунок 1 — Динамика теста Mallet в основной группе до и после курса реабилитации, баллы

В методике проведения СМТ-стимуляции у детей основной группы отпадала необходимость перемещения активных электродов с последующей фиксацией, кроме того, точечный электрод способствовал более локальному (целевому) воздействию на заинтересованные мышцы. Следует отметить, что положительная динамика показателей наблюдалась как в основной, так и в контрольной группе после реабилитационных физиотерапевтических воздействий. При этом статистически значимо улучшились показатели объема движения при активном отведении плечевого сустава, активном и пассивном сгибании локтевого сустава у детей основной группы после реабилитационных мероприятий, включавших раннюю и лабильную электростимуляцию.

Следует так же отметить, что все законные представители детей основной группы оценили переносимость проведенного комплекса физиопроцедур как отличную и хорошую. Побочных явлений при проведении комплексной физиотерапии выявлено не было.

**Заключение.** Показано, что ранние сроки начала электростимуляции (с первых месяцев жизни) позволяют повысить эффективность консервативного лечения пациентов. Включение в процедуры электростимуляции лабильной методики со смещением точечного электрода по волокнам стимулируемых мышц обеспечивает расширенный охват стимулируемых зон, большую вовлеченность в процедуру сегментарного отдела спинного мозга, возможность более качественного выполнения процедуры (у детей в первом полугодии жизни вследствие малого размера мышц расположение обоих электродов на мышце практически невозможно).

В результате изучения влияния применения комплексных физиотерапевтических воздействий с применением ранней электростимуляции на характер и течение посттравматического процесса, данные клинично-инструментальных методов диагностики, клиническую симптоматику пациентов выявлено, что использование предлагаемого метода реабилитации у детей с родовыми травмами периферической нервной системы (плечевого сплетения) способствует более выраженному восстановлению функциональной способности, увеличению объема движений в пораженных конечностях, обладает хорошей переносимостью.

## Литература

1. Евтушенко, С. К. Родовые травмы нервной системы / С. К. Евтушенко, Т. М. Морозова. // Неврология. — 2011. — № 373. — С. 45–62.

2. Наумочкина, Н. А. Родовые вялые параличи верхних конечностей у детей / А. Г. Баиндурашвили, Н. А. Наумочкина, Н. А. Овсянкин // Травматология и ортопедия России. — 2011. — № 2(60). — С. 171–178.
3. Наумочкина, Н. А. Консервативное лечение пациентов с акушерским параличом верхней конечности / Н. А. Наумочкина, Н. А. Овсянкин // Травматология и ортопедия России. — 2011. — № 4. — С. 83–88.
4. Роль электронейромиографии в оценке прогноза восстановления у детей с акушерским повреждением плечевого сплетения в практике специализированного центра / М. Л. Новиков [и др.] // Нервно-мышечные болезни. — 2014. — № 4. — С. 20–31.
5. Obstetric brachial plexus palsy: a prospective, population-based study of incidence, recovery and residual impairment at 18 months of age / A. L. Lagerkvist [et al.] // Developmental Medicine & Child Neurology. — 2010. — № 52. — P. 529–534.
6. Obstetric brachial plexus palsy: incidence, monitoring of progress and prognostic factors / G. Vaquero [et al.] // Revistadeneurologia. — 2017. — № 65. — P. 19.
7. Рекомендательный протокол оказания медицинской помощи при родовой травме плечевого сплетения у детей первых месяцев жизни / И. А. Крюкова [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная медицина. — 2016. — Т. 4, № 1. — С. 72–76.

## Differentiated early electrostimulation in rehabilitation of children of the first year of life with traumatic injury of the shoulder panel in labor

*Yuakovleva N. V., Volotovskaya A. V., Voichenko N. V., Sushchenia E. A.*

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

The experience of the use of early electromyostimulation in the complex rehabilitation of children with traumatic damage to the peripheral nervous system (brachial plexus) during childbirth is considered. A new method of rehabilitation of children of the first year of life using labile electrical stimulation has been proposed.

**Keywords:** childbirth injury, obstetric paralysis, brachial plexus, early electrical stimulation, combined physiotherapy.

*Поступила 23.10.2020*

УДК: 618.14-007.21

## ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЕГО ГИПОПЛАЗИИ

*Царева Н. В.<sup>1</sup>, Анфиногенова Е. А.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

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

**Реферат.** Маточное бесплодие (МБ) является одной из наиболее актуальных проблем современной репродуктологии. У 60 % пациенток с повторными неэффективными имплантациями диагностируют гипоплазию эндометрия (ГпЭ). На имплантационную восприимчивость эндометрия оказывает влияние местная продукция лейкоингибирующего фактора (ЛИФ),

интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  и уровень экспрессии гена НОХА-10. Однако и до настоящего времени перечисленные иммуногистохимические (ИГХ) маркеры эндометриальной восприимчивости у пациенток с ГпЭ страдающих МБ изучены все еще недостаточно.

В статье приведен анализ данных ИГХ-исследования экспрессии ЛИФ, интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  и гена НОХА-10 в эндометрии фертильных женщин и пациенток с ГпЭ, страдающих МБ. В отличие от фертильных женщин у пациенток с ГпЭ отмечается наличие эндометриальной дисфункции, характеризующейся выраженным снижением экспрессии ЛИФ и увеличением экспрессии гена НОХА-10 в слизистой оболочке матки. Общая экспрессия интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  в эндометрии при этом существенно не изменяется. Необходимы дальнейшие исследования уровня локальной экспрессии маркеров рецептивности в железистом и стромальном компонентах при гипоплазии эндометрия.

**Ключевые слова:** иммуногистохимия, лейкемия ингибирующего фактора, интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$ , ген НОХА-10, гипоплазия эндометрия.

**Введение.** Несмотря на успехи в области репродуктологии, частота бесплодного брака у супружеских пар детородного возраста в мире достигает 15–7 % и имеет тенденцию к росту [1]. При этом в среднем до 30 % программ вспомогательных репродуктивных технологий заканчиваются неудачами. Непреодолимым барьером для зачатия в таких случаях является невосприимчивость (нерецептивность) эндометрия. Считается, что морфофункциональное состояние эндометрия определяет возможность наступления беременности, благополучное ее течение и успешное завершение. При маточном бесплодии патология эндометрия отмечается у 88 % женщин и играет главную роль в патогенезе репродуктивных нарушений [1], а у 60 % женщин с повторными неэффективными имплантациями диагностируют гипоплазию эндометрия (ГпЭ). Показано, что наличие ГпЭ снижает вероятность успешной беременности в 9,1 раза [2].

Традиционно, начиная с 60-х годов прошлого века, рецептивность эндометрия оценивалась на основании его морфологического исследования. Оптимальной для зачатия считалась середина секреторной фазы в период с 6 по 10 день после овуляции. Если же гистологическая картина эндометрия характеризовалась задержкой его развития на два и более дня диагностировалась «недостаточность лютеиновой фазы». Однако даже при нормальной гистологической картине эндометрия возможны нарушения экспрессии многих молекулярных маркеров рецептивности. Поэтому в случаях репродуктивных неудач для подтверждения готовности эндометрия к имплантации бластоцисты считается необходимым проводить параллельно иммуногистохимическую (ИГХ) оценку одновременно нескольких критериев рецептивности [3].

Необходимым условием формирования «окна имплантации» является способность эндометрия к трансформации и продукции ряда факторов, обеспечивающих процессы внедрения эмбриона в слизистую оболочку матки [1]. Важными признаками способности к зачатию считаются наличие на поверхности слизистой оболочки матки достаточного количества апиноподий, а также повышенная продукция эндометрием интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  и лейкемия ингибирующего фактора. Уменьшение количества пиноподий, образования инсулиноподобного фактора роста-1 и интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  может быть связано с нарушением эндометриальной экспрессии гена НОХА-10 [4]. ИГХ исследования экспрессии маркеров имплантационной восприимчивости эндометрия являются информативными, доступными для практического здравоохранения, современными способами оценки состояния репродуктивной функции [1]. Однако и до настоящего времени перечисленные ИГХ-маркеры эндометриальной восприимчивости у пациенток с ГпЭ, страдающих МБ, изучены все еще недостаточно.

**Цель работы** — выявление у пациенток с ГпЭ, страдающих МБ, особенностей эндометриальной экспрессии лейкемии ингибирующего фактора, интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  и гена НОХА-10.

**Материалы и методы.** Всего в исследование было включено 32 женщины репродуктивного возраста. Из них 22 пациентки с МБ при ГпЭ (основная группа) и 10 условно здоровых женщин без заболеваний репродуктивной системы и соматической патологии, у которых в анамнезе были срочные роды (группа контроля). Возраст обследованных составлял от 18 до 43 лет (в среднем —  $31,58 \pm 1,56$  лет) и достоверно не различался в обследованных группах (таблица 1).

Критериями включения являлись:

- репродуктивный возраст женщин;
- маточная форма бесплодия, связанная с ГпЭ;
- толщина М-эхо эндометрия на 20–22-й день менструального цикла менее 8 мм;

- отсутствие приема гормональных препаратов на протяжении 3 месяцев перед началом исследования;
- нормальный овариальный резерв (от 9 до 12 фолликулов в яичниках на 2–4-й день менструального цикла).

Критерии исключения из исследования:

- возраст более 45 лет;
- онкологические заболевания;
- тяжелое экстрагенитальное заболевание;
- бесплодие и невынашивание беременности, не ассоциированные с ГпЭ;
- гипер- или гипогонадотропная недостаточность функции яичников;
- гиперандрогемия любого происхождения;
- синдром гиперстимуляции яичников.

Таблица 1 — Распределение женщин по возрасту,  $n$  (%)

Группа	Возраст, лет					Средний возраст, $M \pm m$
	18–25	26–30	31–35	36–40	41–45	
Основная группа ( $n = 22$ )	3 (13,6 %)	5 (22,7 %)	9 (40,9 %)	4 (18,2 %)	1 (4,5 %)	29,36±1,44
Контрольная группа ( $n = 10$ )	1 (10,0 %)	2 (20,0 %)	4 (40,0 %)	2 (20,0 %)	1 (10,0 %)	33,79±2,06
Всего	3 (10,0 %)	7 (23,3 %)	12 (40,0 %)	6 (20,0 %)	2 (6,7 %)	33,05±0,87

*Примечание.* Достоверные различия в группах наблюдения не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Образцы эндометрия, взятые для гистологического исследования на 20–22-й день менструального цикла методом пайпель-биопсии, фиксировали в 10%-м нейтральном формалине и далее — в парафине. Из них делали тонкие срезы толщиной 4 мкм. Для ИГХ исследований экспрессии ЛИФ, интегрин  $\alpha\upsilon\beta3$  и гена НОХА-10 в эндометрии применяли двухэтапный стандартный метод с использованием наборов моноклональных и поликлональных антител и демаскировкой антигена. Для определения первичных антител использовали систему визуализации Mouse/Rabbit UnoVue HRP/DAB Detection System (Diagnostic BioSystems).

Микропрепараты сканировали, а затем проводили морфометрическую оценку 4 полей зрения, соответствующих объективу  $\times 20$  с разрешением  $1920 \times 1080$  пикселей микроскопа Leica с цифровой камерой Levenhuk C-Series с использованием программного обеспечения для морфометрии Aperio Image Scope v 9.0. В процессе морфометрического анализа общей экспрессии указанных маркеров в эндометрии интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась Aperio Image Score автоматически и разделялась на 3 уровня интенсивности и негативную реакцию. Результат программной оценки интенсивности экспрессии имел обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки.

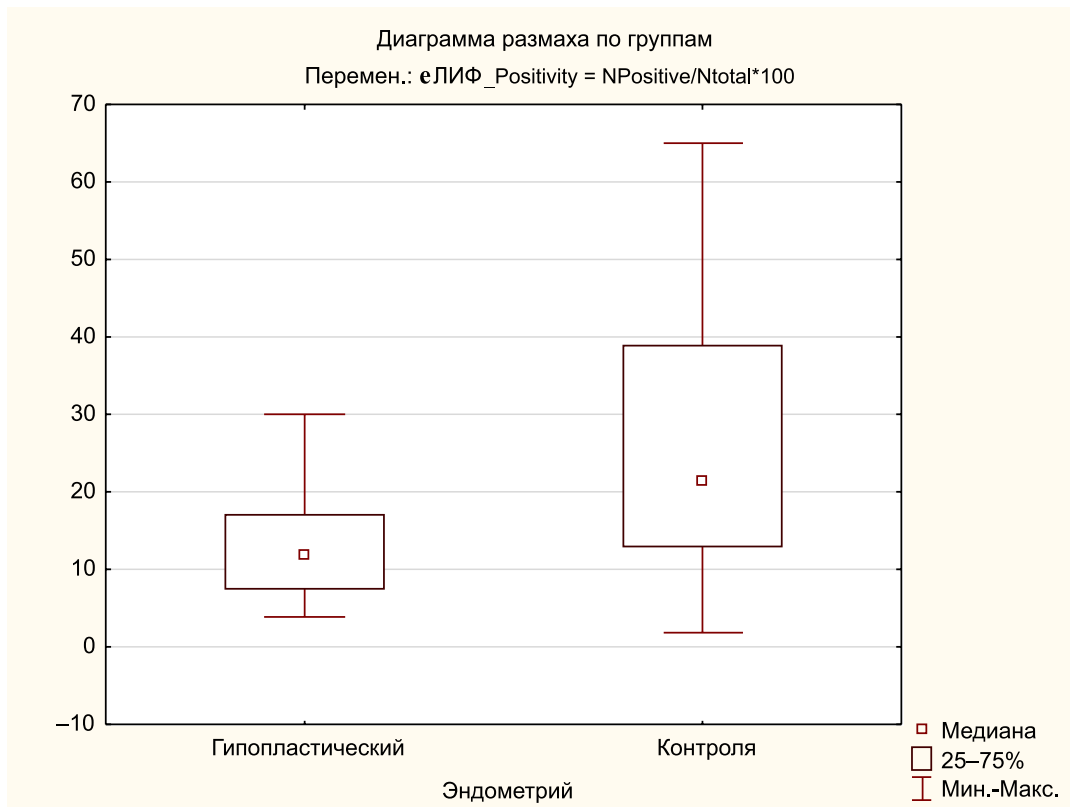
Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета статистической программы Statistica 10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова и критерий Шапиро – Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы ( $Me$ ) и квартилей (процентиль 25 % —  $q1$ , процентиль 75 % —  $q3$ ). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна – Уитни. 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.** В большинстве уже опубликованных работ зарегистрировано снижение экспрессии ЛИФ в эндометрии при МБ. Результаты полученные в нашем исследовании, с использованием  $U$ -критерия Манна – Уитни, у пациенток с ГпЭ совпадают с этими данными ( $p = 0,000027$ ) (рисунок 1).

Лейкемия ингибирующего фактора относится к суперсемейству провоспалительных цитокинов IL-6 и характеризуется плеiotропным действием. Он регулирует взаимодействия децидуальной оболочки и трофобласта, активно участвует в процессах имплантации бластоцисты и иммунной

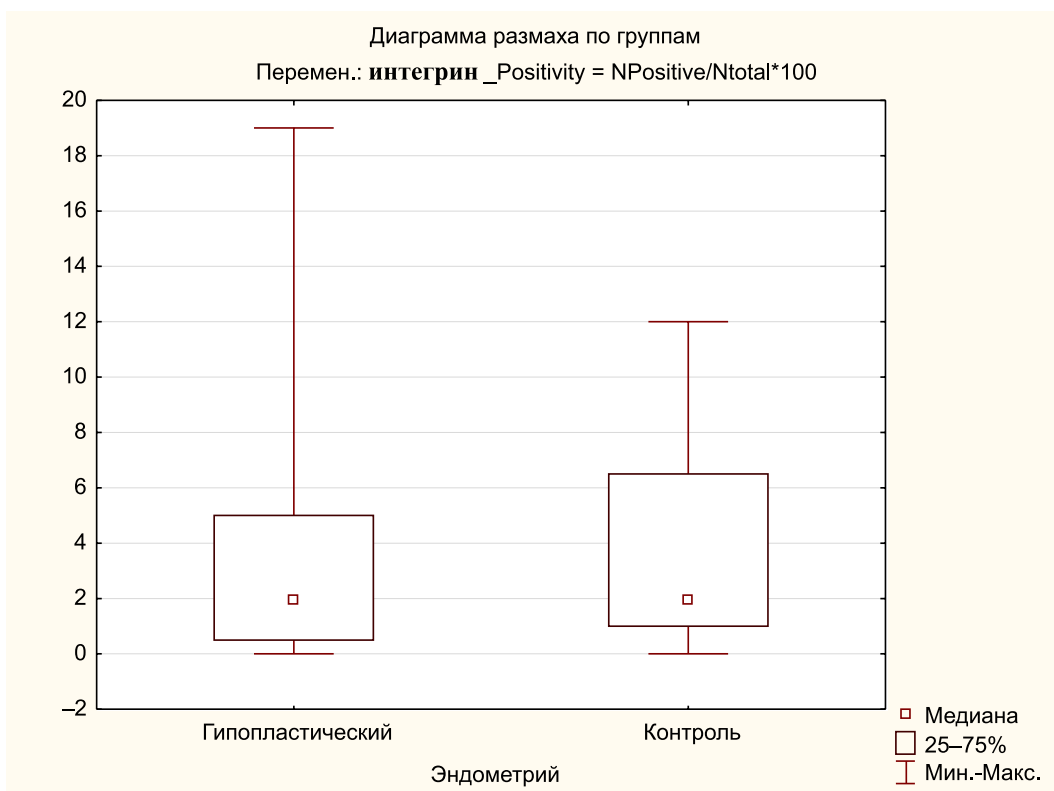


толерантности между матерью и яйцеклеткой [5]. Нарушение образования или механизмов действия ЛИФ приводит к частичному или полному нарушению процессов имплантации и плацентации. Иммуногистохимически ЛИФ определяется как в строме, так и в железистом слое эндометрия. Его содержание в эндометрии здоровых женщин значительно увеличивается после овуляции и достигает максимальных значений в фазу секреции. 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 [4].



**Рисунок 1 — Величина экспрессии ЛИФ в эндометрии пациенток с ГпЭ и фертильных женщин**

Выполненное нами исследование общей эндометриальной экспрессии интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  с использованием *U*-критерия Манна – Уитни не выявило статистически значимых различий у пациенток с ГпЭ и фертильных женщин ( $p = 0,87$ ) (рисунок 2). Состоящие из субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$  интегрин относятся к трансмембранным гликопротеинам. Лигандом для интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  является остеопонтин — протеин, который входит в состав экстрацеллюлярного матрикса. На синтез остеопонтин очевидно влияет содержание в крови прогестерона. Экспрессия этого лиганда в фазу пролиферативной трансформации эндометрия снижена, но отмечается ее повышение среднесекреторную фазу [6]. Считается, что интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  участвует в регуляции межклеточных взаимодействий и способствует адгезии бластоциты к эндометрию. При ИГХ-исследовании его экспрессия также выявляется в обоих слоях эндометрия. Несмотря на противоречивость полученных результатов, во многих исследованиях отмечается снижение экспрессии данного маркера в эндометрии пациенток страдающих МБ. Для уточнения роли интегрин  $\alpha\upsilon\beta 3$  в репродуктивных нарушениях при ГпЭ необходимы дальнейшие исследования его локальной экспрессии в железах и строме эндометрия. Для успешной имплантации важное значение имеет также достаточное содержание в эндометрии проадгезивного гликопротеина е-кадгерин и локальное снижение в месте контакта с бластоцитой экспрессии гликопротеина муцина-1, который является одним из антиадгезивных факторов [6].



**Рисунок 2 — Величина экспрессии интегрина  $\alpha\upsilon\beta 3$  в эндометрии пациенток с ПнЭ и фертильных женщин**



**Рисунок 3 — Величина экспрессии HOXA-10 (NPositive/Ntotal\*100) в эндометрии пациенток с ПнЭ и фертильных женщин**

Определение экспрессии генов, отвечающих за продукцию структурных белков, обеспечивающих рецептивность эндометрия, дает важную информацию. Сравнительное исследование рецептивного и нерепцептивного эндометрия показало, что в период «имплантационного окна» регистрируется увеличение экспрессии многих генов, влияющих на метаболизм клеток, их дифференцировку, межклеточные взаимодействия, секрецию эндометриальных желез, иммунный ответ, механизмы адгезии, репарации и протеолиза [4]. В нашем исследовании с использованием *U*-критерия Манна – Уитни выявлено значительное увеличение экспрессии гена HOXA-10 в эндометрии пациенток с ГпЭ ( $p = 0,00$ ) (рисунок 3). Нельзя исключить, что выявленное увеличение эндометриальной экспрессии гена HOXA-10 является следствием и/или компенсаторным механизмом существующих взаимосвязанных репродуктивных нарушений у пациенток с МБ при ГпЭ.

**Заключение.** Результаты, полученные при сравнительном исследовании экспрессии ЛИФ, интегрин  $\alpha\beta 3$  и гена HOXA-10 в эндометрии у пациенток, страдающих МБ, при ГпЭ и у фертильных женщин аналогичного возраста позволяют сделать следующие выводы:

1. В отличие от фертильных женщин у пациенток с ГпЭ, страдающих МБ, отмечается наличие эндометриальной дисфункции характеризующейся выраженным снижением экспрессии ЛИФ и увеличением экспрессии гена HOXA-10 в слизистой оболочке матки.
2. Общая экспрессия интегрин  $\alpha\beta 3$  в эндометрии пациенток с ГпЭ, страдающих МБ, при этом существенно не изменяется.

### Литература

1. Пономаренко, К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / К. Ю. Пономаренко // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66, № 4. — С. 90–97.
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. Кибанов, М. В. Поиск идеального маркера для оценки рецептивности эндометрия: от гистологии до современных молекулярно-генетических подходов / М. В. Кибанов, Г. М. Махмудова, Я. А. Гохберг // Альманах клинической медицины. — 2019. — Т. 47, № 1. — С. 12–25.
4. 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.
5. Margioulas-Siarkou, C. LIF and LIF-R expression in the endometrium of fertile and infertile women: A prospective observational case-control study / C. Margioulas-Siarkou, Y. Prapas, S. Petousis // Mol. Med. Rep. — 2016. — Vol. 13, № 6. — P. 4721–4728.
6. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции / С. С. Ага-незов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66, № 3. — С. 135–142.

## Immunohistochemical criteria for endometry receptivity in its hypoplasia

*Tsareva N. V.<sup>1</sup>, Anfinogenova E. A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*State Educational Institution «Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”», Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

An immunohistochemical study of leukemia inhibitory factor (LIF),  $\alpha\beta 3$  integrin and HOXA-10 gene in the endometrium of fertile women and patients with endometrial hypoplasia suffering from uterine infertility was performed. In contrast to fertile women, patients with endometrial hypoplasia have endometrial dysfunction characterized by a marked decrease in LIF expression and an increase in HOXA-10 gene expression

in the uterine mucosa. The total expression of integrin  $\alpha\beta3$  in the endometrium does not change significantly. Further studies of the level of local expression of receptor markers in the glandular and stromal components in endometrial hypoplasia are required.

**Keywords:** immunohistochemistry, leukemia inhibiting factor, integrin  $\alpha\beta3$ , HOXA-10 gene, endometrial hypoplasia.

*Поступила 19.10.2020*

УДК 616.366-089.87: 616.132.2-008.6

## **Кардиоваскулярные факторы риска и клинические исходы у пациентов после холецистэктомии**

*Герасименко Д. С.<sup>1</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,2</sup>*

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

*<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Артериальная гипертензия оказалась наиболее распространенным кардиоваскулярным фактором риска у пациентов с острым калькулезным холециститом. У данной категории пациентов в 72 % случаев были выявлены повышенные цифры артериального давления при госпитализации для срочной холецистэктомии. Эхокардиография не имела преимуществ перед клинической оценкой для стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов на предоперационном этапе. После холецистэктомии в 15 % случаев пациенты были повторно госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома.

**Ключевые слова:** кардиоваскулярные факторы риска, острый холецистит, холецистэктомия, острый коронарный синдром.

**Введение.** Данные многих исследований демонстрируют, что частота сердечно-сосудистых осложнений после несердечных хирургических вмешательств составляет от 0,5 до 1,0 %. Если учесть, что ежегодно около 100 миллионов взрослых пациентов подвергаются той или иной форме несердечной хирургии, то несложно подсчитать, что количество случаев периоперационных сердечно-сосудистых осложнений будет составлять от 500 000 до 1 000 000 в год [1, 2].

Оценка полного комплекса кардиоваскулярных факторов риска зачастую ограничивается временными факторами, вследствие кратковременного контакта с пациентом при экстренных или срочных хирургических вмешательствах. Первым, наиболее простым и наименее затратным шагом в предоперационной стратификации кардиоваскулярного риска, является выявление клинических факторов риска. Однако этого упрощения может оказаться недостаточно для точного прогнозирования периоперационных сердечно-сосудистых осложнений. После уточнения клинических кардиоваскулярных факторов риска у пациентов важно рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве, которое планируется пациенту. Однако клинические показатели кардиоваскулярного риска, которые оцениваются в шкалах A. Lee [et al.], Detsky и Goldman включают в свои модели только операции высокого риска, поскольку другие виды операций не были связаны с неблагоприятным исходом [1, 2, 3]. Исследователи уже около 40 лет совершенствуют диагностический скрининговый инструмент для дифференцированной оценки кардиоваскулярного риска и последующей его коррекции у пациентов перед внесердечным хирургическим вмешательством. Значимость и актуальность данной проблемы подтверждают существующие клинические рекомендации, созданные российским ВНОК [1] и американскими АСС/АНА [2] медицинскими обществами, в которых сделана попытка обобщения накопленных знаний по оценке и снижению

кардиоваскулярного риска при внесердечных хирургических вмешательствах. Тем не менее, остаются неизученными вопросы, связанные с оценкой кардиоваскулярного риска при некоторых конкретных хирургических вмешательствах, а также конкретные медикаментозные подходы к его снижению [4].

**Цель работы** — оценка распространенности основных кардиоваскулярных факторов риска в группах пациентов с острым калькулезным холециститом, а также оценка клинических исходов в послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты с умеренным, высоким и очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений согласно рекомендациям European Society of Cardiology ( $n = 164$ ) [5], у которых развивался острый калькулезный холецистит, требующий госпитализации и решения вопроса о срочном хирургическом вмешательстве. Основная группа состояла из пациентов с острым калькулезным холециститом, у которых применялась кардиопротективная терапия и выполнялась срочная холецистэктомия (группа ОКТ). Первая группа сравнения была сформирована из пациентов, у которых выполнялась срочная холецистэктомия, но не применялась кардиопротективная терапия (группа ОП). Вторая группа сравнения была сформирована из пациентов, у которых применялась кардиопротективная терапия, но они не оперировались (группа КТ). В 12 % случаев выполнялась лапаротомия, в остальных случаях — лапароскопическая холецистэктомия. Средний возраст пациентов в основной группе составил  $60,75 \pm 1,13$  года, в первой группе сравнения —  $58,76 \pm 1,17$  лет, во второй группе сравнения —  $62,93 \pm 2,53$  года. Распределение по половому признаку было следующим: в основной группе мужчины составляли 39 %, соответственно женщины 61 %; в первой группе сравнения мужчин было 27 %, женщин — 73 %; во второй группе сравнения мужчины составляли 38 %, соответственно женщины — 62 %. В соответствии с концепцией профилактики атеротромбоза при хронической коронарной болезни сердца в качестве препаратов «кардиопротективной» терапии нами была выбрана комбинация ацетилсалициловой кислоты 75 мг (или клопидогрель 75 мг) и аторвастатина 20–40 мг в сутки. В случае отсутствия ишемической болезни сердца (ИБС) применялась доза 20 мг аторвастатина, при наличии ИБС — 40 мг в сутки. Нами проводился анализ обращаемости пациентов за медицинской помощью в течение 45 суток после холецистэктомии либо в течение 25–35 суток после выписки из стационара в случае консервативного ведения. Обработка полученных данных производилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0 (Stat Soft, Inc., USA). Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Показатели артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время госпитализации пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели центральной гемодинамики

Значение (Me (25-й; 75-й процентиля))	Точки наблюдения	Группа ОКТ ( $n = 63$ )	Группа ОП ( $n = 59$ )	Группа КТ ( $n = 20$ )
ЧСС (мин)	1-е сутки	78 (72; 80)	67 (61,5; 78)	80 (72; 86,25)
	3-е сутки	72,5 (68; 79,5)	74,5 (68; 78,75)	70 (66; 76)
	6-е сутки	72 (65,75; 76,5)	72 (65; 76)	70 (64; 72,25)
Систолическое АД (мм рт. ст.)	1-е сутки	140 (130; 160)	140 (130; 160)	155 (140; 168,8)
	3-е сутки	130 (121,2; 140)	140 (120; 145)	132,5 (121,2; 147,5)
	6-е сутки	130 (120; 140)	130 (120; 140)	132,5 (123,8; 140)
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	1-е сутки	90 (80; 100)	85 (80; 90)	90 (80; 100)
	3-е сутки	80 (80; 90)	80 (75,75; 90)	80 (80; 87,5)
	6-е сутки	80 (80; 85)	80 (76,25; 89)	80 (80; 82,5)

Медианы основных показателей центральной гемодинамики не различались в группах пациентов. За время наблюдения наблюдалась тенденция к снижению показателей АД во всех группах на фоне проводимой терапии. Структура показателей АД среди пациентов при первичном контакте представлена на рисунке 1.





Рисунок 1 — Структура показателей АД

Как видно на представленной диаграмме, только 28 % пациентов имели систолическое АД (САД) менее 140 мм рт. ст., что свидетельствует о наличии значимого дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений в 72 % случаев у данной категории пациентов при госпитализации.

Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) в соответствии со степенью тяжести представлена на рисунке 2.

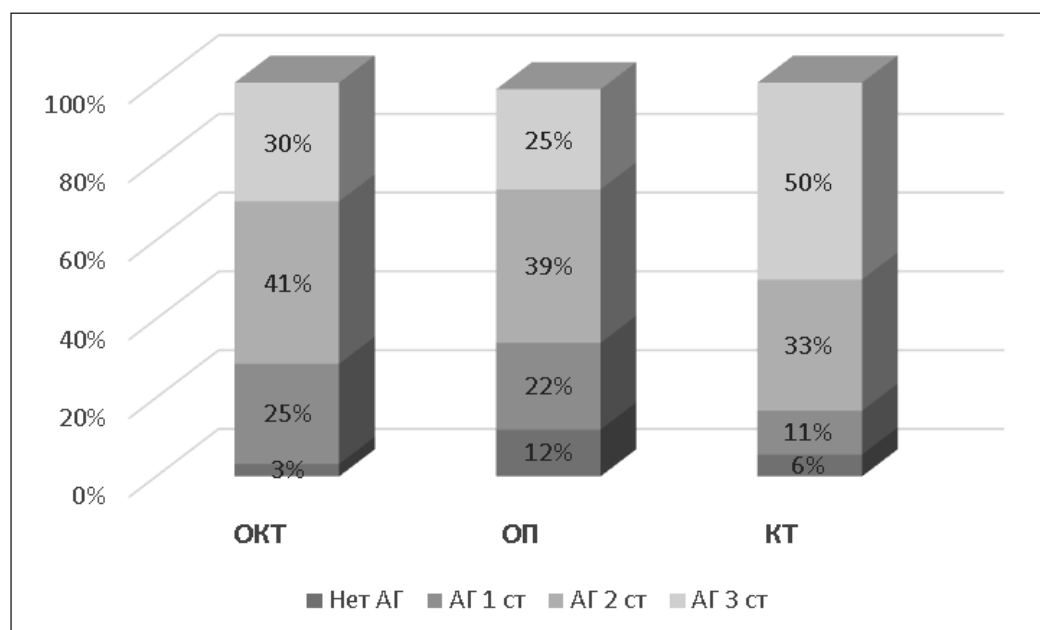


Рисунок 2 — Распространенность различной степени АГ

Распространенность различных вариантов степени тяжести АГ не различалась в группах пациентов. Можно отметить тенденцию к преобладанию преимущественно более тяжелых форм АГ (2-й и 3-й степеней) среди исследуемых пациентов.

Для оценки структурно-функциональных показателей сердца в течение первых трех суток госпитализации было выполнено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Далее был проведен сравнительный анализ показателей ЭхоКГ между пациентами из разных групп. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнение структурно-функциональных показателей сердца у пациентов при первом и повторном исследовании

Показатель*	Значение (Ме (25-й; 75-й процентиля))		
	Группа ОКТ (n = 63)	Группа ОП (n = 59)	Группа КТ (n = 20)
ЛП (ПЗР)	35,50 (32,25–36,00)	34,50 (32,75–38,00)	36,00 (33,75–39,50)
Индекс ЛП	23,50 (19,00–26,00)	24,00 (20,00–28,00)	30,50 (20,00–34,00)
МК Е/А	0,78 (0,71–1,08)	0,78 (0,71–1,02)	0,76 (0,59–0,91)
МК Е/Е'	6,75 (5,57–7,59)	6,37 (5,04–7,78)	7,27 (5,83–7,83)
МК ВИР	108,00 (98,50–119,50)	108,00 (96,00–119,20)	106,50 (89,75–118,20)
ЛЖ КДР	49,00 (46,25–51,75)	49,00 (46,00–52,00)	51,00 (48,50–54,25)
ЛЖ КСР	30,00 (27,00–31,75)	30,00 (28,00–31,00)	31,50 (30,50–35,50)
ЛЖ М-режим КДО	114,00 (100,50–128,80)	115,00 (101,00–132,00)	123,50 (111,20–146,20)
ЛЖ М-режим КСО	36,50 (27,25–42,25)	36,00 (30,00–40,00)	42,50 (37,00–53,00)
ЛЖ М-режим УО	80,50 (67,00–91,00)	79,00 (69,75–91,25)	79,50 (72,00–96,25)
ЛЖ М-режим ФВ %	68,50 (66,00–71,75)	68,50 (64,00–72,25)	65,00 (59,25–71,25)

\* П — левое предсердие; МК — митральный клапан; Е/А — соотношение пиков Е и А; Е/Е' — соотношение пиков Е' и Е; ВИР — время изоволюметрического расслабления; ЛЖ-левый желудочек; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; ФВ — фракция выброса.

Как видно из данных, представленных в таблице, мы не обнаружили значимых нарушений в структурно-функциональных показателях сердца. Показатели систолической и диастолической функции миокарда находились в пределах референтных значений, наблюдалось лишь изменение в соотношении пиковых скоростей трансмитрального потока, которое было ниже нормативных показателей во всех исследуемых группах. Это может быть объяснено отчасти большей распространенностью АГ среди изучаемого контингента. Результаты сравнительного анализа демонстрируют отсутствие статистически значимых различий исследуемых показателей в группах пациентов при первичной ЭхоКГ.

Как показал проведенный опрос среди пациентов на втором визите, в течение контрольного периода после срочной холецистэктомии в 15 % случаев пациенты были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST, порядка 14 % пациентов обращались повторно из-за стойкой артериальной гипертензии и 7 % пациентов имели другие причины для обращения.

Анализ обращаемости пациентов за медицинской помощью в течение 45 суток после холецистэктомии, либо в течение 25–35 суток после выписки из стационара в случае консервативного ведения продемонстрировал следующие результаты (таблица 3)

Таблица 3 — Частота обращения за медицинской помощью амбулаторно, %

Признак	Группа ОКТ (n = 78)	Группа ОП (n = 62)	Группа КТ (n = 24)
По поводу ОКС	9,52	20,34	10,00
По поводу АГ	11,12	16,94	20,00
По поводу ХСН	0	0	0
По другим причинам	6,35	8,47	0

Как видно из полученных данных, частота госпитализаций по поводу ОКС стремилась к более высокому показателю среди пациентов, перенесших холецистэктомию, но не получавших кардиопротективной терапии, но так и не достигла статистически значимой разницы. Та же тенденция наблюдалась в случае стойкой артериальной гипертензии, которая стремилась к большей распространенности среди пациентов из группы ОП. Среди пациентов не были зарегистрированы случаи обра-

шения за медицинской помощью по поводу симптомов, характерных для декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН). Медикаментозная приверженность была сопоставима в исследуемых группах.

Структура диагнозов у пациентов, перенесших госпитализацию по поводу ОКС, представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Варианты ОКС без подъема ST у пациентов, госпитализированных на амбулаторном этапе

Признак	Группа ОКТ (n = 78)	Группа ОП (n = 62)	Группа КТ (n = 24)
Нестабильная стенокардия, %	7,93	18,64	10,00
Субэндокардиальный инфаркт миокарда, %	1,58	1,69	0

Как видно из полученных результатов, большинство пациентов, госпитализированных по поводу ОКС без подъема ST, имели диагноз нестабильной стенокардии и лишь 2 пациента были госпитализированы по поводу субэндокардиального инфаркта миокарда. Статистически значимых различий по распространенности разных форм ОКС без подъема ST в группах пациентов выявлено не было.

**Заключение.** Самым распространенным традиционным кардиоваскулярным фактором риска у пациентов с калькулезным холециститом была артериальная гипертензия. У 72 % пациентов наблюдались повышенные цифры АД в момент госпитализации, что повышало сердечно-сосудистые риски уже в предоперационном периоде. Не выявлено значимых изменений со стороны структурно-функционального состояния сердца у данной категории пациентов. Выполнение ЭхоКГ перед операцией не имело дополнительных преимуществ в стратификации кардиоваскулярного риска. Как показал опрос на втором визите, за 45-дневный период около 15 % пациентов, которым была выполнена холецистэктомия, были госпитализированы по поводу ОКС.

### Литература

1. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств: национальные рекомендации ВНОК / Ю. В. Шукин [и др.]. — М., 2011. — 28 с.
2. ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary / A. Lee [et al.] // J. Circulation. — 2014. — Vol. 130. — P. 2215–2245.
3. Bauer, S. M. New developments in the pre-operative evaluation and peri-operative management of coronary artery disease in patients undergoing vascular surgery / S. M. Bauer, N. S. Cayne, F. J. Veith // J. Vasc. Surg. — 2010. — Vol. 51. — P. 242–251.
4. Cardiac Risk of Noncardiac Surgery / Akshar Y. Patel [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2015. — Vol. 66, Iss. 19 — P. 2140–2148.
5. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / Gilles Montalescot [et al.] // J. European Heart. — 2013. — Vol. 34 — P. 2949–3003.

## Cardiovascular risk factors and clinical outcomes in patients after cholecystectomy

*Gerasimionak D. S.<sup>1</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>State Institution «Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”», Minsk, Republic of Belarus*

Arterial hypertension turned out to be the most common cardiovascular risk factor in patients with acute calculous cholecystitis. In this category of patients, 72 % of cases were found to have elevated blood pressure during hospitalization for urgent cholecystectomy. Echocardiography had no advantages over clinical

assessment for cardiovascular risk stratification in preoperative patients. After cholecystectomy, in 15 % of cases, patients were re-hospitalized for acute coronary syndrome.

**Keywords:** cardiovascular risk factors, acute cholecystitis, cholecystectomy, acute coronary syndrome.

*Поступила 05.11.2020*

УДК616.24-002.1-053.2-07-08

## **Клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения острых внебольничных пневмоний у детей со сниженной зависимой от эндотелия дилатацией сосудов**

*Парфенова И. В., Максимович Н. А.*

*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь*

**Реферат.** Заболевания органов дыхания у детей в течение многих лет как во всем мире, так и в Республике Беларусь, по-прежнему занимают первое место в структуре общей заболеваемости. Проанализировано клиническое течение внебольничных пневмоний у 100 детей в возрасте от 10 до 18 лет. В зависимости от состояния эндотелия по результатам теста с реактивной гиперемией пациенты были разделены на группы с дисфункцией и без дисфункции эндотелия. Заболевание сопровождалось признаками интоксикации, респираторными симптомами без различий в группах. У пациентов с пневмониями с дисфункцией эндотелия (по сравнению с пациентами без дисфункцией эндотелия) наблюдали более стойкое повышение температуры, позднюю госпитализацию с момента заболевания, выраженные симптомы интоксикации. У пациентов с дисфункцией эндотелия на фоне пневмонии чаще встречались сегментарное и долевое поражение легочной ткани.

**Ключевые слова:** дети, пневмония, диагностика, дисфункция эндотелия.

**Введение.** В Республике Беларусь в структуре общей заболеваемости детей, болезни органов дыхания стабильно занимают лидирующее положение (60,1–66,1 %). Среди болезней органов дыхания доля пневмоний составляет 1,2–1,8 % у детей до 1 года, 1,0–1,2 % в возрасте 1–4 года, 0,5–1,2 % в возрасте 5–14 лет, 0,3–0,7 % у подростков и 0,8–1,2 % — у детей 0–17 лет [1].

В последние годы отмечается увеличение частоты «неуправляемых пневмоний» с затяжным характером течения, развитием осложнений и резистентностью к общепринятым схемам антибактериальной терапии. Результаты ряда исследований дают основание полагать, что в патогенезе формирования основных синдромов при острой пневмонии могут принимать участие зависимые от эндотелия нарушения кровообращения вследствие снижения образования в эндотелии оксида азота (NO) и развития его дисфункции.

В последние десятилетия не ослабевает интерес к изучению роли эндотелиальной дисфункции в развитии различных патологических процессов. Считают, что эндотелий — это один из активных эндокринных органов, который диффузно расположен в сосудах всех органов и тканей человека. С одной стороны, он активно участвует практически во всех процессах, определяемых как гомеостаз, гемостаз и воспаление, а с другой — это первый орган-мишень, наиболее рано реализующий основные звенья патогенеза большинства заболеваний [2]. Полагают, что при воздействии различных патологических агентов на эндотелиальные клетки в них происходит ряд функциональных и структурных изменений, приводящих к постепенному истощению в них синтеза вазоактивных веществ (оксида азота, эндотелина и др.). Это, как правило, приводит к развитию дисфункции эндотелия [3]. В настоящее время под дисфункцией эндотелия чаще всего понимают сниженное образование в эндотелии различных вазоконстрикторных и вазодилаторных биологически активных веществ [4, 5]. Установлено, что дисфункция эндотелия является одним из важнейших патогенетических звеньев

ряда заболеваний, приводящих к стойкой вазоконстрикции и к нарушению нормального функционирования органов и тканей.

Роль дисфункция эндотелия убедительно доказана в развитии заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем организма. Однако влияние дисфункции эндотелия на течение воспалительного процесса в легочной ткани остается мало изученным.

Предполагается, что при острых сегментарных и долевыми пневмониях на фоне поступления в кровотоки пациента значительного количества биологически активных веществ, связанных с развитием воспаления и метаболических нарушений в легочной ткани, создаются условия, которые приводят к развитию системной эндотелиальной дисфункции сосудов.

Изложенное выше свидетельствует об актуальности настоящего исследования, направленного на поиск особенностей клинического течения острых внебольничных пневмоний у детей с нормальной и сниженной эндотелий зависимой дилатацией сосудов.

**Цель работы** — установление роли сниженной эндотелий зависимой дилатации сосудов в формировании клинических, лабораторных и инструментальных признаков внебольничных пневмоний у детей.

**Материалы и методы.** На базе 4-го педиатрического отделения УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2015 по 2018 г. было обследовано 100 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 10 до 18 лет.

Критериями для включения в группу исследования были: возраст детей от 10 до 18 лет; рентгенологически подтвержденная пневмония; наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования детей были: наличие верифицированного поражения сердечно-сосудистой системы, обострения хронических заболеваний, острые заболевания со стороны ЛОР-органов и длительно болеющие дети.

Клиническое обследование пациентов с острой внегоспитальной пневмонией включало оценку состояния пациента, результаты объективного осмотра: характер кашля, наличие и выраженность температурной реакции, степень выраженности интоксикационного синдрома и физикальные данные. Всем детям выполняли общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, мочевины, креатинина, С-реактивного белка (СРБ), антистрептолизина-О, а также рентгенографию органов грудной клетки.

Состояние эндотелия оценивали с помощью аппаратно-программного комплекса «Импеккард-М» (РБ) при проведении теста с реактивной гиперемией, который основан на постокклюзионной реактивной гиперемии сосудов предплечья в первые 2 мин после 4-минутной окклюзии кровотока плечевой артерии. В качестве информативной реографической величины оценивали относительное изменение максимальной скорости кровенаполнения ( $\Delta dz/dt$ , %), вызванное реактивной гиперемией в течение 2 мин после декомпрессии. Уровень  $\Delta(dz/dt)/(dz/dt) < 12\%$  — трактовали как снижение эндотелий зависимой дилатации сосудов,  $\Delta(dz/dt)/dz/dt > 12\%$  — расценивали как сохраненную. По результатам теста все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ( $n = 70$ ) дети с внебольничными пневмониями и с дисфункцией эндотелия (ВП с ДЭ) и 2-я группа ( $n = 30$ ) дети с внебольничными пневмониями без дисфункции эндотелия (ВП без ДЭ).

Для анализа результатов использован стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25 нижний квартиль и Q75 верхний квартиль). Для сравнения двух независимых групп использовали  $U$ -критерий Манна – Уитни. Различия между группами качественных признаков выявлялись при помощи критерия  $\chi^2$  ( $\chi$ -квадрат). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Группы детей были сопоставимы по полу, возрасту и физическому развитию. Среди обследуемых детей ( $n = 100$ ) мальчиков было 43 (43 %), а девочек 57 (57 %). В 1-й группе было 30 (43 %) мальчиков и 40 (57 %) девочек, а во 2-й — 13 (43 %) мальчиков и 17 (57 %) девочек, ( $p > 0,05$ ). Медиана возраста составила: в 1-й группе 12,5 (10–13) лет, во 2-й группе 12,8 (10–14) лет ( $p > 0,05$ ).

Масса тела обследованных детей 1-й группы составила 44,5 (34–55) кг, рост 156 (137–164) см, а 2-й группы масса тела — 46 (34–54) кг, рост 155 (138–167) см. Группы были сопоставимы по анализируемым показателям ( $p > 0,05$ ).

По результатам теста с реактивной гиперемией установлено, что прирост максимальной скорости кровенаполнения сосудов предплечья в ответ на окклюзионную пробу у детей 1-й группы составил 7,6 (8–10) % ( $p < 0,001$ ) и был ниже, чем во 2-й группе 15,3 (13,8–16,3) % ( $p < 0,001$ ).



У обследованных пациентов отмечали острое начало заболевания. При поступлении в стационар у всех детей (100 %) были жалобы на повышение температуры тела и кашель, у 91 % выслушивались хрипы в легких, у 43 % — ослабленное дыхание, у 10 % — имелись признаки дыхательной недостаточности, а у 47 % выявлялись симптомы интоксикации (общая слабость, сниженный аппетит и др.).

Анализ клинической картины заболевания у пациентов исследуемых групп выявил следующее (таблица 1). У детей с ВП с ДЭ более часто наблюдали признаки общей интоксикации: общая слабость, утомляемость ( $p < 0,05$ ), фебрильный тип лихорадки ( $p < 0,05$ ), одышку ( $p < 0,05$ ), тахипное ( $p < 0,05$ ), тахикардию ( $p < 0,05$ ), кашель и ослабленное дыхание при аускультации ( $p < 0,05$ ), по сравнению с пациентами с внебольничной пневмонией без дисфункции эндотелия. Это свидетельствовало о высокой степени выраженности клинической манифестации воспалительного процесса у пациентов 1-й группы.

Таблица 1 — Частота клинических симптомов, выявленных у детей с внебольничными пневмониями в первый день госпитализации в стационар ( $n = 100$ )

Клинический симптом	Обследуемые пациенты с ВП				$P_{1-2}$
	1-я группа с ДЭ ( $n = 70$ )		2-я группа без ДЭ ( $n = 30$ )		
	абс.	%	абс.	%	
Повышение температуры тела $<38^\circ\text{C}$	9	13	20	67	$p = 0,002$
Повышение температуры тела $>38^\circ\text{C}$	61	87	10	33	$p = 0,04$
Кашель	53	76	20	67	$p = 0,01$
Хрипы в легких	26	37	27	90	$p = 0,01$
Интоксикация	33	47	3	10	$p = 0,01$
Ослабленное дыхание	44	62,8	1	3	$p = 0,01$
Тахикардия	54	76	9	30	$p = 0,05$
Дыхательная недостаточность	5	10	—	0	$p = 0,05$

Примечание.  $p$  — достоверность различий между группами.

Так, у детей 1-й группы с внебольничными пневмониями и дисфункцией эндотелия длительность кашля составила — 11 (8–13) дней, а во 2-й группе — 7,6 (6–9) дней ( $p < 0,05$ ). На кашель чаще указывали пациенты с дисфункцией эндотелия (76 %), чем дети без ДЭ — 67 % ( $\chi^2 = 6,23$ ;  $p = 0,01$ ).

У пациентов 1-й группы с ДЭ (по сравнению со второй) более часто наблюдали фебрильный тип лихорадки: 87 % против 33 % ( $\chi^2 = 9,81$ ;  $p = 0,002$ ), тогда как у пациентов 2-й группы без ДЭ чаще наблюдали субфебрильный тип лихорадки (67 % против 13 %;  $\chi^2 = 4,06$ ;  $p = 0,044$ ) и более длительное ее течение — 6,8 дней против 4,2 дня ( $p < 0,05$ ).

Пациенты 1-й группы с ДЭ более поздно госпитализировались в стационар с момента заболевания 8,6 (8–11) дней, чем пациенты 2-й группы без ДЭ — 4,7 (4–6) дней.

Более высокая частота симптомов интоксикации отмечалась у пациентов с ВП и с ДЭ. Продолжительность их у детей с пневмонией и дисфункцией эндотелия составила в среднем 6,7 дней, а у пациентов второй группы без дисфункции эндотелия — 3,1 дня.

Так, различные симптомы интоксикации у детей 1-й группы выявлены у (47 %), по сравнению со 2-й группой (10 %), ( $\chi^2 = 6,76$ ;  $p = 0,01$ ). На общую слабость указывали 52,8 % детей с ВП и с ДЭ и 17 % — без ДЭ,  $\chi^2 = 5,21$ ;  $p = 0,022$ . Сниженный аппетит в первые 3 дня госпитализации наблюдали у 10 % детей 2-й группы и у 61,4 % пациентов 1-й группы,  $\chi^2 = 9,93$ ;  $p = 0,022$ .

У пациентов с ВП и с дисфункцией эндотелия наблюдали замедленную редукцию аускультативных изменений в легких — 9,6 (8–11) дней, чем в группе ВП без ДЭ — 7,8 (6–9) дней ( $p < 0,05$ ).

Продолжительность легочных изменений, выявляемых при аускультации у пациентов 1-й группы, составила 8,6 (7–10) дней, тогда как во 2-й группе — 7,2 (5–10) дней ( $p < 0,05$ ).

Ослабленное дыхание при аускультации наблюдали чаще у детей с ВП и с ДЭ (62,8 %), чем у детей с ВП без ДЭ — 3 % ( $\chi^2 = 4,46$ ;  $p = 0,03$ ). Влажные хрипы выслушивались чаще у детей без ДЭ — 90 %, чем у пациентов с ДЭ — 37 % ( $p < 0,05$ ).

Установлено, что у 4 детей (5,7 %) из 1-й группы (ВП с ДЭ) пневмония была диагностирована в первые трое суток от начала заболевания, а у остальных 66 (94,3 %) — значительно позже: так у 40 — (57,1 %) детей — на 4–5-е сутки, а у 26 (37 %) детей — после 5-го дня от появления первых признаков

ВП. У 22 пациентов (73,3 %) без ДЭ 2-й группы пневмония была диагностирована в первые трое суток от начала заболевания, а у 7 (23,3 %) — на 4–5-е сутки, а у 1 пациента (3,4 %) — позднее 5-го дня.

У пациентов с пневмонией и дисфункцией эндотелия чаще диагностировали сегментарное и доленое поражение легочной ткани и реже очаговое ( $p < 0,05$ ). Правосторонняя пневмония зарегистрирована у 59 %, левосторонняя у 29 %, двусторонняя — у 18 % пациентов. У пациентов 2-й группы наблюдали только очаговое поражение легочной ткани.

Таким образом, у пациентов с дисфункцией эндотелия чаще встречались сегментарные и долевые пневмонии (80 %), чем у детей без ДЭ (13 %),  $\chi^2 = 7,14$ ;  $p = 0,0075$ . У детей без ДЭ чаще диагностировались очаговые (87 %), а у детей с ДЭ их наблюдали только у 20 % пациентов,  $\chi^2 = 55,37$ ;  $p = 0,0001$ .

У пациентов 1-й группы с ДЭ наблюдали более позднюю редукцию рентгенологических изменений в легких, чем у пациентов без ДЭ. Так, на 10-й день рентгенологические изменения у них были выявлены только у 20 % и у 80 % детей без ДЭ ( $\chi^2 = 20,84$ ;  $p = 0,00001$ ), на 15-й день их наблюдали уже у 60 % против 20 % у детей без ДЭ ( $\chi^2 = 15,18$ ;  $p = 0,0001$ ), а позже 15-го дня они редуцировались у оставшихся 20 % пациентов с ДЭ против 0 % и у детей без ДЭ ( $\chi^2 = 1,06$ ;  $p = 0,3025$ ).

Нами не выявлены различия по частоте сопутствующей патологии у детей 1-й и 2-й групп ( $p > 0,05$ ). Так ринофарингит выявлен у 80 % детей с острыми пневмониями с ДЭ, против 83 % у детей с острыми пневмониями без ДЭ ( $\chi^2 = 0,02$ ;  $p = 0,9$ ); фарингит у 20 %, против 17 % ( $\chi^2 = 0,47$ ;  $p = 0,49$ ).

Оценка функции внешнего дыхания с помощью спирографии у детей 1-й группы с ДЭ выявило нарушения внешнего дыхания преимущественно по рестриктивному (69 %) и смешанному (31 %) типу. У детей с пневмонией без ДЭ изменений функции внешнего дыхания не выявлено у 81 % и только у 6 % пациентов установлены рестриктивный и обструктивный типы нарушения внешнего дыхания, а у 3 % детей наблюдали смешанный тип ( $p < 0,05$ ) нарушений внешнего дыхания.

Всем обследованным детям при поступлении и перед выпиской из стационара проводилось лабораторное обследование гематологических показателей периферической крови и биохимических показателей крови. В общем анализе крови у 84 обследованных пациентов имели место воспалительные изменения (лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ), а у 16 детей — патологические отклонения в анализе периферической крови не выявлены.

В первые дни госпитализации ускорение СОЭ зарегистрировано у 69 (99 %) пациентов 1-й группы, а у детей 2-й группы только у 14 пациентов (46,7 %) ( $\chi^2 = 3,64$ ;  $p = 0,05$ ).

Показатели биохимического анализа крови у детей (общий белок, мочевины, креатинин, общий холестерин, СРБ, АСЛО, калий, натрий, хлор) двух анализируемых групп не различались между собой ( $p > 0,05$ ). За исключением того, что у детей 1-й группы установлено повышение уровня СРБ и АСЛО по сравнению с пациентами 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Длительность лечения пациентов с ВП и с ДЭ в стационаре составила 14,3 (11–16) койко-дней, а без ДЭ — 10,5 (7–13) койко-дней.

Таким образом, установлено, что острая внебольничная пневмония у детей со сниженной зависимой от эндотелия дилатацией сосудов имеет ряд клинических особенностей.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Среди обследуемых пациентов с внебольничной пневмонией у 70 % наблюдали снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, т. е. развитие дисфункции эндотелия.

2. У детей с дисфункцией эндотелия по сравнению с пациентами без дисфункции эндотелия более часто наблюдали фебрильный тип лихорадки, выраженность симптомов интоксикации, сегментарное и доленое поражение легочной ткани, выраженное изменение в анализах периферической крови чаще регистрировалось повышение СОЭ (99 %), а так же рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания.

3. Дети с внебольничной пневмонией и с дисфункцией эндотелия позже госпитализировались в стационар и имели более длительный период пребывания в нем, чем пациенты без дисфункции эндотелия.

4. Для пациентов с внебольничной пневмонией со сниженными вазодилаторными свойствами сосудов характерны более обширное поражение легочной ткани, замедленная редукция клинических и рентгенологических проявлений.

## Литература

1. Бобровнический, В. И. Пневмонии у детей: эпидемиологические аспекты / В. И. Бобровнический // Медицинский журнал. — 2018. — № 2. — С. 27–30.

2. Коррекция микроциркуляции в клинической практике / Н. Е. Чернеховская [и др.]. — М., 2013. — 208 с.
3. Blann, A. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? / A. Blann // Blood coagul fibrinolysis. — 2008. — № 11. — P. 623–630.
4. Endemann, D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — Vol. 1. — P. 1983–1992.
5. Мироманова, Н. А. Маркеры дисфункции эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей / Н. А. Мироманова, А. М. Мироманов // Инфектология. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 66–74.

## **Clinical, laboratory and instrumental features of acute community-acquired pneumonia in children with reduced endothelium-dependent vascular dilatation**

*Parfenova I. V., Maksimovich N. A.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

Respiratory diseases in children for many years, both worldwide and in the Republic of Belarus, still occupy the first place in the structure of overall morbidity. The clinical course of community-acquired pneumonia in 100 children aged 10 to 18 years was analyze. Depending on the state of the endothelium, patients with reactive hyperemia were divide into groups with and without endothelial dysfunction. Signs of intoxication, respiratory symptoms without differences in the groups accompanied the disease. In patients with pneumonia with endothelial dysfunction (compared to without endothelial dysfunction), a more persistent increase in temperature, late hospitalization from the moment of the disease, and pronounced symptoms of intoxication were observe. Patients with endothelial dysfunction with pneumonia were more likely to have segmental and lobular lung tissue damage.

**Keywords:** children, pneumonia, diagnosis, endothelial dysfunction.

*Поступила 19.10.2020*

УДК 617.7-001.31-053.2

## **Контузионные повреждения глазного дна у детей**

*Сущенко Г. А.<sup>1</sup>, Марченко Л. Н.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Учреждение здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница»,  
Минский район, пос. Лесной, Республика Беларусь;*

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

**Реферат.** Контузионная травма глаза сопровождается повреждением хориоидеи и сетчатки в виде разрывов и геморрагических осложнений. Данные проявления могут приводить к значительной утрате зрительных функций в том числе из-за отслойки сетчатки у лиц детского возраста. До настоящего времени требуют уточнения изменения глазного дна, приводящие к отслойке сетчатки, и их отсроченная диагностика и лечение.

**Ключевые слова:** контузия глаза у детей, осложнения, отслойка сетчатки, лазерная коагуляция.

**Введение.** Травмы глаза у детей, несмотря на активную профилактику, совершенствование диагностики и хирургических методов лечения, устойчиво занимают одно из лидирующих мест среди причин слабовидения и слепоты [1]. Тупая травма глаза по встречаемости является наиболее распространенным видом глазного травматизма (65–80 %), и треть случаев — это тяжелые повреждения глаза, приводящие к слепоте и инвалидности [1, 2, 3].

Контузия опасна развитием отслойки сетчатки (ОС) в результате закрытого повреждения глаза. В остром периоде она диагностируется примерно в 4,6 % случаев. В отдаленный период процент возникновения ОС возрастает до 8,2–9,1 %. Наличие травмы в анамнезе встречается примерно в 40 % всех случаев отслоек сетчатки у детей по сравнению с 11 % среди взрослого населения. Причем в возрасте 8–18 лет ОС в 47 % связана с травмой [4, 5, 6].

Хотя механизм возникновения отслоек при травме обладает значительным полиморфизмом, ему присущи общие черты развития пролиферативной витреоретинопатии. Это определяет тяжесть течения отслоечной болезни и является главной причиной послеоперационных рецидивов и неудач хирургического лечения [4, 6, 7].

Разработка профилактики развития ОС и малоинвазивных методов ее лечения являются актуальной медико-социальной задачей.

**Цель работы** — анализ особенностей контузионных травм органа зрения у детей Минской области за 2010–2019 гг.

**Материалы и методы.** Проведен ретропроспективный анализ экстренных обращений за неотложной офтальмологической помощью в приемный покой УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ») пациентов детского возраста (по данным, фиксированным в АИС «Клиника»), а также историй болезни детей с травмами органа зрения, госпитализированных в офтальмологическое отделение УЗ «МОДКБ» за 2010–2019 гг.

Обследование пациентов выполнялось в соответствии с клиническими отраслевыми протоколами согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 142. Проводили стандартное офтальмологическое обследование с регистрацией остроты зрения, внутриглазного давления, поля зрения (автоматической компьютерной периметрии), ультразвукового сканирования. Исследование остроты зрения проводили с помощью таблицы Сивцева-Головина. Поле зрения исследовалось на компьютерном анализаторе полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (Carl Zeiss) в алгоритме SITA Standart 30-2 и кинетической периметрии. Помимо рутинных методов обследования, начиная с 2014 г., проводили осмотры периферических отделов сетчатки с фундус — линзой всем детям с контузионным повреждением глаза в сроки 2 недели — 2 месяца после травмы. При обнаружении периферических разрывов сетчатки всем пациентам выполнялась профилактическая лазерная коагуляция. При подозрении на ОС по данным ультразвукового сканирования осмотры проводились в более ранний период, при повреждении зрачкового края радужки — в более отдаленный период.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) выполняли на приборе Copernicus SOCT (Optopol) в режиме Spectral Domain OCT всем детям старше пяти лет при подозрении на повреждение оболочек глаза.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 10.0.

С 2014 г. исследование имеет проспективный характер. После получения информированного согласия законных представителей в него были включены пациенты детского возраста с верифицированным диагнозом травма органа зрения и отслойка сетчатки в анамнезе.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенный анализ показал, что ежегодно за экстренной офтальмологической помощью в приемный покой УЗ «МОДКБ» с травмой глаза различной степени тяжести обращается в среднем 845 детей и взрослых. Среди них 19,8 % составляют дети до 18 лет, 26,3 % из них требуется стационарное лечение (таблица 1). Всего проанализировано 1670 обращений детей за экстренной офтальмологической помощью в приемный покой УЗ «МОДКБ» за период 2010–2019 гг. в связи с травмой глаза, 428 из них проведено стационарное лечение.

Таблица 1 — Количество обратившихся за экстренной офтальмологической помощью в приемный покой УЗ «МОДКБ» за период 2010–2019 гг.\*

Год	Всего человек	С травмой глаза*, абс. (%)	Детей с травмой глаза 0–17 лет, абс. (%)	Госпитализировано детей с травмой глаза, абс. (%)
2010	1949	824 (42,3)	151 (18,3)	42 (27,8)
2011	1960	835 (42,6)	156 (18,7)	44 (28,2)

Окончание табл. 1

Год	Всего человек	С травмой глаза*, абс. (%)	Детей с травмой глаза 0–17 лет, абс. (%)	Госпитализировано детей с травмой глаза, абс. (%)
2012	1950	861 (44,2)	163 (18,9)	46 (28,2)
2013	1956	854 (43,7)	166 (19,4)	43 (25,9)
2014	1959	865 (44,2)	158 (18,2)	46 (29,1)
2015	1982	754 (38,0)	157 (21,4)	43 (27,3)
2016	1997	836 (41,9)	184 (22,0)	45 (27,4)
2017	2296	891 (38,8)	179 (20,0)	43 (24,0)
2018	2305	847 (36,7)	177 (20,8)	40 (22,6)
2019	2379	902 (37,9)	179 (19,8)	39 (22,2)
Всего	20733	8449 (41,0 ± 0,02)	1670 (19,8 ± 0,05)	431 (25,80 ± 0,47)

\* Уз «МОДКБ» оказывает экстренную офтальмологическую помощь взрослому и детскому населению Минской области.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что колебание количества обратившихся детей с травмой глаза в абсолютных цифрах и в процентном соотношении было незначительным на протяжении всего периода наблюдения.

Структура травм глаза у детей отражена в таблице 2. В анализируемый период преобладали контузии, за ними следовали проникающие ранения и повреждения придаточного аппарата глаза и глазницы. Наименьшее число поражений было связано с воздействием лучевой энергии.

Таблица 2 — Структура травм глаза у детей, пролеченных в отделении детской офтальмологии Уз «МОДКБ» за период 2010–2019 гг.

Год	Количество офтальмологических травм у детей, абс.		Проникающая рана глазного яблока, % (абс.)		Контузия, % (абс.)		Травма орбиты и придаточного аппарата глаза, % (абс.)	Ожоги термические и химические, % (абс.)		Прочие травмы, % (абс.)		Лучевое поражение глаза, лазерные соляные ожоги, % (абс.)
	Мал.	Дев.	Мал.	Дев.	Мал.	Дев.		Мал.	Дев.	Мал.	Дев.	
2010	30	12	14,2 (6)	7,1 (3)	28,6 (12)	4,8 (2)	9,5 (4)	4,8 (2)	4,8 (2)	14,2 (6)	9,5 (4)	2,4 (1)
2011	30	14	22,7 (10)	13,6 (6)	36,4 (16)	9,1 (4)	4,5 (2)	2,3 (1)	—	6,8 (3)	4,5 (2)	—
2012	30	16	10,8 (5)	6,5 (3)	39,1 (18)	13,0 (6)	2,1 (1)	6,5 (3)	4,3 (2)	6,5 (3)	10,8 (5)	2,1 (1)
2013	37	6	18,6 (8)	4,7 (2)	48,8 (21)	9,3 (4)	—	7,0 (3)	—	9,0 (4)	—	2,3 (1)
2014	36	10	21,7 (10)	4,4 (2)	32,6 (15)	6,5 (3)	6,5 (3)	8,8 (4)	—	8,8 (4)	8,8 (4)	2,2 (1)
2015	30	13	13,9 (6)	7,0 (3)	32,6 (14)	9,3 (4)	13,9 (6)	4,6 (2)	4,6 (2)	7,0 (3)	2,3 (1)	4,6 (2)
2016	35	10	11,1 (5)	2,2 (1)	33,3 (15)	11,1 (5)	2,2 (1)	6,7 (3)	2,2 (1)	6,7 (3)	4,4 (2)	2,2 (1)
2017	29	14	18,6 (8)	2,3 (1)	30,2 (13)	13,9 (6)	16,3 (7)	4,7 (2)	4,7 (2)	4,7 (2)	2,3 (1)	2,3 (1)
2018	28	12	10,0 (4)	2,5 (1)	40,0 (16)	12,5 (5)	10,0 (4)	2,5 (1)	2,5 (1)	10,0 (4)	7,5 (3)	2,5 (1)
2019	28	11	12,8 (5)	10,3 (4)	30,8 (12)	12,8 (5)	10,3 (4)	—	—	15,4 (6)	5,2 (2)	2,6 (1)
Всего	313	118	15,5 (67)	6,0 (26)	35,3 (152)	10,2 (44)	7,4 (32)	4,8 (21)	2,3 (10)	8,8 (38)	5,6 (24)	2,3 (10)



За проанализированный период контузии глаза различной степени тяжести имелись у 45,7 % детей, находившихся на стационарном лечении с травмами органа зрения. По данным за 2010–2019 гг. это был лидирующий тип травмы детского возраста.

Распределение детей с травмой глаза по возрасту и полу представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Демографические показатели детского глазного травматизма в отделении детской офтальмологии УЗ «МОДКБ» за период 2010–2019 гг.

Год	Возраст и пол									
	0–3 года		3–7 лет		7–10 лет		10–13 лет		13–17 лет	
	Мал., абс. (%)	Дев., абс. (%)	Мал., абс. (%)	Дев., абс. (%)	Мал., абс. (%)	Дев., абс. (%)	Мал., абс. (%)	Дев., абс. (%)	Мал., абс. (%)	Дев., абс. (%)
2010	1(2,38)	1(2,38)	6(14,28)	4(9,52)	8(19,05)	3(7,14)	4(9,5)	2(4,76)	11(26,19)	2(4,76)
2011	5(11,3)	3(6,8)	5(11,3)	3(6,8)	11(25,0)	4(9,0)	4(9,0)	2(4,5)	5(11,3)	2(4,5)
2012	–	3(6,5)	6(13,0)	4(8,7)	7(15,2)	5(10,9)	9(19,6)	3(6,5)	8(17,4)	1(2,2)
2013	5(11,6)	1(2,3)	8(18,6)	4(9,3)	11(25,6)	2(4,6)	9(20,9)	1(2,3)	2(4,6)	–
2014	3(6,5)	2(4,3)	11(23,9)	2(4,3)	3(6,5)	2(4,3)	12(26,1)	3(6,5)	8(17,4)	–
2015	4(9,3)	2(4,6)	12(27,9)	2(4,6)	5(11,6)	3(6,9)	7(16,3)	1(2,3)	7(16,3)	–
2016	2(4,4)	3(6,7)	5(11,1)	7(15,5)	9(20,0)	3(6,7)	6(13,3)	3(6,7)	6(13,3)	1(2,2)
2017	3(6,9)	3(6,9)	4(9,3)	4(9,3)	14(32,6)	3(6,9)	5(11,6)	2(4,6)	3(6,9)	2(4,6)
2018	2(5,0)	–	4(10,0)	2(5,0)	8(20,0)	4(10,0)	12(30,0)	2(5,0)	5(12,5)	1(2,5)
2019	1(2,6)	4(10,2)	3(7,7)	3(7,7)	9(23,1)	2(5,1)	8(20,5)	3(7,7)	5(12,8)	1(2,6)
Всего	26(6,0)	22(5,1)	64(14,8)	35(8,1)	85(19,7)	31(7,2)	76(17,6)	22(5,1)	60(13,9)	10(2,3)

Как видно из таблицы 3, пик глазного травматизма приходится на возраст 7–13 лет (19,7 % мальчиков и 7,2 % девочек в возрасте 7–10 лет и 17,6 % мальчиков и 5,1 % девочек в возрасте 10–13 лет), травмы чаще получают мальчики. Соотношение мальчики: девочки в среднем составляет 3:1. В возрасте до трех лет гендерных различий в частоте травм практически нет.

В последние годы отмечается незначительное снижение количества травм у детей, приведших к первичному выходу на инвалидность (таблица 4). Связано это как с уменьшением абсолютного количества тяжелых травм, так и с улучшением качества оказания медицинской помощи детскому населению области.

Таблица 4 — Показатели первичного выхода на инвалидность детей до 18 лет по Минской области в исходе травмы глаза за период 2010–2019 гг.

Год	Количество детского населения Минской области до 18 лет	Количество госпитализированных детей с травмой глаза средней и тяжелой степеней	Показатель первичного выхода на инвалидность детей до 18 лет по болезням глаза (H00.0–H59.9)		Показатель первичного выхода на инвалидность детей до 18 лет в исходе травмы глаза	
			в абсолютных числах	на 10 тыс. населения	в абсолютных числах	на 10 тыс. населения
2010	261278	43	12	0,46	7	0,28
2011	261161	44	14	0,52	6	0,22
2012	264773	46	17	0,65	7	0,27
2013	269348	43	6	0,23	4	0,15
2014	276427	46	15	0,57	8	0,31
2015	282776	43	7	0,26	6	0,23
2016	289933	45	12	0,45	6	0,22
2017	296584	43	7	0,25	6	0,22
2018	302401	40	19	0,67	4	0,14
2019	304832	39	26	0,91	3	0,09

Таким образом, первичный выход на инвалидность в исходе травмы, как видно из приведенных данных, в среднем составил 42,2 % от первичного выхода на инвалидность детей до 18 лет по болезням глаза и 13,2 % от общего количества травм глаза у детей средней и тяжелой степени, требующих стационарного лечения в Минской области за последние 10 лет.

Для изученного периода времени колебание количества тяжелых контузионных травм было незначительным с доминированием поражений II и III степеней (таблица 5).

Таблица 5 — Тяжесть контузионных поражений глаз у детей Минской области, находившихся на стационарном лечении в УЗ «МОДКБ» за период 2014–2019 гг.

Год	Степень				Всего
	I	II	III	IV	
	абс. (%)				
2014	—	14(77,8)	4(22,2)	—	18
2015	1(5,56)	15(83,3)	2(11,1)	—	18
2016	1(5,0)	14(70,0)	4(20,0)	1(5,0)	20
2017	—	15(78,9)	4(21,1)	—	19
2018	1(4,76)	17(80,95)	3(14,29)	—	21
2019	—	12(70,59)	3(17,64)	2(11,76)	17
Всего	3(2,65)	87(76,99)	20(17,69)	3(2,65)	113

В процентном соотношении травмы II и III степени тяжести составили 94,7 % от всех зарегистрированных травм глаза, что сопоставимо с данными исследований в других регионах.

После контузии глазного яблока нарушения офтальмотонуса имели непостоянный характер, гипотония в острый период определялась в 18,5 % случаев, она сменялась гипертензией и нормотонусом в отдаленные сроки наблюдения. Первичная гипертензия наблюдалась значительно реже — в 8,8 %. Повышение офтальмотонуса определялось в 8,8 % травмированных глаз; гипотония встречалась в остром периоде чаще и выявлялась в 18,5 % случаев. Дети находились под наблюдением после достижения стабильной гидродинамики без терапии в течение 6 месяцев. В среднем длительность наблюдения за внутриглазным давлением составила 2,5 года.

Отек сетчатки в остром периоде выявлялся в 25,6 % случаев и носил обратимый характер. Геморрагические осложнения, которые включали гифему, гемофтальм, ретинальные кровоизлияния были отмечены в 59,2 % случаев (рисунок 1).

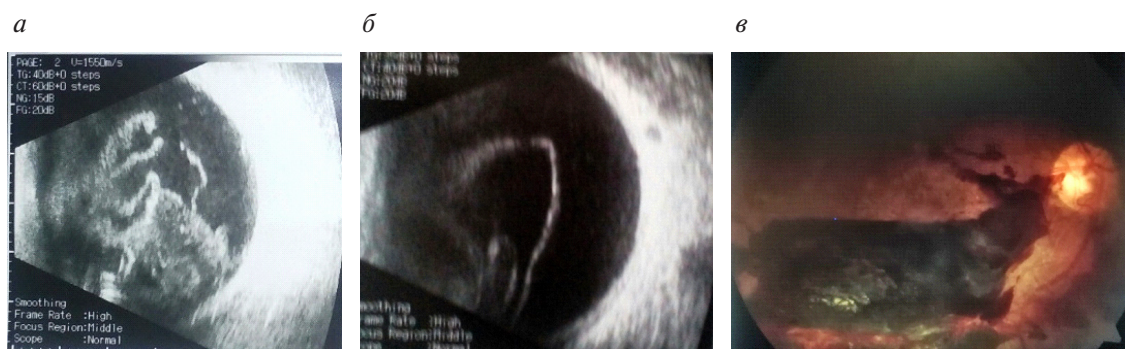


Рисунок 1 — Частичный гемофтальм (а, б) при контузии средней степени тяжести и обширное ретинальное кровоизлияние при контузии тяжелой степени (в):

а, б — данные ультразвукового исследования ребенка М. 14 лет при поступлении и после стационарного лечения (острота зрения на травмированном глазу при поступлении 0,01–0,02; после проведенного лечения — 0,5); в — фотография глазного дна ребенка В. 15 лет (травма при взрыве газового баллона; острота зрения — правильная светопроекция; после проведенного лечения — 0,01)

Воспалительные осложнения со стороны увеального тракта были диагностированы в 17,6 % глаз.

Особое внимание уделяли разрывам хориоидеи и сетчатой оболочки. Они имелись у 24,7 % детей с контузиями, в 5,3 % глаз имелись разрывы хориоидеи, 19,4 % глаз — разрывы сетчатки. При этом отслойка сетчатки в остром и отдаленном периодах травмы развилась в 8,8 % глаз (таблица 6).

Таблица 6 — Осложнения контузионных травм глаза у детей Минской области, находившихся на стационарном лечении в УЗ «МОДКБ» за период 2014–2019 гг.

Год	Количество контузий	Гипотония	Гипертензия	Гифема	Гемофтальм, ретинальные кровоизлияния	Подвывих хрусталика	Катаракта	Увеит	Разрыв сетчатки	Разрыв хориоидеи	Отслойка сетчатки
2014	18	4(22,2)	3(16,7)	7(38,9)	5(27,8)	3(16,7)	2(11,1)	4(22,2)	2(11,1)	—	1(5,5)
2015	18	2(11,1)	2(11,1)	6(33,3)	3(16,7)	2(11,1)	1(5,5)	3(16,7)	3(16,7)	—	2(11,1)
2016	20	4(20,0)	1(5,0)	6(30,0)	4(20,0)	2(10,0)	2(10,0)	3(15,0)	4(20,0)	2(10,0)	2(10,0)
2017	19	3(15,8)	1(5,3)	7(36,8)	6(31,6)	3(15,8)	2(10,5)	4(21,0)	4(21,0)	1(5,3)	1(5,3)
2018	21	4(19,0)	2(9,5)	7(33,3)	5(23,8)	2(9,5)	3(14,3)	4(19,0)	4(19,0)	—	2(9,5)
2019	17	4(23,5)	1(5,9)	5(29,4)	6(28,6)	2(11,8)	2(11,8)	2(11,8)	5(29,4)	3(17,6)	2(11,8)
Всего, абс. (%)	113	21 (18,58)	10 (8,85)	38 (33,63)	29 (25,66)	14 (12,39)	12 (10,62)	20 (17,7)	22 (19,47)	6 (5,31)	10 (8,8)

Тяжелые контузионные поражения глаз у детей с разрывом хориоидеи представлены на рисунках 2–4.

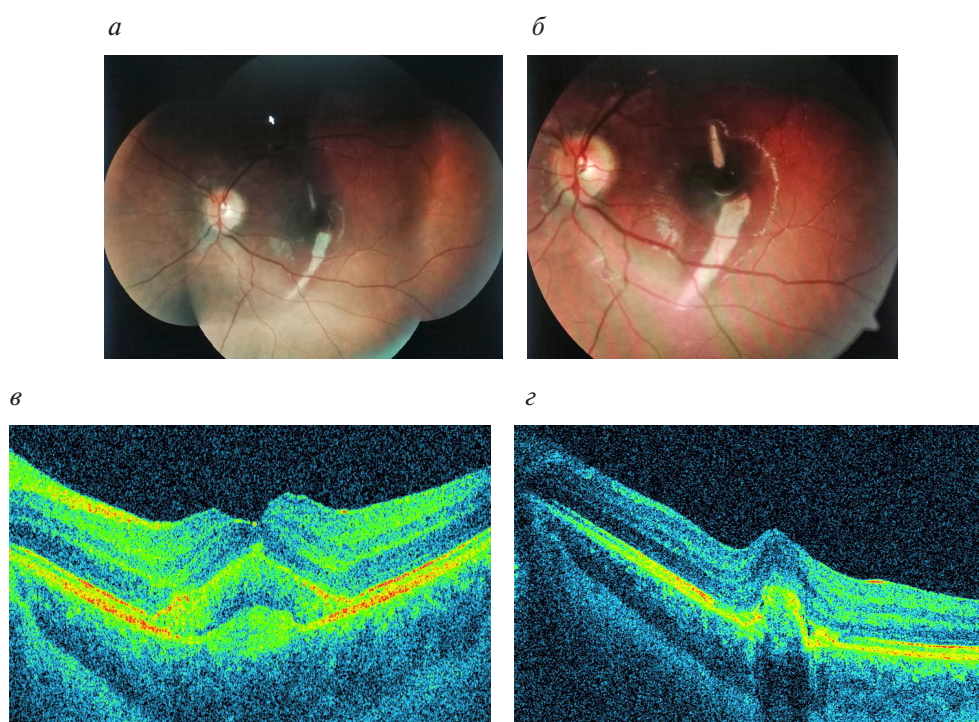


Рисунок 2 — Глазное дно и ОКТ макулы пациента Л. (14 лет, контузия глаза тяжелой степени): а, б — разрыв сосудистой оболочки в области макулы при тяжелой контузии глаза у мальчика 14 лет в результате драки со сверстником, разрыв сосудистой оболочки в области макулы с субретинальным кровоизлиянием, отеком нейроэпителия сетчатки; в — острота зрения при поступлении в стационар травмированного глаза 0,01–0,02 (после проведенного лечения острота зрения до 0,4–0,5); г — ОКТ макулы травмированного глаза через 2 года (фиброзные рубцовые изменения в области макулы; острота зрения 0,09; эксцентрично — до 0,2)



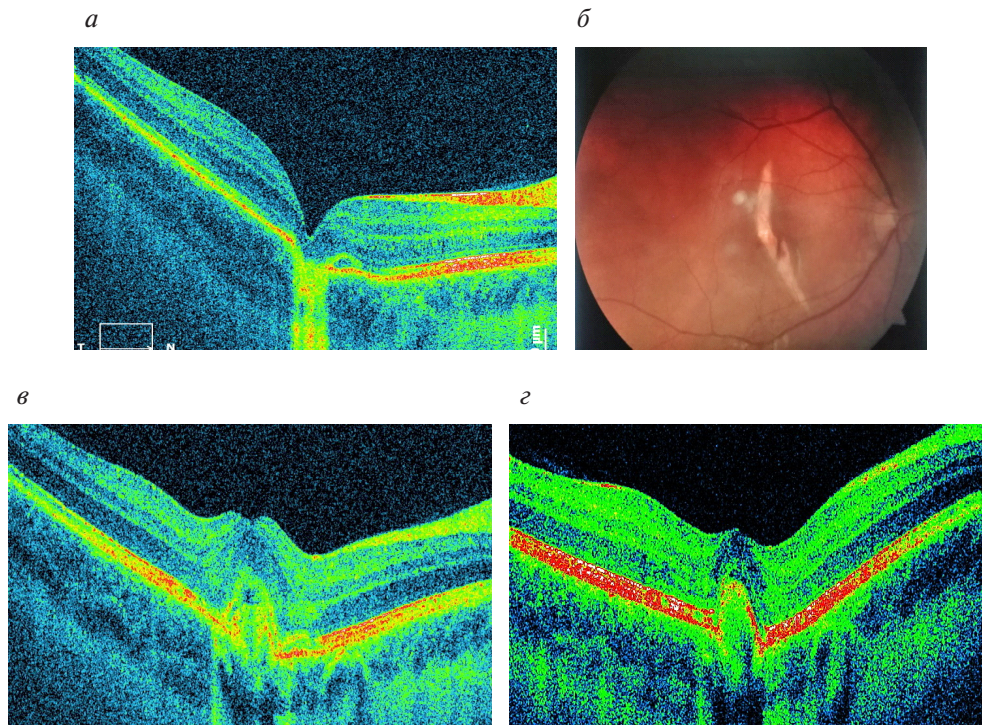


Рисунок 3 — Контузия глаза тяжелой степени. ОКТ и область макулы пациента Д. (мальчик 16 лет, драка с одноклассником):

*a, б* — разрыв хориоидеи в области макулы, субретинальное кровоизлияние (острота зрения при поступлении 0,02–0,03; после стационарного лечения до 0,5–0,6); *в* — состояние глаза через год (ОКТ области макулы, фиброзные изменения; острота зрения 0,05–0,07); *з* — состояние глаза через 2 года после травмы (более выраженный фиброз, рубцовые изменения; острота зрения 0,1 с искажением в центре, эксцентрично до 0,5)

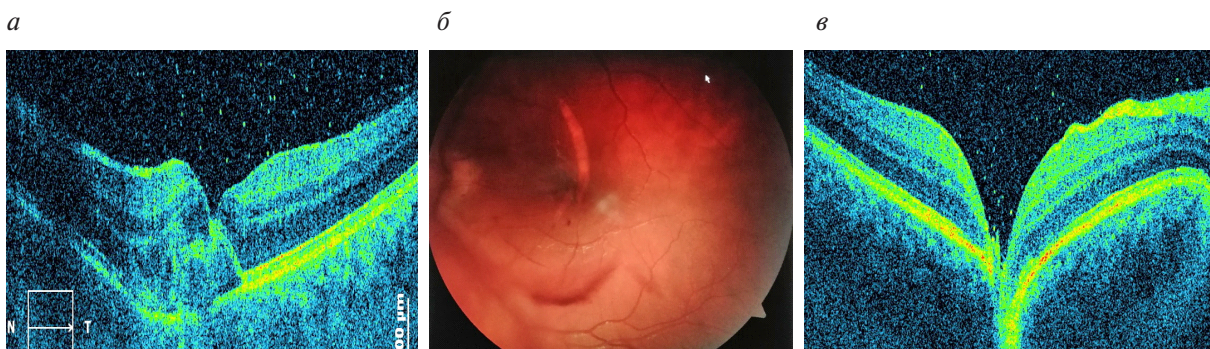


Рисунок 4 — Нарушение целостности сетчатки и хориоидеи при контузии тяжелой степени (ОКТ и область макулы пациента С., контузия тяжелой степени, мальчик 16 лет):

*a, б* — разрыв сетчатки, хориоидеи, частичный гемофтальм (травматический мидриаз, подвывих хрусталика; острота зрения при поступлении 0,02; после стационарного лечения острота зрения — 0,5); *в* — ОКТ области макулы (деформация и рубцовые изменения через 5 лет; острота зрения менее 0,01)

Число периферических разрывов оболочек после контузий сложно количественно оценить, так как не все дети в рекомендованные сроки осматриваются с фундус-линзой. К положительному моменту следует отнести то, что разрывы сетчатки у детей, как центральные, так и периферические, имеют тенденцию к самопроизвольному закрытию и при отсутствии тракционных компонентов и постконтузионного гемофтальма достаточно часто имеют благоприятный исход с сохранением высокой остроты зрения (рисунки 5–6).



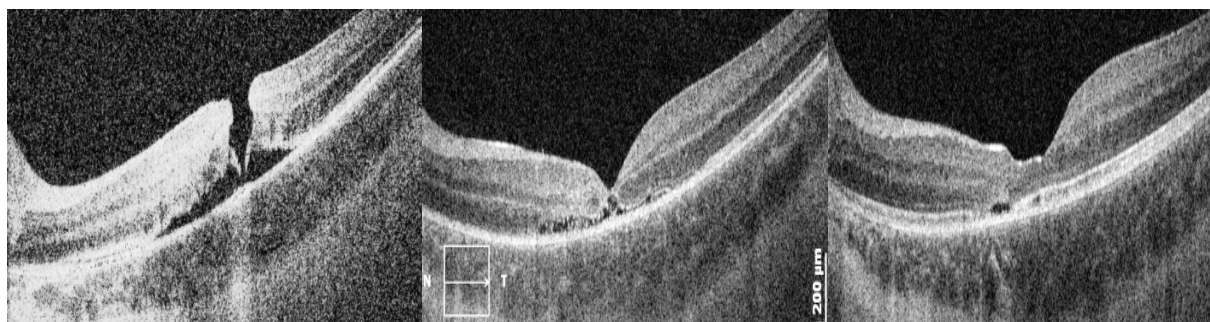


Рисунок 5 — ОКТ макулярного травматического разрыва сетчатки у пациента В. (12 лет, динамика самопроизвольного закрытия в течение года)

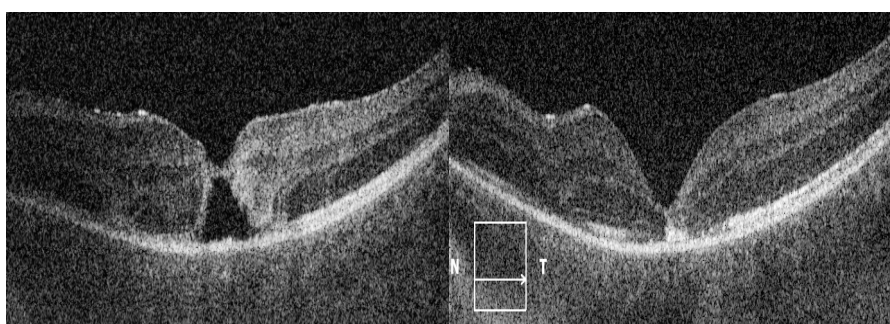


Рисунок 6 — ОКТ-динамика самопроизвольного закрытия неполного макулярного травматического разрыва сетчатки в течение месяца у пациента Т. (11 лет)

Дети с контузией в анамнезе имеют высокий риск реализации как существующих заложенных внутриутробно и генетически болезней, так и непосредственных последствий травмы: офтальмогипертензии и глаукомы, рецидивирующего гемофтальма, центральных и периферических разрывов сетчатки и хориоидеи, отслойки сетчатки, дистрофии и воспаления оболочек глаза и зрительного нерва. Периферические и центральные разрывы сетчатки с длительным персистированием имеют высокий процент развития отслойки сетчатки либо увеита. Из-за особенностей строения и консистенции стекловидного тела развитие отслойки происходит медленно. В нашем исследовании наибольший период составил 1,6 года (рисунок 7).

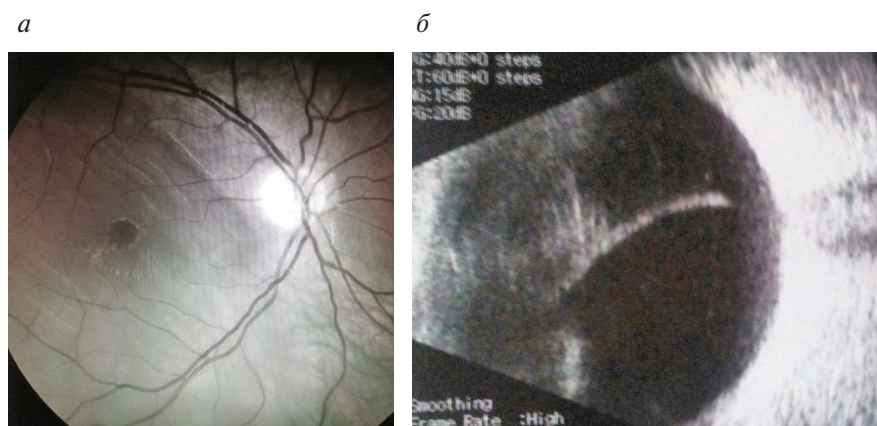


Рисунок 7 — Развитие отслойки сетчатки и увеита:  
*a* — отслойка сетчатки с макулярным разрывом после тупой травмы глаза у пациентки Д. (11 лет) с фенотипом синдрома Стиклера; *б* — увеит с фиброзными изменениями стекловидного тела после травматического гемофтальма с отслойкой сетчатки у пациента Б. 12 лет с подтвержденным токсакаррозом



Контроль остроты зрения проводился при обращении, затем после стационарного лечения и в отдаленном периоде (1–5 лет) при последнем обращении пациента (таблица 7).

Таблица 7 — Динамика остроты зрения при контузии глаза в зависимости от тяжести у детей Минской области, находившихся на стационарном лечении в УЗ «МОДКБ» за период 2014–2019 гг.

Степень травмы	Острота зрения														
	При поступлении					После стационарного лечения					В отдаленный период				
	0 (ноль)	Светопроекция	0,01–0,09	0,1–0,3	0,4–1,0	0 (ноль)	Светопроекция	0,01–0,09	0,1–0,3	0,4–1,0	0 (ноль)	Светопроекция	0,01–0,09	0,1–0,3	0,4–1,0
I–II	–	–	47	31	12	–	–	3	8	79	–	–	5	7	78
III	–	2	18	–	–	–	–	8	7	5	–	–	12	6	2
IV	–	3	–	–	–	–	2	1 (экс.)	–	–	1	1	1 (экс.)	–	–

Из таблицы 7 следует, что повышение либо восстановление остроты зрения наблюдалось при легкой и средней степени тяжести контузии глаза, в то же время при тяжелых степенях травмы отмечалось значительное ухудшение остроты зрения в отдаленные периоды наблюдения.

При работе с детьми следует иметь в виду, что они часто утаивают или сильно искажают обстоятельства, при которых была получена травма и нередко какое-то время скрывают ее от родителей. Отсюда утрата необходимой для диагностической работы информации и запоздалые обращения к врачу.

Выявленные в 19,4 % глаз периферические разрывы сетчатки, в том числе отрывы от зубчатой линии и гигантские разрывы были пролечены экстрасклеральными операциями либо проводились профилактическая отграничительная лазерная коагуляция, субпороговое лазерное вмешательство при наличии значимого отека и множественных кровоизлияниях в перифокальной разрыву области.

Представляют интерес вновь полученные данные клинического наблюдения за контузионными поражениями детей Минской области в 2020 г. Среди 30 детей, обратившихся за медицинской помощью в УЗ МОДКБ с контузией глаза 2–3 степени в течение 9 месяцев 2020 г., у 9 пациентов в острый период были выявлены ретинальные разрывы, у двух — локальная отслойка сетчатки. Из них пяти пациентам потребовалась отграничительная профилактическая лазерная коагуляция, одному — экстрасклеральное пломбирование. За этот же период у трех детей из восьми с верифицированной отслойкой сетчатки была травма в анамнезе. Срок постконтузионного периода варьировал от 4 месяцев до года. У двух детей, у которых после травмы прошло более 6 месяцев, отмечено прогрессирующее ухудшение зрения с 3–4-го месяца после контузии. У обоих детей на момент обращения диагностирована тотальная и субтотальная ОС. Им потребовалось проведение нескольких поэтапных операций и конечная острота зрения не превысила 0,1.

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В структуре детской офтальмологической травмы в Минской области контузия глаза занимает лидирующее место среди механических повреждений глазного яблока и составляет 45,7 %. Непроницающая травма в детском возрасте по характеру повреждения, степени тяжести и структуре мало отличается от таковых повреждений у взрослых, имеет свои особенности на стадии диагностики, лечения и реабилитации.

2. Контузионная травма глаза у детей осложнялась нарушением офтальмотонуса в 27,4 % случаев, посттравматическим увеитом передней и задней локализации — у 17,6 % детей. Отслойка сетчатки в остром и отдаленном периодах развилась в 8,8 % случаев.

3. Особенностью травм глаза у детей является возникновение кровоизлияний в различные оболочки и полости глаза, в том числе рецидивирующих гемофтальмов и гифем. По данным проведенного исследования, до 59,2 % травм сопровождается геморрагическими осложнениями.

4. Процент выхода на первичную инвалидность по заболеваниям органа зрения за последние 10 лет по Минской области детей до 18 лет в исходе травмы глаза составил 0,1–0,2 на 10 тыс. населения,

что указывает на стабильное количество тяжелых травм по области. Отмечается ежегодное снижение показателей выхода на первичную инвалидность в последние годы по Минской области, так в 2019 г. показатель составил 0,03 на 10 тыс. населения.

**Заключение.** В развитии отслойки сетчатки после контузии глаза в детском возрасте характерен длительный «светлый промежуток», связанный с особенностями стекловидного тела. Для полноценного обследования необходимо тщательный сбор анамнеза: анализ механизма травмы, визуальный осмотр, визометрия, офтальмотонометрия, эхоскопия, осмотр с фундус-линзой, ОКТ. Такое обследование позволяет в ранние сроки диагностировать постконтузионные осложнения у детей, обосновать адекватное хирургическое и консервативное лечение. Ранняя диагностика и профилактическая лазерная коагуляция периферических разрывов сетчатки позволяет избежать развития ОС, а при наличии локальных отслоек до одного сегмента успешно их отграничивать.

### Литература

1. Боброва, Н. Ф. Травмы глаза у детей / Н. Ф. Боброва. — М.: Медицина, 2003. — 192 с.
2. Карим-заде, Х. Д. Особенности травм органа зрения у детей / Х. Д. Карим-заде // Вестник оренбургского государственного университета. — 2011. — С. 174–178.
3. Сулайманова, Г. М. Региональные особенности эпидемиологии травмы глаза у детей в СНГ / Г. М. Сулейманова // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам ЛП–ЛПМ Междунар. науч.-практ. конф. — Новосибирск: СибАК, 2016. — № 2–3(47). — С. 24–31.
4. Двусторонние травматические отслойки сетчатки у пациентов с синдромом Туретта / В. Ю. Маркевич [и др.] // Российская детская офтальмология. — 2017. — № 2 — С. 50–55.
5. Soliman, M. M. Pediatric rhegmatogenous retinal detachment / M. M. Soliman, T. A. Macky // Int. Ophthalmol. Clin. — 2011. — № 51(1). — P. 147–171.
6. Lee, R. W. Etiology of pediatric rhegmatogenous retinal detachment: 15 years of experience / R. W. Lee, E. J. Mayer, R. H. Markham // Eye (Lond). — 2008. — № 22. — P. 636–640.
7. Meyer, P. Surgery for Pediatric Vitreoretinal Disorders. Injuries. Indirect injuries. Part 1. Surgical retina, complicated forms of retinal detachment (5th ed) / P. Meyer, P. Wiedemann, S. J. Ryan. — 2012. — № 3(ch. 3. ch. 115). — P. 41–42.

## Contusions injury fundus in children

*Suschtschenia H.<sup>1</sup>, Marchanka L.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Health Care Institution «Minsk regional children's clinical hospital»,  
Minsk, district, village. Forest, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Contusion injury to the eye is accompanied by damage to the choroid and retina in the form of ruptures and hemorrhagic complications. These manifestations can lead to a significant loss of visual functions, including due to retinal detachment in children. Until now, changes in the fundus, leading to retinal detachment, and their delayed diagnosis and treatment require clarification.

**Keywords:** eye contusion in children, complications, retinal detachment, laser coagulation.

*Поступила 18.11.2020*

УДК 616-073.96-092-08:681.3

## Метод автоматического выделения многоочагового МРТ-паттерна у пациентов с рассеянным склерозом, основанный на применении искусственных нейронных сетей

*Косик И. И., Андреева М. А., Федулов А. С., Карапетян Г. М.,  
Ермаков В. В., Цвирко В. Н.*

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

**Реферат.** Диссеминация очагов демиелинизации в центральной нервной системе, так называемая диссеминация в пространстве является обязательным критерием для постановки диагноза клинически подтвержденного рассеянного склероза. Для определения количества очагов, их размеров, стадии эволюции (активное воспаление, глиоз) и локализации необходимо по возможности точно выделять на МРТ-изображении границы участков разрушения нервной ткани. При многоочаговом поражении этот процесс является чрезвычайно трудоемким и времязатратным, поскольку контуры выделяемых участков, как правило, слабоконтрастны, а само выделение в медицинской практике осуществляется вручную и требует серьезного напряжения внимания врача-специалиста. В статье описан основанный на применении сверточной нейронной сети метод полной автоматизации процедуры сегментации очагов демиелинизации на МРТ-сканах головного мозга.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, нейронные сети, автоматическая сегментация очагов демиелинизации.

**Введение.** Рассеянный склероз — тяжелое заболевание центральной нервной системы, ведущее к инвалидности, в том числе лиц молодого, трудоспособного возраста. Активизация исследований данной патологии во всем мире связана с недостаточной изученностью патогенеза и ростом частоты ее встречаемости. Характерным проявлением рассеянного склероза является очаговое поражение центральной нервной системы, обусловленное ауторегрессией против белка миелина в головном и спинном мозге [1]. Возникающие при этом склеротические бляшки (очаги демиелинизации), рассредоточенные вдоль мелких вен головного мозга, в мозжечке, в спинном мозге, а также в зрительных и других черепно-мозговых нервах, становятся важным диагностическим признаком рассеянного склероза. Роль наиболее эффективного на сегодняшний день инструмента визуализации участков демиелинизации играет магнитно-резонансная томография [2]. Однако для оценки состояния патологического процесса одной визуализации очагов на МРТ-срезах недостаточно. Она должна быть дополнена данными о размерах очагов, их интенсивности и локализации. Для получения этой информации очаги прежде всего необходимо выделить. В подавляющем большинстве случаев их границы размыты и обладают слабой контрастностью на фоне вещества мозга. Поэтому выделение на МРТ-изображении патологических участков становится максимально трудоемким, затратным по времени и в то же время наиболее ответственным этапом, от точности результатов которого в значительной степени зависит точность диагностического заключения. Между тем в медицинской практике сегментация очагов осуществляется интерактивно либо ручными методами (окопириванием), либо полуавтоматическими. В обоих случаях врач-специалист сначала должен визуально, по уровню яркости и расположению, определить, является ли тот или иной участок МРТ-среза информативным и лишь после этого провести процедуру выделения. Учитывая, что при этом приходится анализировать по меньшей мере 120 срезов (50+40+30 в трех ортогональных проекциях), несложно понять, насколько утомительна такая работа. Это не может не сказаться на точности результатов. Особенно при исследовании многоочаговых паттернов. Повышению производительности и точности диагностического исследования за счет полной автоматизации процедуры сегментации может способствовать внедрение прогрессивных методов анализа МРТ-изображения, опирающихся на возможности искусственного интеллекта.

**Цель работы** — представление альтернативного традиционному способу автоматической сегментации информативных объектов на МРТ-срезах с помощью компьютерной нейронной сети, реализованного в Белорусском государственном медицинском университете специалистами кафедры нервных и нейрохирургических болезней совместно с лабораторией информационно-компьютерных технологий НИЧ при проведении научных исследований в рамках Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи».

**Материалы и методы.** Объектом исследования являются представленные в формате Dicom МРТ-серии пациентов с рассеянным склерозом и другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. Для получения исходных данных использовались магнитно-резонансные томографы с индукцией магнитного поля не менее 1,5Тл. Из представленного начального набора данных были сформированы в разных режимах (T1, T2, Flair) МРТ-серии 80 пациентов. Непосредственно в сравнительное исследование включены 30 пациентов, имевших не менее двух МРТ-исследований в динамике.

**Выбор архитектуры нейронной сети.** При выборе варианта максимально полной автоматизации процедуры сегментации патологических участков на МРТ-сканах, был сделан упор на подборе архитектуры сверточной нейронной сети (СНС) и стратегии ее обучения, которые бы позволили получать высокую отдачу при ограниченной по объему начальной выборке. Архитектура сети (рисунок 1) состоит из сужающегося участка для захвата контекста, и практически симметричного ему расширяющегося участка, позволяющего получить более точную локализацию и контуры объектов. Подобная организация сети имеет название U-Net [3, 5].

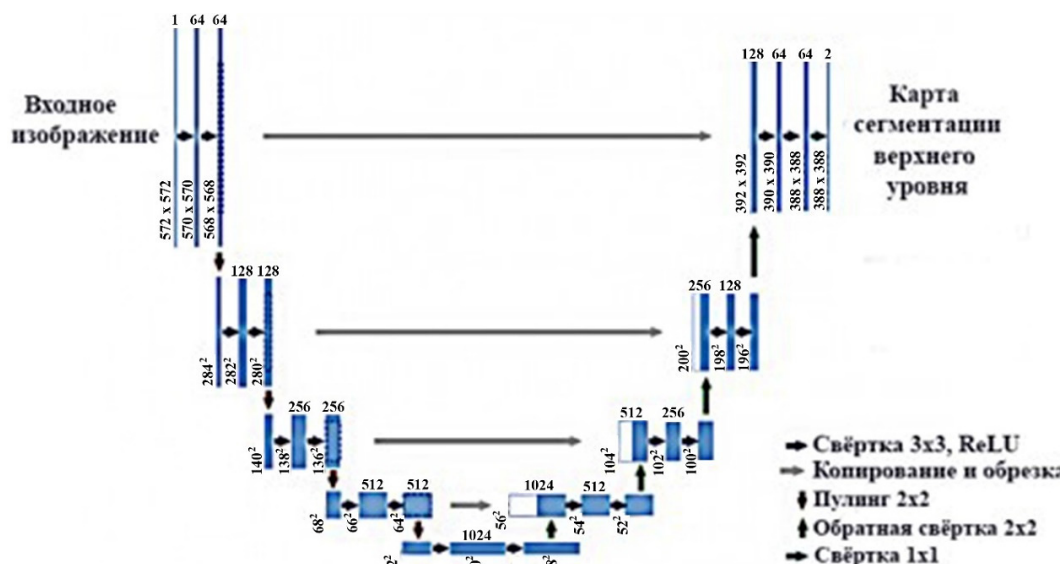


Рисунок 1 – U-Net архитектура СНС

Сужающаяся часть состоит из нескольких слоев, которые в полном соответствии с логикой работы сверточных нейронных сетей кодируют исходное изображение (в нашем случае МРТ-сканы головного мозга) в форме карт, содержащих так называемые нейроны. Каждый нейрон соответствует тому или иному уникальному признаку информативных объектов (в нашем случае очагам демиелинизации). Кодировка производится последовательным применением двух сверток размером 3×3 (без отступа), за каждой из которых следуют функция активации ReLU (RectifiedLinearUnit) и операция субдискретизации (или пулинг), при которой набор рядом расположенных нейронов заменяется на один максимальный. Пулинг использует матрицу 2×2 с шагом 2 для понижения размерности. После каждого понижения размерности число признаков удваивается. Расширяющаяся часть сети производит раскодировку для формирования на верхнем уровне отсегментированного изображения очаговых образований. Каждый слой расширяющейся ветви аналогичен слоям левой ветви, но функционирует в обратном направлении: вместо субдискретизации производится обратная свертка 2×2, увеличивающая размер изображения. При этом за счет обобщения количество признаков уменьшается и они конкатенацией (сшивкой) объединяются с соответствующим набором признаков из сужающейся части. Далее следуют две свертки 3×3, за каждой из которых обрабатывает функция активации ReLU.

Для решения задачи сегментации очаговых образований предложена модернизация классической архитектуры U-Net, в соответствии с которой в ветвь, осуществляющую преобразование изображения в набор признаков, была интегрирована в виде подсети (так называемый backbone) модель DenseNet (рисунок 2).

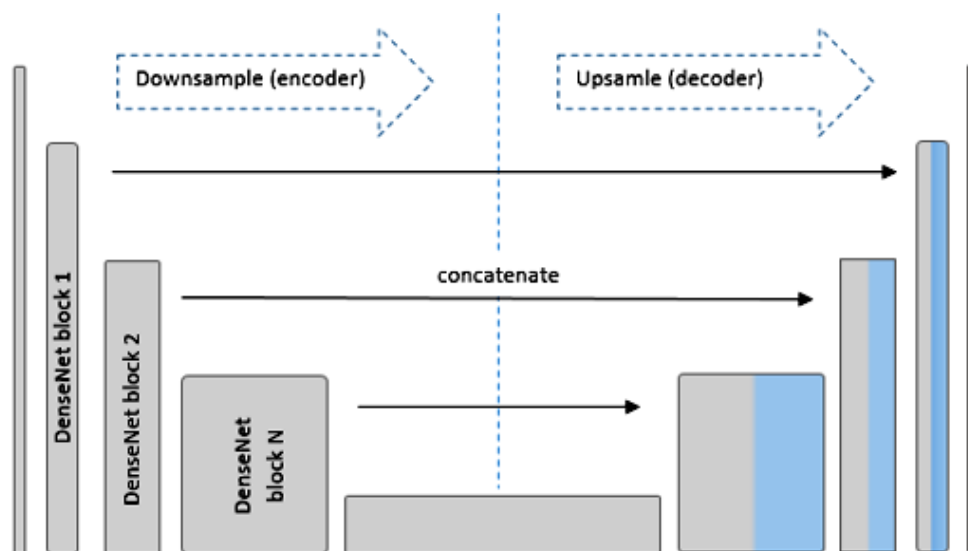


Рисунок 2 — Графическое представление архитектуры U-Net с бэкбоном DenseNet

Сеть DenseNet является развитием модели ResNet, которая отличается высокой эффективностью в сегментации биомедицинских изображений. По возможности распознавания образов она не уступает человеку, обладающему среднестатистическими способностями. Backbones использовались с предобученными на ImageNet весами. Кроме того, в процессе обучения применялась «заморозка» весов, т. е. они принудительно оставались неизменными.

В качестве инструментов реализации программного приложения выбран язык программирования Python в связке с отдельными модулями популярной библиотеки Keras, ориентированной на работу с нейронными сетями.

*Подготовка обучающих изображений.* При обучении нейронной сети использовались полученные в разных режимах (T1, T2, Flair и т. д.) МРТ-серии 50 пациентов. Кроме этого, применялась аугментация данных (dataaugmentation) — методика генерирования дополнительных обучающих данных из первоначально имеющегося исходного набора изображений [4]. В нашем случае исходный обучающий набор составил 455 МРТ-серий, полученных из двух и более МРТ-исследований в разных режимах (T1, T2, Flair и т. д.) по каждому из 50 наблюдаемых в течение двух лет пациентов. Для проведения аугментации использовалась библиотека Albumentations, а в качестве параметров аугментации нами были выбраны следующие:

- 1) повороты до 20 градусов;
- 2) сдвиг;
- 3) масштабирование;
- 4) горизонтальное отражение;
- 5) вертикальное отражение;
- 6) изменение резкости;
- 7) изменение гаммы;
- 8) оптическое искажение.

Следует отметить, что для наращивания объема исходных данных применялись методы, учитывающие как геометрическую, так и яркостную вариабельность информативных объектов на исходных изображениях. Методы первого типа позволяли дополнять данные путем переориентаций и масштабирования доступных входных изображений. Это позволяло сети обучиться инвариантности к подобного рода искажениям, даже если они отсутствовали в оригинальных изображениях.

*Обучение нейронной сети.* Серии разбивались на тренировочные и валидационные в пропорции 75 на 25 % соответственно. Формирование наборов тренировочных и валидационных изображений



именно по сериям продиктовано необходимостью включить МРТ-срезы конкретной серии только в одну выборку (тренировочную либо валидационную). Такой подход позволяет избежать проблемы переобучения, которая могла возникнуть в случае попадания соседних срезов, содержащих похожие очаги, в разные выборки.

В процедуру обучения включались только информативные МРТ-срезы, т. е. те, на которых были обнаружены участки демиелинизации. Срезы, оказавшиеся свободными от патологических участков, в обучении не использовались, так как предварительные испытания показали, что обучение сети на всех срезах приводит к худшим результатам. Примеры формирования обучающих наборов приведены ниже. Понятно, что количество серий, отобранных для одного и того же режима МРТ-сканирования, превышает количество уникальных пациентов, поскольку несколько серий (с разными датами создания) могут относиться к одному пациенту.

Было обучено 2 нейронные сети: одна — на МРТ-сериях, полученных в режиме сканирования T2 TSE; вторая — на всех отобранных изображениях (т. е. использовались все МРТ-режимы). Количество обучающих данных приведено в таблице 1.

Таблица 1 — Количество обучающих данных для каждой модели

МРТ-режимы	Количество 3D-серий		Количество срезов	
	Тренировочные	Валидационные	Тренировочные	Валидационные
T2 TSE	119	40	1500	506
Всережимы	341	114	4789	1452

*Оценка качества нейронной сети.* Для оценки качества использовалась метрика Intersection OverUnion [5] (или иначе Jaccardindex — мера Жаккара), задаваемая формулой

$$IoU = \frac{TP}{TP + FP + FN} = \frac{Im_1 \cap Im_2}{Im_1 \cup Im_2} = \frac{Im_1 \cap Im_2}{Im_1 + Im_2 - Im_1 \cup Im_2}, \quad (1)$$

где TP (true positive) — выбор пикселя, реально принадлежащего очагу демиелинизации; FP (False positive) — ошибочный выбор пикселя, не принадлежащего очагу; FN (False negative) — пиксель, ошибочно воспринятый в качестве не принадлежащего очагу;  $Im_1$  — область, выделенная экспертом в качестве очага демиелинизации;  $Im_2$  — область, выделенная нейронной сетью в качестве очага демиелинизации.

Метрика может принимать значения, лежащие в диапазоне от 0 до 1. По сути, она оценивает, насколько точно совпадает область реального очага (реальной будем считать область, выделенную интерактивно экспертом) с областью, отсегментированной автоматически нейронной сетью. Чем выше значение метрики, тем больше совпадение, а, следовательно, тем надежнее работает модель нейронной сети. Однако следует иметь в виду, что данная метрика, согласно формуле (1) не должна восприниматься, как процентное отношение. Сказанное поясняет рисунок 3, на котором один и тот же очаг выделен экспертом и нейронной сетью.

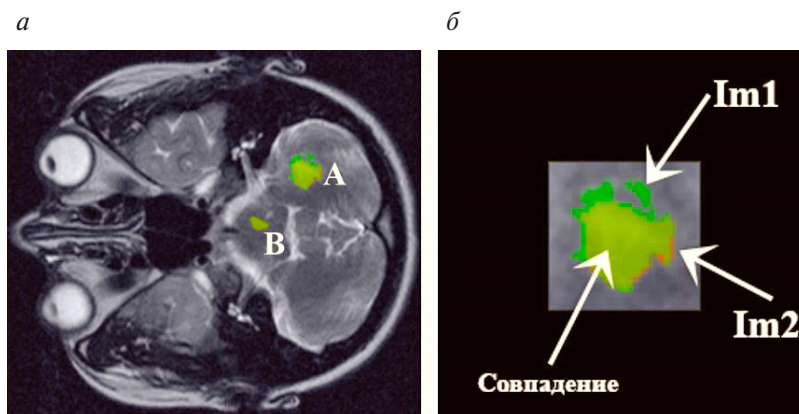
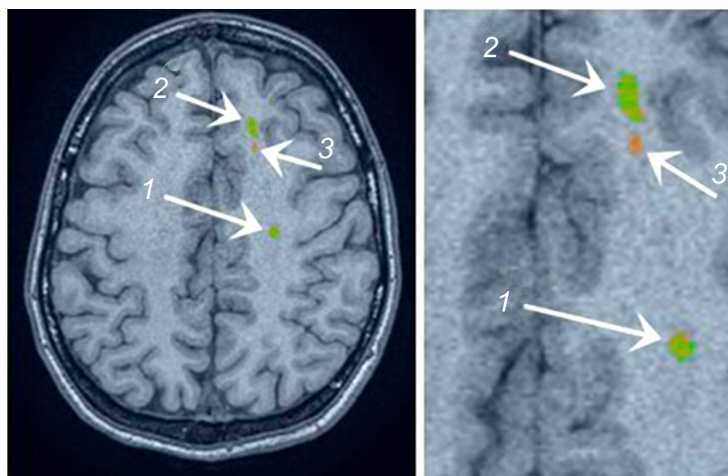


Рисунок 3 — Демонстрация метрики  $J_{ind}$ :  
 а — полное изображение МРТ-среза, с выделенными очагами А и В;  
 б — фрагмент изображения МРТ-среза с очагом А

На рисунке 3, б область совпадения имеет болотный цвет. Участки несовпадения имеют каждый свой цвет. Участок ярко-зеленого цвета (Im1) принадлежит области очага, отмеченной экспертом, но не выделенной нейронной сетью. Коричневым цветом обозначен участок (Im2) области, идентифицированной нейронной сетью в качестве очага демиелинизации, но не отмеченной экспертом. Понятно, что в идеальном случае вся фигура должна была бы иметь болотный цвет.

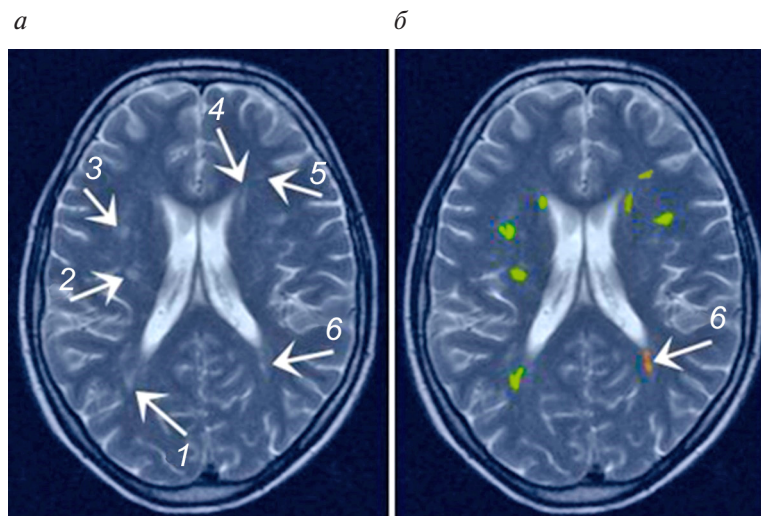
**Результаты и их обсуждение.** Наилучшая точность была получена у обученной модели с размером входных изображений 352×352, размером блока (batch-size) 9 и составила 0.81 (IoU, индекс Жаккара). Использовался оптимизатор Adam, функция потерь: комбинация бинарной кросс-энтропии и функции потерь Серенсена (DiceLoss). Данную модель обучали 100 эпох, используя видеокарту GeForce GTX 1080 Ti. Обучение длилось 4 ч.

Примеры результатов сегментации участков разрушения миелиновой оболочки демонстрируются на рисунках 4–6. Расцветка отдельных участков соответствует пояснениям, дополняющим рисунок 3: зеленый — цвет выделения очага только экспертом, коричневый — цвет выделения очага только нейронной сетью, болотный — цвет совпавших при этом областей очага.



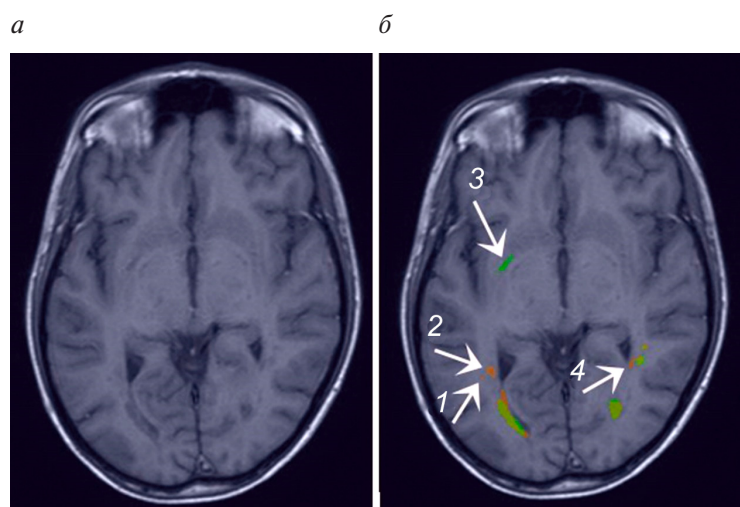
**Рисунок 4** — МРТ-срез с результатом сопоставления очагов, выделенных экспертом и нейронной сетью. Справа — в увеличенном виде часть того же изображения

Как видно на рисунке 4, сеть обнаружила все проблемные участки. Два из них (1 и 2) совпали с мнением эксперта, один (3) выделен сетью вопреки мнению невролога. Требуется дополнительная валидация.



**Рисунок 5** — Участки демиелинизации: а — отмеченные на исходном T2W изображении; б — сопоставление результатов выделения экспертом и нейронной сетью (стрелкой обозначена область б, идентифицированная как очаг только сетью)

На рисунке 5 сеть также не пропустила ни одного очага, но дополнительно выделила проблемный участок *б*, который эксперт не обозначил в качестве очага демиелинизации. Требуется дополнительная валидация результатов.

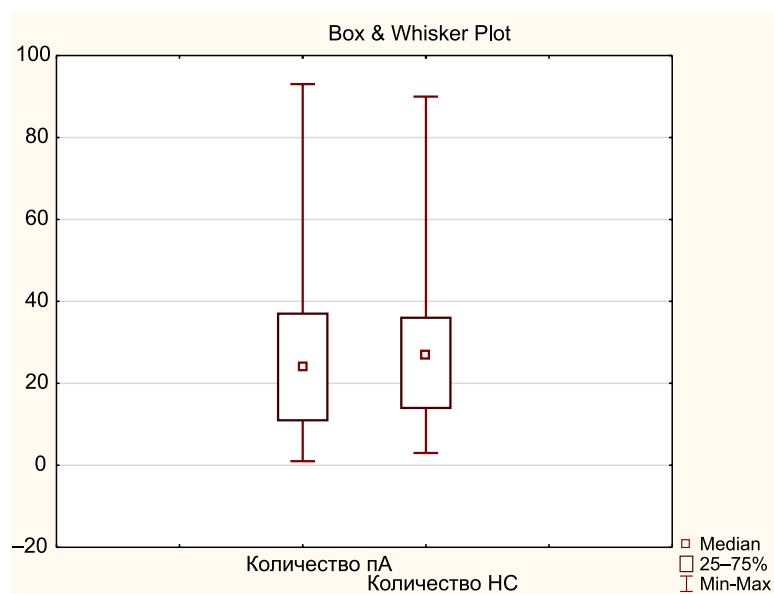


**Рисунок 6 — Сегментация очагов демиелинизации:**  
*а* — исходное T1W изображения; *б* — сопоставление результатов эксперта и нейронной сети (стрелкой обозначены области несовпадения)

На рисунке 6 нейронная сеть не идентифицировала в качестве очага демиелинизации участок *3*, но при этом обнаружила участки *1*, *2*, *4*, по каким-то причинам не отмеченные экспертом. Требуется дополнительный анализ результатов, но прогноз в пользу нейронной сети.

Среднее время сегментации сопоставимого качества составило при ручном оконтуривании 40 мин, при полуавтоматическом выделении (с применением инструмента «умная кисть») в шесть раз меньше — около 7 мин, а полностью автоматический метод оказался на порядок быстрее полуавтоматического, потребовав меньше минуты.

Сравнительная характеристика результатов, полученных экспертом и нейронной сетью по количеству очагов, выделенным на идентичных срезах МРТ-исследования произвольно выбранного одного и того же пациента представлена на рисунке 7 и в таблице 1.



**Рисунок 7 — Графическое представление данных по количеству выделенных очагов экспертом полуавтоматическим методом (количество пА) и с использованием нейронной сети (количество НС)**

Таблица 1 — Описательная статистика по результатам сегментации

Метод	Mean	Med	Min	Max	Q <sub>min</sub>	Q <sub>max</sub>	σ
Автоматический	27	27	3	90	14	36	17
Эксперт (п/а)	26	24	1	93	11	37	18

*Примечание.* Mean — среднее количество очагов, выделенных на всех анализируемых срезах МРТ-серии; Med — значение медианы по тем же данным; Min и Max — минимальное и максимальное количество очагов, выделенных на одном МРТ-срезах; Q<sub>min</sub> и Q<sub>max</sub> — значения нижней и верхней квартилей, σ — среднее квадратическое отклонение.

Оценка распределения полученных данных осуществлялась с использованием критерия Шапиро — Уилка и показала, что распределение отличается от нормального ( $W < 0,05$ ), поэтому проверка на достоверность выявленных различий проводилась непараметрическим тестом Манна — Уитни для двух независимых, сопряженных выборок.

U-критерий оказался равным 3250,5;  $Z = -0,63$ . С вероятностью ошибки  $p = 0,53$  (при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ ) можно утверждать, что обнаруженные различия носят случайный характер. Таким образом результаты в определении количества очаговых образований автоматическим методом достоверно соответствуют результатам эксперта.

В целом сеть успешно обнаруживала проблемные участки на МРТ-срезах, полученных в разных режимах. Наиболее точные результаты со специфичностью 88 % получаются на изображениях T2 TSE. Обращает внимание, что размеры выделенных сетью участков не всегда совпадают в точности с размерами этих же участков, выделенных экспертом. Это связано с неоднозначностью границ очагового образования и далеко не всегда результат автоматической сегментации сети оказывался менее точным, особенно, когда очагов много на разных срезах. В процессе сегментации для получения правдоподобной общей картины очагового поражения специалист должен был убедиться в наличии или отсутствии участков демиелинизации на срезах всех трех проекций — аксиальной, коронарной и сагиттальной. Попытки сократить число анализируемых проекций приводили к завышению истинного количества очагов, так как без контроля в трех проекциях сильно смещенные относительно друг друга отдельные части одного и того же очага, обнаруженные, например, на соседних аксиальных срезах, воспринимались как обособленные, несвязные объекты. Работая в условиях серьезного напряжения, невролог устает и со временем его внимание ослабевает. В результате по совокупности двух основных параметров — точности выделения и затрачиваемому на это времени — автоматический метод имеет преимущество.

**Заключение.** Предлагаемое решение по автоматическому выделению патологических участков с помощью искусственных нейронных сетей позволило на порядок повысить скорость анализа состояния многоочаговых патологических паттернов сложной формы (с традиционного ручного, требующего не менее 40 мин на пациента, и полуавтоматического, занимающего около 7 мин, до 52 с с использованием автоматического метода), получить стопроцентную повторяемость результатов анализа и при этом резко снизить нагрузку на специалистов по лучевой диагностике, неврологов и рентгенологов.

## Литература

1. Тринберг, Д. А. Клиническая неврология / Д. А. Тринберг, М. Дж. Аминоф, Р. П. Саймон; пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 520 с.
2. Рожкова, З. З. Современные методы магнитно-резонансной томографии для диагностики рассеянного склероза / З. З. Рожкова // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 2(18). — С. 15–17.
3. Ronneberger, O. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation / O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox. — Mode of access: <https://arxiv.org/pdf/1505.04597.pdf>. — Data of access: 24.10.2020.
4. Adaptive data augmentation for image classification / A. Fawzi [et al.] // Image Processing (ICIP), IEEE International Conference on. — 2016. — P. 3688–3692.
5. Соловьев, Р. А. Автоматическая сегментация спутниковых снимков на базе модифицированной сверточной нейронной сети UNET / Р. А. Соловьев, Д. В. Тельпухов, А. Г. Кустов // Инженерный вестник Дона. — 2017. — № 4. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/avtomaticheskaya-segmentatsiya-sputnikovyh-snimkov-na-baze-modifitsirovannoy-svyortochnoy-neyronnoy-seti-unet>. — Дата доступа: 24.10.2020.



## A method based on the use of artificial neural networks for the automatic identification of a multifocal pattern in MR images of patients with multiple sclerosis

*Kosik I., Andreeva M., Fedulov A., Karapetsian R., Tsvirko U., Ermakov V.*

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

**Abstract.** Demyelination foci are an important symptom of multiple sclerosis, a serious disease of the central nervous system. Segmentation of foci on MRI scans is a necessary procedure to obtain information about their number, size, localization and intensity. However, with a multifocal lesion, segmentation of the foci becomes an extremely tedious and time-consuming task for the expert. Because the contours of the lesions are often low-contrast. In addition, manual segmentation is subjective and prone to human error. The article describes a method based on the use of a convolutional neural network to fully automate the segmentation of demyelination foci on MRI scans.

**Keywords:** multiple sclerosis, neural networks, automatic segmentation of demyelination foci.

*Поступила 26.10.2020*

УДК 616.15-053.2:311(476.6)

## Многолетняя динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения детей Гродненской области

*Лукша А. В.<sup>1</sup>, Максимович Н. А.<sup>1</sup>, Кизелевич А. И.<sup>2</sup>, Миклаш Н. В.<sup>2</sup>, Яхимчик А. И.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», г. Гродно, Республика Беларусь*

**Реферат.** Статья посвящена анализу показателей общей и первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) среди детского населения Гродненской области. Основой для проведения исследования явились данные статистической отчетности Национального статистического комитета Республики Беларусь за период с 2010 по 2019 г., включающие общую и впервые зарегистрированную заболеваемость болезнями системы кровообращения у детей в возрасте от 0 до 17 лет. За анализируемый период с 2010 по 2019 г. в Гродненской области наблюдается прирост общей заболеваемости болезнями системы кровообращения у детей с 1050,4 до 1132,7 случаев в 2019 г. на 100 тыс. детского населения, однако, с 2015 г. данный показатель находится на постоянном уровне, в то время, как первичная заболеваемость — имеет тенденцию к снижению (с 335,4 случаев в 2010 г. до 263,1 случаев в настоящее время). Помимо этого, установлено, что показатели общей и первичной заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы среди детей Гродненской области в два раза ниже среднестатистического республиканского показателя.

**Ключевые слова:** дети, сердечно-сосудистые заболевания, заболеваемость.

**Введение.** Болезни системы кровообращения являются одной из актуальных проблем современного здравоохранения, занимая лидирующее место в структуре общей смертности среди взрослого населения [1, 2, 3].



В Гродненской области, как и в Республике Беларусь в целом, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости, инвалидности и преждевременной смертности среди трудоспособного населения, летальность от которых в Республике Беларусь составляет от 51 до 57 % [4, 5].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодная летальность от ССЗ среди взрослого населения составляет более 17,5 млн человек. По прогнозам ученых, если существующая тенденция роста заболеваемости сохранится, то смертность от ССЗ составит около 23,6 млн человек к 2030 г. [6].

Учитывая высокую значимость существующей проблемы, обусловленную в основном особенностями образа жизни и связанными с ними факторами риска, Всемирной Ассамблеей здравоохранения в 2013 г. было достигнуто соглашение в отношении глобальных механизмов с целью снижения бремени предотвратимых ССЗ. Документ под названием «Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013–2020 годы» рассчитан на сокращение числа случаев преждевременной смерти от ССЗ на 25 % к 2025 г. с помощью девяти добровольных глобальных целей, две из которых непосредственно направлены на профилактику и борьбу с ССЗ. Первая из них предусматривает снижение распространенности случаев повышенного уровня артериального давления в мире на 25 %, вторая предусматривает обеспечение, по крайней мере, 50 % людей, имеющих соответствующие показания, лекарственной терапии и консультирования для профилактики инфаркта миокарда и инсульта.

Поэтому в настоящее время важнейшим принципом отечественной медицины является ее профилактическая направленность [4]. Прогнозирование развития заболеваний, доклиническая их диагностика, своевременное информирование пациентов и принятие профилактических мер — составные элементы работы системы здравоохранения.

С целью эффективной профилактики снижения заболеваемости, смертности и инвалидности населения от болезней системы кровообращения, повышения качества и доступности медицинской помощи пациентам с БСК в Республике Беларусь действует Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность на 2016–2020 годы». Государственной программой предусмотрен комплекс профилактических, организационно-методических, образовательных, научных, лечебно-диагностических мероприятий, направленных на профилактику БСК, формирование у населения потребности в здоровом образе жизни, заботе о собственном здоровье, повышение качества и доступности кардиологической помощи населению, внедрению наиболее перспективных технологий лечения пациентов с нарушениями сердечного ритма, острым коронарным синдромом, острым нарушением мозгового кровообращения и др.

По мнению экспертов ВОЗ, положительная динамика в уровне заболеваемости и смертности вследствие БСК может быть достигнута только при условии комплексного воздействия на факторы риска, влияющие на состояние здоровья населения. Считаем, что снижение данных показателей можно достигнуть благодаря принципу реализации трех стратегий — популяционной, стратегии высокого риска и вторичной профилактики.

Популяционная стратегия или стратегия массовой профилактики предполагает повышение информированности населения о факторах риска и мотивацию к ведению здорового образа жизни.

Стратегия высокого риска (индивидуальная профилактика) направлена на выявление в популяции людей с высоким уровнем факторов риска с последующей их коррекцией и элиминацией. Данная стратегия, реализуемая главным образом через диспансеризацию и профилактические медицинские осмотры населения, особенно важна в нашей стране для снижения смертности среди населения трудоспособного возраста.

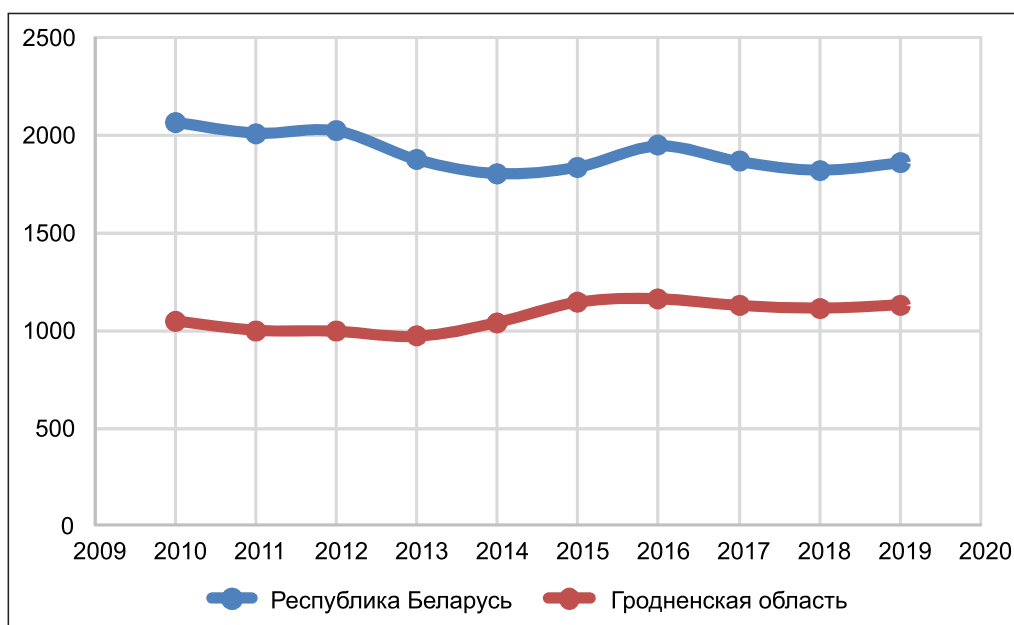
Стратегия вторичной профилактики предполагает обеспечение качественного лечения людей, уже имеющих верифицированные сердечно-сосудистые заболевания, коррекцию их факторов риска и повышение мотивации пациентов к лечению.

**Цель работы** — изучение многолетней динамики заболеваемости болезнями системы кровообращения детей в Гродненском регионе.

**Материалы и методы.** Основой для проведения исследования явились данные статистической отчетности Национального статистического комитета Республики Беларусь за период 2010–2019 гг., включающие общую и впервые зарегистрированную заболеваемость болезнями системы кровообращения детей Гродненской области в возрасте от 0 до 17 лет [7]. Общая и первичная заболеваемость

детей БСК рассчитана на 100 тыс. населения данного возраста. Статистическая обработка полученных данных проводилась непараметрическими методами статистического анализа с помощью программы Statistica 10.0.

**Результаты и их обсуждение.** По данным статистических отчетов Национального статистического комитета Республики Беларусь за период 2010–2019 гг., общая заболеваемость болезнями системы кровообращения детей Гродненской области составила: в 2010 г. — 1050,4 случая; в 2011 г. — 1001,2; в 2012 г. — 997,4; в 2013 г. — 969,9 случаев; в 2014 г. — 1041,8; в 2015 г. — 1146,8; в 2016 г. — 1163,1; в 2017 г. — 1128,7 детей; в 2018 г. она составила 1114,8 случаев; в 2019 г. — 1132,7 случаев на 100 тыс. детей 0–17 лет (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Общая заболеваемость болезнями системы кровообращения детей в возрасте 0–17 лет, рассчитанная на 100 тыс. населения данного возраста**

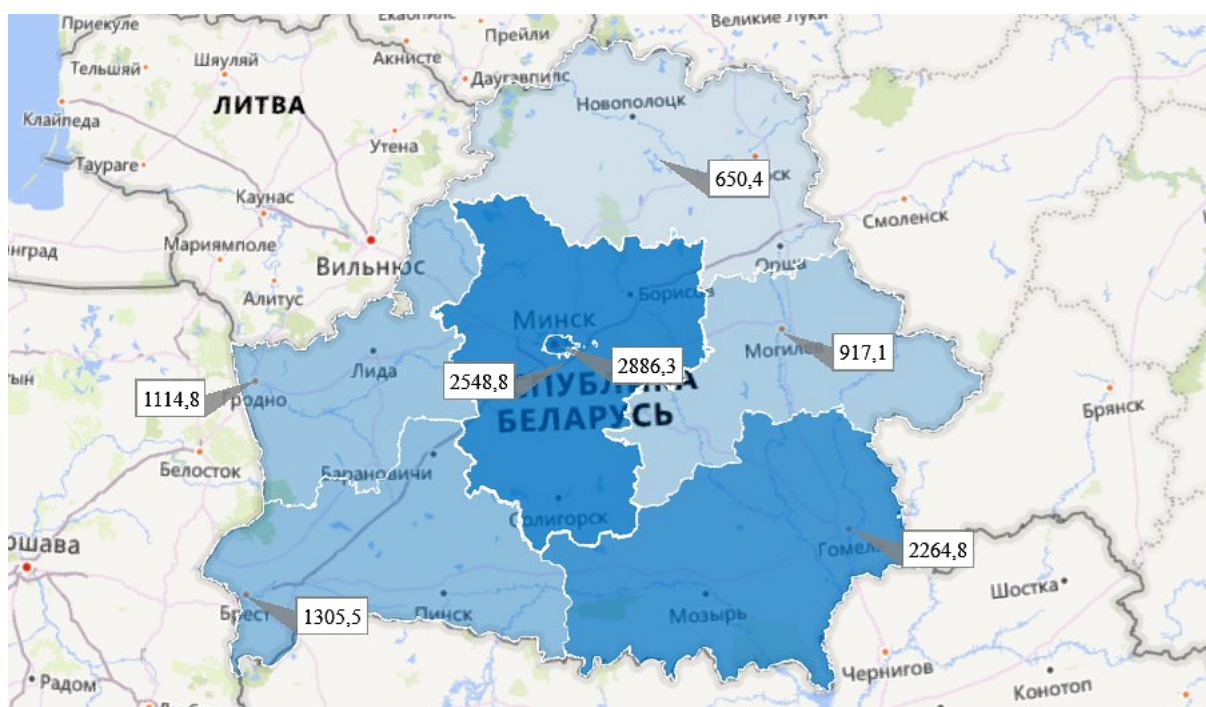
Приведенные данные на рисунке 1 демонстрируют, что в период с 2010 по 2013 г. общая заболеваемость БСК детей Гродненского региона сохранялась на постоянном уровне ( $p > 0,05$ ), начиная с 2013 г. прослеживается ее умеренная склонность к росту. С 2015 г. данный показатель удерживается на одинаковом уровне, составляя за последние пять лет в среднем 1137,2 случаев на 100 тыс. населения данного возраста ( $p > 0,05$ ).

Также необходимо отметить, что общая заболеваемость БСК детей в Гродненской области в два раза ниже республиканского показателя, составляя в среднем за 10-летний период 1074,68 случаев и 1910,83 случаев на 100 тыс. населения 0–17 лет соответственно.

Ниже представлена географическая визуализация общей заболеваемости БСК у детей за 2019 г. в зависимости от региона Республики Беларусь (рисунок 2).

Географическая визуализация общей заболеваемости БСК детей в зависимости от региона Республики Беларусь характеризуется превалированием случаев заболеваний в центральных (г. Минск, Минская область) и юго-восточных регионах Республики Беларусь (Гомельская область). Доминирование данных географических зон связано не только с численностью населения (согласно переписи населения 2019 г., вышеперечисленные административные единицы входят в тройку по численности населения), но и с площадью данных территорий.

Структура первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения детей Гродненской области характеризуется следующими показателями: в 2010 г. зарегистрировано 335,4 случая; в 2011 г. — 329,9; в 2012 г. — 334,0; в 2013 г. — 279,7; в 2014 г. — 330,3; в 2015 г. — 395,4; в 2016 г. — 334,8; в 2017 г. — 315,0; в 2018 г. она составила 261,0 случаев; в 2019 г. — 263,1 случаев на 100 тыс. детей 0–17 лет (рисунок 3).



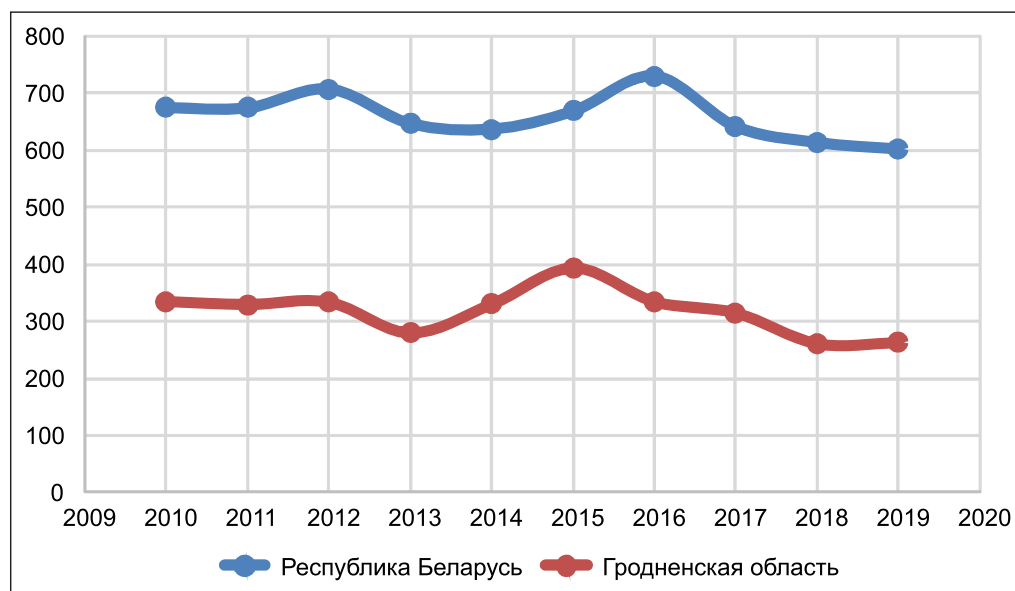
Общая заболеваемость «Болезнями системы кровообращения» детей в возрасте 0-17 лет, рассчитанная на 100 тыс. населения данного возраста

Общая заболеваемость (Сумма)

650,40

2886,30

**Рисунок 2 — Общая заболеваемость болезнями системы кровообращения детей в возрасте 0–17 лет за 2019 г., рассчитанная на 100 тыс. населения данного возраста в зависимости от географического региона**



**Рисунок 3 — Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения детей в возрасте 0–17 лет, рассчитанная на 100 тыс. населения данного возраста**

Анализ результатов первичной заболеваемости БСК детей Гродненской области показал, что в начале второго десятилетия первичная заболеваемость БСК детей находилась на постоянном уровне с некоторой динамикой к снижению к 2013 г., однако начиная с 2013 г. — характеризовалась тенден-

цией к росту, достигая максимума к 2015 г. с последующим постепенным снижением на протяжении последних 5 лет наблюдения (с 395,4 — в 2015 г. до 263,1 случаев — в 2019 г.) ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что первичная заболеваемость БСК детей в Гродненской области составляет в среднем 317,86 случаев за 10-летний период, что в два раза ниже общереспубликанского уровня, который в среднем равняется 660,18 случаев на 100 тыс. населения 0–17 лет. Интересно также заметить, что многолетняя динамика как общей, так и первичной заболеваемости БСК детей Гродненской области повторяет кривую динамики республиканской заболеваемости.

Ниже представлена географическая визуализация первичной заболеваемости болезнями системы кровообращения детей за 2019 г. в зависимости от региона Республики Беларусь (рисунок 4).



Первичная заболеваемость «Болезнями системы кровообращения» детей в возрасте 0–17 лет, рассчитанная на 100 тыс. населения данного возраста

Первичная заболеваемость (Сумма)

243,40

1 146,30

**Рисунок 4 — Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения детей в возрасте 0–17 лет за 2019 г., рассчитанная на 100 тыс. населения данного возраста в зависимости от географического региона**

Географическая визуализация первичной заболеваемости БСК среди детского населения в зависимости от региона Республики Беларусь аналогично повторяет территориальную визуализацию общей заболеваемости БСК с превалированием случаев заболеваний в центральных и юго-восточных регионах Республики Беларусь.

**Заключение.** За анализируемый период с 2010 по 2019 г. в Гродненской области наблюдается прирост общей заболеваемости болезнями системы кровообращения у детей с 1050,4 до 1132,7 случаев на 100 тыс. детского населения, в то время как первичная заболеваемость — имеет тенденцию к снижению (с 335,4 случаев в 2010 г. до 263,1 случаев в 2019 г.).

Показатели общей заболеваемости БСК среди детского населения Гродненской области в настоящее время стабилизировались, составляя за последние пять лет в среднем 1137,2 случаев на 100 тыс. населения данного возраста (0–17 лет).

Уровень впервые зарегистрированной заболеваемости на протяжении последних пяти лет характеризуется умеренной тенденцией к снижению (с 395,4 в 2015 г. до 263,1 случаев в 2019 г.).

Показатели общей и первичной заболеваемости болезнями сердечно-сосудистой системы среди детей Гродненской области в два раза ниже средних показателей по стране.



Одновременная реализация трех профилактических стратегий и дальнейшие исследования по установлению новых и изучению существующих факторов риска, влияющих на состояние здоровья населения, позволит добиться значимого и стабильного эффекта в снижении преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

### Литература

1. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescent / E. Lurbe [et al.] // *J. Hypertens.* — 2016. — Vol. 34, № 10. — P. 1887–920.
2. Diagnosis, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / Carissa M. Baker-Smith [et al.] // *PEDIATRICS.* — 2018. — Vol. 142 (3). — P. 18.
3. Максимович, Н. А. Эпидемиология артериальной гипертензии у детей Гродненской области за пятилетний период / Н. А. Максимович, А. В. Лукша, А. И. Кизелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* — 2019. — Т. 17, № 3. — С. 303–307.
4. Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья [Электронный ресурс]: информационно-аналитический бюллетень «Здоровье населения и окружающая среда Гродненской области в 2018 году». — Гродно, 2019. — 136 с. — Режим доступа: <http://ssmpgrodno.by/zdor.pdf>. — Дата доступа: 14.10.2020.
5. Сердечно-сосудистые заболевания в Республике Беларусь: анализ ситуации и стратегия контроля / А. Г. Мрочек [и др.]. — Минск: Беларус. навука, 2011. — 342 с.
6. WHO. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Non serial Publication. — Geneva: World Health Organization, 2009.
7. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]: ст. ежегодник Респ. Беларусь. — Минск, 2020. — 436 с. — Режим доступа: <https://www.belstat.gov.by/upload/iblock/c68/c68ec3c1ac53374bedc363044769f2c1.pdf>. — Дата доступа: 14.10.2020.

## Long-term dynamics of cardiovascular diseases in children of the Grodno region

*Luksha A. V.<sup>1</sup>, Maksimovich N. A.<sup>1</sup>, Kizialevich A. I.<sup>2</sup>,  
Miklash N. V.<sup>2</sup>, Yakchimchyk H. I.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Health Care Institution «Grodno Regional Children's Clinical Hospital»,  
Grodno, Republic of Belarus*

The article is devoted to the analysis of indicators of general and primary morbidity of cardiovascular diseases in children 0-17 years of age in the Grodno region. The study based on the statistical reporting data of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus for the period 2010–2019. For the analyzed period from 2010 to 2019 in the Grodno region, there is an increase in the general morbidity of cardiovascular diseases in children from 1050,4 to 1132,7 cases per 100 thousand of the child population, while the primary morbidity tends to decrease (from 335,4 cases in 2010 to 263,1 cases currently).

**Keywords:** children, cardiovascular diseases, morbidity.

*Поступила 19.10.2020*



УДК 616-006.447/.448-036.1-071

## Множественная миелома с многочисленными плазмочитомами: особенности течения, клинические случаи

*Козич Ж. М.<sup>1</sup>, Мартинков В. Н.<sup>1</sup>, Пугачева Ж. Н.<sup>1</sup>, Доманцевич В. А.<sup>1</sup>,  
Доманцевич А. В.<sup>1</sup>, Жандаров М. Ю.<sup>1</sup>, Близин Д. А.<sup>1</sup>, Смирнова Л. А.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека»,  
г. Гомель, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного  
образования», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Множественная миелома составляет 1 % всех видов рака и около 10 % всех гематологических злокачественных новообразований. Основными клиническими проявлениями заболевания являются анемия, гиперкальциемия, почечная недостаточность, повышенный риск инфекций, а также поражение костей скелета. Приблизительно 1–2 % пациентов имеют экстрамедулярные поражения, выявленные при первичной постановке диагноза или развиваются позже в процессе прогрессирования заболевания на фоне лечения.

В данной статье мы провели сравнительный анализ основных клинико-лабораторных показателей у пациентов с множественной миеломой без экстрамедулярных поражений с аналогичными показателями пациентов с множественной миеломой в сочетании с экстрамедулярными поражениями, выявленными при первичном осмотре или при прогрессировании заболевания, а также представили на рассмотрение два клинических случая.

**Ключевые слова:** множественная миелома, множественная миелома с множественными плазмочитомами.

**Введение.** Множественная миелома (ММ) — это опухоль из В-лимфоцитов, характеризующаяся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, продуцирующими моноклональный иммуноглобулин [1]. В настоящее время, несмотря на достижения в лечении, ММ остается одним из тяжелых и пока неизлечимых заболеваний.

Диагностика ММ основана на выявлении в костном мозге более 10 % клональных плазматических клеток, патологического М-белка в крови и/или моче и наличии хотя бы одного из признаков поражения органов-мишеней, описываемых как CRAB-критерии (гиперкальциемия, анемия, поражения почек и наличия очагов деструкции) [2].

Поражения костей скелета являются одним из грозных осложнений ММ, которые ухудшают качество жизни пациентов и являются одной из основных причин инвалидизации и смертности. При этом клональные плазматические клетки могут образовывать опухоли, так называемые плазмочитомы, не только в костях, но и в ближайших мягких тканях (экстрамедулярная плазмочитома), приводя к нарушению функции различных органов и системная. Иногда они выявляются уже при постановке диагноза, но чаще являются проявлением терминальной фазы заболевания [3].

Механизмы распространения опухолей из плазматических клеток до сих пор недостаточно изучены. Использование таких методов исследования, как низкодозная компьютерная томография (НКТ) и диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВМРТ) улучшает диагностику основных проявлений заболевания и способствует определению различных форм ММ. Указанные методы визуализации позволяют идентифицировать участки экстрамедулярного поражения, наличие которых является неблагоприятным прогностическим признаком [4]. Кроме того, эти методы помогают точно дифференцировать одиночную плазмочитому и ММ. При симптоматической ММ данные исследования важны для выявления костных поражений и участков костной ткани с потенциальным риском патологических переломов или неврологических осложнений [5].

В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ основных клинико-лабораторных данных при первичной ММ без плазмочитом и ММ, сопровождающейся множественными плазм-

моцитозами, а также привели клинические случаи, демонстрирующие типичное течение данных форм ММ.

**Цель работы** — изучение особенностей течения ММ, сопровождающейся множественными плазмоцитомами.

**Материалы и методы.** В исследование включено 70 пациентов с впервые выявленной ММ (49 пациентов без плазмоцитом и 21 пациент с наличием множественных плазмоцитом различной локализации), находившихся на лечении в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», г. Гомель в период 2018–2020 гг. Диагноз ММ установлен согласно международным критериям [2]. Срок наблюдения составил 3 года.

Всем пациентам выполнены НКТ всего тела и ДВМРТ всего тела, проведен биохимический анализ крови, иммунохимическое исследование крови, аспирационная биопсия с иммунофенотипическим исследованием клеток костного мозга, трепанобиопсия крыла подвздошной кости с иммуногистохимическим исследованием биоптата.

Поверхностную экспрессию антигенов на клональных клеточных линиях определяли методом проточной цитометрии (двухлазерный проточный цитофлюориметр FACSCalibur, Becton Dickinson, США) с использованием программного обеспечения «CellQuest». Критерием позитивности считали наличие экспрессии антигена на поверхности более чем 20 % опухолевых клеток. Оценка интенсивности экспрессии антигенов проводилась по параметру средней интенсивности флуоресценции — Mean Fluorescence Intensity (MFI), выраженной в условных единицах (у. е.).

Хромосомные аберрации определяли методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

Иммуногистохимическое исследование проводилось трехшаговым авидин-биотин-пероксидазным методом в срезах с парафиновых блоков толщиной 5 мкм. Иммуногистохимически оценивались количество CD138- и CD56-позитивных клеток, легких цепей иммуноглобулинов (каппа, лямбда).

Всем пациентам с ММ проводилась ХТ согласно протоколам лечения ММ для соответствующего возраста. Для лиц моложе 65 лет проводилась терапия бортезомибсодержащими курсами с аутоТГСК, для пациентов старше 65 лет — бортезомибсодержащими курсами без последующей аутоТГСК. У всех пациентов оценены клинические особенности течения заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований.

В таблице 1 представлена характеристика пациентов с ММ без плазмоцитом и ММ с наличием множественных плазмоцитом (ММП).

Таблица 1 — Характеристика групп пациентов с ММ и ММ с плазмоцитомами

Показатель	ММ	ММП
Возраст, лет	66,0 (58,0 и 74,0)	65,0 (56,0 и 69,0)
Пол (мужской)	47,6 % (23/49)	47,6 % (10/21)
Плазматические клетки в КМ	24,6 (15,4 и 50,6)	29,4 (18,0 и 46,2)
Иммунохимический вариант:		
IgG	61,2 % (30/49)	42,9 % (9/21)
IgA	10,2 % (5/49)	9,5 % (2/21)
IgM	2,0 % (1/49)	0 % (0/21)
Бенс-Джонса	4,1 % (2/49)	4,8 % (1/21)
Каппа/лямбда	16,3 % (8/49)	33,3 % (7/21)
Несекретирующая	4,1 % (2/49)	9,5 % (2/21)
Два Ig	2,0 % (1/49)	0 % (0/21)
Стадия по D-S (для ММ):		
IА	51,0 % (25/49)	42,9 % (9/21)
IВ	28,6 % (14/49)	33,3 % (7/21)
IIА	6,1 % (3/49)	9,5 % (2/21)
IIВ	14,3 % (7/49)	14,3 % (3/21)

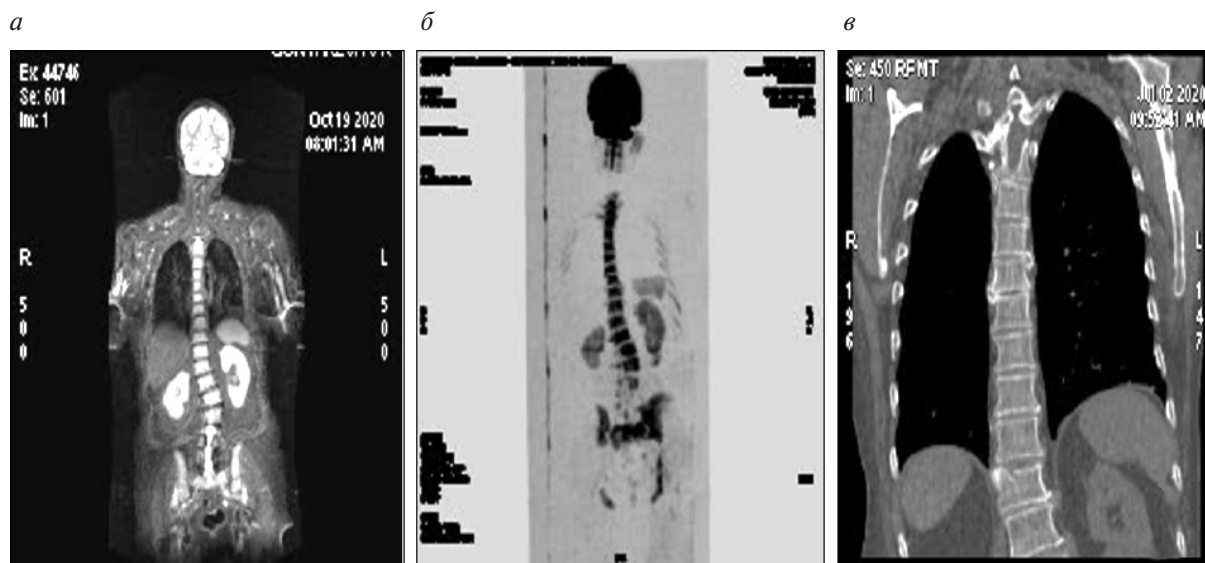
Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 25-й и 75-й процентиля. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью критерия

Манна – Уитни и точного критерия Фишера. Критическим значением уровня значимости считали  $p = 0,05$ .

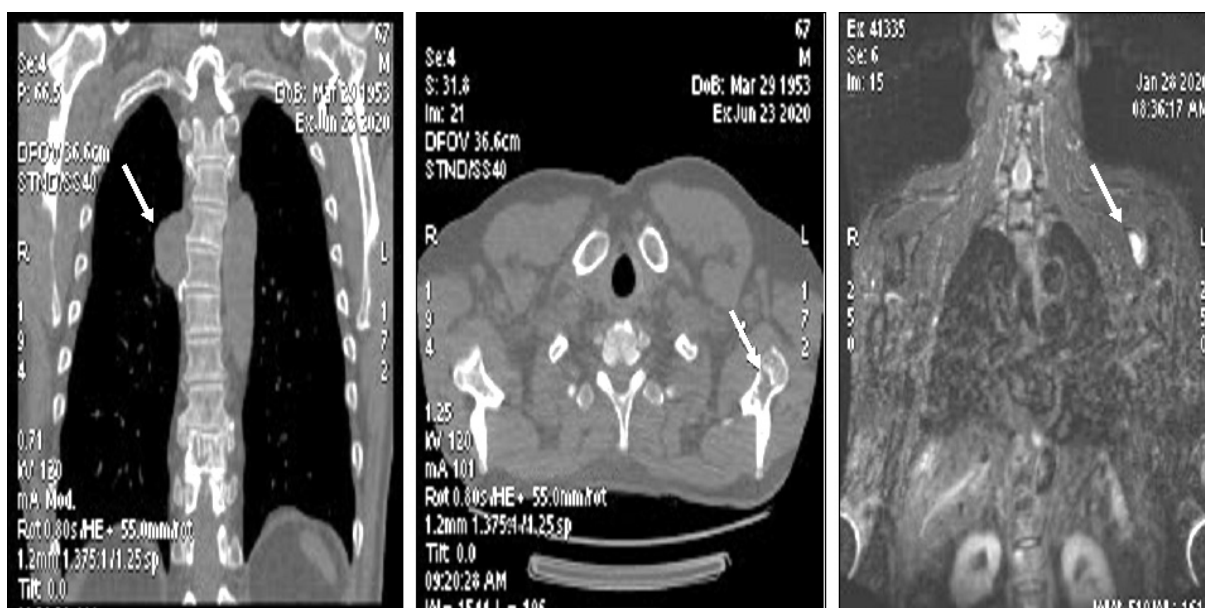
**Результаты и их обсуждение.** Группы исследования из пациентов с ММ без плазмочитом и пациентов с ММ с множественными плазмочитомами различной локализации (ММП) не отличались по возрастному-половому составу и распределению по иммунохимическим вариантам и стадиям ММ (таблица 1).

Данные подтверждены исследованием НКТ всего тела и ДВМРТ всего тела. Проведение ДВМРТ и НКТ всего скелета полезны также для выявления дополнительных поражений костей в случаях бессимптомной ММ.

Примеры представлены на рисунках 1 и 2.



**Рисунок 1 — КТ-изображение проявлений диффузной формы ММ без плазмочитом:**  
*a* — диффузное повышение сигнала от тел позвонков при STIR; *б* — снижение интенсивности сигнала при DWI; *в* — отсутствие изменений по КТ



**Рисунок 2 — МРТ-изображение проявлений ММ с множественными плазмочитомами**

При сравнительном анализе групп исследования по основным лабораторным показателям не было выявлено значимых отличий, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей в группах исследования

Показатель	ММ	ММП	Значимость различий <i>p</i>
Каппа / лямбда >1,65 или <0,26	81,6 % (40/49)	85,7 % (18/21)	1,000
β2-микроглобулин >3 мг/л	69,4 % (34/49)	57,1 % (12/21)	0,323
М-градиент > 15 г/л	61,2 % (30/49)	47,6 % (10/21)	0,292
ЛДГ, ед./л	6,1 % (3/49)	4,8 % (1/21)	1,000

Также группы не различались по количеству клональных клеток в костном мозге и трепанобиоптате (таблица 3).

Таблица 3 — Сравнительная оценка количества клональных клеток в костном мозге по данным иммунофенотипирования (ИФТ) и иммуногистохимического исследования (ИГХ)

Показатель	ММ	ММП	Значимость различий <i>p</i>
ИФТ > 10 % клональных клеток	71,4 % (35/49)	85,7 % (18/21)	0,202
ИФТ > 20 % клональных клеток	51 % (25/49)	52,4 % (11/21)	0,917
ИГХ > 10 % клональных клеток	100 % (48/48)	95 % (19/20)	0,294
ИГХ > 20 % клональных клеток	93,8 % (45/48)	95 % (19/20)	1 000

Кроме того, группы не различались по частоте экспрессии неблагоприятных иммунофенотипических маркеров (таблица 4).

Таблица 4 — Экспрессия CD-маркеров у пациентов в группах исследования

CD-маркер	ММ	ММП	Значимость различий <i>p</i>
CD200+ > 20 %	32,1 % (9/28)	18,8 % (3/16)	0,487
CD56+ > 20 %	77,6 % (38/49)	76,2 % (16/21)	1,000
CD117+ > 20 %	10,2 % (5/49)	9,5 % (2/21)	1,000
CD20+ > 20 %	16,7 % (8/48)	9,5 % (2/21)	0,712
CD95+ < 20 %	8,2 % (4/49)	4,8 % (1/21)	1,000

За трехлетний период наблюдения у пациентов определена близкая частота прогрессирования — 32,7 % (16/49) в группе ММ и 33,3 % (7/21) в группе ММП (уровень значимости  $p = 0,956$ ). В то же время пациенты ММ с наличием плазмцитом прогрессировали раньше — в группе ММП медиана времени до прогрессирования составила 14 месяцев, а в группе ММ она не была достигнута.

Общая выживаемость пациентов ММ с экстрамедуллярными поражениями в этом исследовании была значительно короче (медиана 16 месяцев) по сравнению с пациентами без поражений (медиана 30 месяцев;  $p = 0,002$ ).

Полученные результаты подтверждают единую опухолевую природу изучаемых форм ММ, хотя различия могут быть связаны с молекулярными механизмами распространения опухоли.

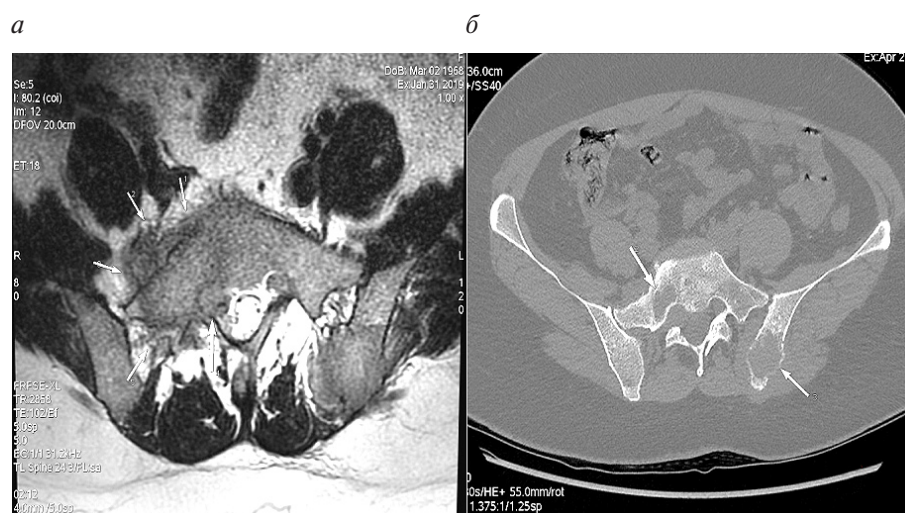
Несмотря на то что ММ без плазмцитом и ММ с плазмцитоматами при выявлении заболевания имеют схожие клинические и гистопатологические признаки, лечение и прогноз их различаются. Наличие плазмцитом у пациентов с ММ ассоциировано с плохим прогнозом, что согласуется с данными литературы [6]. Появление плазмцитом в процессе лечения также является неблагоприятным признаком в отношении быстрого прогрессирования заболевания и развития резистентности к проводимой химиотерапии.

Далее нами приведены два клинических случая ММ с плазмцитоматами, выявленными при постановке диагноза и возникшими в терминальной фазе заболевания, отражающие наиболее типичное течение данных форм заболевания.

*Клинический случай № 1.* Пациентка П., 53 года (в анамнезе простудные заболевания), в феврале 2019 г. обратилась к неврологу по поводу болей в поясничной области. Пациентке амбулаторно выполнено МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза. При обследовании выяв-



лено поражение левой подвздошной кости с участком патологической деструкции размером  $19 \times 26 \times 43$  мм с разрушением замыкательных пластинок кости и мягкотканым компонентом, распространяющимся на ягодичные мышцы и мышцу выпрямляющую позвоночник. В правой боковой массе крестца — зона патологической деструкции размером приблизительно  $32 \times 18 \times 22$  мм с внутритазовым мягкотканым компонентом и патологическим процессом, распространяющимся в позвоночный канал справа, крестцовый канал до S2, правый корешковый канал на уровне L5–S1. В патологический процесс вовлечен нервный корешок в позвоночном канале справа на уровне L5–S1 (рисунок 3). В качестве дополнительного исследования выполнено НДКТ всего тела, на котором определялись описанные ранее очаги деструкции в правой боковой массе крестца и левой подвздошной кости. В других костях деструктивных изменений не выявлено.



**Рисунок 3 — МРТ- (а) и КТ-изображение (б) пояснично-крестцового отдела позвоночника и костей таза с наличием деструкций и наличием мягкотканного компонента**

Пациентка направлена на консультацию к гематологу для исключения ММ. При исследовании костного мозга выявлено увеличенное количество плазматических клеток (20,2 %), встречались единичные двухъядерные и трехъядерные плазматические клетки. Также был определен М-градиент — 10,89 г/л, иммуноглобулин А (16,93 г/л), лямбда цепи (4,49 г/л). Показатели креатинина, альбумина, кальция и гемоглобина в сыворотке крови соответствовали нормальным значениям. По результатам флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) выявлена делеция 13q (38 %).

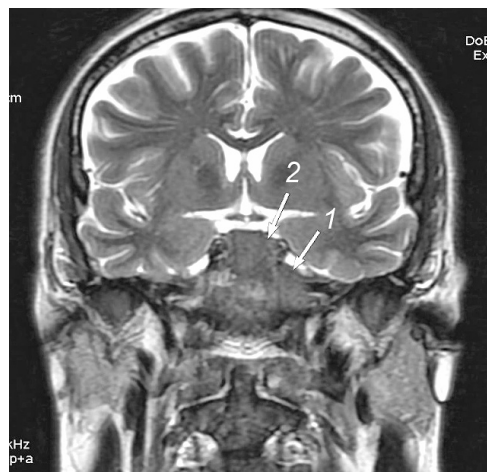
Пациентке П. был выставлен диагноз ММ в течение недели и начат курс химиотерапии VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон) по схеме индукционной терапии для первичных пациентов (кандидатов на аутологичную трансплантацию). Было проведено 4 курса VCD. Резкое ухудшение состояния с апреля 2019 г. В миелограмме от 22.04.2019 г. выявлено 52,3 % плазматических клеток. При КТ и МРТ исследовании прогрессии не было выявлено, сохранялись очаги деструкции с наличием мягкотканых компонентов. Проведен один курс ХТ по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон). Госпитализация в июне 2019 г. была связана с прогрессивно нарастающими болями в костях таза и симптомами интоксикации. В анализе крови выявлены анемия, тромбоцитопения и появление плазматических клеток в периферической крови (эритроциты —  $3,02 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты —  $35 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты —  $2,89 \cdot 10^9$ /л; гемоглобин — 87,3 г/л; м — 0,5 %; п — 2 %; с — 30 %; э — 0 %; б — 1 %; м — 13 %; л — 20 %; пл кл — 29 %). При исследовании пунктата костного мозга выявлено увеличенное количество плазматических клеток разной степени зрелости, плазмобласты составляли 67,3 %, проплазматциты — 2 %, плазматические клетки — 4,2 % от всех миелокариоцитов. Пациентке выставлен диагноз множественной миеломы с трансформацией в острый плазмобластный лейкоз и начат курс ХТ по схеме PAD. Курс был остановлен в связи с присоединившейся двусторонней полисегментарной пневмонии. На этом фоне развилась ТЭЛА (тромбоэмболия легочной артерии) с последующей гибелью пациентки.

Предоставленный клинический случай показывает, что наличие экстарамедулярных поражений у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой ассоциируется с неблагоприятным течением и плохим прогнозом, особенно у лиц молодого возраста.



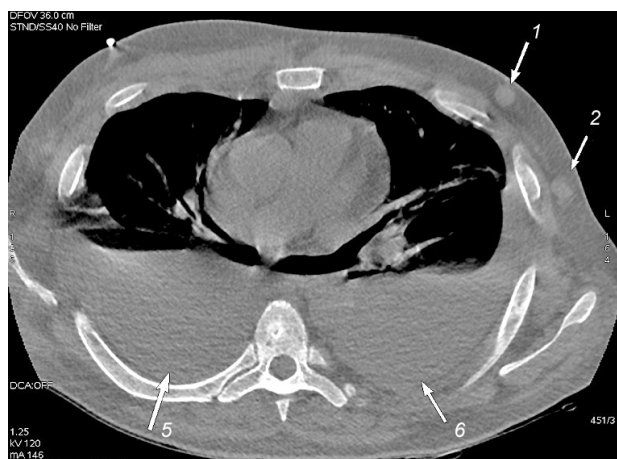
Следующий пациент является примером множественных плазмочитом, возникших в терминальной фазе заболевания.

*Клинический случай № 2.* Пациент Г., 50 лет, впервые обратился к гематологу в ноябре 2016 г. с жалобами на слабость и синдромом ускоренного СОЭ (76 мм/ч). При аспирационной биопсии костного мозга выявлено 86 % плазматических клеток. В анализе мочи — секреция белка Бенс-Джонса. Показатели креатинина, мочевины, общего белка, кальция и гемоглобина в сыворотке были нормальными, при исследовании скелета не было обнаружено литических повреждений кроме остеопении L1. Пациенту проведено 3 курса химиотерапии по схеме VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) после которых была достигнута ремиссия (МОБ 0,012 %). В последующем пациенту проведен курс высокодозной химиотерапии и трансплантация аутологичных гемопротических стволовых клеток от 13.03.2017 г. Спустя три месяца пациенту назначена поддерживающая терапия леналидомидом в дозе 10 мг/сут с дексаметазоном 20 мг/раз в неделю. Биохимический рецидив верифицирован в июне 2019 г. (появилась секреция легких цепей иммуноглобулинов лямбда и уровень  $\beta 2$ -микроглобулина составил 9,12 мг/л). Проведен второй курс высокодозной ХТ и вторая трансплантации аутологичных гемопротических стволовых от 12.09.2019 г., после которой пациент отказался от проведения поддерживающей терапии. В марте 2020 г. пациент обратился к гематологу с болями в костях. При дообследовании выявлен костно-мозговой рецидив (в костном мозге — 76,2 % плазматических клеток). По данным МРТ- и КТ-исследования определялись множественные очаги деструкции во всех костях скелета, включая ребра, череп, грудину, позвоночник размерами от 2 мм до 9 мм. Проведено 2 курса ХТ по схеме противорецидивного лечения RVD (леналидамид, дексаметазон, бортезомиб). В результате лечения не достигнуто положительного ответа на терапию: в анализе крови появились признаки анемического и тромбоцитопенического синдромов (эритроциты —  $3,10 \cdot 10^{12}$ /л; тромбоциты —  $59,2 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты —  $2,0 \cdot 10^9$ /л; гемоглобин — 107 г/л; п — 8 %; с — 72 %; э — 0 %; б — 0 %; м — 8 %; л — 12 %). Учитывая отсутствие эффекта на схемы, содержащие бортезомиб, проведено 2 курса ХТ по схеме M2 (алкеран, преднизолон, ламустин, циклофосфан, доксорубин, винкристин). Резкое ухудшение состояния с сентября 2020 г. В динамике, по данным МРТ, от 03.09.2020 г. появилась патологическая деструкция тела клиновидной кости с распространением в правый кавернозный синус, область турецкого седла, затылочные бугры, малые крылья, левый внутренний слуховой проход, вершину пирамиды левой височной кости. Зона патологической деструкции распространялась на скуловую дугу левой височной кости. В клинике это проявилось появлением пареза отводящего нерва с выраженными головными болями (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Данные МРТ-изображения деструкции с наличием плазмочитомы в области правого кавернозного синуса, области турецкого седла, затылочного бугра, малых крыльев**

По данным КТ от 21.09.2020 г. по плевре, более выражено справа, определялись неравномерные локальные утолщения до 6–7 мм. В плевральных полостях небольшое количество жидкости до 1 см. Увеличение паратрахеальных лимфоузлов до 2,5 см и подключичных лимфоузлов, расположенных группами с размерами до 9 мм, справа подмышечные до 13 мм, паравертебрально обнаружено несколько узелковых образований размером до 12 мм. В левой грудной железе определялись несколько узловых образований размером до 12 мм (рисунок 5).



**Рисунок 5 — КТ-изображение грудной клетки с наличием увеличенных лимфоузлов, экстрамедуллярной плазмоцитомы и патологического выпота в плевральной полости**

По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия (правая доля: КВР — 17,2 см, ПЗР — 15,0 см), наличие лимфоузлов в брюшной полости

Пациент получил паллиативное лечение, включающее антрациклины (доксорубицином, дексаметазоном). Несмотря на проведенную терапию, заболевание продолжало прогрессировать и сопровождалось появлением новых плазмоцитом в различных тканях и выпотами в обеих плевральных полостях. Торакосцентез выявил выпот, содержащий плазматические клетки в количестве 93 %. На фоне выраженных симптомов интоксикации вскоре констатирована биологическая смерть.

В среднем время возникновения экстрамедуллярных плазмоцитом соответствует 28 месяцам с вариациями от 7 до 119 месяцев [7], появление их на фоне лечения указывает на рефрактерность опухолевого процесса. Факторами риска для их развития при ММ являются молодой возраст, мужской пол, ММ Бенс-Джонса, секреция легкой лямбда-цепи, обширное поражение скелета, несекретирующая форма ММ [8].

В данном клиническом случае молодой возраст, изначальный тип множественной миеломы с наличием легких цепей иммуноглобулинов и высоким содержанием опухолевых клеток в костном мозге явился неблагоприятным вариантом. Возможно, это способствовало быстрому прогрессированию опухоли с гематогенным распространением опухолевых плазматических клеток по всем органам и тканям, что привело пациента к быстрому летальному исходу.

**Заключение.** Зависит ли появление экстрамедуллярных поражений в дебюте заболевания или в процессе наблюдения от сочетания различных факторов, включающих возраст, стадию процесса, тип ММ, распространенность опухолевого процесса, уровня креатинина, органных поражений, цитогенетических и молекулярно генетических изменений остается неизвестным и требует дальнейшего изучения.

Несмотря на сходство клинико-лабораторных показателей в при первичном обследовании обеих групп пациентов, в нашем исследовании мы выявили значительное снижение общей выживаемости первичных пациентов ММ с плазмоцитомами по отношению к пациентам без экстрамедуллярных поражений.

Появление множественных плазмоцитом во время курса было связано со значительным снижением как выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости.

Представленные клинические случаи показали, что наличие плазмоцитом у пациентов с впервые выявленной множественной миеломой или выявленные в процессе лечения ассоциируются с неблагоприятным течением и плохим прогнозом.

Использование в диагностике новых рентгенологических методов исследования НКТ и ДВМРТ способствует увеличению выявления случаев ММ с экстрамедуллярными поражениями как при постановке диагноза, так и в процессе наблюдения и проведения химиотерапии и может быть рекомендовано согласно данным Международной рабочей группы по ММ [9] для динамического наблюдения и контроля в процессе лечения.

Учитывая редкую встречаемость первичных пациентов с множественными плазмоцитомами, в настоящее время продолжается поиск новых решений в лечении данной группы, которые помогут предотвратить развитие осложнений, приводящих к серьезному ухудшению качества жизни пациентов.

## Литература

1. Kyle, R. A. Multiple myeloma / R. A. Kyle, S. V. Rajkumar // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, № 18. — P. 1860–1873.
2. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. V. Rajkumar // Am. J. Hematol. — 2018. — Vol. 93, № 8. — P. 1091–1110.
3. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma / M. A. Dimopoulos [et al.] // Blood. — 2000. — Vol. 96, № 6. — P. 2037–2044.
4. Whole-Body Low-Dose Computed Tomography and Advanced Imaging Techniques for Multiple Myeloma Bone Disease / M. J. Pianko [et al.] // Clin. Cancer. Res. — 2014. — Vol. 20, № 23. — P. 5888–5897.
5. Roodman, G. D. Pathogenesis of myeloma bone disease / G. D. Roodman // Leukemia. — 2009. — Vol. 23, № 3. — P. 435–441.
6. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma / A. Baur-Melnyk [et al.] // Eur. J. Radiol. — 2005. — Vol. 55, № 1. — P. 56–63.
7. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992–2004 / G. M. Dores [et al.] // Br. J. Haematol. — 2008. — Vol. 144. — P. 86–94.
8. The impact of extramedullary disease at presentation in the outcome of myeloma Wu P / F. E. Davies [et al.] // Leuk. Lymphoma. — 2009. — Vol. 50. — P. 230–235.
9. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma / M. Imopoulos [et al.] // Leukemia. — 2009. — Vol. 23. — P. 1545–1556.

## Multiple myeloma with multiple plasmacytomas: peculiarities of disease course, clinical cases

*Kozich Zh. M.<sup>1</sup>, Martinkov V. N.<sup>1</sup>, Pugacheva Zh. N.<sup>1</sup>, Domantsevich V. A.<sup>1</sup>,  
Domantsevich A. V.<sup>1</sup>, Zhandarov M. Yu.<sup>1</sup>, Blizin D. A.<sup>1</sup>, Smirnova L. A.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*State Institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»,  
Gomel, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education»,  
Minsk, Republic of Belarus*

Multiple myeloma accounts for 1 % of all cancers and about 10 % of all hematologic malignancies. The main clinical manifestations of this disease are anemia, hypercalcemia, renal failure, an increased risk of infections, and also damage to the bones of the skeleton. Approximately 1–2 % of patients have extramedullary lesions identified during the initial diagnosis or develop them later as disease progresses in the course of the treatment.

In this article, we compared the main clinical and laboratory parameters in patients with multiple myeloma without extramedullary lesions and in patients with multiple myeloma and extramedullary lesions identified during the initial examination or during the progression of the disease, and also submitted two clinical cases for consideration.

**Keywords:** multiple myeloma, multiple myeloma with multiple plasmacytomas.

*Поступила 19.10.2020*

УДК 616.728.3-007.248:611.018.3:577.21

## Молекулярно-генетическая характеристика хрящевой ткани при артропатиях коленного сустава различного генеза

Полуян О. С.<sup>1</sup>, Костюк С. А.<sup>1</sup>, Бенько А. Н.<sup>1</sup>, Герасименко М. А.<sup>2</sup>

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

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

**Реферат.** Существенное негативное влияние воздействия заболеваний опорно-двигательного аппарата на трудовую, экономический и психологический потенциал общества отражается высокой распространенностью суставных жалоб, постоянным прогредиентным увеличением распространенности и первичной заболеваемости, нарастанием удельного веса в структуре общей заболеваемости, нетрудоспособности и инвалидности. Понимание роли соединительной ткани в любой форме ее дисплазии/деструкции, приведшей к развитию артропатий коленного сустава диктует необходимость ее исследования. Особенно актуальна молекулярно-генетическая оценка уровней экспрессии генов внеклеточного матрикса и матрикса коллагена для определения тяжести течения гонартроза, выбора тактики лечения и оценки его эффективности.

**Ключевые слова:** матриксные металлопротеиназы, коллагены, уровень нормализованной экспрессии, ПЦР в режиме реального времени.

**Введение.** Коленный сустав по сложности своего анатомического строения и приспособления к не менее сложным условиям биостатики и биомеханики занимает одно из первых мест среди прочих суставов нашего тела. Повреждения капсульно-связочного аппарата коленного сустава составляют от 10 до 24 % повреждений нижних конечностей. Несовершенство и несвоевременность диагностики травмы, опухолевых и воспалительных процессов ведет к развитию различных форм и степеней нестабильности сустава, стойкой инвалидизации пациентов и увеличению числа летальных исходов.

Ранняя диагностика патологических изменений анатомических элементов, составляющих коленный сустав трудна. Однако именно правильный, своевременный и в полном объеме поставленный диагноз позволяет активно и наиболее эффективно начинать необходимое лечение.

Одним из основных проявлений артропатий различной этиологии является выраженная и необратимая деструкция костной и хрящевой ткани суставов, приводящая к функциональным нарушениям и инвалидности у пациентов. Деструкция может прогрессировать, несмотря на уменьшение воспалительной активности, и эрозивное поражение часто развивается у пациентов без значительных клинических признаков воспаления [1, 2].

Основными клетками, обеспечивающими резорбцию и ремоделирование костной ткани на протяжении всей жизни, являются остеокласты. Разрушение костной и хрящевой ткани осуществляется за счет двух основных механизмов: 1) создания кислой среды, что позволяет растворять неорганические компоненты костного матрикса, 2) секреции протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ (ММП) и катепсина, необходимых для деструкции белковых компонентов внеклеточного матрикса [3]. ММП представляют собой группу из более 20 протеолитических ферментов, секретирующихся клетками синовиальной оболочки сустава и ответственных за расщепление белковых компонентов внеклеточного матрикса.

В зависимости от субстратной специфичности, первичной структуры, а также различий в механизмах действия семейство ММП делится на 5 основных групп:

- 1) коллагеназы (ММП-1, 8 и 13), индуцирующие деградацию коллагена I, II и III типов;
- 2) стромелизины (ММП-3, 10 и 11), обеспечивающие протеолиз неколлагеновых белков (фибринектин, эластин);

желатиназы (ММР-2 и 9), отвечающие за распад коллагена IV типа, который входит в состав базальной мембраны;

ММР мембранного типа (ММР-14, 15, 16, 17, 24 и 25);

ММР разных типов (ММР-7, 11, 12, 20) [1, 2, 3].

В развитии суставной деструкции важную роль играют желатиназы (ММР-2, 9) [4]. Желатиназа-А (ММР-2) и желатиназа-В (ММР-9) участвуют в суставном разрушении и формировании ангиогенеза, отвечая за распад желатина и мембранных коллагеназ. Желатиназы вместе с коллагеназами повреждают фибриллярные коллагены, основные мембранные компоненты и стромальные молекулы внеклеточного матрикса, участвуют в развитии эрозий суставов. Желатиназа-А производится в латентной форме [4]. Желатиназа-В вырабатывается макрофагами и мононуклеарными клетками периферической крови и активируется опухолевыми клетками и клетками соединительной ткани.

Коллагены являются наиболее распространенным семейством белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), на которые приходится две трети сухой массы суставного хряща взрослых [5]. В суставном хряще идентифицированы многочисленные подтипы коллагена, такие как коллаген II, IX, X, XI, VI, XII и XIV типов. Коллагеновые фибриллы суставного хряща в основном состоят из коллагена типа II с меньшим количеством второстепенных коллагенов, которые обеспечивают хрящу прочность и вносят вклад в физические свойства зрелого матрикса. Тем не менее, до настоящего времени остается не до конца изученным влияние различных типов коллагенов на прогрессирование артропатий коленного сустава.

В настоящее время известно 27 различных типов коллагена [6]. Он является преобладающим компонентом кожи, сухожилий, костной, хрящевой ткани, стромы всех паренхиматозных органов, базальных мембран, стенок кровеносных сосудов и кишечника, некоторые обладают агрегирующими свойствами. Различия соединительных тканей обусловлены вариативностью размеров, количеством коллагена, толщиной и длиной образующихся фибрилл, а также их ориентацией [5, 6]. Максимальную распространенность и биологическое значение имеют коллагены I–IV типов, в связи с чем их определяют как основные.

В последние годы доказана детерминирующая роль коллагенов в развитии воспаления [4], иммунных реакций [4, 5] и репаративной регенерации [5]. Так как большинство заболеваний суставов характеризуется хроническим воспалением различных структур опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и сосудов, нарушением иммунной регуляции, то их можно считать классической природной моделью коллагенового обмена и его нарушений.

Низкое содержание коллагена в ЭЦМ хрящевой ткани является глобальной проблемой в ортопедической практике. ЭЦМ гиалинового хряща состоит в основном из коллагена II типа, а также гликозаминогликана [4]. Коллаген II типа является структурным компонентом костной ткани, испытывающей постоянную или периодическую механическую нагрузку; также данный коллаген участвует в образовании стромы паренхиматозных органов. Коллаген VI типа является короткоцепочечным белком и образует микрофибриллы, которые располагаются между крупными фибриллами интерстициальных коллагенов и широко представлен в хрящевом матриксе. Микрофибриллы коллагена VI типа связываются со многими компонентами межклеточного матрикса (фибриллами интерстициальных коллагенов, гиалуроновой кислотой, протеогликанами) и участвуют в клеточной адгезии посредством присоединения к мембранным адгезивным молекулам [6].

Ранняя диагностика является критическим вопросом для ортопедии: профили экспрессии генов в начальной стадии заболевания могут обеспечить важную информацию о пусковых механизмах патологического процесса для разработки метода своевременной коррекции на доклиническом уровне.

**Цель работы** — определение уровня нормализованной экспрессии функциональных (гены внеклеточного матрикса металлопротеиназа 2 (ММР-2) и металлопротеиназа 9 (ММР-9)) и структурных (гены компонентов матрикса коллагена 2 (Col-2) и коллагена 6 (Col-6)) генов в биологическом материале пациентов с артропатией коленного сустава различной этиологии.

**Материалы и методы.** В данное исследование было включено 120 пациентов с артропатией коленного сустава, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Минская областная клиническая больница». Все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 ( $n = 37$ ) — пациенты с посттравматической артропатией на фоне застарелого (более 3 недель с момента травмы) повреждения коленного сустава; группа 2 ( $n = 45$ ) — пациенты с остеоартрозом коленного сустава с преимущественным поражением одного (латерального, медиального, пателло-фemorального) из компартментов; группа 3 ( $n = 21$ ) — пациенты с остеоартрозом коленного сустава с поражением нескольких отделов сустава; группа 4 ( $n = 17$ ) — пациенты с реактивной артропатией коленного сустава.



Возраст пациентов группы 1 на момент обследования составил Me (Q25/75) 39 (31/50) лет, группы 2 — 45 (33/61) лет, группы 3 — 42 (32/58) года, группы 4 — 36 (28/41) лет. В обследуемых группах пациентов наблюдалась неравномерность гендерного распределения: в группах 1 и 4 преобладали лица мужского пола (в группе 1 удельный вес мужчин составил  $83,78 \pm 7,60 \%$ , в группе 4 —  $76,47 \pm 8,16 \%$ ), для групп 2 и 3 удельный вес мужчин составил  $57,78 \pm 6,54 \%$  и  $42,86 \pm 6,25 \%$  соответственно.

В качестве биологического материала использовали хрящевую ткань, полученную при артроскопии коленного сустава.

Выделение РНК из хрящевой ткани проводили с помощью TRIzol реагента (Sigma) после предварительной гомогенизации с использованием гомогенизатора TissueLyser II (Qiagen) в течение 3 мин (частота 10/с). Выделенную РНК использовали для определения количества и степени чистоты выделения полученной нуклеиновой кислоты, а затем незамедлительно замораживали при  $-70^\circ\text{C}$ .

Определение концентрации 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.

После оценки качества РНК, все образцы биологического материала подвергали обратной транскрипции с использованием набора *SuperScript III reversetranscriptase* (Invitrogen), *dNTP* (Invitrogen) и *Ribonuclease inhibitor* (Invitrogen). Состав реакционной смеси: 1 мкл рандомного праймера (ОДО «Праймтех», РБ), 5 мкл выделенной РНК, 1 мкл 10 мм смеси *dNTP*, 5 мкл воды (*Nuclease-Free*). Конечный объем реакционной смеси составил 12 мкл. Прогревали пробирку с реакционной смесью при  $65^\circ\text{C}$  в течение 5 мин, а затем сразу охлаждали на льду. Смесь осаждали кратким центрифугированием и добавляли следующие компоненты: 4 мкл *5X First-Strand Buffer*; 2 мкл 0,1M DTT; 1 мкл *SuperScript III RT*; 1 мкл *Recombinant Ribonuclease Inhibitor* (10 ед/мкл). Полученную смесь тщательно перемешивали, инкубировали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 5 мин, а затем при  $50^\circ\text{C}$  — 50 мин. Инактивировали смесь нагреванием при  $70^\circ\text{C}$  15 мин. Полученный раствор содержал кДНК, которую использовали для постановки ПЦР в режиме реального времени.

Полученную в результате реакции обратной транскрипции кДНК использовали для проведения ПЦР в режиме реального времени с применением Quick-LoadTaq 2X MasterMix (ОДО «Праймтех», РБ), специально подобранных пар праймеров и зондов для каждого гена, включая house-keeping ген с использованием термоциклера-амплификатора Rotor-Gene-6000 (Corbette research, Австралия).

Последовательности олигонуклеотидных праймеров были следующими:

COL2A1-forward	GCTGGAGAAGAAGGCAAG;
COL2A1-reverse	CAGGTTCCACCATTGGCAC;
COL2A1-probe	TGCTGGTCCTGCTGGTCC;
COL6A1-forward	TCAGAATAGTGATGTGTTCCGACGTT;
COL6A1-reverse	AGCAACATGGATATGGTTCAGAAA;
COL6A1-probe	CCTTATGCCTAGCAACATGCCAATC;
MMP2-forward	ATTCTGGAGATAACAATGAGGTGAAG;
MMP2-reverse	GCACCCTTGAAGAAGTAGCTG;
MMP2-probe	TGCTGGTCCTGCTGGTCCGTCCTGC;
MMP9-forward	CAAGGGCGTCGTGGTTCC;
MMP9-reverse	CCGTCCTGGGTGTAGAGTC;
MMP9-probe	CCTTATGCCTAGCAACAT.

В качестве референсного был выбран ген *HPRT1* (hypoxanthine phosphoribosyltransferase human 1):

Ic- forward	AGCGGTAACCATGCGTATTT;
Ic- reverse	CACATGTGAATTTTCGGCTTG;
Ic- probe	GAAGGAACTAGGGAAAAGGCA.

Состав амплификационной смеси: 19 мкл *Platinum PCR SuperMix*, 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда для одного из целевых генов (*COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*), 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда для гена *HPRT1* и 3 мкл ДНК (комплементарной ДНК).

Температурный профиль амплификации генов *COL2A1*, *COL6A1* и *HPRT1*: 1 цикл:  $95^\circ\text{C}$  — 15 мин; 50 циклов:  $95^\circ\text{C}$  — 20 с,  $58^\circ\text{C}$  — 20 с,  $72^\circ\text{C}$  — 15 с; 1 цикл:  $72^\circ\text{C}$  — 10 мин.

Температурный профиль амплификации генов *MMP-2*, *MMP-9* и *HPRT1*: 1 цикл:  $94^\circ\text{C}$  — 10 мин; 45 циклов:  $94^\circ\text{C}$  — 20 с,  $58^\circ\text{C}$  — 20 с,  $72^\circ\text{C}$  — 20 с; 1 цикл:  $72^\circ\text{C}$  — 10 мин.

Детекцию таргетных генов проводили по каналу «Green», так как зонды для данных генов были мечены флуорофором FAM, а детекцию гена *HPRT1* проводили по каналу «Orange», так как зонд для него был мечен флуорофором ROX.

Расчет уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) таргетных генов осуществляли по формуле

$$\% \text{ уровня экспрессии} = 2^{-(Ct \text{ интересующего гена} - Ct \text{ гена } HPRT1)},$$

где *Ct* — пороговый цикл (cycle threshold).

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). 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.** На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что уровни нормализованной экспрессии гена *MMP-2* для группы 1 составили Me (Q25/75) 329,16 (253,25/414,33) %, для группы 2 — 109,85 (61,52/134,08) %, для группы 3 — 129,03 (58,77/161,36) %, для группы 4 — 89,08 (58,24/122,28) % (рисунок 1).

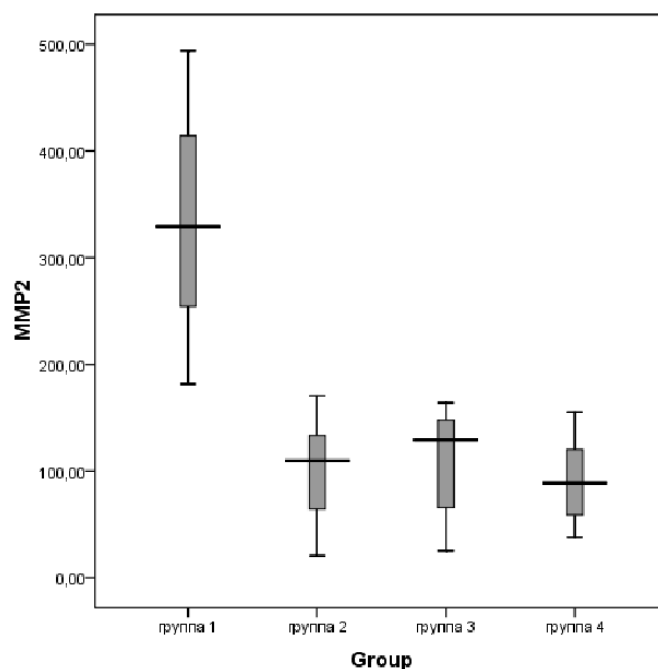


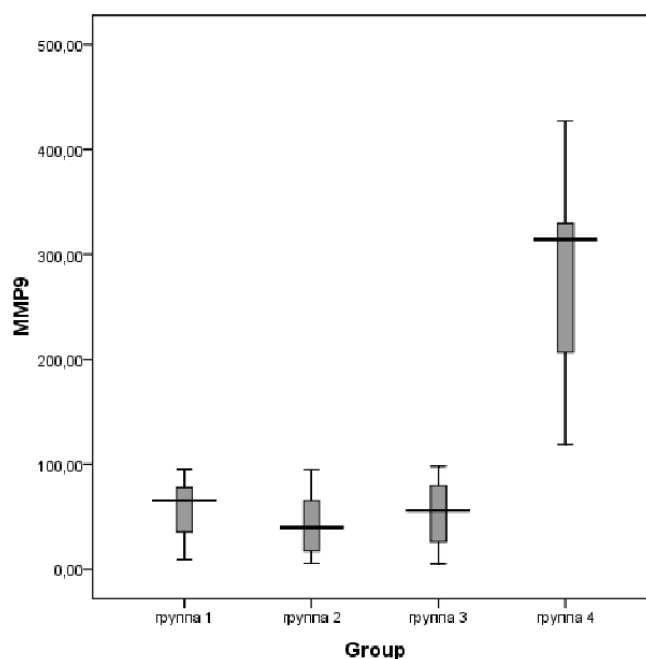
Рисунок 1 — Уровни нормализованной экспрессии гена *MMP-2* в биоптатах хрящевой ткани пациентов с артропатией коленного сустава

Установлено, что при артропатиях коленного сустава наблюдается увеличение экспрессии гена *MMP-2* в хрящевой ткани. При этом количественное выражение полученных данных свидетельствует о том, что наиболее высокие значения уровней нормализованной экспрессии наблюдаются при посттравматической (более 3 недель от момента травмы) артропатии. Данный факт подтверждает имеющиеся данные о роли данной матричной металлопротеиназы в процессе хрящевой деструкции.

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *MMP-2*» между группами 1–2 ( $Z = -7,580, p < 0,001$ ), 1–3 ( $Z = -6,286, p < 0,001$ ), 1–4 ( $Z = -5,857, p < 0,001$ ). Для групп 2–3 ( $Z = -1,150, p = 0,25$ ), 2–4 ( $Z = -1,002, p = 0,316$ ) и 3–4 ( $Z = -1,658, p = 0,097$ ) статистически значимых достоверных различий выявлено не было.

В ходе проведенных исследований определены уровни нормализованной экспрессии гена *MMP-9* в биологическом материале пациентов с гонартрозом: для группы 1 Me (Q25/75) составила

65,26 (33,43/79,87) %, для группы 2 — 39,58 (16,97/66,30) %, для группы 3 — 55,90 (24,57/81,06) %, для группы 4 — 314,10 (196,21/343,26) % (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Уровни нормализованной экспрессии гена *MMP-9* в биоптатах хрящевой ткани пациентов с артропатией коленного сустава**

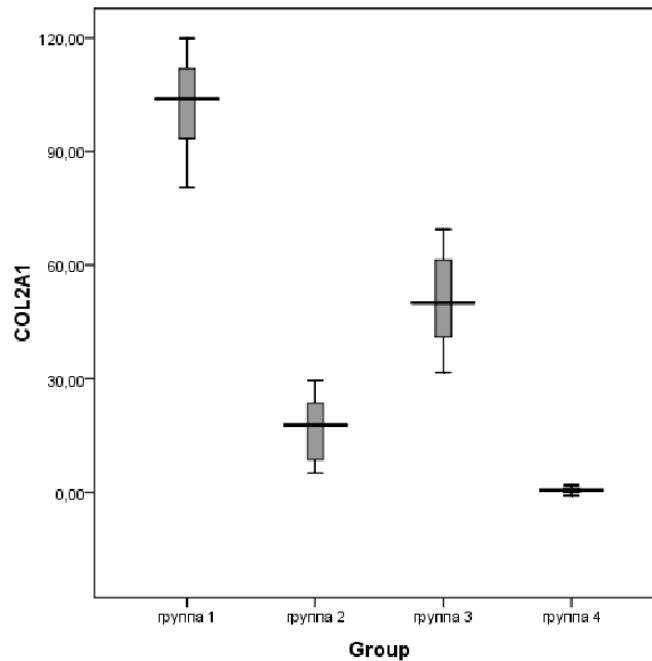
*MMP-9* принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования тканей и репарации. При этом экспрессия гена данной металлопротеиназы индуцируется провоспалительными цитокинами. Таким образом, максимальные уровни нормализованной экспрессии гена *MMP-9* выявлены в хрящевой ткани пациентов с воспалительной артропатией. Увеличение экспрессии данной металлопротеиназы способствует разрушению субхондральной кости, росту остеофитов и приводит к структурным изменениям сустава.

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *MMP-9*» между группами 1–4 ( $Z = -5,857, p < 0,001$ ), 2–4 ( $Z = -6,036, p < 0,001$ ) и 3–4 ( $Z = -5,240, p < 0,001$ ), тогда как для групп 1–2 ( $Z = -1,915, p = 0,055$ ), 1–3 ( $Z = -0,121, p = 0,903$ ) и 2–3 ( $Z = -1,425, p = 0,154$ ) статистически значимых достоверных различий выявлено не было.

Уровни нормализованной экспрессии гена *COL2A1* в биологическом материале пациентов с гонартрозом составили: для группы 1 — Me (Q25/75) 103,94 (92,34/112,78) %, для группы 2 — 17,79 (8,26/23,68) %, для группы 3 — 50,06 (38,64/69,02) %, для группы 4 — 0,59 (–0,09/1,13) % (рисунок 3).

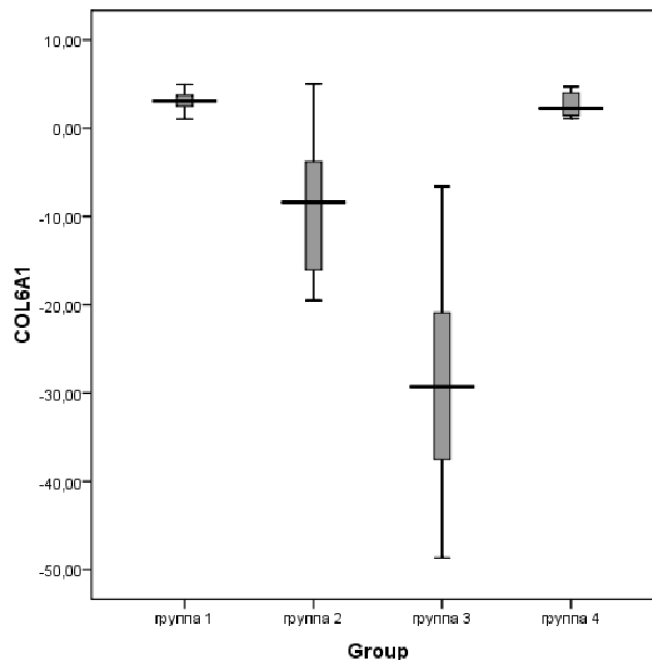
Увеличение экспрессии гена *COL2A1* в хрящевой ткани пациентов с артропатиями коленного сустава следует рассматривать как маркер хрящевой деструкции. Максимальные уровни нормализованной экспрессии указанного гена наблюдались при посттравматической (более 3 недель от момента травмы) артропатии. В группе пациентов с реактивным гонартрозом (длительность заболевания составляла 3–5 дней от манифестации заболевания до обращения к врачу) были получены отрицательные значения уровней нормализованной экспрессии исследуемого гена, что является косвенным подтверждающим признаком отсутствия деградациии хрящевой ткани. В группах пациентов с остеоартрозом коленного сустава также было выявлено усиление экспрессии гена *COL2A1* в хрящевой ткани, при этом количественные значения уровней нормализованной экспрессии коррелировали с количеством пораженных компартментов.

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *COL2A1*» между всеми исследуемыми группами: 1–2 ( $Z = -7,758, p < 0,001$ ), 1–3 ( $Z = -6,286, p < 0,001$ ), 1–4 ( $Z = -5,857, p < 0,001$ ), 2–3 ( $Z = -6,805, p < 0,001$ ), 2–4 ( $Z = -6,036, p < 0,001$ ) и 3–4 ( $Z = -5,240, p < 0,001$ ).



**Рисунок 3 — Уровни нормализованной экспрессии гена *COL2A1* в биоптатах хрящевой ткани пациентов с артропатией коленного сустава**

Уровни нормализованной экспрессии гена *COL6A1* в биологическом материале пациентов с гонартрозом составили: для группы 1 — Me (Q25/75) 3,07 (2,31/3,86) %, для группы 2 — -8,43 (-16,11/-3,80) %, для группы 3 — -29,28 (-39,08/-20,49) %, для группы 4 — 2,23 (-1,44/4,04) % (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Уровни нормализованной экспрессии гена *COL6A1* в биоптатах хрящевой ткани пациентов с артропатией коленного сустава**

Несмотря на то что остеоартроз рассматривается как преимущественно дегенеративное заболевание, периодически он приобретает форму воспалительного, приводящего к полной потере хряща

и повреждению субхондральной кости, синовиальной оболочки, внутрисуставных связок, суставной капсулы и периартикулярных мышц. При остеоартрозе наблюдается преобладание деградации хрящевого матриксанад его образованием. Уровень нормализованной экспрессии гена *COL6A1*, который является молекулярно-генетическим маркером разрушения хряща, коррелируется с количеством и степенью вовлеченности в патологический процесс компартментов хряща коленного сустава. Кроме того, низкие уровни экспрессии гена *COL6A1* могут рассматриваться как следствие деградации данного коллагена при увеличении экспрессии *MMP-2* и *MMP-9*.

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *COL6A1*» между группами 1–2 ( $Z = -7,138, p < 0,001$ ), 1–3 ( $Z = -6,286, p < 0,001$ ), 2–3 ( $Z = -5,362, p < 0,001$ ), 2–4 ( $Z = -5,570, p < 0,001$ ) и 3–4 ( $Z = -5,240, p < 0,001$ ), за исключением групп 1–4 ( $Z = -1,132, p = 0,183$ ), различия между которыми были статистически не достоверны.

**Заключение.** На основании проведенных молекулярно-генетических исследований по определению уровней нормализованной экспрессии функциональных и структурных генов в биологическом материале пациентов с артропатиями установлены молекулярно-генетические характеристики хрящевой ткани при гонартрозах различного генеза.

При посттравматической артропатии на фоне застарелого повреждения коленного сустава выявлено статистически значимое по сравнению с другими артропатиями достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение экспрессии генов *MMP-2* (329,16 (253,25/414,33) %) и *COL2A1* (103,94 (92,34/112,78) %). Усиление экспрессии данных генов следует рассматривать как молекулярно-генетические маркеры хрящевой деструкции коленного сустава.

Остеоартроз коленного сустава с преимущественным поражением одного (латерального, медиального, пателло-фemorального) из компартментов характеризуется увеличением экспрессии *MMP-2* (109,85 (61,52/134,08) %), *MMP-9* (39,58 (16,97/66,30) %) и *COL2A1* (17,79 (8,26/23,68) %) и статистически значимым по сравнению с другими обследуемыми группами достоверным ( $p < 0,001$ ) снижением экспрессии *COL6A1* (-8,43 (-16,11/-3,80) %), свидетельствующим о хрящевой деструкции коленного сустава.

Остеоартроз коленного сустава с поражением нескольких отделов сустава также характеризуется увеличением экспрессии *MMP-2* (129,03 (58,77/161,36) %), *MMP-9* (55,90 (24,57/81,06) %) и *COL2A1* (50,06 (38,64/69,02) %) и статистически значимым по сравнению с другими обследуемыми группами достоверным ( $p < 0,001$ ) снижением экспрессии *COL6A1* (-29,28 (-39,08/-20,49) %). При этом установлено резкое снижение экспрессии *COL6A1*, являющегося маркером хрящевой деструкции коленного сустава, зависит от количества вовлеченных в патологический процесс количества пораженных компартментов.

При воспалительной (реактивной) артропатии коленного сустава выявлено статистически значимое достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение уровней нормализованной экспрессии гена *MMP-2* (89,08 (58,24/122,28) %), резкое усиление экспрессии гена *MMP-9* (314,10 (196,21/343,26) %) на фоне снижения экспрессии гена *COL2A1* (17,79 (2,23 (-1,44/4,04) %)). Установленный молекулярно-генетический профиль хрящевой ткани характерен для воспалительного процесса, происходящего в суставе и свидетельствует о разрушении костных элементов, приводящих к структурным изменениям сустава.

## Литература

1. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 720 с.
2. The diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, matrix metalloproteinase-3, rheumatoid factor, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein in patients with erosive and non-erosive rheumatoid arthritis / O. Shovman [et al.] // Clin. Dev. Immunol. — 2005. — Vol. 12, suppl. 3. — P. 197–202. DOI:10.1080/17402520500233510.
3. Schett, G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts / G. Schett // Arthritis Res. Ther. — 2007. — Vol. 9. — P. 203. DOI:10.1186/ar2110.
4. Matrix metalloproteinases in arthritic disease / G. Murphy [et al.] // Arthritis Res. — 2002. — Vol. 4, suppl. 3. — P. 39–49.
5. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? / D. R. Eyre, M. A. Weis, J. J. Wu // Eur. Cells. Mater. — 2006. — Vol. 12. — P. 57–63. DOI: 10.22203/eCM.v012a07.



6. Collagen structure of tendon relates to function / M. Franchi [et al.] // Scientific World J. — 2007. — Vol. 7. — P. 404–420.

7. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. — СПб.: Питер, 2008. — 416 с.

## Cartilage tissue molecular-genetic characteristics in knee joint arthropathies of different etiology

*Poluyan O. S.<sup>1</sup>, Kostiuk S. A.<sup>1</sup>, Benko A. N.<sup>1</sup>, Gerasimenko M. A.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Establishment «Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics», Minsk, Republic of Belarus*

A significant negative impact of the musculoskeletal system diseases on the labor, economic and psychological potential of society is reflected in the high prevalence of joint complaints, a constant progressive increase in the prevalence and primary morbidity, an increase in the proportion in the structure of general morbidity and disability. Understanding the role of conjunctive tissue in any form of its dysplasia / destruction in the development of knee arthropathies dictates the need for its study. Especially relevant is the molecular genetic assessment of the extracellular matrix and collagen matrix gene expression levels to determine the severity of the gonarthrosis course, the choice of treatment tactics and the assessment of its effectiveness.

**Keywords:** matrix metalloproteinases, collagens, normalized expression level, real-time PCR.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 616.132.2-073.43

## Определение значений вазоактивных агентов и качества жизни у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии

*Дечко С. В., Митьковская Н. П.*

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

**Реферат.** В основе патогенетического действия интрамурального хода коронарной артерии лежит транзиторная ишемия миокарда, способная служить основой острого сердечно-сосудистого события. Туннелированный сегмент может оказывать влияние на показатели качества жизни преимущественно в молодом возрасте. Отмечено влияние сужения просвета сосуда на показатели психического здоровья и жизненной активности пациентов. Для оценки состояния коронарного русла в ходе исследования определены уровни интерлейкина-6, эндотелина-1 и С-реактивного белка в плазме крови у пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии и лиц из группы контроля. Полученные данные свидетельствуют о повышении значения вазоактивного агента у пациентов с туннелированным сегментом. Это можно расценить как проявления эндотелиальной дисфункции, инициирующие развитие атеросклероза.

**Ключевые слова:** интрамуральный ход коронарной артерии, транзиторная ишемия миокарда, эндотелин, атеросклероз.

**Введение.** Интрамуральный ход коронарной артерии (ИХКА) — врожденное явление, при котором участок сосуда залегает в толще волокон миокарда. Несмотря на благоприятный клинический прогноз, в литературе имеются данные об ИХКА-ассоциированных неблагоприятных исходах сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на то что еще не до конца изучены все патогенетические аспекты, описан вклад ИХКА в развитие атеросклеротического процесса. Это гипотеза основана на изменениях кровотока, возникающих вследствие систолической компрессии коронарных артерий и приводящих к повреждению стенок сосудов. Такой «проатерогенный эффект» на эндотелий более выражен в сегменте артерии проксимальнее туннелированного участка.

Первые публикации по проблеме ИХКА относят к 1951 г. Вместе с тем опубликованные Ashkan и соавт. в 2019 г. результаты изучения изменения коронарной гемодинамики с увеличением степени сжатия сосудов, вызванной ИХКА, указали на прямую связь между тяжестью систолического сдавления и гемодинамическими нарушениями в проксимальном сегменте. В ходе исследования пациентам с различной степенью систолической ИХКА-ассоциированной компрессии в левой коронарной артерии были выполнены ангиография и внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Далее разработаны компьютерные модели туннелированных сегментов и выполнено компьютерное моделирование гемодинамики для определения распределения времени пребывания крови и касательного напряжения [1].

Установлено, что с увеличением степени сжатия наблюдается тенденция к уменьшению касательного напряжения в проксимальном сегменте, а в зоне миокардиального мостика — увеличение. У пациентов с большей систолической компрессией в проксимальном сегменте сосуда зарегистрировано меньшее касательное напряжение и более длительное время пребывания крови по сравнению с теми, у кого сжатие было незначительным. Аналогично, более высокое значение касательного напряжения зарегистрировано на участке с большей систолической компрессией под мышечным волокном. Существенных различий касательного напряжения в дистальном отделе не обнаружено [2].

Неинвазивное прижизненное подтверждение диагноза остается предметом исследований. При поиске новых ЭКГ-маркеров исследовались такие характеристики, как значения интервала  $T$ , трансмуральная дисперсия реполяризации, электрофизиологический индекс у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии. Hussein и соавт. изучили 2 группы пациентов, сопоставимые по возрасту и полу, на мультidetекторном компьютерном томографе. Электрофизиологический индекс был значительно увеличен в группе с верифицированным ИХКА, особенно у пациентов без коронарного атеросклероза. Ширина зубца  $T$  от вершины до максимально поздней точки в месте его перехода в изоэлектрическую линию и трансмуральная дисперсия реполяризации были снижены при наличии мышечного мостика по сравнению с пациентами без него, особенно при наличии коронарного атеросклероза. Изолированная инверсия  $T$  в  $V_1$  наблюдалась в большей степени при ИХКА по сравнению с пациентами без аномалии [1].

Предварительный скрининг спортсменов в возрасте старше 35 лет является основной проблемой в спортивной кардиологии. В этой популяции внезапная сердечная смерть, связанная со спортом, встречается редко, но обычно обусловлена коронарным атеросклерозом. Коронарная КТ-ангиография изменила подход к диагностике и лечению данной патологии, но ее роль в этом контексте все еще нуждается в оценке. Gervasi и соавт. ретроспективно обследовали профессиональных спортсменов, которые проходили КТ-ангиографию, анализируя симптомы, стресс-тесты ЭКГ, профили риска сердечно-сосудистых заболеваний (SCORE). Методом КТ-ангиографии выявлено наличие коронарного атеросклероза у 41,3 % обследованных, врожденных аномалий (в том числе интрамурального хода коронарных артерий) — у 4,8 %, сочетания вышеназванных состояний — у 4,2 %.

Верификации диагноза ИХКА методом коронароангиографии считается «золотым стандартом» во всем мире. Для уточнения тяжести стеноза применяется также внутрисосудистая ультрасонография с интракоронарным доплеровским исследованием. Выявляемые диастолические нарушения тока крови напрямую связаны с сократительной функцией миокарда. Получаемые в ходе исследования данные указывают на высокую вариативность длины интрамурального сегмента, глубины его залегания, наличие более чем одного туннелированного участка, возможность влияния ориентации перегибающего мышечного тяжа на функциональную значимость аномалии [7].

При оценке размера и толщины стенки сосудов в туннелированном сегменте, Ye и соавт. использовали оптическую когерентную томографию и внутрисосудистое ультразвуковое исследование. Площадь и толщина сосудов в ИХКА-сегментах и смежных проксимальных и дистальных контрольных сегментах были измерены и сравнены с левыми коронарными артериями без атеросклероза в сегмен-

те. По сравнению с эталонным размером сосуда дистальнее к туннелированному участку, измеренный размер туннелированного сосуда во время диастолы был значительно меньше, точно как и минимальная толщина стенки интрамиокардиальной артерии. Расположение самой тонкой артериальной стенки находилось в дистальном и среднем сегментах миокардиального мостика и не было связано со степенью систолической компрессии или индекса ремоделирования. Стенки среднего и дистального подсегментов ИХКА (но не проксимального) были тоньше, чем у группы сравнения. Это может объяснить увеличение частоты и тяжести коронарной перфорации во время имплантации стента [1].

На сегодняшний день выделяется два значимо различающихся паттерна перекрытия сосуда мышечным тяжом. В более частом «поверхностном» варианте, мышечный тяж шел поперечно артерии, направляясь под острым углом или перпендикулярно к верхушке сердца. При «глубокой» ориентации волокна пересекали переднюю межжелудочковую ветвь поперечно, наискось или спирально, окружая ее мышечным пучком, идущим от вершины правого желудочка вплоть до межжелудочковой перегородки. Согласно предположению, «глубокая» ориентация могла приводить к сжиманию сосуда, компрометируя диастолический ток крови, и вызывать ишемию вовлеченного участка миокарда [1].

В некоторых случаях даже диагностика данной врожденной особенности может вызвать затруднения. В отличие, например, от гипертрофической кардиомиопатии, проявления которой очевидны для врача, интрамуральный ход может остаться незамеченным из-за эпи- и перикардиальной жировой ткани. Как следствие, частота распространенности по данным аутопсий варьирует от 5 до 86 %. Самое большое исследование, включавшее 1056 образцов, показало частоту встречаемости, равную 26 %, 88 % из выявленных случаев имели локализацию в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии [7]. Популяционное исследование в Саудовской Аравии с использованием компьютерной томографии установило частоту встречаемости в 22,5 %. Большинство выявленных интрамуральных сегментов локализовались в передней межжелудочковой ветви (24,6 %) и располагались «поверхностно». В 57,3 % случаев зафиксированы явления атеросклероза коронарных артерий в участках, проксимальнее мышечных мостиков. Значимых доказательств миокардиальной гипоперфузии вовлеченных участков не выявлено [7].

Целью исследования Podolec и соавт. была оценка распространенности ИХКА среди пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2016 г. в отделения инвазивной кардиологии в Польше, диагноз которых верифицирован с помощью коронарной ангиографии. Оценивалась распространенность аномалии среди пациентов, поступивших в больницы с различными клиническими проявлениями, такими как стабильная стенокардия, ОКС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST), остановка сердца, врожденные пороки сердца и др. Кроме того, между пациентами с ИХКА или без него сравнивалось наличие сопутствующих заболеваний, включая факторы риска развития атеросклероза и других клинических состояний [2]. Данные были получены из Национального Польского Реестра Чрескожных Вмешательств, куда вносятся результаты всех процедур чрескожных коронарных вмешательств, проводимых в Польше. Интрамуральный ход коронарной артерии диагностирован в 0,81 % случаев. По сравнению с группой без ИХКА пациенты с миокардиальными мостиками, выявленными с помощью ангиографии, были моложе и имели меньше сопутствующих заболеваний и факторов риска развития атеросклероза, таких как диабет, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание почек, предыдущая ЧКВ. ИХКА чаще встречался у пациентов со стабильной ИБС. Отмечена связь курения и женского пола с более частым проявлением клинических симптомов, а также атеросклеротическое поражение проксимального к мостику сегмента.

Таким образом, на основании различных исследований принято считать, что интрамуральный ход коронарной артерии встречается у каждого четвертого представителя популяции. Как следствие, туннелированный сегмент рассматривается в качестве доброкачественной вариации нормальной анатомии коронарного русла. Вместе с тем неоднократно встречаются описания взаимосвязи между мышечным мостиком и стенокардией у пациентов с исходом в инфаркт миокарда. Также имеется ряд клинических случаев, где интрамуральный ход коронарной артерии ассоциируется с желудочковыми аритмиями, синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью [7]. Кроме того, по результатам более ранних исследований авторов, на основе анализа ответов пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии на опросник качества жизни SF-36, можно предположить, что туннелированный сегмент может оказывать влияние на показатели качества жизни преимущественно в молодом возрасте. Отмечено влияние сужения просвета сосуда на показатели психического здоровья и жизненной активности пациентов [6].

Возраст дебюта симптомов может значительно различаться от детского до поздней зрелости. Эта вариативность может быть также частично обусловлена вторичностью по отношению к сопутствующей эндотелиальной дисфункции, клиническим проявлениям и другим факторам коморбидности патологии в зрелом возрасте. Несмотря на превалирование описания среди взрослых, характер проявления интрамурального хода коронарных артерий у детей имеет схожий паттерн в различных исследованиях [7].

В работе А. Enhos и соавт. [2] была описана новая методика определения воспалительного и атеросклеротического процессов в сосудистой стенке путем определения взаимоотношения между моноцитами и липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Коллектив авторов, изучив 160 пациентов с ИХКА и без значимых повреждений коронарных сосудов, пришел к выводу, что определение отношения моноцитов к ЛПВП может предсказать наличие миокардиального мостика с чувствительностью 59 %. При мультивариантном анализе метод проявил себя как независимый фактор риска наличия ИХКА.

Связь между альтерациями в экспрессии вазоактивных агентов, в том числе эндотелина-1 (ЕТ-1), и явлениями атеросклероза у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии, также называемым мышечным мостиком, изучалась Т. Masuda и соавт. [3]. ЕТ-1 участвует на всех этапах патогенеза атеросклероза, даже когда бляшка клинически нераспознаваема. ЕТ-1 является потенциальным вазоконстриктором и потенциальным митогеном для сосудистых гладкомышечных клеток, стимулируя их миграцию и рост. Поперечные срезы ПМЖВ с миокардиальным мостиком, полученные при аутопсиях были исследованы от уровня устья левой коронарной артерии до верхушки сердца, после чего проведена реакция на антитела к ЕТ-1. Количественное значение уровня атеросклероза, характерного для каждой конкретной секции, было подсчитано с использованием атеросклеротического индекса (например, отношения перекрестного участка интимы к перекрестному участку меди). Поражение сосуда атеросклеротическим процессом более выражено под туннелированным сегментом, по сравнению с проксимальным и дистальным сегментами ПМЖВ, так же как и экспрессия ЕТ-1. Вышеприведенная информация позволяет предположить, что интрамуральный ход коронарной артерии ассоциирован с развитием атеросклероза проксимальнее «ныряющей» артерии, но в настоящий момент нет никакой информации, указывающей на это как на независимый фактор.

Так, F. Kuhn и соавт. отметили выраженную вазоконстрикцию в ответ на введение ацетилхолина в самом туннелированном сегменте по сравнению с зонами проксимальнее от него, что было впоследствии подтверждено другими группами ученых. Более того, в целом более низкая экспрессия eNOS и ЕТ-1 в участках миокардиальных мостиков скорее ведет к разобщению сосудистого ответа на ацетилхолин, что и подчеркнул Thøgn в исследовании коронарных артерий, полученных из сердец с дилатационной и ишемической кардиомиопатиями. Снижение экспрессии мускариновых рецепторов или разобщение их внутриклеточного сигнального пути может сделать эндотелий невосприимчивым к ацетилхолину, что приведет к повышенной вазоконстрикции в ответ на него. Отказ от классической концепции эндотелиальной дисфункции в туннелированном сегменте коронарной артерии может привести к отказу от общепринятой концепции атерогенеза и прогностических последствий, что в корне отличается от необструктивной болезни коронарных артерий, при которой дисфункциональный ответ на ацетилхолин показывает прогрессирование атеросклероза и будущие неблагоприятные сердечные события. Единственной объединяющей теорией может служить то, что анатомические и гемодинамические условия в миокардиальном мостике изменяют вазореактивность, в то же время, не позволяя откладываться липидным частицам и, следовательно, образовываться и осложняться атероме [4]. При составлении дизайна исследования принималось во внимание, что основанные на аутопсиях исследования обнаружили меньшую экспрессию эндотелина-1 в зоне интрамурального хода коронарной артерии по сравнению с сегментами проксимальнее и дистальнее нее. Shioda и соавт. не смогли подтвердить корреляцию ЕТ-1 с уменьшением активности синтазы оксида азота в миокардиальном мостике *in vivo*. Вместе с тем, Xiang и соавт. провели исследование у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии и без него для определения клинических особенностей спазма коронарных артерий и роли эндотелиальной дисфункции. 118 пациентов прошли нагрузочную пробу с ацетилхолином. В дальнейшем их разделили на две группы: с мостиком (26) и без мостика (92). Результаты пробы с ацетилхолином, велоэргометрия, скинтиграфия миокарда, уровень эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови подверглись сравнению внутри когорты. Уровень эндотелина-1 в плазме был значительно выше в группе пациентов, имеющих туннелированный сегмент, по сравнению с группой контроля.



D. Siçek и соавт. [5] исследовали проявления атеросклероза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ИХКА. Исследование включало группу людей, состоящую из 15 пациентов с мостиками (9 женщин, 60 %) и 14 лиц группы контроля (8 женщин, 57 %). Все пациенты прошли коронарную ангиографию. У всех исследуемых были измерены уровни эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови до и сразу после сокращения артерии на уровне бедренной артерии и коронарного синуса. Также у 13 пациентов с мостиком была выполнена внутрисосудистая ультрасонография. Значение ET-1 на уровне коронарного синуса было значительно выше у пациентов с туннелированным сегментом по сравнению со средними значениями. У пациентов группы контроля значения практически не отличались от нормальных. Десять из 13 пациентов имели атеросклеротическую бляшку в проксимальном к мостику сегменте. Повышенный уровень ET-1 и патологические сведения внутрисосудистой ультрасонографии могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией и развитием атеросклероза у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии [6–7].

Исходя из сказанного выше, миокардиальный мостик, сочетающийся с атеросклерозом сосудов, на фоне спазма коронарной артерии может вызывать длительную боль в груди, острый коронарный синдром и даже внезапную сердечную смерть. В исследование Nam и соавт. были включены 812 пациентов с ИХКА без значительного поражения коронарной артерии, которые прошли провокационный тест с ацетилхолином. Согласно полученным данным, ИХКА тесно связан с высокой частотой коронароангиоспазма, ишемическими изменениями на ЭКГ и болью в груди во время провокационного теста с ацетилхолином. Кроме того, миокардиальные мостики различной степени тяжести и размера существенно влияли на частоту спазма, а тяжелый ИХКА был сильным фактором риска. Показано, что у пациентов с туннелированным сегментом выше частота рецидивов стенокардии в 5-летний период наблюдения.

Качество жизни (КЖ), являясь комплексной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанной на его субъективном восприятии, в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем. Инструменты оценки КЖ — общие и специфические опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practis (GCP), создали возможность количественной оценки этого субъективного понятия, что позволило расширить представление врача о состоянии больного в целом. Общие опросники измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и могут быть использованы для оценки КЖ любых пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для оценки КЖ популяции.

Одним из наиболее широко распространенных общих опросников для оценки КЖ является Short Form Medical Outcomes Study (SF-36). Этот неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента широко используется при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США. Он был установлен для оценки качества жизни в Италии, Франции, Австралии и общей популяции США. В странах Европы и в США были проведены исследования отдельных групп людей и получены результаты по нормам для здорового населения и для больных с различными хроническими заболеваниями (с распределением на группы соответственно возрасту и полу).

Опросник SF-36 отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья. Он состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

**Цель работы** — определение качества жизни, уровней интерлейкина-6, эндотелина-1 и С-реактивного белка в плазме крови у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии.

**Материалы и методы.** Проведенное исследование выполнялось на трех клинических базах г. Минска: УЗ «1-я городская клиническая больница», УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Объектом исследования послужили образцы биоматериала, взятого у пациентов с установленным ИХКА. Во всех случаях диагноз верифицирован интервенционно. Коронароангиография проводилась с использованием бедренного, лучевого и плечевого доступов на фоне местного обезболивания. После пункции сосуда через интрадьюсер вводился диагностический катетер с последующей селективной катетеризацией коронарных артерий. Контрастное вещество подавалось дозированно с



использованием автоматического инъектора. Съемка выполнялась в стандартных проекциях. Всего изучено 11 286 коронароангиографий. В группу сравнения включались пациенты, не имеющие ИХКА по результатам ЧКВ.

Иммуноферментный анализ выполнен в лаборатории биохимических методов исследования ЦНИЛ БГМУ старшим научным сотрудником Е. В. Ходосовской. Содержание вазоактивных агентов в плазме крови определяли ИФА-методом с использованием тест-систем ELISA Kit (DRG, Германия).

Для изучения особенностей качества жизни у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии в настоящем исследовании использовался опросник SF-36 (англ. The Short Form-36). Характеристики опросника отвечают имеющейся информации в подготовленных базах данных по пациентам с интрамуральным ходом коронарной артерии.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием компьютерной программы для статистической обработки данных Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., USA). Количественные признаки представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й квартиль).

**Результаты и их обсуждение.** По трем клиническим базам частота выявления интрамурального хода коронарной артерии составила 2,8 % от выполненных коронароангиографий, или 28,4 случая на 1000 выполненных исследований. Гендерное соотношение 3:1 (мужчины:женщины) при выявлении туннелированного сегмента было характерно для всех учреждений. Возраст пациентов составил  $62,0 \pm 69,0$  года.

Протяженность стеноза среди исследуемых составила 20,0 (15,0; 25,0) мм. Процент перекрытия артерии в систолу среди исследуемых составил 50,0 % (40,0; 75,0 %). В 91,4 % случаев миокардиальный мостик пересекал переднюю межжелудочковую ветвь (ПМЖВ), из них: 2й сегмент ПМЖВ — 47,2 %, 3й сегмент ПМЖВ — 47,7 %, средняя порция ВТК2 — 0,5 %, ПМЖВ без возможности определения сегмента — 4,1 %.

У 23,8 % пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии отсутствовали признаки атеросклеротического поражения коронарного русла.

Среди опрошенных показатель физического функционирования (Physical Functioning — PF) варьировал в баллах от 15 до 95. При анализе показателя отмечено, что значение PF в большинстве случаев имело обратно пропорциональную зависимость с возрастом. Статистически значимой взаимосвязи показателя физического функционирования с процентом перекрытия сосуда в систолу не зарегистрировано.

Показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP), распределился в интервале от 0 до 100 и также в большинстве случаев имел обратно пропорциональную зависимость с возрастом пациентов. Аналогичная ситуация наблюдалась и для показателя интенсивности боли (Bodily pain — BP). Значения варьировали в интервале от 20 до 100.

Показатель общего состояния здоровья (General Health — GH) не имел статистически значимой взаимосвязи ни с одной из характеристик интрамурального хода коронарной артерии. Значение варьировало в пределах 10–85 баллов. Сходная ситуация наблюдалась и для таких показателей, как жизненная активность (Vitality — VT, интервал значений от 10 до 80), социальное функционирование (Social Functioning — SF, от 38 до 100 баллов), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE, диапазон значений от 0 до 100) и психическое здоровье (Mental Health — MH, от 28 до 88 баллов).

По результатам анализа ответов пациентов с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии на опросник SF-36, можно предположить, что туннелированный сегмент может оказывать влияние на показатели качества жизни преимущественно в молодом возрасте. Отмечено влияние сужения просвета сосуда на показатели психического здоровья и жизненной активности пациентов.

Проанализированы 41 проба группы с верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии и 40 проб группы сравнения. В основную группу включены пациенты с ангиографически верифицированным интрамуральным ходом коронарной артерии. В контрольную группу включены сопоставимые по возрасту и полу лица без выявленного ИХКА.

У пациентов с верифицированным ИХКА уровень интерлейкина-6 в плазме крови составил 2,0 (1,25; 4,8) пг/мл, у пациентов группы сравнения — 0,9 (0,55; 1,0) пг/мл ( $p < 0,001$ ).

Уровень эндотелина-1 в плазме крови пациентов основной группы составил 60,51 (17,5; 71,5) пг/мл, у пациентов группы сравнения — 25,89 (14,25; 54,75) пг/мл ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с верифицированным ИХКА уровень С-реактивного белка в плазме крови составил 2,25 (1,15; 9,8) мкг/мл, у пациентов группы сравнения — 0,5 (0,25–0,95) мкг/мл ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у пациентов исследуемой группы отмечено повышение уровня интерлейкина-6, эндотелина-1 и С-реактивного белка в плазме крови, что соответствует данным мировой литературы.

**Заключение.** Несмотря на низкий процент клинических проявлений среди пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии, полученные данные свидетельствуют о влиянии сужения просвета сосуда на показатели психического здоровья и жизненной активности пациентов, а также о повышении значения vasoactive агента у пациентов с туннелированным сегментом. Это можно расценить как проявления эндотелиальной дисфункции, инициирующие развитие атеросклероза, что способно в дальнейшем привести к развитию неблагоприятных проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы и требует дальнейшего изучения.

### Литература

1. Влияние топографо-анатомических характеристик интрамурального хода коронарной артерии на качество жизни пациентов / С. В. Дечко [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2018. — Т. 2, № 1. — С. 163–168.
2. Assessment of the relationship between monocyte to high-density lipoprotein ratio and myocardial bridge / A. Enhos [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. — 2019. — № 112 (1). — С. 12–17.
3. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization / T. Masuda [et al.] // J. Pathol. — 2001. — № 193(3). — С. 408–414.
4. Evidence for endothelial dysfunction and enhanced vasoconstriction in myocardial bridges / F. E. Kuhn [et al.] // Am. Heart. J. — 1991. — № 122. — С. 1764–1766.
5. Effects of atrial pacing on coronary sinus endothelin-1 and nitric oxide levels in patients with myocardial bridging / D. Çiçek [et al.] // Acta. Cardiol. — 2004. — № 59(3). — С. 297–303.
6. Дечко, С. В. Характеристика уровня эндотелина-1 у пациентов с интрамуральным ходом коронарной артерии / С. В. Дечко, Е. В. Ходосовская, Н. П. Митьковская // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. реценз. науч. тр. / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича; Белорусский государственный медицинский университет. — Минск, 2018. — № 8. — С. 132–135.
7. Частота выявления интрамурального хода коронарных артерий / С. В. Дечко [и др.] // Кардиология в Беларуси. — 2016. — № 6(8). — С. 832–833.

## Determination of values of vasoactive agents and quality of life in patients with the intramural stroke of the coronary artery

*Dechko S. V., Mitkovskaya N. P.*

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

The pathogenetic effect of the intramural course of the coronary artery is based on transient myocardial ischemia, which can serve as the basis for an acute cardiovascular event. The tunneled segment can affect the quality of life indicators mainly at a young age. The effect of narrowing of the lumen of the vessel on the indicators of mental health and vital activity of patients was noted. To assess the condition of the coronary bed during the study, the levels of interleukin-6, endothelin-1 and C-reactive protein in the blood plasma were determined in patients with verified intramural course of the coronary artery and persons from the control group. The data obtained indicate an increase in the value of the vasoactive agent in patients with a tunneled segment. This can be regarded as manifestations of endothelial dysfunction, initiating the development of atherosclerosis.

**Keywords:** intramural course of the coronary artery, transitory myocardial ischemia, interleukin, endothelin, C-reactive protein, atherosclerosis.

*Поступила 20.11.2020*

УДК 616-073.96-092-08:681.3

## Определение костного возраста с использованием искусственного интеллекта

*Косик И. И.<sup>1</sup>, Кабак С. Л.<sup>1</sup>, Каранетян Г. М.<sup>1</sup>, Кислая Е. И.<sup>2</sup>, Ермаков В. В.<sup>1</sup>,  
Недзьведь О. В.<sup>1</sup>, Шевчук Т. А.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский центр детской эндокринологии»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Определение костного возраста — обязательный этап, входящий в клинический протокол диагностики детей с эндокринными заболеваниями, характеризующимися нарушением роста. Сопоставление хронологического и костного возраста пациента определяет необходимость проведения дополнительных диагностических исследований, позволяющих уточнить этиологию данной патологии, и в последующем объективно оценить эффективность проводимого лечения. В статье описывается альтернативный автоматический метод определения костного возраста, исключающий погрешности из-за субъективности визуального восприятия исходных данных, используемых для определения показателя традиционными методиками. Предлагаемый авторами метод основан на применении искусственных нейронных сетей и реализован в составе программного приложения BoneAgeAnalyzer.

**Ключевые слова:** костный возраст, рентгенографическое исследование, аномалии роста, сверточные нейронные сети.

**Введение.** Оценка роста и веса является важной частью педиатрического обследования, интегрально характеризующей уровень здоровья и самочувствия ребенка. Снижение темпов роста и отставание в росте от сверстников является достаточно частым поводом для обращения к педиатру и детскому эндокринологу. У 2–3 % детей в любой популяции диагностируется низкорослость [1]. По определению, низкорослость — это задержка роста, при которой длина тела оказывается ниже 3-й перцентили (коэффициент стандартного отклонения роста  $< -2$ ) средних значений, характерных для данной возрастной гендерной группы [2]. Причины низкорослости разнообразны, поэтому требуется соблюдение корректного подхода как в установлении диагноза, так и в последовательности диагностического поиска с целью установления генеза задержки роста. На этапе скрининга дефицита гормона роста дифференциальная диагностика нанизма различной этиологии предусматривает обязательное определение костного возраста ребенка [3]. Костный возраст (англ. *BoneAge*) — параметр, позволяющий оценить биологическую зрелость скелета и построить прогностическое заключение о потенциале его роста у конкретного индивидуума [4; 5]. При нарушениях на уровне эпифизарной пластинки (костные дисплазии, синдромальная патология) костный возраст практически не отстает от паспортного. Напротив, для вторичного дефицита роста, особенно для дефицита соматотропного гормона, а также при идиопатической низкорослости, характерно значительное отставание костного возраста от паспортного (более 2 лет) [2].

Для определения костного возраста анализируется, как правило, степень оссификации костей кисти и дистальных эпифизов костей предплечья, а также последовательность синоостозирования костных структур [6]. Анализ состояния костной ткани предполагает сравнение изображения пациента, чаще всего рентгенограммы его левой руки, с аналогичными контрольными изображениями людей с точно датированным возрастом и полом [4]. Однако такая методика требует значительных временных затрат и при сравнении с контрольными изображениями приводит к существенным погрешностям вследствие субъективности визуального восприятия исходных данных. Еще один недостаток рутинного метода определения костного возраста связан с тем, что у современных детей сохраняется тенденция повышения интенсивности роста при сокращении средней продолжительности отдельных фаз окостенения. Это дополнительно уменьшает точность оценки с применением разработанных в середине XX в. рентгенологических таблиц и описаний.

В последние годы появились новые решения, основанные на совершенствовании и расширении аппаратной базы исследований, а также на применении новых методов анализа изображений. В статье описывается одно из таких решений с применением возможностей искусственных нейронных сетей, реализованное в Белорусском государственном медицинском университете в форме программного приложения BoneAgeAnalyzer и прошедшее клинические испытания на базе Республиканского центра детской эндокринологии.

**Цель работы** — оценка эффективности автоматического метода определения костного возраста по сравнению с наиболее востребованными в педиатрической практике традиционными методами (с использованием атласа GreulichetPyle [7] и таблиц Tanner [8]) по следующим критериям: время, затрачиваемое на получение результата, качество получаемой информации для формирования и верификации заключения, точность и воспроизводимость полученного результата.

**Материалы и методы.** В качестве материала исследования использовались рентгенограммы левой кисти и лучезапястного сустава 55 пациентов разного хронологического возраста: от 3 до 16 лет. Для определения костного возраста применялись три метода:

1) метод GreulichetPyle, предполагающий оценку состояния костных структур по рентгенограмме левой кисти с лучезапястным суставом. Определение костного возраста производится путем визуального выбора из классического атласа того изображения, в котором количество ядер оссификации, их размеры форма и взаимное расположение наиболее полно соответствуют рентгенограмме пациента. Костный возраст пациента принимается равным тому значению, которое указано для выбранного в атласе изображения;

2) метод Tanneret Whitehouse (TW2), также подразумевающий использование рентгенограммы левой кисти и лучезапястного сустава. Но в этом случае осуществляется пошаговое визуальное сравнение рентгенограммы пациента с экспертными изображениями 20 конкретных центров окостенения, для каждого из которых присутствует описание в привязке к костному возрасту. После выбора каждого из наиболее похожих вариантов, по специальной формуле с помощью компьютерной программы производился итоговый подсчет баллов и определялся костный возраст;

3) метод интеллектуального компьютерного зрения, основанный на применении искусственных нейронных сетей и реализованный в составе программного приложения BoneAgeAnalyzer. Особенность такого подхода в том, что нейронные сети, будучи специальным образом обучены на большом количестве реального рентгенологического материала, самостоятельно формируют набор признаков, по которым строится собственная классификация, позволяющая с высокой точностью определять костный возраст. Участие человека в данном случае ограничивается вводом в программу оцифрованного рентгеновского снимка.

Для реализации третьего (автоматического) метода применялась комбинированная сверточная нейронная сеть, составленная из достаточно хорошо известной модели Xception и относительно новой модели DenseNet 169. Архитектура DenseNet является логическим продолжением более ранней версии ResNet. Уникальность данной архитектуры в том, что при увеличении глубины сети ее результативность не уменьшается. Улучшение информационного потока DenseNet достигается за счет использования схемы, в которой определены прямые соединения из любого слоя во все последующие. При увеличении глубины улучшается точность модели. Повышению точности определения костного возраста способствовало также добавление в архитектуру сети дополнительных слоев, блока стекинга и второго входа (нейрон, кодирующий пол пациента). Полученная архитектура комбинированной сети показана на рисунке 1.

Две вертикальные ветви блок-схемы с моделями Xception и DenseNet 169 определяют информативные зоны на изображении, характеризующие костный возраст. Каждая ветвь заканчивается блоками обработки данных, состоящими из двух полносвязных слоев и одного нейрона. Подобная архитектура позволяет получать для каждой ветки собственное решение в виде численного значения. Каждое из полученных значений становится промежуточным для окончательного определения костного возраста. Иными словами, получают два равноценных решения, выходные значения которых могут не совпадать. Выходное значение каждая ветвь формировала исходя из анализа целого набора представленных на рентгенограмме признаков. Точность анализа по каждому из признаков зависела от особенностей архитектуры ветви. Часть признаков точнее обрабатывалась одной веткой, часть — другой. Линейных зависимостей в данных результатах не было выявлено. Как следствие, ни одно из промежуточных решений не могло быть признано однозначно лучшим и для подготовки единого результата следовало использовать какой-то из существующих методов объединения базовых алго-

ритмов в композиции. Наиболее известные из них — голосование, взвешенное голосование, смесь экспертов. Эти методы обычно применяются, когда базовые алгоритмы существенно отличаются друг от друга.

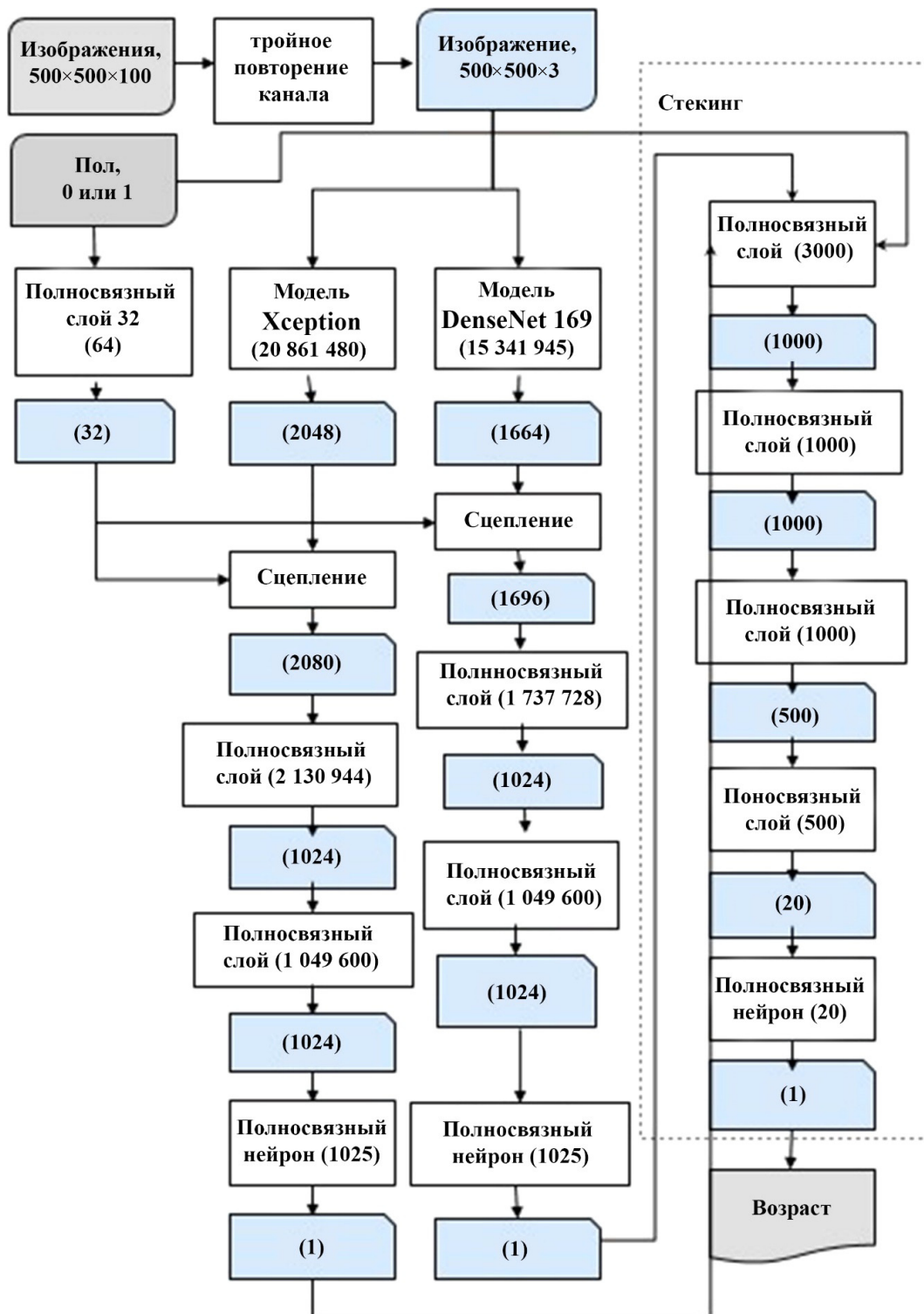


Рисунок 1 — Схема архитектуры решения задачи определения костного возраста (светлые блоки отражают основные операции и алгоритмы обработки данных, где значения в скобках показывают общее количество параметров входа, голубые блоки соответствуют наборам данных с указанной размерностью)



Следует, однако, отметить, что при всех имеющихся алгоритмических различиях, значения, полученные в ходе работы веток Xception и DenseNet 169, достаточно часто оказывались близкими. Алгоритмы голосования в ходе проверки приводили к результату худшему, чем те, что были получены каждой ветвью по отдельности. Поэтому использовался наиболее общий метод ансамблирования — стекинг, идея которого состоит в использовании предсказаний базовых алгоритмов в качестве признаков для метаалгоритма, который в нашем случае организован как набор полносвязных слоев. Объединение решения происходит в отдельном блоке стекинга осуществляющего ансамблирование ветвей Xception и DenseNet 169 в одно решение. Блок стекинга состоит из четырех полносвязных слоев и одного нейрона, что позволяет объединить два отдельных результата, дважды прогнать решение по слоям и уточнить решение за счет последовательного уменьшения размеров слоев.

Экспериментальное программное обеспечение было разработано на языке Python 3.6 с использованием пакетов Keras 2.08 и TensorFlow 1.3. Предварительная обработка изображений ограничивалась добавлением полей (для получения квадратных картинок без нарушения пропорций исходных изображений) и масштабированием до размера входа  $512 \times 512$ . В качестве исходных данных при обучении нейронной сети использовались рентгенограммы детей, подростков и молодых людей, возраст которых находится в диапазоне от 3 до 20 лет. Общее количество задействованных для обучения рентгенограмм — 11 745. В качестве валидационных использовалось 2135 рентгенограмм, в группу тестовых отобрано 356 рентгенограмм. Непосредственно в сравнительное исследование дополнительно включены 55 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет, проходившие обследование в Минском городском центре детской эндокринологии.

Обучение проводилось на графическом процессоре NVIDIA GTX 1080 Ti. Размер блока (batch-size) — 8. Обучение длилось 30 эпох. На выходе сеть дает значение возраста в диапазоне  $[-1; 1]$ , которое затем для перевода возраста в месяцы преобразуется по формуле, обратной уравнению нормализации:

$$(\text{age} = \text{agenorm} + 1) \cdot 120.$$


Полученный результат подкреплялся картой активации, формирующейся на последних слоях нейронной сети. Эта карта представляет собой изображение кисти, на котором области, оказавшие наибольшее влияние на предсказанный возраст, выделяются различными цветовыми оттенками (рисунок 2). Цветовые оттенки распределены по палитре в направлении от наименее значимых участков —  — к наиболее значимым т. е., наиболее значимые участки отображены красным цветом, наименее значимые — синим, остальные по мере значимости окрашиваются в промежуточные цвета.

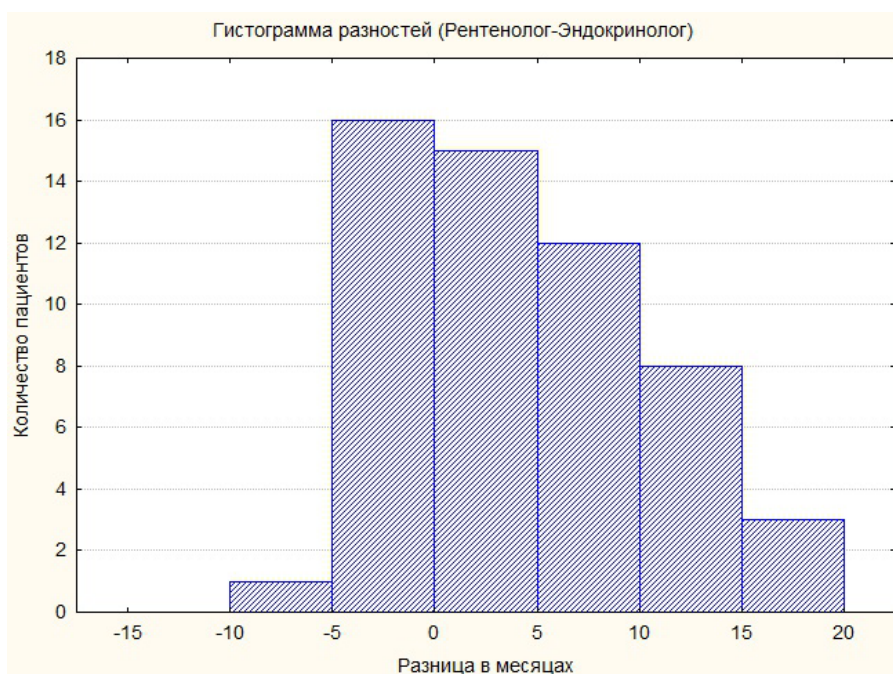


Рисунок 2 — Цветовая идентификация информативных участков на карте активации

**Результаты и их обсуждение.** По каждому представленному для исследования рентгеновскому снимку были получены три результата определения костного возраста: один — от эксперта-эндокринолога, работавшего по ручной методике, предполагающей использование атласа GreulichPyle; вто-

рой— от эксперта-рентгенолога, работавшего в полуавтоматическом режиме с помощью таблиц TW2; третий результат в полностью автоматическом режиме выдавала нейронная сеть, дополняя его картой активации. Поскольку подавляющее большинство результатов различались между собой, окончательное решение о выборе одного, наиболее точного, принималось независимым экспертом после дополнительного анализа.

Значения костного возраста, полученные по методу TW2 и по атласу GreulichetPyle иногда находились близко друг от друга, но чаще всего они существенно различались. Близкие результаты (разница не более 3 месяцев) были зарегистрированы 24 раза, что составило 44 % от всех результатов. В 20 % случаев (11 пациентов) разбежка в результатах составила от 4 до 6 месяцев, в 20 % случаев — от 7 месяцев до года, а еще у 9 человек (16 %) разница превысила 12 месяцев. Таким образом, более половины рентгенограмм были интерпретированы клиницистами с уровнем точности, не позволяющим сделать однозначное заключение о наличии и степени отклонений от нормального развития костных структур. Распределение разницы в результатах, полученных рентгенологом и эндокринологом по всей выборке пациентов, приведено в графическом виде на рисунке 3.



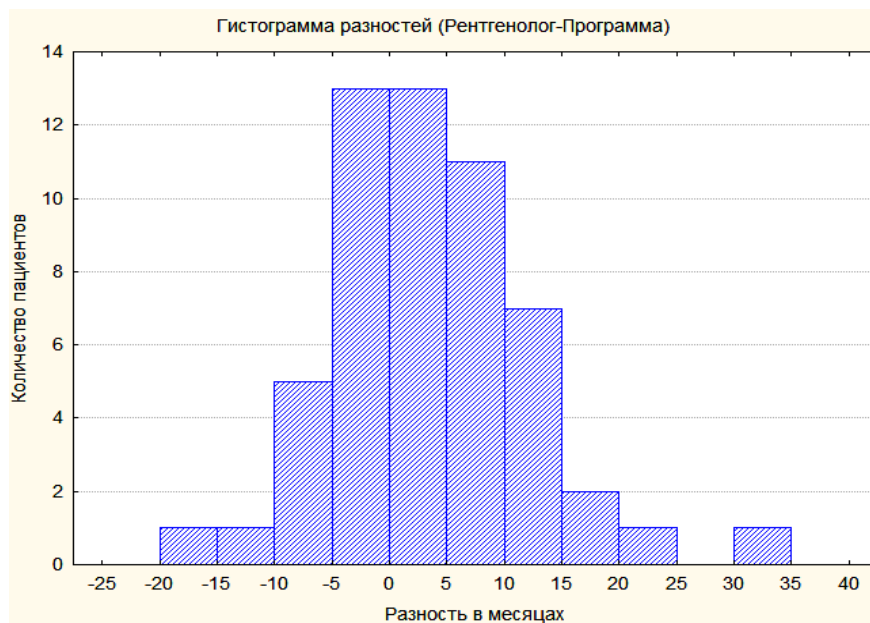
**Рисунок 3 — Распределение разницы результатов, полученных специалистами, работавшими по традиционным методам**

Как видно на графике, костный возраст, полученный по методу TW2 чаще всего превосходил значение параметра, полученное по атласу GreulichetPyle.

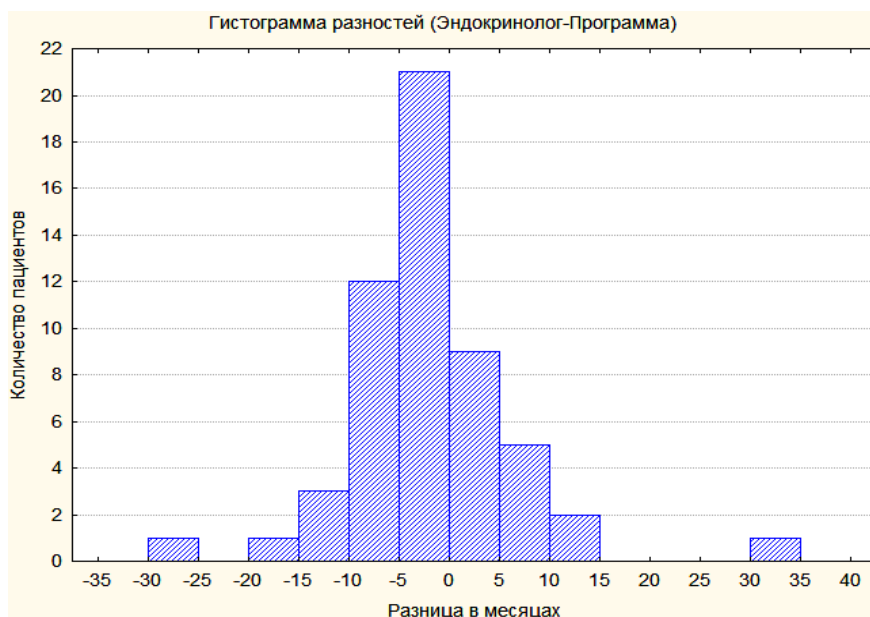
Высокая вариабельность результатов, получаемых на основе визуального анализа, усугублялась их низкой повторяемостью. Один и тот же специалист с перерывом в неделю мог несколько иначе интерпретировать один и тот же снимок.

Точное совпадение или близкие значения результатов (в пределах 3 месяцев), полученных с помощью искусственного интеллекта и обоих традиционных методов, были зафиксированы по 33 пациентам из 55 (общий показатель совпадений результатов составляет 60 %). Число совпадений результатов по каждому из традиционных методов выглядит следующим образом: 20 случаев (36 %) с результатами эксперта-рентгенолога, 26 случаев (47 %) с результатами эксперта-эндокринолога. При этом повторяемость результата, формируемого искусственной нейронной сетью, составляет 100 %, а на его получение затрачивается не более 4–5 с. Ручной и полуавтоматический режимы требовали не менее 20 мин на каждого пациента.

Распределение разницы между результатами, полученными специалистами, работавшими традиционными методами, и значениями костного возраста, полученными нейронной сетью, приведено на рисунках 4 и 5.



**Рисунок 4** — Распределение разницы значений костного возраста, полученных по одним и тем же пациентам рентгенологом (с использованием метода TW2) и программой



**Рисунок 5** — Распределение разницы значений костного возраста, полученных по одним и тем же пациентам эндокринологом (с использованием атласа GreulichPyle) и программой

Из графиков следует, что результаты эксперта-эндокринолога оказались ближе к результатам, полученным нейронной сетью, чем результаты эксперта-рентгенолога. Этот вывод подтверждают и статистика, составленная по абсолютным данным, полученным в трех случаях: экспертом-рентгенологом (таблица 1), экспертом-эндокринологом (таблица 2) и программным приложением BoneAge-Analyzer (таблица 3).

Таблица 1 — Статистика по данным, полученным эндокринологом

Исполнитель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
	месяцы			
Эндокринолог	110	120	24	192

Таблица 2 — Статистика по данным, полученным рентгенологом

Исполнитель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
	месяцы			
Рентгенолог	116	128	28	193

Таблица 3 — Статистика по данным, полученным нейронной сетью

Исполнитель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум
	месяцы			
BoneAgeAnalyzer	112	120	20	195

В целом автоматический метод, основанный на применении искусственных нейронных сетей, показал более точный результат по сравнению с ручным и полуавтоматическим методами. Большая часть проблем с точностью автоматического метода пришлись на детей в возрасте до 3 лет. Недостаточная точность определения костного возраста для данной группы пациентов очевидно объясняется малым количеством рентгенограмм, имевшихся в базе изображений и использованных для обучения нейронной сети: тренировочных — 354 из 11 745 (т. е. 3 % от общего числа); валидационных — 56 из 2 135 (2,6 %); тестовых 12 из 356 (3,4 %).

Ниже в качестве примеров приводятся несколько результатов, полученных разными методами, и пояснения независимого эксперта по поводу определения наиболее точного из них. Пояснения представлены в виде пометок цветными стрелками на рентгенограммах (рисунки 7, 9, 10), сопровождаемых текстовой аргументацией.

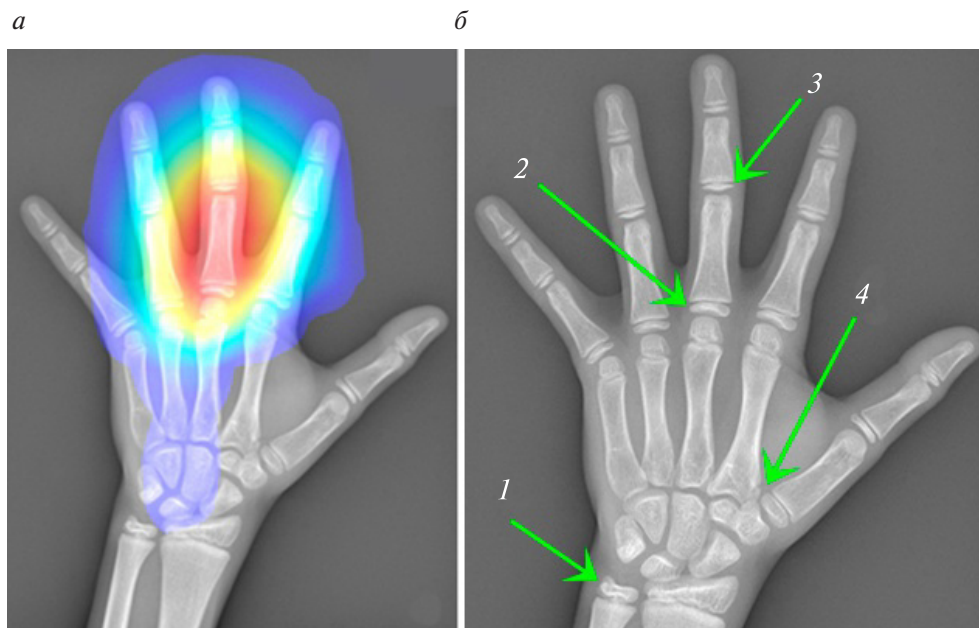
*Пациент № 1* мужского пола. Хронологический возраст на момент обследования 14 лет 3 месяца. Причина обследования — задержка роста. Эксперт-рентгенолог, используя метод TW2, пришел к заключению, что костный возраст пациента составляет 13 лет. Эксперт-эндокринолог, работавший атласом GreulichetPyle (рисунок 6) получил результат 12 лет 9 месяцев. Результат работы нейронной сети — возраст равен 11 годам 7 месяцев.



Рисунок 6 — Эталоны по возрастам из атласа GreulichetPyle (а–г) и рентгенограмма пациента № 1 (д)



В ходе проведенного анализа экспертом было выделено и отмечено стрелками (рисунок 7, б) четыре признака, подтверждающие определенное нейронной сетью значение костного возраста. Здесь и далее по тексту признаки, которые, по мнению независимого эксперта, подтверждают результат, полученный нейронной сетью, будут отмечены стрелками зеленого цвета. Стрелки красного цвета указывают на признаки, которые, по мнению эксперта, ошибочно выделены нейронной сетью как основные (значимые) для определения возраста.



**Рисунок 7 — Рентгенограмма пациента № 1:**

***a* — карта активации, сформированная нейронной сетью; *б* — стрелками выделены признаки, подтверждающие определенное нейронной сетью значение костного возраста**

Заключение независимого эксперта с аргументацией, поясняющей расположение стрелок на рисунке 7, б:

1 — дистальный эпифиз локтевой кости по размерам и форме находится в пределах возрастного диапазона 11 лет — 11 лет 6 месяцев;

2 — так же размеры и формы проксимальной фаланги третьего пальца ближе к 11 годам (что также выделено в карте активации);

3 — размеры эпифиза средней фаланги третьего пальца по размерам ближе к 11 годам (и эта область выделена программой в карте активации как информативная);

4 — взаимное расположение кости-трапециис близлежащими эпифизами пястных костей соответствует возрастному диапазону 11 лет — 11 лет 6 месяцев.

Кроме этого, на рентгенограмме отсутствует локтевая сесамовидная кость первого пястно-фалангового сустава, которая визуализируется примерно с возраста 12 лет 8 месяцев.

Таким образом, по совокупности признаков результат нейронной сети (11 лет 7 месяцев) выглядит наиболее обоснованным.

*Пациент № 2* мужского пола. Календарный возраст на момент обследования 11 лет 4 месяца. Причина обследования — задержка роста. Костный возраст по заключению рентгенолога (метод TW2) — 13 лет 5 месяцев. Результат эндокринолога, работавшего с атласом GreulichetPyle (рисунок 8) — 12 лет. Результат работы нейронной сети оказался равным 12 лет 9 месяцев.

Дополнительная яркостно-контрастная коррекция исходного рентгеновского изображения пациента № 2, проведенная в ходе анализа экспертом полученных результатов, позволила обнаружить практически скрытый в обычных условиях признак (рисунок 9, а, 3). Всего же было выделено четыре существенных признака, подтверждающих результат, полученный нейронной сетью. Эти признаки отмечены экспертом стрелками (см. рисунок 9, б).





Рисунок 8 — Эталоны по возрастам из атласа GreulichPyle (а–г) и рентгенограмма пациента № 2 (д)

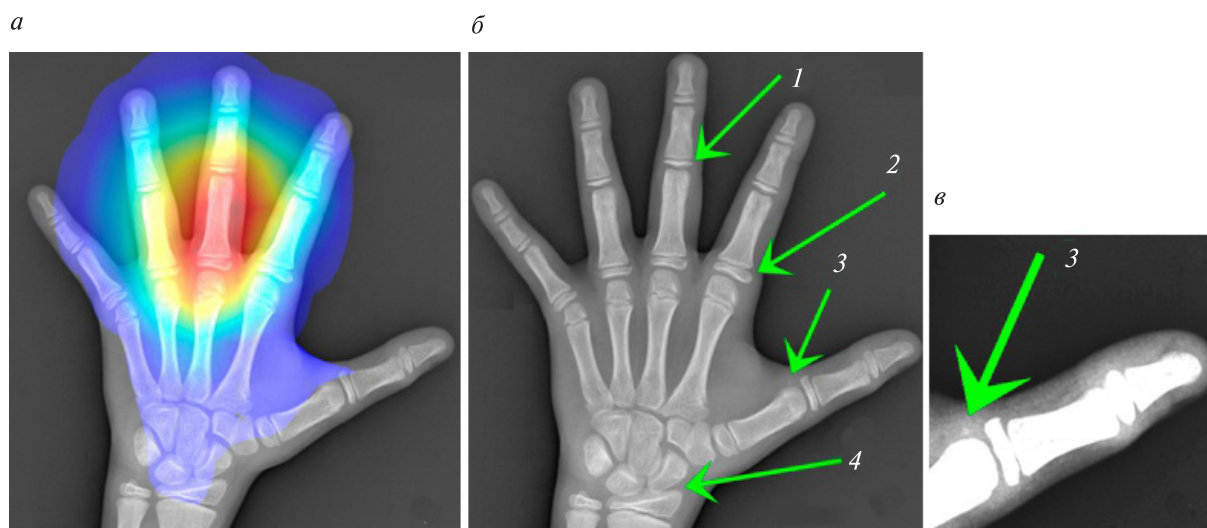


Рисунок 9 — Рентгенограмма кисти пациента № 2:  
 а — карта активации, сформированная нейронной сетью; б — стрелками выделены признаки, подтверждающие, по мнению эксперта, значение костного возраста, полученного нейронной сетью;  
 в — визуализация сесамовидной кости после коррекции яркостно-контрастных характеристик изображения

Заключение независимого эксперта с аргументацией, поясняющей расположение стрелок на рисунке 9, б:

1 — по размерам эпифизов средних фаланг значение костного возраста находится в диапазоне от 12 лет 6 месяцев до 13 лет;

2 — размеры эпифизов проксимальных фаланг укладываются в диапазон возраста от 12 лет 6 месяцев до 13 лет;

3 — при сильном увеличении и дополнительном контрастировании (рисунок 9, в) становятся различимыми очертания локтевой сесамовидной кости первого пястно-фалангового сустава, что свидетельствует о том, что костный возраст мальчика превышает 12 лет 6 месяцев, но не достигает 13 лет;

4 — плотность взаимного расположения, а также размеры костной группы (головчатая, полулунная, ладьевидная кости) и дистального эпифиза лучевой кости соответствуют возрасту около 13 лет.

По совокупности признаков результат нейронной сети (12 лет 9 месяцев) выглядит наиболее обоснованным.

*Пациент № 3* женского пола. Календарный возраст на момент обследования 3 года 1 месяц. Причина обследования — задержка роста. Костный возраст по заключению рентгенолога 2 года 4 месяца. Результат эндокринолога — 2 года 6 месяцев. Нейронная сеть также определила значение костного возраста — 2 года 6 месяцев (рисунок 10).

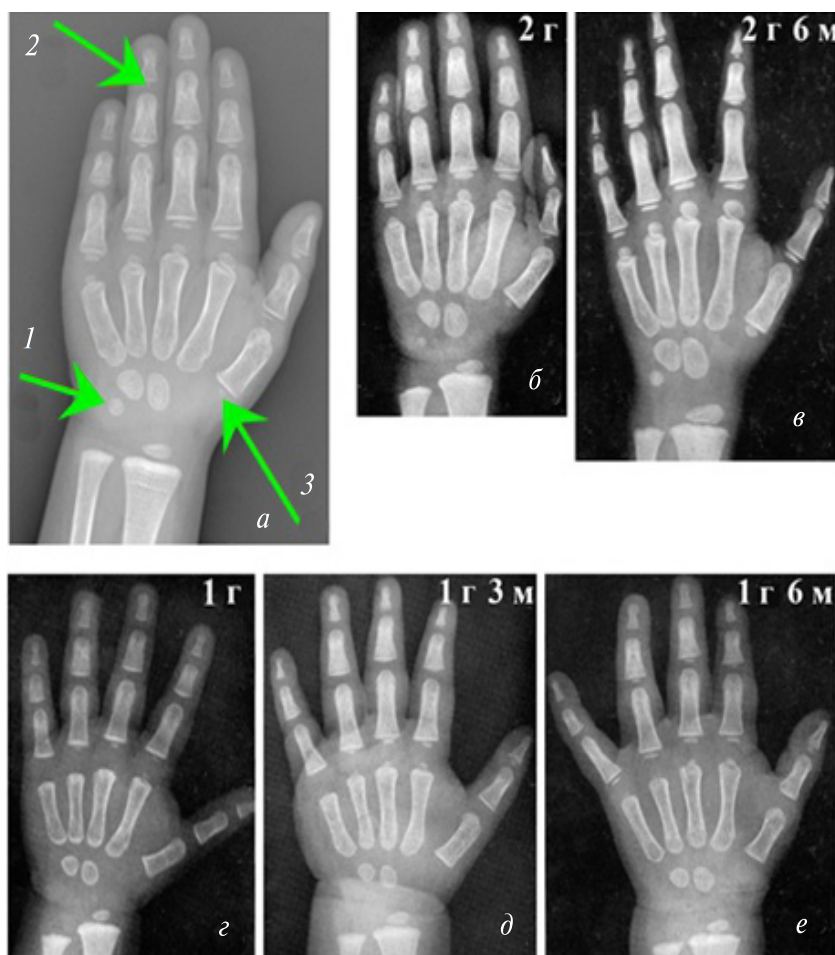


Рисунок 10 — Эталонные изображения из атласа GreulichPyle (а–д) и рентгенограмма (е) пациента № 3

Комментарии независимого эксперта к рисунку 10, а:

1 — размер трехгранной кости ближе к 2 годам и 6 месяцам, поэтому результат рентгенолога (2 года 4 месяца) — более точный;

2 — не во всех пальцах сформированы эпифизы ногтевых фаланг, что характерно для возраста около 2 лет. По данному признаку наиболее вероятен результат 2 года 2 месяца, полученный по методике TW2;

3 — эпифиз первой пястной кости по размерам указывает на возраст 2 года или чуть больше. Отсюда, наиболее вероятен результат метода TW2, равный 2 года 2 месяца.

Погрешность принятия любого из трех результатов, показавших возраст от 2 лет 4 месяцев до 2 лет 6 месяцев, не велика, однако по совокупности признаков наиболее точным выглядит результат специалиста, работавшего по методу TW2 (2 года 4 месяца).

**Заключение.** Выявлены следующие преимущества автоматического метода определения костного возраста, основанного на применении искусственных нейронных сетей, по сравнению с традиционными методами GreulichPyle и TW2:

- автоматический метод превосходит используемые в отечественной медицинской практике рутинные методы в точности анализа участков оссификации на рентгенограммах. Процент точных результатов, полученных в автоматическом режиме, составил 87 %. При проведении аналогичных исследований с помощью традиционных методов, базирующихся на зрительном восприятии и эмпирических заключениях диагноста, доля точных результатов составила 65 %;

- время, затрачиваемое на определение костного возраста при нейронных сетях, не превышало 2 с. Среднее время определения этого же параметра для одного пациента традиционными методами оказалось равным 15 мин;

- результаты определения костного возраста, получаемые на основе визуального анализа, отличались высокой вариабельностью и низкой повторяемостью. Воспроизводимость результатов, формируемых искусственной нейронной сетью, оказалась абсолютной (равной 100 %);

- разработанный метод позволяет верифицировать результат получения костного возраста с помощью автоматически формируемых карт активации — изображений кистей рук, на которых псевдоцветами выделены зоны оссификации, состояние которых оказало наибольшее влияние на получение заключения;

- дополнительным преимуществом метода является возможность проведения малозатратного для лечащего врача, но при этом высокоточного мониторинга значений параметра «костный возраст» по ходу проведения гормональной терапии пациентов.

## Литература

1. Short stature diagnosis and referral / M. Maghnie [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. — 2017. — № 8. — 374 p. DOI: 10.3389/fendo.2017.00374.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической низкорослости у детей и подростков [Электронный ресурс]. — М., 2013. — Режим доступа: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/28\\_03.pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/28_03.pdf). — Дата доступа: 20.10.2020.
3. Солнцева, А. В. Дифференциальная диагностика низкорослости у детей: учеб.-метод. пособие / А. В. Солнцева, А. В. Сукало. — Минск: БГМУ, 2008.
4. Харитонов, В. М. Антропология: учебник / В. М. Харитонов, А. П. Ожигова, Е. З. Година. — М.: ВЛАДОС, 2004. — 272 с.
5. Creo, A. L. Bone age: A handy tool for pediatric providers / Creo, A. L., & Schwenk, W. F. // *Pediatrics*. — 2018. — № 140(6). — P. e20171486.
6. Manzoor Mughal, A. Bone age assessment methods: a critical review / A. Manzoor Mughal, N. Hassan, A. Ahmed // *Pak. J. Med. Sci.* — 2014. — № 30(1). — P. 211–5. DOI: 10.12669/pjms.301.4295. PMID: 24639863; PMCID: PMC3955574.
7. Greulich, W. W. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist / W. W. Greulich, S. I. Pyle. — 2nd ed. — Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.
8. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method) / J. M. Tanner [et al.]. — 2nd ed. — L.: Academic Press, 1983.
9. Automated Deep Learning System for Bone Age Assessment / Lee Hyunkwang [et al.] // *J. of Digital Imaging*. — 2017, August. — Vol. 30, № 4. — P. 427–441.

## Determination of bone age using artificial intelligence

*Kosik I.<sup>1</sup>, Kabak S.<sup>1</sup>, Karapetsian R.<sup>1</sup>, Kislaya E.<sup>2</sup>, Ermakov V.<sup>1</sup>, Nedzved O.<sup>1</sup>, Shevchuk T.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup> State Institution «Republican Center of Pediatric Endocrinology», Minsk, Republic of Belarus*

Determination of bone age is a mandatory step in the clinical protocol for the diagnosis of children suffering from endocrine diseases, which are characterized by impaired growth. The result of comparing the chronological and bone age of the patient depends on the need for additional diagnostic studies, which make it possible to clarify the etiology of this pathology, and subsequently to objectively assess the effectiveness of the treatment. This article describes an alternative automatic method for determining bone age. The method proposed by the authors is based on the use of artificial neural networks and is implemented as part of the «Bone Age Analyzer» software application. This method allows to eliminate the errors in the result that arise due to the subjectivity of traditional visual methods for determining the indicator.

**Keywords:** bone age, X-ray examination, growth anomalies, convolutional neural networks.

*Поступила 03.11.2020*

УДК 616.131-005.6/.7-06-085:616.12-008.46

## Особенности терапии пациентов с тромбоэмболией легочной артерии при наличии синдрома хронической сердечной недостаточности

*Статкевич Т. В.<sup>1</sup>, Бальш Е. М.<sup>1</sup>, Патейок И. В.<sup>2</sup>, Петрова Е. Б.<sup>1</sup>,  
Керко Е. М.<sup>3</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,4</sup>*

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

*<sup>2</sup>Государственное учреждение «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>4</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В исследование включен 231 пациент с диагнозом тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), выставленным при поступлении в стационар. В дальнейшем пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от верификации диагноза методом компьютерной томографии и наличия синдрома хронической сердечной недостаточности (ХСН). Частота проведения реперфузионной терапии составила сопоставимые значения в подгруппах пациентов ХСН+ и ХСН– (30,9 % ( $n = 30$ ) и 21,7 % ( $n = 13$ ) соответственно), но анализ наличия показаний к тромболитической терапии продемонстрировал большую распространенность последних в подгруппе пациентов с синдромом ХСН (38,1 % ( $n = 37$ ) против 23,3 % ( $n = 14$ ),  $\chi^2 = 4,64$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в условиях сердечной недостаточности, чаще сопровождающемся развитием явлений шока и гипотензии, а также о более частом наличии в рассматриваемой когорте противопоказаний к реперфузионной терапии. Анализ использования антикоагулянтных препаратов на парентеральном и пероральном этапах терапии показал большую частоту назначения в подгруппе пациентов с ТЭЛА и ХСН нефракционированного гепарина (17,6 (17) против 5,0 (3),  $\chi^2 = 5,23$ ,  $p < 0,05$ ), препаратов непрямого действия (варфарина) (51,6 % ( $n = 50$ ) против 33,3 % ( $n = 20$ ),  $\chi^2 = 4,98$ ,  $p < 0,05$ ), что, вероятно, связано со склонностью рассматриваемой категории пациентов к снижению функ-

ции почек и, соответственно более низким значениям скорости клубочковой фильтрации, ограничивающим широкое использование низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса и новых оральных антикоагулянтов.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения, хроническая сердечная недостаточность, лечение, сердечно-сосудистая система.

**Введение.** Взаимосвязь между хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и частотой развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) установлена давно [1]. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) с периодом наблюдения за пациентами в 22 года представило убедительные свидетельства, что ХСН является постоянным значимым фактором риска развития ВТЭО. Так, из 13 728 пациентов, включенных в исследование, у 2 696 развилась ХСН, а у 729 из них (27 %) впоследствии развились ВТЭО со схожими показателями для пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка [2].

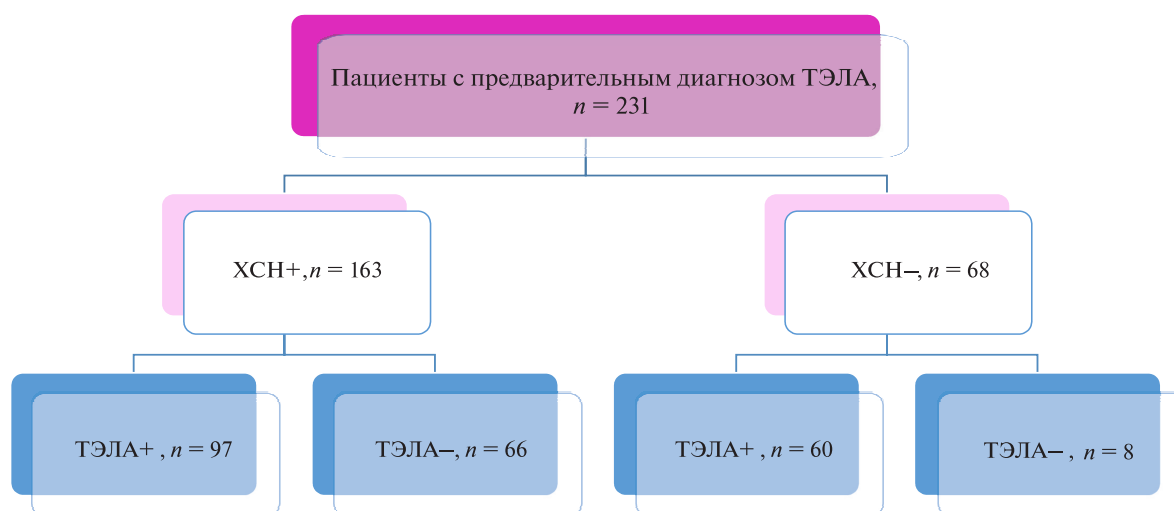
В качестве патогенетических механизмов, обуславливающих наличие взаимосвязи между ХСН и ВТЭО, в настоящее время рассматриваются: ригидность левого желудочка, снижение податливости миокарда, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция для пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса левого желудочка; застой крови в сосудах нижних конечностей и сердце, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция, экспрессия тканевого фактора эндотелием для пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка [3].

Тромбоэмболия легочной артерии — распространенное и жизнеугрожающее проявление венозной тромбоэмболии, требующее быстрой диагностики и начала терапии часто в условиях гемодинамической нестабильности пациентов. Риск развития ТЭЛА повышается в более 10 раз при наличии у пациента в анамнезе госпитализации по поводу декомпенсации ХСН или в связи с развитием пароксизма фибрилляции/трепетания предсердий; в 2–9 раз — при застойной ХСН [1].

Наличие синдрома ХСН у пациентов с ТЭЛА повышает риск развития повторных ВТЭО, а также создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее патофизиологических особенностей при выборе лечебно-диагностической и превентивной тактики. Большое внимание в настоящее время уделяется вопросам терапии ВТЭО и ТЭЛА у пациента с ХСН, а также разработке схем профилактики с использованием антикоагулянтов после госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН [4].

**Цель работы** — изучение особенностей терапии ТЭЛА у пациентов при наличии синдрома ХСН.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования являлись пациенты, госпитализированные в учреждения здравоохранения г. Минска в течение 2017–2018 гг. и имеющие в качестве первичного диагноза ТЭЛА ( $n = 231$ ). В зависимости от верификации диагноза методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочной артерии и наличия синдрома ХСН пациенты были разделены на подгруппы (рисунок 1).



**Рисунок 1** — Дизайн исследования

С учетом сформулированной цели исследования подгруппы пациентов, не получившие подтверждение диагноза ТЭЛА методом МСКТ, в дальнейшем анализе не участвовали. Основную группу составили 97 пациентов с синдромом ХСН и верифицированной методом МСКТ ТЭЛА (возраст — 70 (64–



79) лет; мужской пол — 54,6 % ( $n = 53$ ). Пациенты, имеющие ТЭЛА при отсутствии синдрома ХСН, составили группу сравнения ( $n = 60$ ; возраст — 59,5 (50—67,5) лет; мужской пол — 58,3 % ( $n = 35$ ).

Развитие синдрома ХСН в абсолютном большинстве случаев было связано с наличием ишемической болезни сердца (70,1 %,  $n=68$ ), наиболее часто представленной постинфарктным кардиосклерозом (36,1 %,  $n = 35$ ). У 29,9 % пациентов ( $n = 29$ ) ХСН была обусловлена артериальной гипертензией, кардиомиопатиями, нарушениями ритма и проводимости. 73,2 % пациентов основной группы ( $n = 71$ ) до поступления в стационар получали медикаментозную терапию, предусмотренную протоколами диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны (95,8 %,  $n = 68$ ), бета-адреноблокаторы (58,8 %,  $n = 57$ ), антагонисты кальциевых каналов (17,5 %,  $n = 17$ ), антиаритмические препараты (13,4 %,  $n = 13$ ), антитромботические препараты (59,8 %,  $n = 58$ ), статины (32,9 %,  $n = 32$ ), сердечные гликозиды (7,2 %,  $n = 7$ ).

Были использованы клинические методы исследования, включившие анализ данных анамнеза, жалоб пациента, предъявляемых при поступлении в стационар, результатов первичного объективного осмотра. Всем пациентам проведена запись электрокардиограммы и рентгенография органов грудной клетки на этапе приемного покоя, МСКТ с контрастированием легочной артерии, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, а также лабораторные исследования.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Для описания количественных признаков было проанализировано соответствие вида распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения, что регламентировало выбор способа описания центральной тенденции и рассеяния значений признака и выбор методов дальнейшего анализа данных. Количественные признаки, имеющие приблизительно нормальное распределение, описывали средним значением и средним квадратическим отклонением. Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, описывались медианой и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентиля). Применялись следующие критерии: Колмогорова — Смирнова; Лиллиефорса; Шапиро — Уилка.

При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Оценку статистической значимости разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента ( $t$ ). Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики — Манна — Уитни ( $U$ ).

Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Значимость различий данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия ( $\chi^2$ ). Результаты исследования считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** В настоящее время лечебные подходы к ТЭЛА включают мероприятия по стабилизации гемодинамики и дыхания, проведение антикоагулянтной терапии, а также при наличии показаний проведение реперфузионной терапии. Тромболизис быстрее, чем только антикоагулянтная терапия восстанавливает легочную перфузию и приводит к разрешению обструкции легочной артерии, сохраняя и восстанавливая функцию наиболее уязвимого в условиях ТЭЛА правого желудочка. Реперфузионная терапия показана пациентам с ТЭЛА высокого риска. Принадлежность к категории высокого риска определяется наличием признаков гемодинамической нестабильности, которые получили четкие и конкретные очертания в рекомендациях 2019 г. Европейского общества кардиологов: гипотензия (систолическое артериальное давление (САД)  $< 90$  мм рт. ст. или падение САД  $\geq 40$  мм рт. ст. длительностью более 15 минут, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса), шок (САД  $< 90$  мм рт. ст. или потребность в вазопрессорной поддержке для достижения САД  $\geq 90$  мм рт. ст., несмотря на адекватный статус наполнения и признаки гипоперфузии: нарушения психики, холодный липкий пот, олиго-/анурия, повышение уровня лактата сыворотки крови), остановка сердца (сердечно-легочная реанимация) [1].

Частота проведения реперфузионной терапии (тромболизис с использованием альтеплазы) составила сопоставимые значения в подгруппах пациентов ХСН+ и ХСН– (30,9 % ( $n = 30$ ) и 21,7 % ( $n = 13$ ) соответственно), но анализ наличия показаний к тромболитической терапии продемонстрировал большую распространенность последних в подгруппе пациентов с синдромом ХСН (38,1 % ( $n = 37$ ) против 23,3 % ( $n = 14$ ),  $\chi^2 = 4,64$ ,  $p < 0,05$ ) (рисунок 2), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в условиях сердечной недостаточности, чаще сопровождающемся развитием явлений шока и гипотензии, а также о более частом наличии в рассматриваемой когорте противопоказаний к реперфузионной терапии (таблица 1).

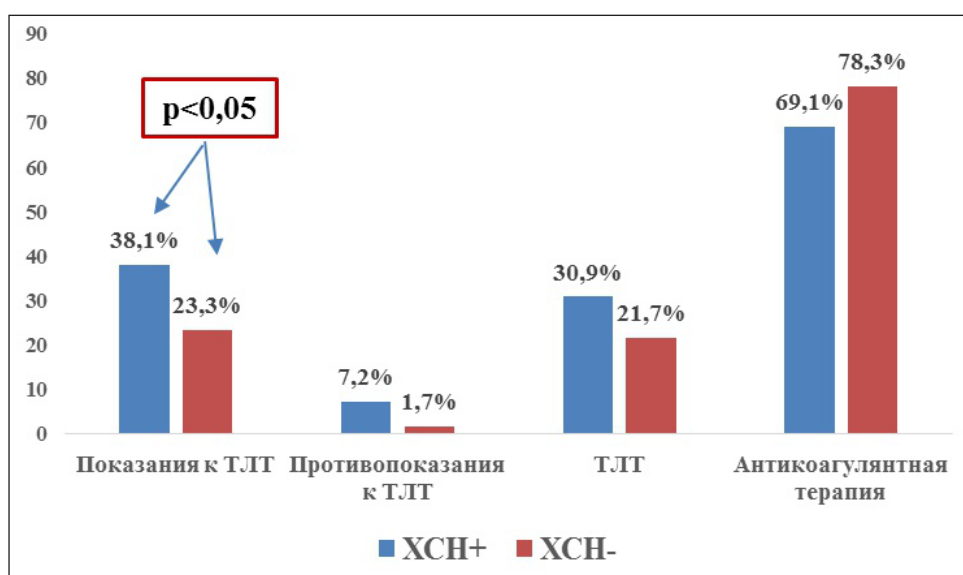


Рисунок 2 — Реперфузионная терапия острого периода ТЭЛА в подгруппах ТЭЛА+XCH+ и ТЭЛА+XCH–

Таблица 1 — Реперфузионная терапия острого периода ТЭЛА в исследуемых подгруппах

Показатель	ТЭЛА+, XCH+ (n = 97), %	ТЭЛА+, XCH– (n = 60), %	Статистическая значимость
Показания к тромболитической терапии	38,1 (37)	23,3 (14)	$\chi^2 = 4,64, p < 0,05$
Противопоказания к тромболитической терапии	7,2 (7)	1,7 (1)	–
Тромболитическая терапия	30,9 (30)	21,7 (13)	–
Антикоагулянтная терапия	69,1 (67)	78,3 (47)	–

Антикоагулянтная терапия является неотъемлемым компонентом лечения пациентов с ТЭЛА. Стандартная продолжительность составляет не менее 3 месяцев. Последующее решение о продлении антикоагулянтной терапии с целью вторичной профилактики ТЭЛА принимается с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента, путем анализа риска рецидива заболевания, развития кровотечений [1].

Анализ использования антикоагулянтных препаратов на парентеральном этапе терапии показал большую частоту назначения в подгруппе пациентов с ТЭЛА и XCH нефракционированного гепарина (17,6 (17) против 5,0 (3),  $\chi^2 = 5,23, p < 0,05$ ), что, вероятно, связано со склонностью рассматриваемой категории пациентов к снижению функции почек и соответственно более низким значениям скорости клубочковой фильтрации, ограничивающим широкое использование низкомолекулярных гепаринов и фондапаринукса (таблица 2, рисунок 3).

Таблица 2 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в исследуемых подгруппах (парентеральный этап)

Показатель	ТЭЛА+, XCH+ (n = 97), %	ТЭЛА+, XCH– (n = 60), %	Статистическая значимость
Гепарин	17,6 (17)	5,0 (3)	$\chi^2 = 5,23, p < 0,05$
Эноксапарин	11,3 (11)	13,3 (8)	–
Далтепарин	7,2 (7)	5,0 (3)	–
Надропарин	24,7 (24)	21,7 (13)	–
Фондапаринукс	39,2 (38)	55,0 (33)	–

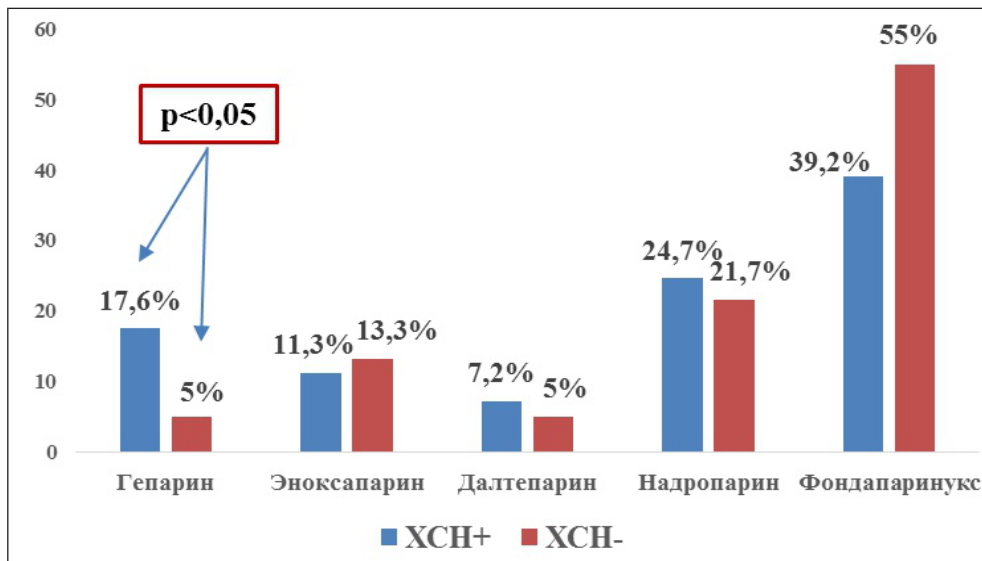


Рисунок 3 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в подгруппах ТЭЛА+ХСН+ и ТЭЛА+ХСН- (парентеральный этап)

Пероральный этап антикоагулянтного лечения ТЭЛА (таблица 3) у пациентов с синдромом ХСН проводился чаще всего с использованием препаратов непрямого действия (варфарина) (51,6 %,  $n = 50$ ). В подгруппе пациентов при отсутствии ХСН частота назначения варфарина была ниже (33,3 % ( $n = 20$ ),  $\chi^2 = 4,98$ ,  $p < 0,05$ ) и чаще использовались новые оральные антикоагулянты (ривараксбан, дабигатран) (рисунок 4). Данная особенность также может объясняться более низкими значениями скорости клубочковой фильтрации при наличии синдрома ХСН.

Таблица 3 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в исследуемых подгруппах (пероральный этап)

Показатель	ТЭЛА+, ХСН+ ( $n = 97$ ), %	ТЭЛА+, ХСН- ( $n = 60$ ), %	Статистическая значимость
Варфарин	51,6 (50)	33,3 (20)	$\chi^2 = 4,98$ , $p < 0,05$
Ривараксбан	37,1 (36)	50,0 (30)	—
Дабигатран	11,3 (11)	16,7 (10)	—

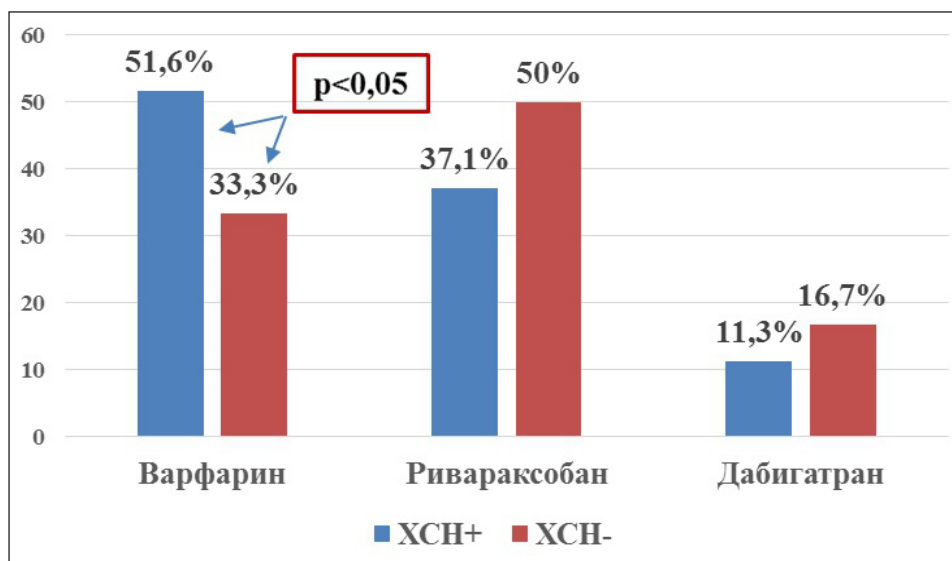


Рисунок 4 — Антикоагулянтная терапия острого периода ТЭЛА в подгруппах ТЭЛА+ХСН+ и ТЭЛА+ХСН- (пероральный этап)

**Заключение.** Частота проведения реперфузионной терапии (тромболизис с использованием альтеплазы) составила сопоставимые значения в подгруппах пациентов ХСН+ и ХСН– (30,9 % ( $n = 30$ ) и 21,7 % ( $n = 13$ ) соответственно), но анализ наличия показаний к тромболитической терапии продемонстрировал большую распространенность последних в подгруппе пациентов с синдромом ХСН (38,1 % ( $n = 37$ ) против 23,3 % ( $n = 14$ ),  $\chi^2 = 4,64$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в условиях сердечной недостаточности, чаще сопровождающемся развитием явлений шока и гипотензии, а также о более частом наличии в рассматриваемой когорте противопоказаний к реперфузионной терапии

Анализ использования антикоагулянтных препаратов на парентеральном и пероральном этапах терапии показал большую частоту назначения в подгруппе пациентов с ТЭЛА и ХСН нефракционированного гепарина (17,6 (17) против 5,0 (3),  $\chi^2 = 5,23$ ,  $p < 0,05$ ) и препаратов непрямого действия (варфарина) (51,6 % ( $n = 50$ ) против 33,3 % ( $n = 20$ ),  $\chi^2 = 4,98$ ,  $p < 0,05$ ), что, вероятно, связано со склонностью рассматриваемой категории пациентов к снижению функции почек и соответственно более низким значениям скорости клубочковой фильтрации, ограничивающим широкое использование низкомолекулярных гепаринов, фондапаринукса и новых оральных антикоагулянтов.

### Литература

1. ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / S. V. Konstantinides [et al.] // *European Heart J.* — 2019. — Vol. 41, № 4. — P. 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Thromboembolic findings in patients with heart failure at autopsy / I. S. de Macedo [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* — 2018. — Vol. 35. — P. 23–28. DOI: 10.1016/j.carpath.2018.04.004.
3. Yearly trend of acute venous thromboembolism in patients admitted with heart failure in the United States / S. Basnet [et al.] // *J. Community Hosp Intern Med Perspect.* — 2019. — Vol. 9, № 4. — P. 287–289. DOI: 10.1080/20009666.2019.1634408.
4. Management of Venous Thromboembolism in the Elderly: A Review of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants / L. Bethishou [et al.] // *Consult. Pharm.* — 2018. — Vol. 33, № 5. — P. 248–261. DOI: 10.4140/TCP.n.2018.248.

## Features of therapy of patients with pulmonary thromboembolia in presence of chronic heart failure syndrome

*Statkevich T. V.<sup>1</sup>, Balysh A. M.<sup>1</sup>, Patsiyuk I. V.<sup>2</sup>, Petrova K. B.<sup>1</sup>, Kerko A. M.<sup>3</sup>,  
Mitkovskaya N. P.<sup>1,4</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education»,  
Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup>*Health Care Institution «Minsk City Emergency Hospital»,  
Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>4</sup>*State Institution «Scientific and Practical Centre “Cardiology”»,  
Minsk, Republic of Belarus*

The study included 231 patients with a diagnosis of PE, exhibited at admission to the hospital. Subsequently, patients were divided into subgroups depending on the verification of the diagnosis by computed tomography and the presence of CHF syndrome.

The frequency of reperfusion therapy was comparable in the subgroups of patients with CHF+ and CHF– (30.9 % ( $n = 30$ ) and 21.7 % ( $n = 13$ ), respectively), but the analysis of the presence of indications for thrombolytic therapy showed a greater prevalence of the latter in subgroup of patients with CHF syndrome (38.1 % ( $n = 37$ ) versus 23.3 % ( $n = 14$ ),  $\chi^2 = 4.64$ ,  $p < 0.05$ ), which indicates a more severe course of the disease in conditions

of heart failure, more often accompanied by the development of shock and hypotension, as well as the more frequent presence in the considered cohort of contraindications to reperfusion therapy. Analysis of the use of anticoagulant drugs at the parenteral and oral stages of therapy showed a high frequency of prescribing unfractionated heparin in the subgroup of patients with PE and CHF (17.6 (17) versus 5.0 (3),  $\chi^2 = 5.23$ ,  $p < 0.05$ ), warfarin (51.6 % ( $n = 50$ ) versus 33.3 % ( $n = 20$ ),  $\chi^2 = 4.98$ ,  $p < 0.05$ ), which is probably due to the tendency of the considered category of patients to a decrease in renal function and, accordingly, lower values of the glomerular filtration rate, which limits the widespread use of low molecular weight heparins, fondaparinux and new oral anticoagulants.

**Keywords:** pulmonary embolism, venous thromboembolic complications, chronic heart failure, pulmonary embolism treatment, cardiovascular system.

*Поступила 06.11.2020*

УДК 616.12-008.1-055.1

## **Особенности структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов у мужчин в возрасте 18–29 лет с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа на физическую нагрузку**

*Заяц А. Н., Шишко В. И.*

*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь*

**Реферат.** Суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиография, определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), велоэргометрия были выполнены у мужчин в возрасте 18–29 лет с синдромом артериальной гипертензии (АГ). Наиболее выраженные изменения структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы выявлены у мужчин с гипердинамическим типом гемодинамического ответа (ГДТГО) на физическую нагрузку и заключались в стойком гипертензивном синдроме с ускоренным утренним подъемом систолического АД, высокой частоте встречаемости концентрического ремоделирования миокарда (61 %) и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (20 %) и снижении диастолической функции ЛЖ, наибольшей СРПВ. Неблагоприятная утренняя динамика систолического АД ассоциировалась с сосудистой жесткостью. Таким образом, выявление ГДТГО позволяет прогнозировать риск раннего развития атеросклероза и прогрессирования АГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, функциональная диагностика, мужчины, молодой возраст.

**Введение.** Артериальная гипертензия (АГ) является основным независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий. Распространенность ее в Республике Беларусь среди мужчин 18–29 лет составляет 17 %, при переходе в возрастную группу 30–44 лет процент удваивается, что в совокупности с другими факторами сердечно-сосудистого риска увеличивает риск фатальных и нефатальных исходов [1].

Каскад нейрогуморальных процессов, обеспечивающий повышение артериального давления (АД), определяет также и структурно-функциональные изменения в сердце и сосудах [2]. К наиболее частым поражениям органов-мишеней относят гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и снижение эластических свойств артерий. Согласно литературным источникам, ГЛЖ выявляется у 8–41 % пациентов с АГ [3]. Ремоделирование сосудистой стенки встречается у 46–61 % пациентов с АГ I степени [4].



Структурные и функциональные изменения сердца и сосудов определяют характер гемодинамики как в состоянии покоя, так и при различного рода физических нагрузках. Особый клинический интерес представляет изучение особенностей структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы у мужчин в возрасте 18–29 лет с синдромом АГ в зависимости от типа гемодинамического ответа (ТГО) на физическую нагрузку (ФН).

**Цель работы** — изучение характера структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов у мужчин в возрасте 18–29 лет с синдромом АГ в зависимости от ТГО на дозированную ФН по данным велоэргометрии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 208 мужчин в возрасте 18–29 лет (средний возраст  $22,6 \pm 2,1$  лет). Проводимое исследование соответствует этическим принципам — протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГрГМУ, пациентами дано информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования на основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования согласно Клиническим протоколам диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным кровяным давлением [5], были сформированы группы по нозологическому принципу: 1-я группа — 91 мужчина с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) (средний возраст  $21,9 \pm 2,2$  лет), 2-я группа — 78 мужчин с артериальной гипертензией (АГ) I степени (средний возраст  $24,9 \pm 5,0$  лет), 3-я группа — 17 мужчин с АГ II степени (средний возраст  $27,5 \pm 5,1$  лет). Контрольная группа (К-группа) представлена 22 практически здоровыми мужчинами ( $22,4 \pm 1,7$  лет), АД которых соответствовало нормальному или оптимальному уровню.

На втором этапе исследования проведен кластерный анализ гемодинамических показателей при велоэргометрии, выполненной по протоколу ступенчато возрастающей нагрузки, на основании которого пациенты были распределены на четыре группы (ТГО) без учета принадлежности к нозологическим формам. Группу I составили 34 мужчины с физиологическим ТГО (ФТГО) (85 % с ВНАД, 15 % с АГ I степени), группу II — 52 мужчины с гиперреактивным ТГО (ГРТГО) (77 % с ВНАД, 21 % с АГ I степени, 2 % с АГ II степени), группу III — 53 мужчины с гипертензивным ТГО (ГТТГО) (30 % с ВНАД, 57 % с АГ I степени, 13 % с АГ II степени), группу IV — 47 мужчин с гипердинамическим ТГО (ГДТГО) (13 % с ВНАД, 68 % с АГ I степени, 19 % с АГ II степени).

Суточное мониторирование АД (СМАД) выполнялось аппаратом WatchBP 03 (Microlife, Швеция), использующим осциллометрический метод определения АД. Определяли уровень систолического и диастолического АД среднесуточного (САДс, ДАДс, мм рт. ст.), в течение дня (САДд, ДАДд, мм рт. ст.) и ночи (САДн, ДАДн, мм рт. ст.). Для оценки стабильности гипертензивного синдрома использовали индекс времени САД и ДАД (ИВ САДс, ИВ ДАДс, ИВ САДд, ИВ ДАДд, ИВ САДн, ИВ ДАДн, %). Суточную динамику оценивали по суточному индексу АД (СИ САД, СИ ДАД, %) и скорости утреннего подъема АД (СУП САД, СУП ДАД, мм рт. ст.).

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на ультразвуковом аппарате SA Medison SA-8000 (Россия) с использованием одномерного, двухмерного и доплеровского режимов. ЭхоКГ проведена у 165 мужчин (12 мужчин группы К, 153 мужчин групп исследования). Производилась оценка следующих показателей: диастолический размер левого предсердия (ЛПд, мм), конечно-диастолический (КДР, мм) и конечно-систолический размер (КСР, мм) левого желудочка (ЛЖ), конечно-диастолический (КДО, мл) и систолический объем ЛЖ (КСО, мл), ударный объем (УО, мл), фракция выброса ЛЖ (ФВ, %), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ, мм), масса миокарда (ММЛЖ, г) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>), трансмитральные диастолические потоки Е и А, отношение трансмитральных потоков (Е/А), относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС). Дополнительно рассчитывали показатели внесердечной гемодинамики: минутный объем крови (МОК, л/мин), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин. с. см<sup>-5</sup>), объем циркулирующей крови (ОЦК, л).

СРПВм определяли реографическим методом на компьютерном реографе «Импекард-м» на отрезке между сонной артерией и лучевой артерией на нерабочей руке [6].

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Excel. Распределение большинства величин отличалось от нормального. Статистический анализ выполнен с использованием теста Манна – Уитни (для сравнения количественных показателей с контрольной группой), Краскела – Уоллиса (при сравнении нескольких независимых выборок), критерия хи-квадрат Пирсона (для оценки значимости различий частот и долей, при значении частот от 5 до

9 хи-квадрат рассчитывали с поправкой Йетса, при значении менее 5 — использовали точный  $p$ -критерий Фишера), корреляционного анализа (для выявления взаимосвязи показателей,  $R$ -критерий Спирмена) и метода множественной регрессии (для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной. Данные в работе представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me(25 %; 75 %)). Критическим уровнем статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Суточный профиль АД. Результаты СМАД в нозологических группах исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели СМАД в группе К и группах исследования в зависимости от нозологии

Показатель	Группы				H; p
	К (n = 22)	1-я (n = 91)	2-я (n = 78)	3-я (n = 17)	
<i>Средний уровень АД, мм рт. ст.</i>					
САДс	123 (118;125)	126 (121;131)#	133 (128;140)^	141 (134;148)^	48,4; <0,001
ДАДс	74 (70;78)	77 (74;81)#	83 (78;87)^	93 (82;97)^	44,6; <0,001
САДд	127 (122;128)	131 (125;137)#	138 (132;145)^	153 (139;156)^	42,8; <0,001
ДАДд	78 (75;82)	82 (78;86)#	88 (82;93)^	99 (88;104)^	42,1; <0,001
САДн	110 (104;117)	116 (109;123)#	122 (114;130)^	127 (120;135)^	19,1; <0,001
ДАДн	63 (56;65)	66 (62;71)^	71 (66;76)^	82 (74;87)^	24,4; <0,001
<i>Индекс времени гипертензии, %</i>					
САДс	24,7 (11,1;35,0)	35,3 (21,7;56,0)#	60,6 (46,9;78,1)^	71,9 (55,0;86,1)^	35,0; <0,001
ДАДс	32,4 (21,2;41,9)	43,3 (26,1;58,5)*	63,7 (47,1;76,9)^	82,9 (56,1;92,1)^	38,7; <0,001
САДд	8,5 (4,2;20,7)	17,7 (8,3;30,4)*	43,2 (23,1;63,6)^	63,4 (34,8;87,9)^	37,9; <0,001
ДАДд	8,6 (3,1;17,2)	16,0 (7,7;28,6)#	36,9 (17,4;60,0)^	83,3 (40,7;92,3)^	38,5; <0,001
САДн	16,7 (11,1;27,3)	33,3 (14,3;60,0)*	60,0 (22,2;83,3)^	62,5 (40,0;88,9)^	13,4; <0,01
ДАДн	0 (0;0)	0 (0;22,2)*	14,9 (0;33,3)^	50,0 (33,3;77,8)^	20,8; <0,001
<i>Суточный индекс, %</i>					
САД	12,3 (7,1;15,4)	10,9 (7,9;14,7)	11,0 (7,0;15,8)	13,7 (8,4;21,7)	>0,05
ДАД	20,7 (18,9;24,6)	18,6 (12,7;23,3)	18,2 (13,5;23,7)	18,1 (12,4;25,6)	>0,05
<i>Скорость утреннего подъема АД, мм рт. ст./ч</i>					
САД	11,0 (9,0;15,0)	16,0 (10,6;24,4)*	15,6 (10,3;28,5)*	20,7 (12,8;26,0)*	>0,05
ДАД	9,4 (7,5;12,9)	12,0 (7,8;17,0)	12,1 (8,4;20,0)	12,5 (7,7;17,1)	>0,05

*Примечание.* Статистическая значимость различий с К-группой: \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,01$ ; ^ —  $p < 0,001$ .

У мужчин групп исследования в зависимости от нозологии средние суточные, дневные и ночные уровни САД и ДАД, а также нагрузка давлением были значимо выше, чем у мужчин в группе К. Во 2-й и 3-й группах САД и ДАД были выше нормативных показателей. Во 2-й группе повышение САД и ДАД днем носило лабильный характер, САД ночью — стабильный; в 3-й группе АД была стабильной на протяжении суток. Медианы СИ указывают на преобладающий тип ночного снижения «dipper». Утренний подъем САД в группах исследования был ускорен по сравнению с группой К, однако, выше порогового значения был только в 3-й группе.

Сравнение показателей СМАД между группами исследования выявило следующие особенности. Во 2-й группе в сравнении с 1-й группой во все временные промежутки были выше САД и ДАД ( $p < 0,001$  для всех пар сравнения), а также ИВ САД и ИВ ДАД ( $p < 0,001$  для среднесуточных и дневных показателей,  $p < 0,05$  для ночных показателей). В 3-й группе в сравнении с 1-й группой были выше САД и ДАД ( $p < 0,001$  для всех пар сравнения), ИВ САД и ИВ ДАД ( $p < 0,001$  для среднесуточных и дневных показателей,  $p < 0,05$  для ИВ САД ночью,  $p < 0,001$  для ИВ ДАД ночью); в сравнении со 2-й группой были выше ДАД в среднем за сутки, днем и ночью ( $p < 0,05$  для всех пар сравнения) и ИВ ДАД ночью ( $p < 0,05$ ).

В таблице 2 представлены показатели СМАД в группах исследования в зависимости от ТГО и статистически значимые отличия от контрольной группы.

Таблица 2 — Показатели СМАД в группах исследования в зависимости от ТГО

Показатель	Группы				H, p
	I (n = 34)	II (n = 52)	III (n = 53)	IV (n = 47)	
<i>Средний уровень АД, мм рт. ст.</i>					
САДс	126 (121;132)#	127 (121;135)#	132 (127;139)^	138 (132;143)^	13,9; <0,001
ДАДс	78 (73;81)*	78 (75;83)^	81 (76;85)^	86 (82;94)^	13,1; <0,01
САДд	132 (125;137)#	131 (127;137)^	137 (131;145)^	143 (138;148)^	15,0; <0,001
ДАДд	80 (78;86)*	82 (79;88)#	86 (82;91)^	93 (85;98)^	13,8; <0,001
САДн	115 (113;122)*	117 (111;126)^	122 (118;127)^	128 (120;132)^	11,3; <0,05
ДАДн	66 (62;70)*	69 (65;76)^	69 (65;73)^	75 (68;84)^	11,1; <0,05
<i>Индекс времени, %</i>					
САДс	40 (22;54)*	44 (22;63)#	60 (45;72)^	74 (58;85)^	12,1; <0,001
ДАДс	39 (26;57)	50 (30;63)*	60 (41;69)^	78 (60;87)^	16,7; <0,01
САДд	19 (9;28)	19 (7;43)*	35 (19;60)^	62 (42;79)^	14,4; <0,001
ДАДд	18 (8;28)	19 (8;35)#	36 (17;52)^	58 (33;84)^	18,0; <0,001
САДн	41 (13;60)*	38 (17;72)#	49 (29;75)^	72 (41;89)^	10,8; <0,05
ДАДн	0 (0;14)	13 (0;29)#	14 (0;25)#	33 (5;72)^	10,6; <0,05
<i>Суточный индекс, %</i>					
САД	12,4 (8,1;14,6)	10,6 (7,3;14,8)	11,4 (8,1;14,6)	10,6 (7,2;19,3)	>0,05
ДАД	20,1 (15,1;24,2)	16,3 (11,7;21,1)#	18,8 (15,2;25,3)	18,2 (9,0;25,9)	>0,05
<i>Скорость утреннего подъема, мм рт. ст./ч</i>					
САД	12,3 (8,3;26,9)	15,3 (10,8;21,5)*	14,3 (11,2;24,3)*	22,0 (16,0;27,5)#	10,0; <0,05
ДАД	10,6 (7,4;16,0)	12,0 (8,2;19,8)	12,0 (8,3;17,4)	13,0 (8,4;30,8)*	>0,05

*Примечание.* Статистическая значимость различий с группой К: \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,01$ ; ^ —  $p < 0,001$ .

Группы исследования отличались от группы К и между собой по уровню САД и ДАД и нагрузке давлением во все временные промежутки. Уровень САД и ДАД на протяжении суток был выше порогового уровня гипертензии у мужчин групп III и IV — групп, где преобладали мужчины с АГ I и II степени. Гипертензивный синдром в группе III носил лабильный характер, в группе IV — стабильный. Медианы СИ соответствовали типу ночного снижения АД «dipper» и не различались в группах исследования. По сравнению с группой К утренний подъем САД был ускорен в группах II, III, IV, ДАД — в группе IV. В группе IV СУП САД была выше, как в сравнении с группой К, так и с группами I, II, III.

*Структурно-функциональное состояние сердца и сосудов.* При формировании АГ наибольшие изменения наблюдаются со стороны толщины стенок и размеров ЛЖ, что в совокупности определяет геометрию сердца. По показателям ЭхоКГ мужчины 2-й и 3-й групп отличались от К-группы и 1-й группы (таблица 3).

Таблица 3 — Основные показатели структурно-функционального состояния сердца и сосудов в группах исследования в зависимости от нозологии

Показатель	Группы				H, p
	К (n = 12)	1-я (n = 69)	2-я (n = 68)	3-я (n = 16)	
КДР, мм	52 (50; 54)	50 (48; 53)	51 (47; 53)	50 (46; 52)	>0,05
КСР, мм	33 (31; 35)	32 (30; 34)	33 (30; 35)	31(29; 35)	>0,05
КДО, мл	128 (116; 142)	120 (105; 136)	122 (105; 134)	117 (93; 127)	>0,05
КСО, мл	45 (38;51)	41 (36; 47)	43 (35; 50)	36 (32; 47)	>0,05
УО, мл	83 (76;90)	78 (67; 88)	76 (67; 85)	76 (70; 84)	>0,05
ФВ, %	64(63;69)	65 (61; 68)	64 (61; 68)	65 (61; 69)	>0,05

Окончание табл. 3

Показатель	Группы				H; p
	К (n = 12)	1-я (n = 69)	2-я (n = 68)	3-я (n = 16)	
ФУ, %	36 (34;39)	36 (33; 38)	35 (32; 38)	34 (32; 37)	>0,05
МЖПд, мм	10,0 (9,0; 10,6)	10,0 (9,0; 10,0)	11,0 (10,0; 12,0)*	11,3 (10,0; 12,3)*	34,1; <0,001
ЗСЛЖд, мм	10,0 (9,0; 10,6)	10,0 (9,0; 10,0)	10,0 (9,0; 11,0)	11,0 (9,5; 12,0)*	12,5; <0,01
ММЛЖ, г	192 (174; 204)	175 (156; 198)	197 (167; 235)	201 (184; 227)	13,9; <0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	92 (88; 102)	89 (82; 96)	96 (82; 111)	99 (92; 109)	11,8; <0,01
ОТС	0,38 (0,34; 0,42)	0,40 (0,36;0,42)	0,41 (0,38;0,45)*	0,47 (0,38; 0,50)*	18,7; <0,001
Е, м/с	0,8 (0,7; 1,0)	0,8 (0,7; 1,0)	0,9 (0,7; 1,0)	0,7 (0,5; 0,9)	6,9; <0,05
А, м/с	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4;0,6)	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	>0,05
Е/А	1,6 (1,5; 1,9)	1,7 (1,5; 2,0)	1,5 (1,3; 1,8)	1,3 (1,1; 1,5)#	14,9; <0,001
ЛПд, мм	35 (32; 38)	35 (33; 37)	37 (34; 40)	38 (35; 39)	10,1; <0,05
ПЖ, мм	23(21; 25)	23 (21; 25)	23 (21; 25)	24 (22; 27)	>0,05
ЧСС, уд./мин	67 (63; 77)	78 (72; 88)^	80 (73; 88)^	89 (82; 95)^	87,3; <0,001
МОК, л/мин	4,8 (4,3; 5,2)	5,4 (4,7; 6,3)	5,8 (5,0; 6,6)*	6,1 (5,2; 7,0)#	>0,05
ОПСС, дин*с/см <sup>5</sup>	1562 (1334; 1701)	1455 (1273; 1686)	1427 (1247; 1635)	1493 (1307; 1622)	>0,05
ОЦК, л	5,3 (4,9; 5,5)	5,2 (4,6; 5,7)	5,3 (4,5; 6,2)	5,5 (4,8; 6,0)	>0,05
СРПВ, м/с	7,1 (7,0; 7,5)	7,7 (7,2; 8,5)*	7,8 (7,2; 9,7)*	8,6 (7,5; 11,3)#	>0,05

Примечание. Статистическая значимость различий с К группой: \* — p < 0,05; # — p < 0,01; ^ — p < 0,001.

Во 2-й группе в сравнении с К-группой были больше МЖПд и ОТС. В сравнении с 1-й группой были больше МЖПд (p < 0,001), ИММЛЖ (p < 0,05), ОТС (p < 0,001).

В 3-й группе в сравнении с К-группой были больше МЖПд, ЗСЛЖд, ОТС, меньше — Е/А. В сравнении с 1-й группой были больше МЖПд (p < 0,001), ЗСЛЖд (p < 0,01), ИММЛЖ (p < 0,05), ОТС (p < 0,01), меньше — Е (p < 0,05), Е/А (p < 0,05).

Концентрическое ремоделирование миокарда выявлено у 2 (16 %) мужчин группы К, 10 (14,5 %) мужчин 1-й группы, 23 (34 %) мужчин 2-й группы, 8 (50 %) мужчин 3-й группы. ГЛЖ диагностирована у 9 (13 %) мужчин 2-й группы и 3 (19 %) мужчин 3-й группы. У мужчин 2-й и 3-й групп концентрическое ремоделирование миокарда встречается в 2,1 и 3,1 раз чаще, чем в К группе, в 2,3 и 3,4 раз чаще, чем в 1-й группе (p < 0,01 для всех пар сравнения), а изменение геометрии в виде ГЛЖ и концентрического ремоделирования — в 3,2 и 4,8 раз чаще, чем в 1-й группе (p < 0,001 для всех пар сравнения).

В таблице 4 представлены показатели структурно-функционального состояния сердца у мужчин с разными ТГО.

Таблица 4 — Основные показатели структурно-функционального состояния сердца и сосудов в группах исследования в зависимости от ТГО

Показатель	Группы				H; p
	I (n = 26)	II (n = 43)	III (n = 43)	IV (n = 41)	
КДР, мм	51 (48; 55)	50 (46; 52)*	52 (49; 53)	49 (46; 52)*	8,1; <0,05
КСР, мм	32 (30; 37)	32 (30; 34)	33 (30; 35)	31 (30; 34)	>0,05
КДО, мл	124 (107; 147)	117 (98; 132)*	127 (111; 138)	113 (101; 127)*	7,8; <0,05
КСО, мл	42 (36; 57)	40 (36; 46)	45 (38; 51)	37 (35; 47)	>0,05
УО, мл	83 (72; 93)	73 (66; 84)*	79 (72; 88)	72 (64; 82)*	7,9; <0,05
ФВ, %	65 (61; 69)	64 (61; 68)	65 (61; 67)	65 (62; 69)	>0,05
ФУ, %	36 (33; 38)	35 (33; 38)	35 (33; 38)	35 (32; 38)	>0,05
МЖПд, мм	10 (9; 10)	10 (9; 10)	11 (10; 12)*	11 (10; 12)*	15,4; <0,001
ЗСЛЖд, мм	10 (9; 11)	10 (9; 10)	10 (9; 11)	10 (9; 11)	>0,05
ММЛЖ, г	187 (165; 213)	170 (152; 197)	203 (184; 225)	185 (159; 219)	>0,05

Окончание табл. 3

Показатель	Группы				H; p
	I (n = 26)	II (n = 43)	III (n = 43)	IV (n = 41)	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	94 (85; 104)	86 (80; 94)	98 (88; 107)	95 (82; 113)	>0,05
ОТС	0,39 (0,36; 0,41)	0,40 (0,36; 0,43)	0,40 (0,37; 0,43)	0,43 (0,38; 0,47)*	7,1; <0,05
E, м/с	1 (0,8; 1,1)	0,9 (0,7; 1)	0,8 (0,7; 0,9)	0,9 (0,7; 1,0)	15,0; <0,01
A, м/с	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,7)	>0,05
E/A	1,8 (1,5; 2,2)	1,8 (1,4; 1,9)	1,5 (1,3; 1,8)	1,3 (1,2; 1,7)^	13,7; <0,01
ЛПд, мм	35 (33; 38)	35 (33; 37)	36 (33; 39)	38 (35; 39)^	>0,05
ПЖ, мм	23 (21; 25)	23 (20; 24)	23 (21; 26)	24 (22; 26)	>0,05
ЧСС, уд./мин	74 (69; 81)*	83 (77; 94)^	76 (71; 85)#	83 (76; 92)^	36,8; <0,001
МОК, л	5,3 (4,7; 6,4)	5,6 (4,9; 6,5)	5,9 (4,9; 6,4)	5,8 (5,0; 6,7)*	10,2; <0,05
ОПСС, дин · с/см <sup>5</sup>	1486 (1213; 1605)	1401 (1244; 1672)	1414 (1310; 1630)	1463 (1278; 1660)	>0,05
ОЦК, л	5,4 (5,0; 5,9)	4,8 (4,5; 5,6)	5,6 (5,2; 6,5)*	4,9 (2,4; 5,7)	16,0; <0,001
СРПВ, м/с	7,4 (7,2; 8,4)	8,0 (7,3; 9,6)#	7,2 (7,1; 8,1)	9,5 (8,0; 10,6)^	31,7; <0,001

Примечание. Статистическая значимость различий с группой К: \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,01$ ; ^ —  $p < 0,001$ .

Выявлены межгрупповые различия показателей КДР, КДО, УО, МЖПд и ОТС. При этом меньшие КДР и КДО были в группах II и IV (в сравнении с группами I и III и группой К), большая толщина МЖПд — в группах III и IV (в сравнении с группами I и II и группой К), большая ОТС — в группе IV (в сравнении со всеми остальными группами). ИММЛЖ был больше у мужчин в группе III, чем в группе II ( $H=9,1$ ;  $p < 0,05$ ).

Концентрический тип ремоделирования диагностирован у 3 (12 %) пациентов группы ФТГО, у 11 (26 %) пациентов группы ГРТГО, у 10 (23 %) пациентов группы ГТТГО, у 17 (41 %) пациентов группы ГДТГО. ГЛЖ выявлена у одного мужчины группы I, у одного мужчины группы II, у 2 мужчин группы III, у 8 (20 %) мужчин группы IV. У мужчин группы IV изменение геометрии ЛЖ встречается в 25 (61 %) случаях, что в 3,8 раз чаще, чем в группе К ( $p < 0,001$ ), в 4 раза — чем в группе I ( $p < 0,001$ ), в 2,2 раза — чем в группах II и III ( $p < 0,01$ ), а ГЛЖ диагностирована чаще в сравнении с группами II и III ( $p < 0,05$ ). При этом изменение геометрии ЛЖ в группе II сопровождалось уменьшением КДО, в группе III — утолщением МЖП, в группе IV — как уменьшением КДО, так и утолщением МЖП.

Сравнительный анализ групп выявил снижение показателей, характеризующих диастолическую функцию — E/A и E. Трансмитральный поток E был значимо меньше в группах II, III и IV в сравнении с группой I, E/A — в группе IV в сравнении с группами К, I, II, III.

Анализ показателей внесердечной гемодинамики демонстрирует больший МОК во 2-й и 3-й группах в сравнении с группой К. Группы исследования в зависимости от ТГО различались по показателям ОЦК, МОК. У мужчин группы III ОЦК больше в сравнении с группами К, II и IV, а у мужчин групп II и IV ОЦК был меньше, чем у групп I и III. У мужчин в группе IV в сравнении с группами К и I большим оказался МОК.

СРПВ в 1-й, 2-й и 3-й группах была выше, чем в контрольной группе. В зависимости от ТГО СРПВ была выше в группах II и IV как относительно нормальных величин, так и в сравнении с группами К и III. В группе IV показатель был наибольшим среди всех групп исследования.

Корреляционный анализ структурно-функциональных показателей сердца и сосудов. Изменения, формирующиеся в сердечно-сосудистой системе под влиянием повышенного АД, могут сопровождать и отягощать друг друга. Для выявления ассоциаций структурно-функциональных изменений проведен множественный регрессионный анализ изучаемых показателей.

В группе II выявлены корреляционные связи ОТС с ОПСС и ОЦК ( $\beta = 0,41$ ,  $\beta = -0,30$ ,  $R^2 = 0,23$ ,  $F(2,40) = 5,9$ ,  $p < 0,01$ ). В группе III ОЦК коррелировал с толщиной МЖПд и ЛПд ( $\beta = 0,43$ ,  $\beta = 0,40$ ,  $R^2 = 0,53$ ,  $F(2,40) = 22,8$ ,  $p < 0,01$ ). В группе IV коррелировали ОПСС и ОТС ( $\beta = 0,55$ ,  $R^2 = 0,31$ ,  $F(2,40) = 17,3$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, у мужчин группы II и IV концентрическое ремоделирование миокарда ассоциировано с повышенным периферическим сосудистым тонусом, а у мужчин группы III формирование изменений гипертрофического характера сопровождается увеличением ОЦК.

В группе II СРПВ коррелировала с ОТС и ИВ ДАДд ( $\beta = 0,13$ ,  $\beta = 1,20$ ,  $R^2 = 0,89$ ,  $F(3,39) = 109,1$ ,  $p < 0,001$ ), в группе IV — с ДАДд и СУП САД ( $\beta = 0,56$ ,  $\beta = 0,26$ ,  $R^2 = 0,43$ ,  $F(2,40) = 13,8$ ,  $p < 0,001$ ).



Данные корреляции указывают на ассоциацию повышенной сосудистой жесткости в группе II и IV с повышенным ДАД днем, а в группе IV — также и с неблагоприятной утренней динамикой САД.

Таким образом, у мужчин групп II и IV основным фактором, модулирующим структурно-функциональные изменения миокарда, является постнагрузка, а у мужчин группы III — объем-зависимые механизмы. Увеличение СРПВ у мужчин группы IV, коррелирующее с показателями суточного профиля АД, может ассоциироваться с поражением органов-мишеней.

Гипертензивная реакция на ФН является фактором риска формирования и прогрессирования АГ [7]. В исследовании продемонстрировано, что наиболее выраженные изменения структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы характерны для мужчин в возрасте 18–29 лет с ГДТГО на дозированную ФН. Гипертензивная реакция на ФН, сопровождающаяся избыточным увеличением ЧСС, может выступать в качестве суррогатного критерия наиболее выраженного структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы, что позволит сформировать оптимальный план дальнейших диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Заключение.** У мужчин в возрасте 18–29 лет с синдромом АГ и ГТТГО и ГДТГО АД, по данным СМАД, достоверно выше по сравнению с практически здоровыми мужчинами и пациентами с ФТГО и ГРТГО. У пациентов с ГДТГО повышение АД носит стабильный характер и сопровождается ускоренным утренним подъемом САД.

Ультразвуковые признаки изменения геометрии сердца, включая гипертрофию и концентрическое ремоделирование ЛЖ, встречаются у 61 % пациентов с ГДТГО, что значительно чаще в сравнении с пациентами с ФТГО (15 %,  $p < 0,001$ ), ГРТГО (28 %,  $p < 0,01$ ), ГТТГО (28 %,  $p < 0,01$ ). Постнагрузка является основным модулирующим фактором изменения геометрии ЛЖ при ГРТГО и ГДТГО, преднагрузка — при ГТТГО.

У пациентов с ГДТГО формируются предпосылки развития диастолической дисфункции в виде снижения показателей E и E/A по сравнению с другими типами гемодинамических ответов.

Наибольшая СРПВ по артериям мышечного типа выявлена у пациентов с ГДТГО, ее повышение ассоциировано с неблагоприятной утренней динамикой САД при СМАД, что позволяет прогнозировать риск раннего развития атеросклероза и прогрессирования АГ.

## Литература

1. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016 (2017) [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. — Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-of-noncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus.-steps-2016-2017>. — Дата доступа: 17.09.2018.
2. Структура сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией, впервые обратившихся к врачу / Д. В. Небиеридзе [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 17, № 5. — С. 5–10.
3. Age related prevalence of severe left ventricular hypertrophy in essential hypertension: Echocardiographic findings from the ETODH study / С. Cuspidi [et al.] // Blood Pressure. — 2012. — Vol. 21, № 3. — P. 139–145. DOI: 10.3109/08037051.2012.668662.
4. Задорожная, М. П. Типы ремоделирования сосудов разного калибра при артериальной гипертензии / М. П. Задорожная, В. В. Разумов // Медицина в Кузбассе. — 2019. — Т. 12, № 2. — С. 30–36.
5. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением. Приложение № 1 к Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30 декабря 2014 г. № 117 [Электронный ресурс] / Мин-во здравоохранения Республики Беларусь. — Режим доступа: [http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_956336\\_59kp\\_kardio.pdf](http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf). — Дата доступа: 17.09.2018.
6. Способ оценки параметров распространения пульсовой волны реовазографическим методом. Инструкция по применению / Л. З. Полонецкий [и др.] // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. — 2006. № 7. — С. 3–26.
7. Schults, M. G. Exercise Hypertension / M. G. Schults, J. E. Sharman // Pulse. — 2013. — Vol. 1. — P. 161–176.

## Features of structural and functional remodeling of the heart and vessels in 18–29 years old men with arterial hypertension syndrome depending on the type of hemodynamic response to physical load

*Zayats A. N., Shyshko V. I.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

Ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography, pulse wave velocity (PWV), veloergometry were performed in 18–29 years old men with arterial hypertension (HT) syndrome. The most pronounced structural and functional changes were found in men with a hyperdynamic type of hemodynamic response (HDTHR) to physical load, which was manifested with stable HT and increased systolic blood pressure (BP) morning surge, high frequency of concentric myocardial remodeling (61 %) and left ventricular (LV) hypertrophy (20 %) and a decrease in LV diastolic function, the greatest PWV. Thus, detection of HDTHR allows predicting the risk of early development of atherosclerosis and progression of HT.

**Keywords:** arterial hypertension, functional diagnostics, men, young age.

*Поступила 23.11.2020*

УДК 616.24-036.12:616.127-005.4

## Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с безболевым ишемией миокарда при наличии хронической обструктивной болезни легких

*Патейок И. В.<sup>1</sup>, Семенюк О. П.<sup>2</sup>, Терехов В. И.<sup>2</sup>, Шкробнева Э. И.<sup>3</sup>,  
Люй Янь<sup>4</sup>, Статкевич Т. В.<sup>4</sup>, Митьковская Н. П.<sup>4,5</sup>*

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

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>4</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>5</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр "Кардиология"», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В статье проведен анализ структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с безболевым ишемией миокарда при наличии хронической обструктивной болезни легких, определены особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, выполнена стратификация кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** безболевая ишемия миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, дефект перфузии, кардиоваскулярный риск.

**Введение.** Причины сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) многообразны. Синергизм патогенетических механизмов, реализуемых при данном варианте коморбидности, характеризуется многочисленными и разнообразными изменениями коронарного кровообращения и проявляется на ранних этапах заболевания, что определяет скорость развития и тяжесть течения кардиоваскулярных осложнений. Факторы риска ИБС и ХОБЛ — едины. Так, с табакокурением связывают появление патологических процессов в легких и развитие системных воспалительных реакций, системный окислительный стресс, дисфункцию эндотелия сосудов, возрастание активности прокоагулянтных факторов, амплификацию онкогенов и другие системные эффекты.

Внелегочные эффекты позволяют определять ХОБЛ как заболевание с системными проявлениями и исследовать эти проявления болезни. В качестве потенциальных системных проявлений ХОБЛ рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурируют повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции, хроническое легочное сердце, атеросклероз с формированием ИБС, артериальная гипертензия. При ХОБЛ отмечается повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови (СРБ, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ). Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно. Например, D. D. Sin, S. F. Man (2005) пришли к выводу, что ХОБЛ повышает риск смертельного исхода у пациентов с ИБС на 50 %. Значимым фактором риска развития острой коронарной патологии признается обострение ХОБЛ, что может быть связано с усугублением гипоксемии и метаболических нарушений.

Таким образом, особенности механизмов сосуществования сердечно-сосудистой патологии и бронхообструктивных заболеваний легких, влияние характера воспалительного процесса при ХОБЛ на течение ИБС нуждаются в дальнейшем изучении для определения принципов терапии с целью улучшения качества жизни пациентов, страдающих коморбидной патологией.

**Цель работы** — выявление особенностей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и проведение стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с выявленной методом суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) бессимптомной депрессией сегмента ST при наличии хронической обструктивной болезни легких.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 56 пациентов с выявленными методом суточного мониторирования ЭКГ эпизодами диагностически значимой бессимптомной депрессии сегмента ST: основную группу (ОГ) составили 26 пациентов с коморбидной патологией — ХОБЛ. Группу сравнения (ГС) — 30 пациентов без сопутствующей патологии. Средний возраст пациентов основной группы составил 60 (59; 65) лет, у пациентов без ХОБЛ — 58 (52; 64) лет. Курение в основной группе выявлено у 24 пациентов (92,3 %), в группе сравнения — у 12 лиц, включенных в наблюдение (40 %,  $p < 0,05$ ). Достоверных различий между показателями наличия других факторов риска развития ИБС у пациентов из групп наблюдения не было.

Хроническая обструктивная болезнь легких была диагностирована по данным спирометрии на основании критериев «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD, 2015).

Инструментальное исследование включало выполнение суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии, нагрузочного ЭКГ-теста, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (ОФЭКТ) с проведением нагрузочной фармакологической пробы.

В качестве диагностически значимых эпизодов депрессии сегмента ST при анализе результатов суточного мониторирования ЭКГ расценивались эпизоды горизонтальной или косонисходящей девиации конечной части желудочкового комплекса амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 с от точки  $j$ , продолжительностью 1 мин и более, с интервалом между эпизодами не менее 1 мин. Эпизоды ишемической депрессии сегмента ST расценивались как бессимптомные при отсутствии субъективных ощущений согласно дневнику пациента.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда проводилась по двухдневному протоколу в последовательности: проба в покое (REST) — исследование в сочетании с фармакологическим стресс-тестом (STRESS) с дипиридамолом, вызывающим вазодилатацию и приводящим к коронарной гиперемии. В качестве радиофармацевтического препарата (РФП) использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -метоксиизобутил изонитрила ( $^{99m}\text{Tc}$ -МИБИ).

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 выборки с нормальным распре-

делением. Для сравнения двух независимых групп использовали критерии: Манна – Уитни (в случае, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения). Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Согласно результатам суточного мониторинга ЭКГ у пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST и ХОБЛ (основная группа, ОГ) значения амплитуды депрессии сегмента ST ( $2,2 \pm 0,2$  мм), количества эпизодов (8 (4;11)) и суммарной длительности ишемии за сутки ( $1800,0 \pm 150,0$  с) статистически не отличались от аналогичных показателей у лиц без коморбидной патологии (группа сравнения, ГС:  $2,0 \pm 0,2$  мм; 6 (3; 12) эпизодов;  $1680,0 \pm 130,0$  с,  $p > 0,05$ ).

После сопоставления данных дневника и результатов мониторинга выявлено, что в качестве факторов, провоцирующих значимую депрессию сегмента ST, у пациентов групп наблюдения выявлены физическая нагрузка (ОГ — 36 % эпизодов; ГС — 49 % эпизодов) и эмоциональный стресс (16 и 24 % эпизодов у пациентов с ХОБЛ и без нарушения функции дыхания соответственно). Доля спонтанных эпизодов смещения сегмента ST (возникали в покое, не были связаны с воздействием провоцирующего фактора) больше в группе пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST при наличии ХОБЛ на 21 % ( $p < 0,05$ ).

Количество зафиксированных при проведении суточного мониторинга ЭКГ у пациентов основной группы желудочковых экстрасистол (51 (23; 162)), аллоритмий (наджелудочковая бигеминия (18 (11; 48)) и эпизоды наджелудочковой тахикардии (2 (2; 6)) было больше, чем у лиц группы сравнения (значения соответствующих показателей у пациентов без ХОБЛ: 32 (11; 94); 9 (6; 31); 2 (1; 2) эпизода;  $p < 0,05$ ). В группе пациентов с ХОБЛ нарушения внутрижелудочковой проводимости регистрировались чаще (19,2 %), чем у пациентов без нарушений функции внешнего дыхания (10 % пациентов).

В результате анализа результатов нагрузочного ЭКГ-теста выявлено, что для пациентов с бессимптомным смещением сегмента ST при наличии ХОБЛ характерна высокая доля «незавершенных» проб (суммарное количество сомнительных и неинформативных проб в структуре результатов составляет в ОГ — 88,5 %, в группе сравнения — 63,3 %,  $p < 0,05$ ) (рисунок 1). Обращает внимание, что у пациентов с ХОБЛ исследование прекращалось по субъективным причинам более чем в половине случаев.

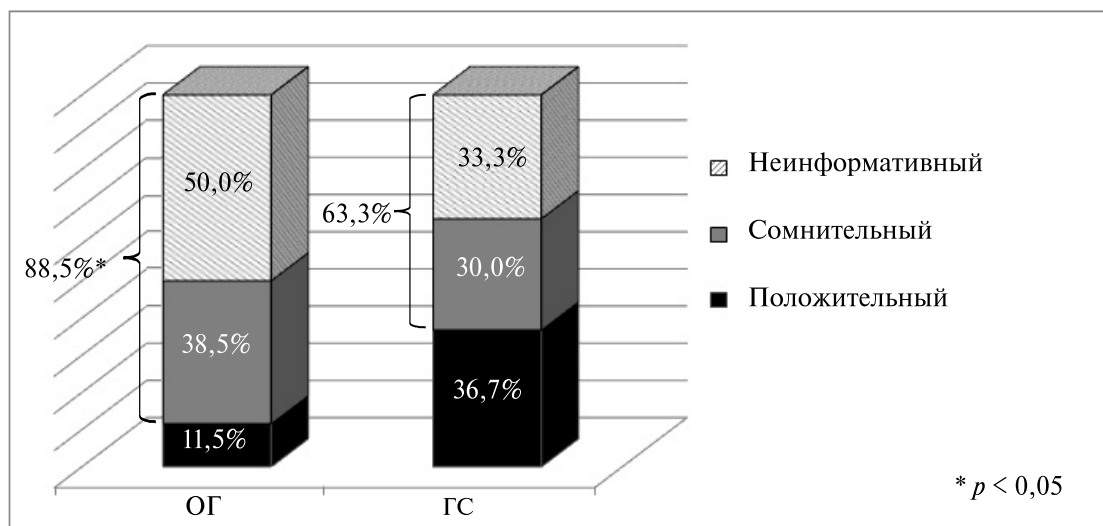


Рисунок 1 — Структура нагрузочного ЭКГ-теста

При проведении ОФЭКТ миокарда дефекты перфузии обнаружены у всех пациентов с диагностически значимой депрессией сегмента ST. Анализ показателей, характеризующих распространенность зоны с нарушенной перфузией: величины дефекта перфузии (ВДП) — в виде процента исключенной области от общего размера миокарда ЛЖ (%) — достоверных различий при проведении исследования в покое (REST) в группах не выявил. Проведение нагрузочной фармакологической пробы (STRESS) способствовало ухудшению состояния коронарного кровотока у пациентов обеих групп, при этом у пациентов с безболевым ишемией миокарда при наличии ХОБЛ динамика носила выраженный характер, привела к формированию межгрупповых различий: суммарное значение ВДП больше по сравнению с показателями у пациентов без коморбидной патологии (таблица 1).

Таблица 1 — Результаты ОФЭКТ миокарда

Показатель	ОФЭКТ в покое (REST)		ОФЭКТ с нагрузкой (STRESS)	
	ОГ, n = 26	ГС, n = 30	ОГ, n = 24	ГС, n = 30
ΣВДП, %	9,2 (8,0; 15,0)**	5,5 (2,4; 11,7)	14,4 (7,6; 21,4)*	7,0 (3,3; 14)
SSS	—	—	8 (3; 9)	4 (2; 8)
Доля лиц со значением SSS более 8, % (абс.)	—	—	37,5 % (9)	16,7 % (5)

Примечание. Достоверность различия при  $p < 0,05$ : \* — при сравнении с показателями группы сравнения; \*\* — при сравнении в динамике.

Определение суммарного стресс-счета (SSS) используется для стратификации риска коронарных событий. При SSS менее 4 — низкая вероятность ИБС и возможного инфаркта миокарда (ИМ); при SSS от 4 до 8 — высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и низкий риск сердечной смерти; при SSS более 8 — высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти. Показатель SSS в основной группе (у пациентов с безболевым ишемией миокарда при наличии ХОБЛ) составил 8 (3; 9) балла и соответствовал высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития ИМ и сердечной смерти. У пациентов группы сравнения значение показателя SSS — 4 (2; 8), что соответствует высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития ИМ и низкому риску сердечной смерти. Удельный вес лиц со значением показателя SSS более 8 в группах наблюдения составил: в основной группе — 37,5 % и в группе сравнения — 16,7 % (таблица 1). Таким образом, каждый третий пациент с бессимптомными изменениями на электрокардиограмме при наличии ХОБЛ имеет высокую вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти.

При анализе результатов эхокардиографического исследования у пациентов с безболевым ишемией миокарда выявлено, что в основной группе наблюдения при наличии коморбидной патологии значения среднего давления в легочной артерии (срДЛА) и размеры правого предсердия (ПП), значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), а также доля лиц с легочной гипертензией (при значении срДЛА более 25 мм рт. ст.) и удельный вес пациентов с гипертрофией миокарда левого желудочка (значение ИММЛЖ более 115 г/м<sup>2</sup> у мужчин и более 95 г/м<sup>2</sup> у женщин) больше значений соответствующих показателей у лиц без ХОБЛ (группа сравнения) (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты эхокардиографии

Показатель	ОГ, n = 26	ГС, n = 30
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	121,3 (95,1; 131,0) *	114,5 (86,6; 129,5)
срДЛА, мм рт. ст.	34,0 (22,5; 36,0) *	21,5 (19,0; 22,0)
ПП <sub>1</sub> (ширина), мм	40 (37,7; 44,0) *	36 (35,0; 39,0)
ПП <sub>2</sub> (длина), мм	52,5 (49,0; 55,0) *	42 (40,0; 49,0)
n, % (абс.)		
Доля лиц с ЛГ	57,7 % (15) *	6,7 % (2)
Доля лиц с ГЛЖ	76,9 % (20) *	40 % (12)

Примечание. ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ПП — правое предсердие; ЛГ — легочная гипертензия; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

\* Достоверность различия при сравнении с показателями группы сравнения при  $p < 0,05$ .

При изучении функционального состояния эндотелия (анализ содержания оксида азота (NO) и эндотелина (ЭТ)) и уровня маркеров воспаления установлены достоверные различия (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели эндотелиальной функции и маркеры воспаления у пациентов групп наблюдения

Показатель	Основная группа, n = 26	Группа сравнения, n = 30
Эндотелин-1, нг/мл	0,6 (0,5; 0,7) *	0,3 (0,16; 0,49)
Оксид азота, мкмоль/мл	12,4 (7; 42)	14,1 (10,2; 51,0)



Окончание табл. 3

Показатель	Основная группа, $n = 26$	Группа сравнения, $n = 30$
Интерлейкин-6, пг/мл	3,0 (2,4; 3,6)	2,1 (1,9; 3,1)
Интерлейкин-1, пг/мл	8 (4,9; 8,2) *	3,2 (2,1; 4,0)
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	3,7 (3,0; 4,1) *	1,3 (1,0; 3,2)

\* Достоверность различия при сравнении с показателями группы сравнения при  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Нарушения перфузии миокарда в покое и стресс-индуцированное ухудшение коронарного кровотока выявлены у всех бессимптомных пациентов с диагностически значимыми изменениями по данным суточного мониторирования ЭКГ. Однако у коморбидных пациентов при сочетании безболевого ишемии миокарда с ХОБЛ изменения носят более выраженный характер (проведение фармакологической пробы провоцировало рост суммарной ВДП — показатель достоверно выше в сравнении с пациентами без ХОБЛ) и сопровождаются более значимыми нарушениями ритма и проводимости.

Высокая доля «сомнительных» и «неинформативных» проб в структуре результатов нагрузочного ЭКГ-теста у пациентов с ХОБЛ, прекращение проведения нагрузочной пробы по причине плохой переносимости физической нагрузки уменьшает информативность нагрузочного ЭКГ-теста, обосновывая необходимость проведения дополнительных диагностических исследований.

У пациентов с коморбидной патологией (с бессимптомным смещением сегмента ST и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)) структурно-функциональные изменения сердца носят более выраженный характер по сравнению с пациентами без нарушения функции внешнего дыхания: выявлены легочная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка. При определении функционального состояния эндотелия, установлено, что среднегрупповые значения эндотелина, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альфа в группе пациентов с ХОБЛ больше аналогичных показателей в группе сравнения, что может играть роль в развитии и прогрессировании патологии коронарных артерий.

Клинически значимым является факт: у пациентов с безболевым ишемией миокарда при наличии ХОБЛ выявлен высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (значение показателя SSS — 8 (3; 9); доля лиц с высокой вероятностью ИБС, умеренным риском развития ИМ и сердечной смерти (SSS более 8) — 37,5 %).

## The features of the structural and functional state of the cardiovascular system in patients with silent myocardial ischemia and chronic obstructive pulmonary disease

*Pateyuk I. V.<sup>1</sup>, Semenyuk O. P.<sup>2</sup>, Terechov V. I.<sup>2</sup>, Skrebneva E. I.<sup>3</sup>, Liu Yan<sup>4</sup>, Statkevich T. V.<sup>4</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>4,5</sup>*

<sup>1</sup>State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Health Care Institution «4<sup>th</sup> City Clinical Hospital», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>State Institution «The Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>4</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>5</sup>State Institution «Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology"», Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted to the study of the features of the structural and functional state of the cardiovascular system in patients with silent myocardial ischemia and *chronic obstructive pulmonary disease*.

**Keywords:** silent myocardial ischemia, single-photon emission computed tomography of myocardium, perfusion defect, cardiovascular risk.

Поступила 11.11.2020

УДК 616.72-002.77-036.82/.85

## Основные направления реабилитации пациентов с заболеваниями ревматологического профиля

*Власова-Розанская Е. В.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
медицинской экспертизы и реабилитации»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Целью исследования явилась разработка программ комплексной медицинской реабилитации пациентов с системным склерозом, системной красной волчанкой, подагрой. Для достижения поставленной в исследовании цели проведено клинико-инструментальное обследование 193 пациентов с этими диагнозами. В ходе выполнения задания в соответствии с ранее сформированным перечнем мероприятий медицинский, физической, психологической реабилитации, мероприятий физиотерапии для пациентов с системным склерозом, системной красной волчанкой, подагрой были разработаны программы комплексной медицинской реабилитации.

**Ключевые слова:** ревматология, системная красная волчанка, системная склеродермия, подагра, реабилитация.

**Введение.** За последние годы в Республике Беларусь проделана определенная работа по улучшению ревматологической помощи населению. Созданы республиканский, областные и Минский городской ревматологические центры, развернута сеть ревматологических коек и кабинетов в поликлиниках; освоены и внедрены новые клинико-иммунологические, биохимические и инструментальные методы исследования, что повысило уровень диагностики ревматических заболеваний.

Вместе с тем в организации медицинской помощи пациентам с ревматическими заболеваниями в стране имеются существенные недостатки. В частности плохо налажена реабилитационная помощь пациентам ревматологического профиля, так как такая помощь включает целый ряд комплексных мероприятий.

По определению ВОЗ, реабилитация — это комплексное скоординированное использование медицинских, социальных, образовательных и профессиональных мероприятий для тренировки или переподготовки не полностью дееспособной личности к самому высокому уровню функциональных возможностей (Женева, 1983).

Реабилитация охватывает все стороны жизни человека, учитывая все многообразие его социально-экономических, этических, медицинских и других связей и отношений, которые складываются между людьми в медицинском учреждении, семье, трудовом коллективе.

Основная цель реабилитации — по возможности быстро восстановить способность жить и трудиться в обычной среде. О реабилитации, как правило, говорят в случаях, когда пациент уже имел опыт общественной жизни и общественно полезной деятельности. Количество адаптированных к трудовой деятельности лиц может возрасти за счет правильно осуществляемых реабилитационных мероприятий. И потому необходима эффективная организация всего комплекса лечебно-педагогических и социальных (в широком смысле) мер.

Одной из основных проблем является отсутствие на сегодняшний день программ комплексной медицинской реабилитации, в частности таких заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ), системный склероз (СС), подагра.

Накопление хронических ревматических больных в обществе снижает его трудовой, экономический и психологический потенциал, существенно повышает общественные и индивидуальные расходы на здравоохранение, подчас делая их непосильными и для государства, и для самого пациента и его семьи. Кроме затрат непосредственно на лечение, есть также непрямые затраты на ревматические болезни, которые в 2–3 раза превышают прямые затраты на пациента. Непрямые затраты — выплаты взрослым пациентам по больничным листам, а также затраты, связанные с уменьшением количества трудоспособного населения как за счет пациентов, которые вынуждены уходить с работы раньше пенсионного возраста.

Таким образом, необходимость внедрения программы комплексной реабилитации не вызывает сомнений. Все это диктует необходимость разработки и внедрения высокоэффективной комплексной системы оказания реабилитационной помощи взрослым, страдающим ревматическими болезнями (программы мероприятий по реабилитации). Конечной целью программы должно быть снижение временной и стойкой утраты трудоспособности, улучшения качества жизни пациентов с ревматическими болезнями на основе комплексного решения медицинских, психологических, педагогических и социальных проблем. Программу следует направить на формирование эффективной комплексной системы поддержки таких пациентов, объединяющей лечебные, организационные и информационные мероприятия, создание оптимальной среды для жизнедеятельности, социальной адаптации и интеграции пациентов с костно-суставно-соединительнотканной патологией.

**Цель работы** — разработка программ комплексной медицинской реабилитации пациентов с системным склерозом, системной красной волчанкой, подагрой.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной в исследовании цели проведено клинко-инструментальное обследование 193 пациентов с системной красной волчанкой, системным склерозом, подагрой, из них: 47 (24,4 %) пациентов — с системной красной волчанкой, 44 (22,8 %) пациента — с системной склеродермией, 102 (52,8 %) пациента — с подагрой. Средний возраст пациентов составил  $54,5 \pm 0,5$  лет.

Для достижения поставленной в исследовании цели проведено клинко-инструментальное и профессиографическое обследование 47 (24,4 %) пациентов, страдающих системной красной волчанкой.

Средний возраст больных составил  $36,4 \pm 2,28$  лет. Средняя продолжительность основного заболевания составила  $6,36 \pm 0,99$  лет. Мужчин было 3 (6,4 %), женщин — 44 (93,6 %).

На момент обследования 48,9 % пациентов с СКВ работали. Группу инвалидности имели 74,5 % пациентов, в том числе 2-ю группу инвалидности — 40,4 %, 3-ю группу инвалидности — 34,1 %.

У 34,1 % пациентов была минимальная активность СКВ, у 53,2 % — умеренная степень активности СКВ, у 12,7 % пациентов — 3-ю степень активности. Подострое течение СКВ наблюдалось у 36,2 % человек, хроническое течение — у 63,8 % человек.

У обследованных пациентов встречались следующие осложнения СКВ:

- синдром Рейно — 34,1 % пациентов;
- поражения суставов — 74,3 %;
- поражения органов ЖКТ — 2,1 %;
- поражения сердечно-сосудистой системы — 65,9 %, в том числе:
  - миокардит — 6,4 %,
  - перикардит — 36,1 %,
  - миокардиодистрофия — 23,4 %;
- поражения почек (люпус-нефрит) — 51,1 %, в том числе ХПН — у 10,6 %;
- поражения легких — 8,5 %, в том числе:
  - плеврит — 6,4 %,
  - фиброзирующий альвеолит — 2,1 %,
- дыхательная недостаточность — 6,4 %;
- гиперхолестеринемия — 10,6 %.

Для достижения поставленной в исследовании цели проведено клинко-инструментальное и профессиографическое обследование 44 (22,8 %) пациентов, страдающих системным склерозом. Мужчин было 5 (11,4 %), женщин было 39 (88,6 %). Средний возраст больных составил  $56,3 \pm 0,66$  лет.

На момент обследования 20 (45,5 %) работали. Группу инвалидности имели 39 (88,6 %) пациентов, в том числе 2-ю группу инвалидности — 17 (38,6 %), 3-ю группу инвалидности — 22 (50 %).

У обследованных пациентов встречались следующие осложнения ССД:

- синдром Рейно — 72,7 % пациентов;
- поражения суставов — 63,6 %;
- поражения органов ЖКТ — 70,5 %, в том числе:
  - эзофагит — 36,4 %,
  - дисфагия — 9,1 %,

панкреатопатия — 9,1 %,  
 энтеропатия — 11,4 %;  
 поражения сердечно-сосудистой системы (миокардиосклероз) — 15,9 %;  
 поражения почек — 6,8 %;  
 симптоматическая анемия — 6,8 %;  
 поражения легких (базальный склероз) — 13,6 %;  
 гипотиреоз — 9,1 %;  
 синдром Шегрена — 18,2 %.

Обследовано 102 (52,8 %) пациента с подагрой. Мужчин было 95 (93,1 %), женщин — 7 (6,9 %). Средний возраст больных составил  $56,2 \pm 1,03$  лет. Средняя длительность заболевания составила  $10,4 \pm 0,8$  лет.

На момент обследования 62,7 % работали. Группу инвалидности имели 20,6 % пациентов (из них все 2-ю группу инвалидности. 3-я группа инвалидности пациентам с подагрой не определялась).

У обследованных пациентов встречались следующие осложнения подагры: подагрическая почка — у 18 (17,6 %) пациентов, гонартроз — у 16 (15,7 %), подагрический полиартрит — у 67 (65,7 %), коксартроз — у 6 (5,9 %), множественные тофусы — у 20 (19,6 %), кальциноз почек — у 4 (3,9 %), альгодистрофический синдром плечо-кость — у 9 (8,8 %) пациентов. Мочекаменная болезнь встречалась у 19 (18,6 %) пациентов, в том числе хроническая почечная недостаточность у 20 (19,6 %) пациентов.

Пациенты обследовались на основании программ реабилитационно-экспертной диагностики для пациентов с СКВ, СС, подагрой, разработанных с учетом клинических протоколов диагностики и лечения пациентов с заболеваниями ревматологического профиля, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и дифференцированных по четырем функциональным классам (ФК), что необходимо для проведения реабилитации в соответствии со степенью нарушений функций систем организма, вовлеченных в патологический процесс.

**Результаты и их обсуждение.** Реабилитация ревматических пациентов должна рассматриваться как интегративный процесс, основными задачами которого являются развитие и укрепление у населения умения справляться с изменившимися условиями жизни, принятием на себя ответственности за свою судьбу, поддержкой и развитием активных установок личности на восстановление, сохранение и поддержание здоровья, социальной и профессиональной состоятельности.

Для совершенствования системы реабилитации и социальной защиты ревматических пациентов необходимо проведение следующих мероприятий:

1. В области медицинского обслуживания:
  - развитие, совершенствование и обеспечение функционирования системы оказания специализированной медицинской помощи пациентам;
  - внедрение новейших технологий ранней диагностики, лечения и реабилитации пациентов с заболеваниями ревматологического профиля;
  - определение групп повышенного риска развития для оптимизации оказания адресной медицинской помощи пациентам.
2. В области комплексной медико-социальной реабилитации:
  - формирование и практическая реализация единых подходов к комплексной реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями, включая медицинские, профессиональные, трудовые и социальные аспекты;
  - разработка и внедрение единых программ реабилитационной диагностики, протоколов, наиболее эффективных технологий комплексной реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями;
  - оценка показателей результативности и эффективности реабилитационных мероприятий, оценка их соответствия целевым показателям.
3. По направлению организационно-аналитического обеспечения:
  - совершенствование механизмов взаимодействия и координации совместной деятельности по реализации единой социально-реабилитационной политики для граждан;
  - использование Интернета как источника получения информации ревматологической направленности, других современных информационных технологий наряду с традиционными методами информационной работы;
  - организация обратного потока информации от населения к органам власти, состоящего из аналитических материалов по социально-психологическому климату, о состоянии дел по ходу выпол-

нения принятых решений и о возможных последствиях принятия этих решений; по ожидаемым эффектам от планируемых распоряжений, программ, публикаций.

4. На уровне региональных органов административного управления:

- разработка, реализация и контроль за исполнением нормативных документов по вопросам социальной поддержки;
- обеспечение взаимосвязи выполнения мероприятий областными и районными службами, оперативное влияние на их ход и приоритетность выполнения;
- разработка программ подготовки и повышения квалификации кадров по проведению МСР ревматических больных, привлечения научного потенциала к решению проблем социальной, медицинской поддержки населения, подвергшихся радиационному воздействию.

В Республике Беларусь на сегодняшний день функционируют стационарные и амбулаторно-поликлинические реабилитационные учреждения. Большая потребность в медицинской реабилитации инвалидов с ревматическими заболеваниями, неоднородность нозологических форм, клинико-функционального состояния пациентов, сроков заболевания, социально-экономических факторов, обуславливает проблему организации отбора данного контингента на медицинский этап реабилитации с разработкой соответствующей технологии. Система медицинской реабилитации пациентов в настоящее время является трехэтапной и осуществляется, соответственно, на стационарном, амбулаторно-поликлиническом, домашнем и /или санаторном этапах.

Для больных с хроническими формами СКВ, СС, подагры вне обострения предусмотрен порядок оказания стационарной реабилитационной помощи. Преимущество медицинской реабилитации (МР) для такой категории пациентов должна реализоваться в реабилитационных отделениях амбулаторно-поликлинических учреждений. Данная система предусматривает возможность более раннего начала осуществления всех аспектов физической, психологической реабилитации, что в конечном итоге способствует более ранней активизации больных, повышению их физической работоспособности, увеличению возврата к трудовой деятельности, а следовательно, снижению социально-экономических потерь.

В процессе отбора пациентов с ревматическими заболеваниями на медицинский этап реабилитации необходимо учитывать все вышеперечисленные аспекты, так как собственно медицинский аспект базируется на организационных принципах этапности и непрерывности, которые реализуются путем тесного взаимодействия внутри системы учреждений здравоохранения, регламентированного законами Республики Беларусь.

Организациями, непосредственно проводящими мероприятия МР пациентов с заболеваниями ревматологического профиля, являются следующие:

- амбулаторно-поликлинические организации:
  - диспансеры;
  - поликлиники;
  - врачебные амбулатории (амбулатории врача общей практики);
- отделения реабилитации стационаров, реабилитационные койки лечебно-профилактических учреждений;
  - областные реабилитационные центры;
  - республиканские центры реабилитации;
    - РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации;
  - санатории;
  - медико-реабилитационные экспертные комиссии и врачебно-консультативные комиссии поликлиник.

*Этапы медицинской реабилитации пациентов ревматологического профиля.* Медицинскую реабилитацию пациентов ревматологического профиля, включающую в себя МР пациентов и МР инвалидов, можно условно разделить на два этапа: этап до принятия экспертного решения и этап после принятия экспертного решения МРЭК.

На первом этапе до принятия экспертного решения основными структурными компонентами реабилитационного процесса являются: амбулаторно-поликлинические организации, реабилитационный стационар, домашний этап, санаторий.

Основной целью МР на данном этапе является профилактика инвалидности путем комплексного воздействия на последствия болезни посредством как медикаментозных, так и немедикаментозных методов. Данный комплекс различных реабилитационных методов призван оптимизировать восстановительные процессы в организме. Его эффективность напрямую зависит от соблюдения принципов



непрерывности и преемственности на всех этапах МР — поликлиническом, стационарном и санаторном, а также комплексном подходе к ней.

Центральным звеном в процессе МР данного контингента является амбулаторно-поликлинический этап, где больные подлежат диспансерному наблюдению и проводится поддерживающая медикаментозная терапия, мероприятия физической реабилитации, физиотерапия.

На стационарном этапе МР, необходимость в котором возникает при обострении имеющейся патологии или при проведении поздней МР, реабилитационные мероприятия направлены на предупреждение прогрессирования болезни, т. е. являются поддерживающими. При достижении положительного эффекта стационарного лечения больные вновь направляются для наблюдения в амбулаторно-поликлинические учреждения.

Санаторный этап, включающий использование природных факторов, способствует закреплению результатов амбулаторного этапа МР.

Если в результате проводимой МР больных ревматическими заболеваниями не наступает стабилизация их состояния, а напротив, развиваются инвалидизирующие проявления, возникает необходимость проведения экспертной оценки степени выраженности ограничений жизнедеятельности.

Началовторого этапа МР обусловлено проведением медико-социальной экспертизы лиц с ревматическими заболеваниями и непосредственно связано с работой врачебно-консультативных комиссий поликлиник и медико-реабилитационных экспертных комиссий (МРЭК). МРЭК являются одним из основных учреждений, на базе которых проводится отбор инвалидов на МР. При наличии признаков инвалидности МРЭК осуществляет оценку степени ограничения жизнедеятельности и проводит составление индивидуальной программы медицинской реабилитации инвалида. Дальнейшая тактика отбора инвалидов с ревматическими заболеваниями на МР определяется наличием тех или иных критериев, с их последовательной верификацией на различных этапах МР.

Совершенствование существующих форм и методов медико-социальной реабилитации пациентов с болезнями ревматологического профиля предполагает разработку четких критериев отбора на этапе медицинской реабилитации, включая показания, противопоказания, предполагаемые сроки проведения реабилитационных мероприятий

Основными критериями направления пациентов ревматологического профиля на этап МР являются:

1. Форма заболевания (острая, хроническая).
2. Тяжесть течения, ФК состояния систем организма, вовлеченных в патологический процесс.
3. Наличие, характер и степень выраженности осложнений.
4. Наличие и степень выраженности гемодинамических нарушений.
5. Наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний.
6. Характер проведения реабилитационных мероприятий (хирургических).
7. Рекомендации МРЭК.

На основе показателей, характеризующих клинико-функциональное состояние лиц, признанных инвалидами в связи ревматическими заболеваниями, с учетом социальных факторов, могут использоваться следующие группы критериев отбора данного контингента для проведения МР: основные, экспертные и дополнительные.

Основные критерии базируются на нозологическом, синдромально-симптоматическом принципах и принципе отбора по отягощающим факторам риска развития и прогрессирования заболевания.

Ведущими нозологическими структурными единицами являются следующие:

- системная красная волчанка;
- склероз;
- подагра.

Экспертные критерии позволяют проводить отбор наиболее перспективного контингента в зависимости от поставленных задач и включают в себя следующие факторы:

- частота и длительность временной нетрудоспособности;
- тяжесть инвалидности (группа);
- срок пребывания на инвалидности;
- характер ведущего инвалидизирующего синдрома;
- выраженность ограничения жизнедеятельности;
- реабилитационный потенциал с учетом реабилитационного прогноза.

Дополнительные критерии способствуют дифференцированному отбору пациентов с заболеваниями ревматологического профиля с учетом их индивидуальных характеристик, к которым относятся:

- возраст;
- характер труда;
- степень тяжести труда.

В ходе выполнения задания в соответствии с ранее сформированном перечнем мероприятий медицинской, физической, психологической реабилитации, мероприятий физиотерапии для пациентов с системным склерозом, системной красной волчанкой, подагрой были разработаны программы комплексной медицинской реабилитации.

Для формирования программ реабилитационной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями необходимо для каждого пациента, в силу сложившейся ситуации в состоянии здоровья, провести следующие мероприятия:

1. Установить клинично-функциональное состояние пациента в совокупности с оценкой его профессиональных возможностей, провести профессиографический анализ для данной категории пациентов в соответствии с разработанными стандартами реабилитационно-экспертной диагностики.
2. Установить критерии основного реабилитационного воздействия.
3. Определить потенциал компенсаторных возможностей пациента — реабилитационный потенциал.
4. Определить нуждаемость в реабилитационных мероприятиях — составить индивидуальную программу реабилитации на основании комплексных программ реабилитации [1].

Для формирования программ медицинской реабилитации разработаны основные критерии воздействия реабилитационных мероприятий при системном склерозе, системной красной волчанке, подагре.

Стандартизация в реабилитации ревматологических пациентов (являющаяся одним из приоритетов современной реабилитологии) предусматривает определение обязательных этапов реабилитации, задачи каждого этапа, объем реабилитационной помощи на этапах, четкие показания к проведению каждого этапа [1].

Разработанные и используемые нами стандартизированные программы реабилитации пациентов с заболеваниями ревматологического профиля в краткой форме и наглядно отражают весь курс реабилитационных мероприятий в целом и отдельные его этапы, дифференцированные в зависимости от категории пациентов, фазы реабилитации: амбулаторно-поликлинической или стационарной. Структурно они содержат степень выраженности нарушений, методы обследования, которые разделены на обязательные и дополнительные, необходимые для оценки динамики восстановления нарушений в процессе реабилитации. Подробно представлен объем реабилитационной помощи, количество процедур, продолжительность отдельных процедур, время проведения и предполагаемый конечный результат.

В разработанных программах комплексной медицинской реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями раздел медикаментозной терапии включает перечень средств — базовой, симптоматической терапии, направленный на поддержание систем организма, вовлеченных в патологический процесс.

Мероприятия физической реабилитации (в шадающее-тренирующем режиме) включают «лечение положением» с выполнением в конце каждого периода комплекса дыхательной гимнастики и упражнений на растягивание мышц и связок; раннее вставание с постели; комплекс утренней гигиенической гимнастики при утренней скованности, лечебная физкультура (индивидуальный и малогрупповой способ), самостоятельные занятия лечебной гимнастикой (утром и вечером), дыхательную зарядку, занятия на велотенаржере или тредмиле, дозированную ходьбу, дробные физические нагрузки, эрготерапию и др.

Используются мероприятия психологической реабилитации (индивидуальной, групповой).

Из физиотерапевтических мероприятий применяются лазеротерапия; фототерапия, высокочастотная электро-терапия (УВЧ-терапия, СМВ-терапия, ДМВ-терапия, КВЧ-терапия), импульсная электро-, магнитотерапия, электрофорез гидрокортизона, грязевых препаратов, тепловые процедуры: парафин, озокерит. Также применяются бальнеотерапия, лечебный массаж позвоночника, рефлексотерапия (по показаниям).

Мероприятия дифференцированы в зависимости от той или иной патологии и ФК нарушений систем организма, выявленных в ходе проведения мероприятий реабилитационно-экспертной диагностики [2, 3].

При системном склерозе из методов физической реабилитации используются: физическая реабилитация (щапяще-тренирующий режим, изометрическая и аэробная программы нагрузки): «лечение положением» с выполнением в конце каждого комплекса, дыхательной гимнастики, изометрическая нагрузка, утренняя гигиеническая гимнастика, самомассаж, дробные физические нагрузки, лечебная физкультура (занятия в малых группах), самостоятельные занятия лечебной гимнастикой по заданной программе, эрготерапия, дозированная ходьба, занятия на велотренажере, тредмиле, гимнастика для желудка, респираторная гимнастика, гимнастика для почек.

При подагре используются: лечебная физкультура в щапяще-тренирующем режиме (индивидуальная, малогрупповая), самостоятельные занятия лечебной гимнастикой, дозированная ходьба, «лечение положением» с выполнением комплекса дыхательной гимнастики, утренняя гигиеническая гимнастика, занятия на велотренажере и тредмиле, дыхательная гимнастика (комплекс упражнений «Респираторная гимнастика», упражнения для суставов, комплексы упражнений ЛФК «Гимнастика для почек», «Профилактика образования мочевых камней»). Наличие подагры является фактором риска развития артериальной гипертензии (АГ) вплоть до злокачественных форм. Используются методы физической реабилитации при АГ.

При СКВ применяются методы физической реабилитации: лечебная физкультура в щапяще-тренирующем режиме (индивидуальная, малогрупповая), самостоятельные занятия лечебной гимнастикой, дозированная ходьба, «лечение положением» с выполнением комплекса дыхательной гимнастики, утренняя гигиеническая гимнастика, занятия на велотренажере и тредмиле, дыхательная гимнастика, дробные физические нагрузки, лечебная физкультура (занятия в малых группах), самостоятельные занятия лечебной гимнастикой по заданной программе, эрготерапия.

Из методов физиотерапии при системном склерозе используются: электрофорез гиалуронидазы, аппликации с 30–50%-м раствором диметилсульфоксида, электрофорез ронидазы, ультрафонофорез гидрокортизона, электрофорез с 2–5%-м раствором йодида калия, лидазы, синусоидальный ток надтональной частоты (аппарат Ультратон), ультразвук, индуктотермия, СМВ-терапия, СМТ-терапия, диатермия.

Применяются методы бальнеотерапии: хвойные ванны, радоновые ванны, сероводородные ванны, сульфидные ванны, хлориднонатриевые, серный душ-массаж. Также рекомендуется использовать массаж.

При подагре применяются следующие физиотерапевтические методы: анальгетический метод (СУФ-облучение в эритемных зонах); противовоспалительные методы (УВЧ-терапия, сантиметровая терапия, высокочастотная магнитотерапия, ДМВ-терапия на надпочечники — 460 МГц); фибромодулирующие методы (ультразвуковая терапия, пелоидотерапия; инфракрасная лазеротерапия); бальнеотерапия (радоновые ванны); питьевые минеральные воды (маломинерализованные щелочные гидрокарбонатнонатриевые воды («Боржом», «Ессентуки» № 17 и 4, «Железноводская», «Нафтуся»). При заболевании почек: УВЧ, индуктотермия, микроволновая терапия; при артериальной гипертензии: индуктотермия, СМТ, ДМВ терапия на область почек, ультразвук в непрерывном или импульсном режиме, фонофорез апрессина на область почек, массаж.

При СКВ физиотерапия не рекомендуется. Могут использоваться электрофорез лекарственных средств (например, при артериальной гипертензии — электрофорез магния сульфата по воротниковой методике), электросон, электроанальгезия, ультразвук, фонофорез 1%-го гидрокортизона на область суставов, парафино-озокеритовые аппликации.

**Заключение.** Таким образом, на основании проведенного клинико-функционального обследования пациентов, разработанных критериев реабилитационного воздействия впервые в Республике Беларусь сформированы комплексные программы медицинской реабилитации для пациентов с системной красной волчанкой, системным склерозом, подагрой, являющиеся основой для формирования индивидуальных программ реабилитации для пациентов каждой из нозологий.

## Литература

1. Смычек, В. Б. Медико-социальная экспертиза и реабилитация / В. Б. Смычек, Г. Я. Хулуп, В. К. Милькаманович. — Минск: Юнипак, 2005. — 420 с.
2. Насонов, Е. Л. Ревматология. Национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. — М., 2008. — С. 290–331.
3. Лычев, В. Г. Основы клинической ревматологии / В. Г. Лычев. — Н. Новгород, 2004. — С. 77–83.

## Ain directions of rehabilitation of patients with rheumatological diseases

*Vlasova-Rozanskaya E. V.*

*State Institution «Republican scientific and practical center of medical examination and rehabilitation», Minsk, Republic of Belarus*

The aim of the study was to develop comprehensive medical rehabilitation programs for patients with systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and gout. To achieve the goal set in the study, a clinical and instrumental examination of 193 patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and gout was performed. In the course of the task, in accordance with the previously formed list of medical, physical, psychological rehabilitation, and physiotherapy measures for patients with systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and gout, comprehensive medical rehabilitation programs were developed.

**Keywords:** Rheumatology, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, gout, rehabilitation.

*Поступила 27.10.2020*

УДК: 616.379-008.64:616.61-036.12:616.441-002

## Оценка некоторых гормонально-метаболических параметров и их связь с тиреоидным статусом у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек

*Сазонова Е. Г.*

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

*Государственное учреждение «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В одномоментном исследовании оценены некоторые гормонально-метаболические показатели (белковый обмен, компоненты ренин-альдостероновой системы, уровни магния, адипонектин и липидный профиль) и их взаимосвязь с тиреоидным статусом у 178 пациентов с СД 1-го типа на различных стадиях ХБП в сравнении с группой контроля из 39 человек.

**Ключевые слова:** СД 1-го типа, адипонектин, магний, ренин, альдостерон, ХБП.

**Введение.** Нарушения функции щитовидной железы часто встречаются среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в то время как различные метаболические параметры могут иметь особенности у пациентов с диабетическим генезом почечных нарушений, в том числе их связь с тиреоидной патологией, что обуславливает актуальность их изучения [1–4].

**Цель работы** — выявление особенностей отдельных гормонально-метаболических параметров у пациентов с СД 1-го типа и ХБП.

**Материалы и методы.** В одномоментное поперечное исследование после получения письменного информированного согласия включены 178 пациентов с СД 1-го типа, среди которых выделили группы пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек — 80 человек, пациенты с ХБП и рСКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> — 98 человек, и 39 человек группы контроля.

**Критерии включения:** наличие СД 1-го типа и ХБП.

**Критерии исключения:** возраст старше 70 лет, наличие психических заболеваний, беременность, наличие тиреоидной патологии, по данным анамнеза до начала манифестации ХБП.

Произведено сравнение компенсации СД (по уровням HbA1c) и особенностей проводимой инсулинотерапии (по уровням величины, рассчитанной как отношение суточной дозы вводимого ин-

сулина на кг массы тела в сутки), метаболических нарушений, характерных для ХБП (по уровням альбуминурии, белковому обмену), оценены уровни магния, компоненты ренин-альдостероновой системы, адипонектин в исследуемых группах пациентов и их взаимосвязь с тиреоидными параметрами.

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование.

Характеристика	Группа			Статистическая значимость различий
	1-я (n = 80)	2-я (n = 98)	3-я (n = 39)	
Пол, n (м/ж)	33/47	40/58	19/20	—
Возраст, лет, Me (LQ;UQ)	36,86 (29,25; 49,40)	42,44 (33,72; 51,89)	34,78 (25,67; 42,50)	$U_{1-3} = 1364,0; p_{1-3} = 0,268;$ $U_{2-3} = 1149,0; p_{2-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 2935,0; p_{1-2} = 0,004;$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (LQ;UQ)	25,33 (22,49; 27,96)	23,30 (20,98; 27,34)	22,45 (20,20; 26,81)	$U_{1-3} = 1052,0; p_{1-3} = 0,0041;$ $U_{2-3} = 1640,5; p_{2-3} = 0,198;$ $U_{1-2} = 3171,0; p_{1-2} = 0,029;$
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , Me (LQ;UQ)	77,00 (68,00; 88,00)	31,65 (17,60; 46,20)	84,90 (69,70; 93,10)	$U_{1-3} = 1345,0; p_{1-3} = 0,225;$ $U_{2-3} = 9,0; p_{2-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 0,0; p_{1-2} < 0,001;$
Стаж СД 1 типа, лет, Me (LQ; UQ)	19,12 (12,87; 25,78)	26,25 (20,90; 32,96)	—	$U_{1-2} = 2332,5; p_{1-2} < 0,001;$
Длительность ХБП, лет, Me (LQ; UQ)	4,41 (3,06; 6,81)	8,61 (4,74; 12,88)	—	$U_{1-2} = 650,5; p_{1-2} = 0,004$

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с анализом анамнестических и антропометрических данных. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10 производства Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Стадия ХБП выставлена в соответствии с рекомендациями National Kidney Foundation в зависимости от СКФ, рассчитанной по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 [5]. Биохимическое исследование сыворотки крови осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 производства Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd. (Китай). Гормональное исследование крови определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Cobas 6000 производства Roche Diagnostics (Япония) лабораторными наборами Roche Diagnostics. Лабораторные и инструментальные исследования выполнялись на базе клинико-диагностических лабораторий УЗ «Городской эндокринологический диспансер» и ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения».

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ( $p < 0,05$ ) [6].

**Результаты и их обсуждение.** Между исследуемыми группами сравнения не было получено различий по дозам инсулина, вводимого на кг массы тела. Возможно, данный факт обусловлен отсутствием различий в компенсации СД. Отмечена корреляция изучаемого параметра с ИПК в группе пациентов с диабетическим генезом ХБП ( $\rho = -0,233$ ). В группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП выявлена корреляция уровней HbA1c и значениями ИТИ ( $\rho = -0,230$ ), ИПК ( $\rho = 0,262$ ) (таблица 2).

Таблица 2 — Метаболические параметры у исследуемых пациентов, Me (Lq; Uq).

Критерии	Группа 1: СД 1-го типа (n = 80)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП (n = 98)	Группа 3: контр-роль (n = 39)	U; p
Инсулин, ед./кг/сут	0,795 (0,66; 0,92)	0,803 (0,66; 1,0)	—	—
Общий белок, г/л	69,0 (66,0; 72,0)	68,45 (65,0; 72,0)	74,2 (73,3; 78,0)	$U_{1-3} = 331,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 448,5; p_{2-3} < 0,001$



Окончание табл. 2

Критерии	Группа 1: СД 1-го типа ( $n = 80$ )	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП ( $n = 98$ )	Группа 3: контроль ( $n = 39$ )	$U; p$
Альбумин, г/л	37,0 (35,0; 40,0)	38,0 (35,0; 42,10)	47,8 (44,9; 49,1)	$U_{1-3} = 83,5; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 258,0; p_{2-3} < 0,001$
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	3,8 (1,4; 16,1)	53,90 (4,87; 171,17)	20,0 (10,0; 20,0)	$U_{1-3} = 562,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 951,0; p_{1-2} < 0,001;$

При анализе показателей белкового обмена в группе пациентов с СД 1-го типа и нормальной функцией почек снижение альбумина может быть ассоциировано с наличием синдрома мальнутриции при некомпенсированном диабете, а у пациентов диабетическим генезом ХБП наличие более низких значений уровней альбумина сыворотки может быть усугублено наличием дополнительных потерь белка с мочой.

Выявлены корреляции ИПК ( $\rho = -0,227$ ) и общ. Т4/св.Т4 ( $\rho = 0,288$ ) с уровнями общ.белка, а также уровнями альбумина и общ. Т4 ( $\rho = -0,307$ ) у пациентов с СД 1-го типа с нормальной функцией почек.

Корреляции белковых фракций с большим количеством тиреоидных показателей по сравнению с группой сравнения 1 выявлены и у пациентов с диабетическим генезом ХБП. Отмечена взаимосвязь уровней общ.белка с ИТИ ( $\rho = 0,227$ ), общ. Т4 ( $\rho = 0,389$ ), общ. Т3 ( $\rho = 0,304$ ), св. Т3 ( $\rho = 0,204$ ), соотношением общ. Т4/св. Т4 ( $\rho = 0,306$ ). Уровни альбумина коррелировали со св. Т3 ( $\rho = 0,324$ ), общ. Т3/св. Т3 ( $\rho = -0,289$ ).

При разделении пациентов в исследуемых группах на подгруппы в зависимости от уровней свободных фракций тиреоидных гормонов относительно нижней границы нормы выявлены более низкие значения медианы уровней сывороточного альбумина в группе пациентов с диабетическим генезом ХБП: при сравнении подгрупп по св. Т3 медианы уровней альбумина составила 39,6 [37,00; 43,00] г/л у пациентов с нормальным св. Т3 и 35,0 [33,00; 40,00] г/л с низким св. Т3 ( $U = 3,243$ ,  $p = 0,012$ ), а также 38,5 [36,00; 43,00] г/л у пациентов с нормальными значениями св.Т4 и 34,0 [33,00; 38,00] г/л у пациентов с низким св. Т4 ( $U = 388,0$ ,  $p = 0,0168$ ). В ходе регрессионного анализа отмечена связь уровней альбумина сыворотки и св. Т3 у пациентов с СД 1-го типа и ХБП ( $\beta = 0,330$ ,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о роли протеиновых компонентов в метаболизме тиреоидных гормонов у пациентов с СД 1-го типа и, в частности, при наличии снижения функции почек.

В настоящем исследовании при анализе значений медиан сывороточного уровня магния в выделенных группах не получено статистически значимых различий (таблица 3).

Таблица 3 — Значения уровней магния в исследуемых группах, Ме (LQ; UQ)

Критерий	Группа 1: СД 1-го типа ( $n = 63$ )	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП ( $n = 89$ )	Группа 3: контроль ( $n = 38$ )	$U; p$
Магний, ммоль/л	0,82 (0,77; 0,86)	0,83 (0,74; 0,88)	0,83 (0,8; 0,9)	—

Однако при формировании групп пациентов по стадиям ХБП с целью проведения дисперсионного анализа (таблица 4) были получены достоверные отличия по значениям медиан магния у исследуемых пациентов в сторону его увеличения при снижении рСКФ, что сопоставимо с имеющимися литературными данными.

Таблица 4 — Значения магния в группах по стадиям ХБП, Ме (LQ; UQ)

Показатель	Группа с рСКФ > 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> , $n = 62$	ХБП 3, $n = 46$	ХБП 4, $n = 22$	ХБП 5, $n = 22$	Ранговый тест Краскела–Уоллиса, $p$
Магний, ммоль/л	0,83 (0,77; 0,86)	0,79 (0,71; 0,84)	0,80 (0,70; 0,95)	0,88 (0,78; 1,04)	0,007

У пациентов с СД 1-го типа при снижении функции почек может отмечаться тенденция к гипомagneмией и на этом фоне может ухудшаться гликемический контроль из-за влияния на инсулинорезистентность, однако в настоящем исследовании превалирующее значение на уровень магния имеют эффекты ХБП.

Далее приведены значения уровней магния у исследуемых пациентов с СД 1-го типа в зависимости от сывороточных уровней св.Т3, как наиболее чувствительного тиреоидного параметра к падению почечного клиренса креатинина (таблица 5).

Таблица 5 — Значения показателей уровней магния у исследуемых пациентов с СД 1-го типа в зависимости от уровня св.Т3

Признак	Св. Т3 > 3,9 пмоль/л, n = 111	Св. Т3 < 3,9 пмоль/л, N n = 39	U; p
Магний, ммоль/л	0,81 (0,73; 0,86)	0,85 (0,78; 0,93)	U = 1557,5, p = 0,009

Получена взаимосвязь уровней магния с рСКФ в группе пациентов СД 1-го типа и ХБП ( $\rho = -0,334$ ). Кроме того, были получены статистически значимые корреляции уровней магния и общ. Т4 ( $\rho = -0,392$ ) и св. Т3 ( $\rho = -0,288$ ) в группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП.

Таким образом, полученные результаты о взаимосвязи уровней магния и периферических тиреоидных гормонов при диабетическом генезе ХБП свидетельствуют об особенностях метаболизма данного микроэлемента в условиях падения почечной функции и при этом могут объясняться возможным косвенным влиянием магния как участника энзиматических реакций, на процессы захвата йода и стадии дейодирования при синтезе гормонов ЩЖ.

При анализе компонентов ренин-альдостероновой системы (РААС) у исследуемых пациентов отмечено, что группы сравнения между собой не различались по значениям альдостерона, при этом были получены отличия с группой контроля с тенденцией медианы значений к гипоальдостеронемии при СД 1-го типа (референтные значения 67,4–335,1 пг/мл) (таблица 6).

Таблица 6 — Характеристика компонентов РААС у исследуемых пациентов, Me (LQ; UQ)

Критерии	Группа 1: СД 1-го типа (n = 28)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП (n = 29)	Группа 3: контроль (n = 39)	U; p
Альдостерон, пг/мл	59,21 (31,13; 155,06)	46,80 (28,95; 152,96)	216,1 (184,1; 250,4)	$U_{1-3} = 127,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 150,0; p_{2-3} < 0,001$
Ренин, пг/мл	1087,73 (385,43; 1506,85)	104,96 (24,12; 923,72)	71,8 (66,2; 101,1)	$U_{1-3} = 61,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 205,0; p_{1-2} = 0,001$
АРС, пг/мл	0,104 (0,059; 0,25)	0,89 (0,12; 1,2)	2,88 (2,08; 3,31)	$U_{1-3} = 0,0; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{1-2} = 173,0; p_{1-2} < 0,001;$ $U_{2-3} = 74,0; p_{2-3} < 0,001$
K+, ммоль/л	4,85 (4,5; 5,0)	5,16 (4,93; 5,41)	4,72 (4,4; 4,9)	$U_{1-2} = 95,5; p_{1-2} = 0,014;$ $U_{2-3} = 159,0; p_{2-3} = 0,001$
Гиперкалиемия, % (n)	15,0 (3)	55,6 (10)	10,5 (4)	$F_{1-2} = 0,182; p_{1-2} = 0,010;$ $F_{2-3} = 0,236; p_{2-3} = 0,001$
АГ, % (n)	46,4 (13)	92,9 (26)	—	$F_{1-2} = 0,216; p_{1-2} = 0,001$
Стаж АГ, лет	3,62 (2,32; 10,55)	8,26 (3,87; 11,32)	—	—

Выявлены различия групп сравнения по уровням ренина с наибольшими значениями данного показателя в группе пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек ( $p_{1-2} = 0,001$ ). При проведении сравнительного анализа показателей РААС выявлены статистически значимые различия уровней ренина и активности ренина сыворотки (АРС) по стадиям ХБП у пациентов с СД 1-го типа (таблица 7) в ходе рангового теста Краскела – Уоллиса:

Для пациентов с СД 1-го типа на различных стадиях ХБП отмечено снижение продукции ренина по значениям медианы данного показателя к терминальной стадии.

Исследуемые группы пациентов достоверно различались по АРС, со значениями медианы АРС ниже референтной границы (0,68–28,06 пг/мл) у пациентов из группы сравнения 1 и на стадиях ХБП С1-3. Отмечен относительный рост АРС к терминальной стадии и разнонаправленный характер изменений по стадиям ХБП уровней ренина и АРС, что, возможно, является адаптивной реакцией на снижение работы почки, при этом уровни АРС не выходят за пределы интервалов нормальных значений.

Таблица 7 — Значения ренина и АРС в группах по стадиям ХБП, Ме (LQ; UQ)

Показатель	Группа с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n = 28)	ХБП 3 (n = 17)	ХБП 4, (n = 7)	ХБП 5 (n = 5)	Ранговый тест Краскела – Уоллиса, p
Ренин, пг/мл	1087,73 (385,43; 1506,85)	498,61(104,96; 1157,74)	30,87 (3,77; 1101, 67)	17,78(17,31; 24,12)	p < 0,001
АРС, пг/мл	0,104 (0,059; 0,250)	0,174 (0,086; 0,963)	1,043 (0,209; 2,07)	1,196 (1,121; 1,293)	p < 0,001

Следует подчеркнуть, что группы сравнения различались по получению терапии блокаторами РААС-ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) либо антагонистов рецепторов ангиотензина-2 (сартанов), с наибольшей долей пациентов при ХБП, что является обоснованным ввиду нефропротективных и гипотензивных свойств данного класса препаратов.

В когорте включенных лиц с СД 1-го типа и различной функциональной активностью почек отмечены различия подгрупп пациентов по компонентам РААС в зависимости от значений наиболее чувствительных к снижению СКФ тиреоидных показателей: св. Т3 и АТ к рец. ТТГ (таблица 8). Установлены корреляции уровней АТ к рец. ТТГ с концентрацией ренина ( $\rho = 0,314$ ) и значениями АРС ( $\rho = -0,329$ ), у АРС также определена взаимосвязь с креатинином ( $\rho = 0,558$ ) и рСКФ ( $\rho = -0,526$ ).

Таблица 8 — Значения компонентов РААС в подгруппах в зависимости от тиреоидных показателей, Ме (LQ; UQ)

Признак	Св. Т3 > 3,9 пмоль/л (n = 43)	Св. Т3 < 3,9 пмоль/л (n = 13)	U; p	АТ к рец.ТТГ > 1,22 МЕ/л (n = 6)	АТ к рец.ТТГ < 1,22 МЕ/л (n = 32)	U; p
Альдостерон, пг/мл	46,80 (28,47; 153,80)	57,72 (32,82; 156,32)	U = 231,0; p = 0,352	48,25 (31,25; 193,80)	77,95 (29,43; 120,17)	U = 93,0; p = 0,920
Ренин, пг/мл	393,25 (46,91; 1293,31)	1157,74 (498,61; 1447,70)	U = 194,0; p = 0,099	229,64 (37,13; 1225,53)	982,44 (397,77; 1614,64)	U = 59,0; p = 0,144
АРС, пг/мл	0,280 (0,087; 0,963)	0,087 (0,06; 0,15)	U = 171,0; p = 0,036	0,578 (0,097; 1,148)	0,116 (0,057; 0,151)	U = 43,0; p = 0,036
рСКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	59,0 (28,9; 77,2)	63,3 (57,0; 78,9)	U = 222,0; p = 0,269	67,5 (56,4; 79,0)	43,45 (28,45; 66,15)	U = 0,0; p = 1,0

У пациентов из группы сравнения 1 были получены следующие корреляции уровней альдостерона: с уровнем сывороточного креатинина ( $\rho = -0,457$ ), св. Т4 ( $\rho = -0,425$ ), соотношением общ. Т4/св. Т4 ( $\rho = 0,446$ ). Среди анамнестических данных имела значимость связь уровней альдостерона и стажа СД 1-го типа ( $\rho = 0,439$ ). Выявлена корреляционная связь ренина и АТПО ( $\rho = 0,414$ ).

У пациентов из группы сравнения 2 были получены корреляции уровней альдостерона и рСКФ ( $\rho = 0,461$ ), ренина и сывороточного креатинина ( $\rho = -0,552$ ), а также рСКФ ( $\rho = 0,641$ ), АРС со значениями креатинина ( $\rho = 0,546$ ) и рСКФ ( $\rho = -0,534$ ).

Результаты проведенного анализа показывают, что для пациентов с СД 1-го типа в условиях нормальной работы почек присутствует взаимосвязь РААС и тиреоидной функции, в частности уровней АРС и АТ к рец.ТТГ, при падении клиренса креатинина полученные корреляции нивелируются и для компонентов РААС определяющее значение приобретает только фильтрационная способность почек.

Отмечено наличие корреляционной связи уровней ренина и калия ( $\rho = -0,618$ ), дозы вводимого инсулина на кг массы тела в сутки ( $\rho = 0,398$ ), креатинина ( $\rho = -0,553$ ), NGAL ( $\rho = -0,411$ ) в группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП. У данных пациентов также выявлены корреляции уровней АРС и дозы вводимого инсулина на кг массы тела в сутки ( $\rho = -0,417$ ), уровней NGAL ( $\rho = 0,490$ ) и общ. Т4 ( $\rho = -0,460$ ), т. е. выявлена обратная корреляция АРС и качества гликемического контроля, косвенно оцениваемая по увеличению доз инсулина.

Таким образом, пациенты с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек характеризовались признаками гипоальдостеронизма и гиперренинемии, в то время как для пациентов с ХБП

были отмечены тенденции к снижению синтеза ренина к терминальной стадии и относительному росту АРС.

Результаты оценки сывороточных уровней адипонектина у исследуемых пациентов представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Значения адипонектина у исследуемых пациентов, Ме (Lq; Uq)

Критерий	Группа 1: СД 1-го типа (n = 67)	Группа 2: СД 1-го типа и ХБП (n = 62)	Группа 3: контроль (n = 39)	U; p
Адипонектин, мкг/мл	15,65 (9,34; 32,58)	28,21 (16,73; 45,34)	37,58 (27,38; 42,86)	$U_{1-2} = 1348,0; p_{1-2} = 0,001;$ $U_{1-3} = 532,5; p_{1-3} < 0,001;$ $U_{2-3} = 916,0; p_{2-3} = 0,041$
ХС, ммоль/л	5,02 (4,67; 5,91)	5,57 (4,51; 6,75)	5,21 (4,61; 5,75)	—
ЛПВП, ммоль/л	1,62 (1,39; 1,91)	1,51 (1,23; 2,07)	1,43 (1,14; 1,66)	$U_{1-3} = 750,5; p_{1-3} = 0,010$
ЛПНП, ммоль/л	3,03 (2,48; 3,54)	3,05 (2,58; 4,31)	3,32 (2,96; 3,8)	—
ТАГ, ммоль/л	0,97 (0,72; 1,31)	1,2 (0,83; 1,67)	0,84 (0,73; 1,23)	$U_{1-2} = 1627,5; p_{1-2} = 0,046;$ $U_{2-3} = 823,5; p_{2-3} = 0,012;$

Установлено, что пациенты с СД 1-го типа и различной функциональной активностью почек характеризуются достоверно более низкими значениями адипонектина по сравнению с практически здоровыми лицами, при этом медиана уровней адипонектина у пациентов с СД 1-го типа и ХБП превышает аналогичные у пациентов с фактически нормальной функцией почек практически в 2 раза.

Проанализированы уровни адипонектина в зависимости от функционального состояния почек в селективных группах: у пациентов с СД 1-го типа, у пациентов, получающих ПЗТ, и после трансплантации почки с указанием достоверности различий в таблице 10.

Таблица 10 — Значения адипонектина сыворотки в селективных группах, Ме (Lq; Uq)

Критерий	Группа СД 1-го типа (n = 103)	Группа ПЗТ (n = 13)	Группа ТП (n = 13)	Группа контроля (n = 39)	U; p
Адипонектин, мкг/мл	16,84 (11,10; 32,58)	34,27 (23,97; 45,34)	48,89 (20,69; 69,31)	37,58 (27,38; 42,86)	$U_{1-2} = 336,5; p_{1-2} = 0,004;$ $U_{1-3} = 364,0; p_{1-3} = 0,008;$ $U_{1-4} = 899,5; p_{1-4} < 0,001$

Отмечено, что пациенты с СД 1-го типа характеризуются наименьшими значениями уровней адипонектина по сравнению с группой контроля и пациентами с диабетическим генезом ХБП. Не выявлено различий между группами пациентов, получающих ПЗТ, и после ТП и группой контроля по уровням адипонектина.

В обеих группах сравнения были получены корреляции уровней адипонектина с маркером почечного повреждения NGAL ( $\rho_1 = -0,413$  и  $\rho_2 = 0,427$ , соответственно). Кроме того, у пациентов с СД 1-го типа и ХБП отмечена взаимосвязь адипонектина с креатинином сыворотки ( $\rho = 0,302$ ) и рСКФ ( $\rho = -0,298$ ), что свидетельствует о чувствительности данного параметра к снижению функции почек.

Был проведен ранговый тест Краскела – Уоллиса с целью анализа уровней адипонектина сыворотки у пациентов с СД 1-го типа на различных стадиях ХБП (таблица 11).

Таблица 11 — Значения адипонектина сыворотки по стадиям ХБП, Ме (Lq; Uq)

Критерий	Группа 1: рСКФ > 60 мл/мин/м <sup>2</sup> (n = 67)	Группа 2: ХБП С3 (n = 32)	Группа 3: ХБП С4 (n = 14)	Группа 4: ХБП С5 (n = 16)	Ранговый тест Краскела – Уоллиса, p
Адипонектин, мкг/мл	15,65 (9,34; 32,58)	25,36 (14,02; 39,40)	27,46 (12,83; 69,31)	32,76 (23,54; 57,33)	$p = 0,002$

Установлено, что значения медианы уровней адипонектина прогрессивно возрастают к терминальной стадии ХБП по мере ухудшения функции почки, что предполагает возможность рассмотрения данного параметра как косвенного маркера снижения функции почек.

В обеих группах сравнения была выявлена зависимость между уровнями адипонектина и дозой введенного на кг массы тела в сутки инсулина ( $\rho_1 = -0,272$  и  $\rho_2 = -0,387$  соответственно), что подтверждает роль адипонектина в компенсаторных механизмах, которая выражается в усилении синтеза адипонектина для улучшения утилизации глюкозы в тканях при недостаточном контроле гликемии. Не получено корреляции уровней адипонектина и значений ИМТ.

В группе сравнения 1 получена корреляция уровней адипонектина с ЛПВП ( $\rho = 0,315$ ), что подтверждает антиатерогенный эффект адипонектина при СД 1-го типа и фактически нормальной функции почек. У пациентов с ХБП подобной зависимости не выявлено.

Была получена корреляция значений АТ к рец. ТТГ и адипонектина во всей когорте включенных пациентов с СД 1-го типа ( $\rho = -0,425$ ), сохраняющаяся у пациентов при наличии коморбидной ХБП ( $\rho = -0,492$ ). Установлено, что уровни адипонектина были выше у пациентов с низкими значениями АТ к рец. ТТГ  $< 1,22$ , характерными для пациентов с диабетическим генезом ХБП, и составили 23,91 (14,85; 38,74) мкг/мл по сравнению с пациентами с положительным титром антитиреоидных антител –13,31 (8,98; 15,02) мкг/мл. Наличие отрицательной связи с показателями аутоиммунных процессов в щитовидной железе может отражать снижение количества рецепторов тиреоидных гормонов в условиях уремии, накопительный эффект адипонектина при снижении почечного клиренса, а также возможные противовоспалительные свойства адипонектина именно на поздних стадиях ХБП.

Отмечено, что группы сравнения не различались по уровням ЛПВП, однако у пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек наблюдались более высокие значения по сравнению с группой контроля ( $p_{1-3} = 0,010$ ). В обеих группах сравнения отмечена корреляционная связь уровней ЛПВП и креатинина сыворотки ( $\rho_1 = -0,459$  и  $\rho_2 = -0,464$ ), а в группе пациентов с ХБП с рСКФ и NGAL ( $\rho = 0,466$  и  $\rho = -0,325$  соответственно), что соответствует картине атерогенеза при прогрессировании почечной недостаточности. Ввиду того, что в состав ЛПВП входит протеиновый компонент, возможно, более низкие значения данной липидной фракции у пациентов с рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> можно объяснить наличием относительного белкового дефицита на более поздних стадиях ХБП. Выявлена взаимосвязь ЛПВП с св. Т3 ( $\rho = -0,337$ ) у пациентов с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек.

Несмотря на отсутствие статистических различий по уровню ЛПНП между группами, значения данного показателя у исследуемых пациентов с СД 1-го типа и коморбидной ХБП, относящихся к группам высокого и крайне высокого риска по развитию сердечно-сосудистых событий, не соответствовали целевому. При этом в группе сравнения 1–12 пациентов (17,91 %) получали гиполипидемическую терапию, в группе сравнения 2–31 пациент (50,0 %), в группе контроля таких пациентов не зарегистрировано ( $\chi^2 = 14,92$ ,  $p_{1-2} < 0,001$ ). В целом пациенты с СД 1-го типа имели более высокие показатели ТАГ по сравнению с группой контроля с наибольшими значениями при рСКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p_{1-2} = 0,009$  и  $p_{2-3} = 0,004$ ). Не получено значимых корреляций между уровнями ТАГ и тиреоидными параметрами.

Таким образом, полученные данные о наличии корреляционных связей уровней адипонектина и NGAL у пациентов с СД 1-го типа и ХБП свидетельствуют о чувствительности данного параметра к снижению функции почек и предполагают возможность рассмотрения данного параметра как косвенного маркера нарушения работы почки, учитывая прогрессивный относительный рост к ХБП С5.

У пациентов с СД 1-го типа и нормальной работой почек преобладали корреляционные связи показателей липидограммы с периферическими фракциями тиреоидных гормонов, в частности, ЛПВП и св. Т3 и ХС и св. Т4.

**Заключение.** Проведенная работа позволяет сделать следующие выводы:

1. Установлено, что пациенты с диабетическим генезом ХБП характеризовались более низкими значениями медианы уровней сывороточного альбумина в группах с низкими св. Т3 и св. Т4.
2. У пациентов с СД 1-го типа при снижении функции почек отмечаются тенденции к гипомagneмией. Зарегистрированы низконормальные уровни общ. Т4, общ. Т3, св. Т3 у пациентов со значениями медианы магния выше середины интервала нормальных значений. Получены статистически значимые корреляции уровней магния и общ. Т4 и св. Т3 в группе пациентов с СД 1-го типа и ХБП.



3. Отмечено наличие корреляции уровней АРС и дозы вводимого инсулина на кг массы тела в сутки и общ. Т4 у пациентов с СД 1-го типа и ХБП, т. е. выявлена обратная корреляция АРС и качества гликемического контроля, косвенно оцениваемая по увеличению доз инсулина.

4. Пациенты с СД 1-го типа и фактически нормальной функцией почек характеризовались признаками гипоальдостеронизма и гиперрениемии, в то время как для пациентов с ХБП были отмечены тенденции к снижению синтеза ренина к терминальной стадии и относительному росту АРС. Выявленная взаимосвязь уровней АРС и АТ к рец. ТТГ сохраняется только в условиях нормальной работы почек у пациентов с СД 1-го типа, а при снижении рСКФ связь компонентов РААС и показателей тиреоидного профиля теряется.

5. Пациенты с СД 1-го типа характеризуются наименьшими значениями уровней адипонектина по сравнению со здоровыми лицами и пациентами с диабетическим генезом ХБП. Отмечено, что значения медианы уровней адипонектина относительно возрастают к ХБП С5, а корреляционная связь с NGAL предполагает возможность рассмотрения данного параметра как косвенного маркера нарушения функции почек.

6. Наличие взаимосвязи АТ к рец. ТТГ и адипонектина у пациентов с СД 1-го типа при коморбидной ХБП может отражать снижение количества рецепторов тиреоидных гормонов в условиях уремии, накопительный эффект адипонектина при снижении почечного клиренса, а также возможные противовоспалительные свойства адипонектина именно на поздних стадиях ХБП.

### Литература

1. Thyroid gland volume and serum concentrations of thyroid hormones in chronic renal failure / S. L. Hegedu [et al.] // *Nephron*. — 1985. — № 40. — P. 171–174.
2. Association between reduced serum levels of magnesium and the presence of poor glycemic control and complications in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / A. K. Rodrigues [et al.] // *Diabetes Metab Syndr*. — 2020. — № 14(2). — P. 127–134. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.01.015.
3. Price, D. A. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy / D. A. Price, L. E. Porter, M. Gordon // *J. Am. Soc. Nephrol*. — 1999. — № 10. — P. 2382–2391.
4. Gulcelik, N. E. Role of adipocytokines in predicting the development of diabetes and its late complications / N. E. Gulcelik, A. Usman, A. Gurlek // *Endocrine*. — 2009. — № 36. — P. 397.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. of Kidney Diseases*. — 2000. — № 39(2 Suppl.1). — С. 266.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.

## Assessment of certain hormonal-metabolic parameters and their relationship with thyroid status in patients with type 1 diabetes and chronic kidney disease

*Sazonava A.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;  
State Institution «Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy»,  
Minsk, Republic of Belarus*

Some hormonal and metabolic parameters (protein metabolism, components of the renin-aldosterone system, magnesium levels, adiponectin and lipid profile) and their relationship with thyroid status were assessed in 178 patients with type 1 diabetes at various stages of CKD in comparison with the control group of 39 people.

**Keywords:** type 1 diabetes, magnesium, renin, aldosterone, chronic kidney disease.

*Поступила 26.11.2020*

УДК 618.44-006.5-089

## Перспективы органосохраняющего лечения миомы матки

*Можейко Л. Ф., Пинчук Т. В.*

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

**Реферат.** В статье рассмотрены основные современные подходы к органосохраняющему лечению пациенток с миомой матки. Приведены результаты лечения миомы матки у 89 пациенток с использованием эмболизации маточных артерий (ЭМА) в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Выделены основные показания к выполнению ЭМА, описана методика ее проведения и основные проявления постэмболизационного синдрома в раннем послеоперационном периоде, а также результаты реализации репродуктивной функции у некоторых пациенток после ЭМА, заинтересованных в беременности. В качестве критериев эффективности выполнения ЭМА использована динамика регрессии среднего объема матки и диаметра доминантного миоматозного узла спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после проведения вмешательства.

**Ключевые слова:** миома матки, эмболизация маточных артерий, миоматозный узел, постэмболизационный синдром.

**Введение.** Миома матки — одно из самых распространенных доброкачественных заболеваний матки, и вне зависимости от возраста пациенток, является актуальной проблемой в гинекологии как в Республике Беларусь, так и за ее пределами. Частота встречаемости миомы матки в структуре гинекологической патологии составляет 13–27 %. К возрасту 50 лет данное заболевание встречается у 70 % женщин [1].

Выбор метода лечения миомы матки по-прежнему остается дискуссионным. Хирургический метод лечения миомы матки сохраняет свои лидирующие позиции. При этом наиболее частой операцией в большинстве стран мира остается гистерэктомия, выполняемая абдоминальным, вагинальным или лапароскопическим доступом. Однако такой объем оперативного вмешательства не всегда приемлем ввиду нереализованной детородной функции у пациенток репродуктивного возраста. Кроме функциональных нарушений, удаление матки неизбежно приводит к развитию постгистерэктомического синдрома, проявляющегося различными сбоями, обусловленными эстрогендефицитным состоянием в организме женщины [2]. Гистерэктомия неблагоприятным образом сказывается и на психоэмоциональном статусе пациенток, приводя к развитию тревожно-депрессивного синдрома, расстройствам в интимной жизни более чем у половины оперированных женщин [3].

Ввиду изложенного выше очевидно все более широкое внедрение в гинекологической практике органосохраняющих технологий в лечении миомы матки.

Принципы лекарственного лечения миомы матки основаны на концепции о гормонально зависимом характере этой опухоли и использовании средств, тормозящих ее развитие. В настоящее время достаточно широко применяются различные группы препаратов: агонисты гонадолиберина, антагонисты ГнРГ, гестагены, селективные модуляторы рецепторов прогестерона. Однако следует помнить, что результат лекарственного лечения миомы матки заключается в облегчении клинических симптомов, связанных с наличием указанной патологии и некоторым регрессом размеров миоматозных узлов, что создает оптимальные условия для выполнения хирургического вмешательства на матке в объеме консервативной миомэктомии путем улучшения технического доступа к миоме меньшего размера и снижения объема интраоперационной кровопотери. В послеоперационном периоде данный вид лечения перспективен в плане минимизации риска рецидива миомы матки, блокируя гормональную стимуляцию оставшихся после операции опухолевых клеток.

Консервативная миомэктомия — органосохраняющая операция, заключающаяся в избирательном хирургическом удалении миоматозных узлов. В настоящее время при ее выполнении широко используется эндоскопический доступ, в том числе и для удаления узлов больших размеров. Позитивным моментом проведения консервативной миомэктомии является сохранение менструальной и репродуктивной функций у пациенток, а также минимизация выраженности спаечного процесса в

послеоперационном периоде. Однако высокий процент рецидивов опухоли (15–25 %) требует продолжения лечения и нередко повторного оперативного вмешательства [4]. Высокая частота рецидивов, возможно, обусловлена тем, что удаление миоматозных узлов не является этиотропным лечением миомы и не устраняет нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, генетически-несостоятельных клеток миометрия и других этиологических факторов болезни. Также консервативная миомэктомия неизбежно сопряжена с формированием рубца на матке, что важно учитывать при ведении беременности у таких пациенток в последующем.

Альтернативой хирургическому лечению миомы матки у женщин с реализованной репродуктивной функцией стала эмболизация маточных артерий. Суть данного малоинвазивного эндоваскулярного вмешательства заключается в полной окклюзии сосудистого русла миоматозных узлов и перифиброидного сплетения микросферами, их дальнейшей ишемизации, дегенерации и склерозирования при неизменном кровотоке вне патологического очага матки.

Показаниями к ЭМА являются: интрамуральное или субмукозное расположение миоматозных узлов с максимальный диаметром узлов до 7–8 см и общим размером матки до 12 недель беременности; рецидив миомы после консервативной миомэктомии; бесплодие, обусловленное миомой матки; сочетание миомы матки с аденомиозом; симптомная миома матки; противопоказания к гормональной терапии; высокая степень анестезиологического риска, обусловленная экстрагенитальной патологией [5].

ЭМА обладает рядом преимуществ по сравнению перед другими подходами: сохранение репродуктивной функции; применение местной анестезии; снижение риска инфекционных осложнений; меньшая продолжительность операции; сокращение сроков реабилитации и госпитализации; возможность выполнения как при одиночном узле, так и при множественной миоме матки, в том числе при сочетании ее с аденомиозом. Однако ряд вопросов в отношении ЭМА остается открытым: дозирование лучевой нагрузки, частота рецидивирования миоматозных узлов и связанных с ними симптомов, влияние на репродуктивную функцию, возможность применения в отношении больших миоматозных узлов, вариабельность анатомического строения маточной артерии и кровоснабжение матки и яичников [6].

Ввиду изложенного выше и, как следствие, постоянного совершенствования метода, продолжение изучения результатов ЭМА является актуальным и необходимым для оценки ее отдаленных последствий и эффективности.

**Цель работы** — оценка результатов лечения пациенток с миомой матки методом ЭМА с использованием клинко-ультразвукового анализа в динамике после выполнения вмешательства.

**Материалы и методы.** В основу настоящего исследования положен ретро- и проспективный анализ результатов лечения 89 пациенток с миомой матки методом ЭМА, находившихся в гинекологическом отделении УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Средний возраст пациенток составил  $38,9 \pm 1,6$  года; в возрасте до 45 лет находилось 64 пациентки, после 45 лет — 25 пациенток.

Протокол обязательного обследования пациенток перед выполнением ЭМА включал в себя общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией, гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием полученного материала, консультацию ангиохирурга.

Предоперационная подготовка перед ЭМА включала назначение анальгетиков, превентивную антибактериальную терапию, катетеризацию мочевого пузыря накануне вмешательства. ЭМА проводилась в рентгеноперационной под местной или комбинированной анестезией (в зависимости от состояния пациентки и продолжительности вмешательства). После анальгезии выполнялась пункция и катетеризация правой общей бедренной артерии по общепринятой методике Сельдингера. Катетер под рентгеноскопическим контролем устанавливался в нисходящий отдел аорты, после чего выполнялась ангиография с введением 20–25 мл ультратраста-370 для оценки анатомии внутренних подвздошных артерий, кровоснабжения матки и васкуляризации миомы. Далее катетер устанавливался в левой маточной артерии, дистальнее отхождения нисходящей ветви к шейке матки и влагалища. После этого выполнялась эмболизация микросферами до момента прекращения кровотока по дистальному отделу маточной артерии. Катетеризация и эмболизация ветвей маточной артерии способствовала локальному прекращению кровотока в патологическом очаге и не сопровождалась риском ишемизации близлежащих органов. На контрольной ангиограмме это иллюстрировалось обрывом контрастирования ствола маточной артерии и накоплением контрастного средства в сосудах перифиброидного сплетения в виде опалесцирующей округлой тени, что свидетельствовало о полном

прекращении кровотока в патологическом очаге и, следовательно, об эффективности ЭМА. Аналогичная манипуляция проводилась и с контралатеральной стороны. По завершении ЭМА катетер удалялся и осуществлялся гемостаз места пункции пальцевым прижатием с последующим наложением стерильной давящей повязки.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для сравнения результатов до и после ЭМА выполнялись вычисления средних стандартных отклонений, долей с установлением уровня различий. Достоверность различий сравниваемых показателей определялась стандартными методами медицинской статистики. Различие сравниваемых показателей признавалось достоверным при значении  $p < 0,01$ .

**Результаты и их обсуждение.** В ходе анализа ультразвуковой картины миоматозных узлов было выявлено, что у 29 пациенток узлы имели интерстициальную локализацию (32,6 %), у 26 — интерстициально-субсерозную локализацию (29,2 %); реже встречалась интестиициально-субмукозная локализация (20,2 %) и субсерозная на широком основании (14,6 %); в 3 случаях узлы располагались субмукозно (3,4 %). Диаметр доминантного миоматозного узла колебался в пределах от 22 до 110 мм, в среднем составляя  $47,8 \pm 3,1$  мм, при среднем объеме тела матки  $418,1 \pm 6,2$  см<sup>3</sup> (от 98 до 980 см<sup>3</sup>).

Показаниями для проведения ЭМА в нашем исследовании являлись: высокий анестезиологический риск ввиду тяжелой экстрагенитальной патологии (12,4 %), сочетание миомы матки с бесплодием (6,7 %), рецидив миомы после консервативной миомэктомии (9,0 %), противопоказания к назначению гормональных препаратов (2,2 %). У большинства пациенток (69,7 %) ЭМА выполнялась по поводу симптомного течения миомы матки, проявляющегося меноррагиями (65,2 %), метроррагиями (22,5 %), анемическим (56,0 %), компрессионным (34 %) и болевым (60,6 %) синдромами.

В 74,2 % случаев на первые сутки после ЭМА развился постэмболизационный синдром, который проявлялся болевым (89,0 %) и интоксикационным (в виде повышения температуры до 38 °С, тошноты и общей слабости) синдромами. Средняя длительность пребывания женщин в стационаре составила  $4,5 \pm 2$  суток.

Для оценки эффективности лечения пациенток с миомой матки после органосохраняющих оперативных вмешательств, в том числе и после ЭМА, основным методом является динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием доплерометрии. В нашем исследовании в качестве достоверного и объективного критерия эффективности ЭМА была использована оценка динамики регрессии доминантного миоматозного узла и объема матки по отношению к начальным размерам. Динамика регрессии анализируемых показателей проводилась с помощью ультразвукового исследования органов малого таза через 1, 3, 6 и 12 месяцев после проведения ЭМА (таблица).

Таблица — Изменение объема тела матки и диаметра доминантного миоматозного узла после проведения ЭМА ( $p < 0,01$ )

Время наблюдения	Средний объем матки (см <sup>3</sup> )	Средний диаметр доминантного узла (мм)
До ЭМА	$418,1 \pm 6,2$	$47,8 \pm 3,1$
1 месяц	$310,5 \pm 5,7$	$38,9 \pm 3,2$
3 месяца	$170,4 \pm 5,3$	$21,8 \pm 2,7$
6 месяцев	$128,2 \pm 5,2$	$17,9 \pm 2,9$
12 месяцев	$120,1 \pm 5,4$	$16,6 \pm 2,6$

Таким образом, объем матки в течение первого года после проведения ЭМА в среднем уменьшился в 3,2 раза, диаметр доминантного узла — в 2,5 раза. Максимальное сокращение как объема матки, так и диаметра доминантного миоматозного узла происходило к 3 месяцу после проведения ЭМА. В период 12-месячного динамического ультразвукового мониторинга органов малого таза рецидивов миомы матки после ЭМА у пациенток не наблюдалось.

Клинический эффект от ЭМА наступает не сразу после выполнения процедуры, а в различные сроки в течение первого года. По результатам нашего исследования все пациентки отметили уменьшение длительности менструального кровотечения в течение первых двух месяцев. Сроки купирования болевого синдрома и симптомов, связанных с давлением матки, увеличенной в результате миомы, на соседние органы, дублировали сроки уменьшения объема матки и миоматозных узлов после проведения ЭМА.

Одним из основных показателей эффективности выполнения ЭМА, как и любого другого органосохраняющего способа лечения миомы матки, является реализация репродуктивной функции.

Несмотря на то, что фертильность после ЭМА до сих пор остается одним из самых спорных моментов, согласно результатам нашего исследования, у 5 (83,3 %) женщин из 6, заинтересованных в реализации репродуктивной функции после ЭМА, в течение  $3 \pm 1,7$  лет наступила беременность. В одном случае (20,0 %) беременность прервалась самостоятельно в сроке 8–10 недель, в одном случае (20,0 %) была прервана по медицинским показаниям и трех (60,0 %) закончились родами. Роды через естественные родовые пути были в двух случаях, путем планового кесарева сечения — в одном случае.

**Заключение.** Анализ проведенных исследований и данных литературы дает возможность заключить, что выбор метода лечения миомы матки определяется множеством факторов и должен быть комплексным и индивидуализированным в каждом конкретном случае. Органосохраняющие технологии в лечении миомы матки являются ведущими у молодых женщин, особенно с нереализованной репродуктивной функцией.

Мы считаем ЭМА высокоэффективным методом лечения миомы матки. Данное вмешательство является альтернативой хирургическим методам у женщин с реализованной репродуктивной функцией.

Показаниями к проведению ЭМА в нашем исследовании являлись: симптомное течение миомы матки, высокий анестезиологический риск ввиду соматической патологии, сочетание миомы матки с бесплодием, рецидив миомы после консервативной миомэктомии и наличие противопоказаний к назначению гормональных препаратов. Тщательный отбор женщин по данным клинко-лабораторного обследования, учет всех показаний и противопоказаний в каждом конкретном случае позволяют ожидать от ЭМА высокую эффективность.

Следует отметить, что максимальная регрессия объема миоматозных узлов и объема матки происходит в течение первых трех месяцев после проведения ЭМА. Согласно результатам нашего исследования, через 12 месяцев после проведения ЭМА уменьшение объема матки происходит в 3,2 раза, а уменьшение диаметра доминантного миоматозного узла в 2,5 раза. Исчезновение симптомов миомы матки наблюдается практически во всех случаях.

### Литература

1. Актуальные вопросы эффективности и безопасности эмболизации маточных артерий у пациенток с лейомиомой матки / П. Г. Коробова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2020. — № 2 (том 69). — С. 16–19.
2. Ovarian Function after Uterine Artery Embolization for Leiomyoma: Assessment with Use of Serum Follicle Stimulating Hormone Assay / J. Spies [et al.] // J. Vase. Intervent. Radiol. — 2001. — № 12. — P. 43–44.
3. Доброхотова, Ю. Э. Психоэмоциональный и гормональный статус после гистерэктомии без придатков / Ю. Э. Доброхотова // Российский медицинский журнал. — 2000. — № 4. — С. 25–28.
4. Можейко, Л. Ф. Современные возможности консервативной миомэктомии / Л. Ф. Можейко, М. Л. Лапотко // Репродуктивное здоровье. — 2011. — № 2 (14). — С. 85.
5. Можейко, Л. Ф. Эмболизация маточных артерий при миоме матки: инструкции по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.01.2009, рег. № 209-1208 / Л. Ф. Можейко [и др.]. — Минск, 2006. — 6 с.
6. The factors contributing to the total radiation exposure of patients during uterine artery embolization / D. J. Nocum [et al.] // J. Med. Radiat. Sci. — 2019. — № 66 (3). — P. 200–201. <https://doi.org/10.1002/jmrs.347>

## Ways to organ-preserving treatment uterine fibroids

*Mozheiko L. F., Pinchuk T. V.*

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

To assess the efficiency of the uterine artery embolization (UAE) as a separate treatment of the uterine fibroid with various nodal sizes and locations.

Analytical review of clinical and laboratory surveys, retrospective and prospective analysis of medical records of patients with uterine fibroid who undergone examinations and were treated with uterine artery embolization in gynecology department of the «1-st Municipal Clinical Hospital».



Use of the UAE method reveals the impact to all uterine fibroids. The size reduction of the uterus within 12 months after UAE appears in average in 73 %, whereas the size reduction of the dominant fibroid (myoma) node is 66,7 %. Positive clinical effect occurs within one year after a procedure. Significant disappearance of symptoms and improved life quality appears in 100 % of the studied cases.

UAE is a highly independent technique of uterine fibroid treatment, which can be used as an alternative to surgical methods and long-term hormone therapy.

**Keywords:** Uterine artery embolization (UAE), uterine fibroid, myoma node, post-embolizational syndrome.

*Поступила 16.11.2020*

УДК617.7-08:615.382

## **Применение плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии**

*Семак Г. Р.<sup>1</sup>, Потапнев М. П.<sup>1</sup>, Жерко И. Ю.<sup>2</sup>, Сментина А. В.<sup>3</sup>, Марушко А. В.<sup>3</sup>*

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

*<sup>2</sup>Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>3</sup>Государственное учреждение «432 Ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В исследование были включены 7 пациентов: 4 пациента с эндотелиально-эпителиальной дистрофией после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) и 3 пациента с буллезной формой. Для лечения использовали аутологичную плазму, обогащенную растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) в виде инстилляций в конъюнктивальную полость.

При применении ПОРФТ прозрачность роговицы при ЭЭД после ФЭК восстанавливалась на третьи сутки. ПОРФТ позволяла также увеличить прозрачность роговицы при буллезной кератопатии после поверхностной стромальной пункции. На фоне инстилляций уменьшались проявления сухого глаза. Не было выявлено побочных эффектов применения ПОРФТ при заболеваниях роговицы.

Использование аутологичной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов демонстрирует высокую эффективность в лечении как острых, так и хронических заболеваний роговицы. ПОРФТ является мощным активатором регенеративных процессов, что делает необходимым дальнейшее изучение ее клинического влияния на ткани глазной поверхности, разработку оптимальных методик применения при патологии роговицы различной этиологии как для лечения, так и профилактики послеоперационных осложнений. Требуются дальнейшие исследования по оценке эффективности применения ПОРФТ в офтальмологической практике.

**Ключевые слова:** плазма, обогащенная ростовыми факторами тромбоцитов, эндотелиально-эпителиальная дистрофия, буллезная кератопатия, болезнь сухого глаза.

**Введение.** Проблема слепоты и слабовидения признана одной из важнейших социально-экономических и этических проблем современности. По данным Всемирной организации здравоохранения, среди причин, приводящих к необратимой утрате зрения, роговичная слепота занимает третье место. Заболевания роговицы бактериальной этиологии приводят в 30–50 % случаев к функциональной гибели глаза [1]. В структуре роговичной слепоты в Беларуси 9 % приходится на язвы роговицы,

21 % — на рубцы и помутнения, от 6 до 38,4 % — на ожоговую болезнь. Более 40 % пациентов, имеющих заболевания роговицы, становятся инвалидами по зрению.

В связи с этим важнейшей остается проблема разработки эффективных методов лечения заболеваний глазной поверхности, включающей заболевания век, конъюнктивы, роговицы. Требуют решения вопросы защиты глазной поверхности: восстановления количественного и качественного состава слезной пленки, активации регенеративных процессов в эпителии роговицы и всей глазной поверхности.

Комплексная терапия, включающая применение инъекционной формы гиалуроновой кислоты (ГК) в качестве активатора регенеративных процессов, позволяет заметно улучшить состояние глазной поверхности [2]. ГК продуцируется бокаловидными клетками конъюнктивы и входит в состав муцинового слоя слезной пленки. Являясь осмоактивным веществом, ГК удерживает молекулы воды, уменьшая тем самым осмотическое давление слезной жидкости, ликвидируя ведущее звено патогенеза БСГ — гиперосмолярность слезы. Кроме того, доказано, что ГК способна создавать благоприятное окружение для стволовых клеток лимба, что способствует восстановлению поврежденной глазной поверхности. В настоящее время очевидна также способность ГК участвовать в регуляции воспаления, регенерации поврежденных тканей, миграции клеток, что делает понятным высокую эффективность ее использования при лечении дистрофических заболеваний переднего отрезка глазного яблока [3].

В литературе также описаны способы применения аутологичных препаратов крови, содержащих растворимые факторы, включая ростовые факторы для ускорения процессов репарации тканей глаза (цельная аутокровь, лейкотромбоцитарная масса, богатая тромбоцитами плазма) [4].

**Цель работы** — анализ эффективности впервые проведенного использования инстилляций плазмы, обогащенной ростовыми факторами тромбоцитов, в лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы (ЭЭД).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 7 пациентов с ЭЭД (МКБ-10 H18.2) в возрасте от 45 до 68 лет. У четырех пациентов ЭЭД развилась в сроки от 1 до 4 месяцев после факоэмульсификации катаракты (ФЭК). В этой группе ПОРФТ применялась в послеоперационном периоде в виде инстилляций, начиная с первых суток один раз в час (дневное время) в течение 3 дней.

Еще у трех пациентов с ЭЭД наблюдалась буллезная кератопатия, по поводу которой проводилась поверхностная стромальная пункция по стандартной методике. В этой группе ПОРФТ инстиллировалась в течение 10 мин в операционной, а затем в течение трех последующих дней один раз в час в дневное время.

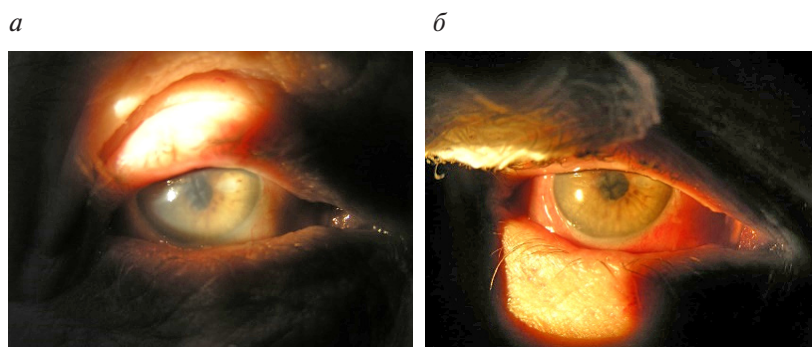
Сопутствующий диагноз сахарного диабета второго типа имели 5 пациентов, артериальной гипертонии — все 7 пациентов.

До включения в исследование все пациенты проходили полное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, бесконтактную тонометрию, эхоскопию, фундоскопию, оптическую когерентную томографию переднего отрезка, кератотопографию, пахиметрию. Все включенные в исследование имели сопутствующую болезнь сухого глаза (БСГ) II–III степени. Интенсивность проявлений БСГ оценивали по шкале *Ocular Surface Disease Index (OSDI)*. До включения в исследование все пациенты длительно использовали слезозаменители с гиалуроновой кислотой. Для оценки состояния роговицы использовалась следующая шкала прозрачности: 0 — абсолютно прозрачная; 1 — неровность задних слоев, рисунок радужки и контуры зрачка видны хорошо; 2 — рисунок радужки частично просматривается; 3 — рисунок радужки не виден, только контуры зрачка; 4 — не видны детали.

ПОРФТ получали стандартным способом путем забора периферической крови в пробирку с последующим однократным центрифугированием при 1000 об/мин для отделения слоя плазмы, содержащей тромбоциты, от лейкотромбоцитарного слоя и осадка эритроцитов. Для инстилляций использовали неразведенную плазму, содержащую тромбоциты в качестве ПОРФТ [5].

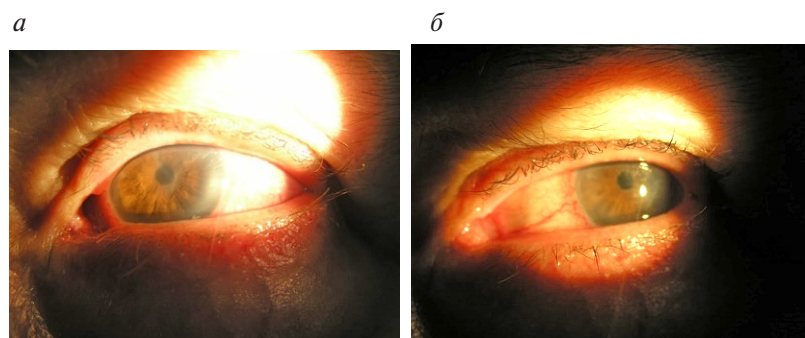
**Результаты и их обсуждение.** ПОРФТ в лечении ЭЭД, индуцированной ФЭК. У четырех включенных в исследование пациентов в первые сутки после проведения операции факоэмульсификации катаракты наблюдался выраженный отек роговицы. Все пациенты данной группы имели факторы риска развития ятрогенной ЭЭД (высокая плотность ядра хрусталика, сахарный диабет, артериальная гипертония, длительное применение бетаадреноблокаторов).

В одном случае инстилляций ПОРФТ выполнялись каждый час, начиная со дня операции. Прозрачность роговицы увеличилась к концу первых суток, уменьшились явления десцеметита. К концу третьих суток прозрачность роговицы полностью восстановилась (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Пациент Н. Состояние переднего отрезка глазного яблока в первый (а) и третий день (б) инстилляций ПОРФТ**

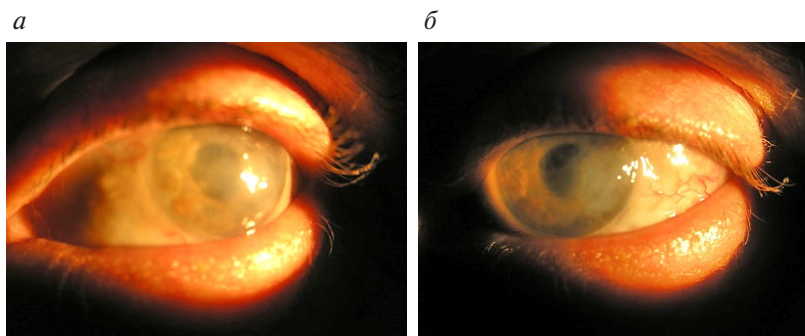
В остальных трех случаях инстилляций ПОРФТ начали на третьи послеоперационные сутки из-за недостаточной эффективности стандартной противовоспалительной терапии. Прозрачность роговицы восстановилась на третьи сутки применения ПОРФТ (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Пациент М. Состояние переднего отрезка глазного яблока в первый (а) и третий день (б) инстилляций ПОРФТ**

У всех пациентов разрешились проявления БСГ (светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела), OSDI уменьшился в среднем на 30 % ( $M_e = 53,5$  и  $37,5$  до и после трех суток инстилляций ПОРФТ, соответственно).

*ПОРФТ в лечении буллезной кератопатии.* Трем пациентам с ЭЭД, болевым синдромом и формированием булл на фоне выраженного отека роговицы была проведена поверхностная стромальная пункция по стандартной методике, дополненная интраоперационным непрерывным инстиллированием ПОРФТ в течение 10 мин. В послеоперационном периоде инстилляций ПОРФТ продолжили, проводили каждый час в течение суток. Увеличение прозрачности роговицы наблюдалось уже на операционном столе. На следующие сутки отмечалось купирование болевого синдрома и восстановление прозрачности роговицы с 3 степени помутнения до 1 у всех пациентов. (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Пациент С. Состояние переднего отрезка глазного яблока перед операцией (а) и на третий день после инстилляций ПОРФТ (б)**

У всех пациентов разрешились проявления БСГ (светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела), OSDI уменьшился в среднем на 20 % ( $Me = 61,3$  и  $49,04$  до и после трех суток инстилляций ПОРФТ соответственно). В обеих группах не было отмечено побочных эффектов применения ПОРФТ.

На протяжении многих лет плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), успешно используется для ускорения регенерации тканей и применяется в таких областях, как челюстно-лицевая хирургия, реконструктивная ортопедия, сердечно-сосудистая хирургия. Доказана эффективность богатой тромбоцитами плазмы при регенерации костной ткани в хирургии зубных имплантов, при восстановлении суставов и сухожилий, в пластической хирургии, а также в лечении пациентов с длительно незаживающими ранами мягких тканей [6].

Считается, что регенеративное действие тромбоцитов определяется содержанием в них индукторов репарации и ростовых факторов. Известно, что альфа-гранулы тромбоцитов содержат более 30 биоактивных протеинов, а также цитокины, которые инициируют и модулируют заживление ран, способствуют восстановлению тканей [9]. Плотные гранулы тромбоцитов также содержат активные вещества, такие как гистамин, допамин, аденозин, серотонин и ионы кальция, АДФ, АТФ. Действие гистамина и серотонина приводит к вазоконстрикции, увеличению проницаемости капилляров, привлечению макрофагов в зону воспаления. Допамин регулирует частоту сердечных сокращений и кровяного давления, является нейромедиатором. АДФ индуцирует агрегацию тромбоцитов. АТФ участвует в реакции взаимодействия тромбоцитов с коллагеном. Кальций является кофактором для агрегации тромбоцитов и образования фибрина. Таким образом, богатая тромбоцитами плазма (или ПОРФТ) является естественным депо факторов роста, содержащихся в альфа-гранулах тромбоцитов, основным эффектом которых является участие в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, процессов острого воспаления, регенерации и репарации поврежденных тканей [6].

ПОРФТ по биомеханическим и биохимическим свойствам схожа со слезой (в том числе pH, осмолярность). Были описаны несколько механизмов положительного влияния ПОРФТ на глазную поверхность при БСГ, в том числе нейротрофический эффект, потенцирование пролиферации и миграции эпителиоцитов роговицы. ПОРФТ также увеличивала плотность бокаловидных клеток конъюнктивы и продукцию муцина, уменьшала продукцию провоспалительных цитокинов в тканях глазной поверхности [6].

В литературе есть сообщения об эффективном применении плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) для лечения хронического синдрома сухого глаза после лазерного кератомилеза *in situ* (LASIK) [7], а также хронических эрозий роговицы после перенесенного кератита. В метаанализе инстилляций аутологичной плазмы более эффективно снижали *Ocular Surface Disease Index* (OSDI) по сравнению со слезозаменителями, содержащими гиалуроновую кислоту, у пациентов с тяжелой БСГ [6]. При этом не было отмечено серьезных побочных эффектов применения аутологичной плазмы.

Плотность эндотелиальных клеток роговицы меняется на всем протяжении жизни и к зрелому возрасту составляет 1400–2500 кл/мм<sup>2</sup>. Поэтому пожилые пациенты наиболее подвержены развитию ЭЭД. Все пациенты данной группы страдали гипертонической болезнью и постоянно принимали гипотензивные препараты в течение 3 и более лет, что явилось прямым провоцирующим фактором развития БСГ, 5 пациентов имели в анамнезе сахарный диабет 2-го типа. Операция фактоэмульсификации катаракты (ФЭК) является мощным триггером развития ЭЭД у предрасположенных пациентов. В то же время эта операция является наиболее распространенной в лечении катаракты. Поэтому необходимо производить оценку риска развития ЭЭД перед оперативным вмешательством и осуществлять предоперационную подготовку, если она показана, а также модифицировать послеоперационное ведение таких пациентов.

В настоящей публикации показаны первые результаты применения аутологичной ПОРФТ, обосновывающие эффективность и безопасность ее кратковременного послеоперационного применения в лечении пациентов с ятрогенной и буллезной ЭЭД. Инстилляции ПОРФТ также позволяли эффективно купировать субъективные проявления болезни сухого глаза. Учитывая полученные результаты, можно также рассматривать возможность профилактического применения ПОРФТ у пациентов, имеющих факторы риска развития ЭЭД после ФЭК (сопутствующий сахарный диабет, артериальная гипертензия).

**Заключение.** Использование аутологичной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в офтальмологии является перспективным в лечении как острых, так и хронических заболеваний роговицы. ПОРФТ является мощным активатором регенеративных процессов. Наши



исследования показали возможность ее получения и применения у лежачих пациентов в раннем послеоперационном периоде. Краткосрочный курс инстилляций аутологичной ПОРФТ в конъюнктивальную полость является безопасной процедурой, повышающей прозрачность роговицы, снижающей проявления БСГ (светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела), проявления болезни сухого глаза.

### Литература

1. TFOS DEWS II Introduction / J. D. Nelson [et al.] // *Ocul. Surf.* — 2017, Jul. — № 15(3). — P. 269–275. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.005. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736334.
2. Семак, Г. Р. Клинические результаты использования препаратов гиалуроновой кислоты в лечении кератопатии / Г. Р. Семак, И. Ю. Жерко, Н. Г. Разуванова // *Офтальмология. Восточная Европа.* — 2019. — Т. 9, № 2. — С. 237–245.
3. Иммуногистохимические доказательства эффективности гиалуроновой кислоты в лечении кератопатий / Г. Р. Семак [и др.] // *Доклады Национальной академии наук Беларуси.* — 2019. — Т. 63, № 3.
4. Autologous Serum Eye Drops versus Artificial Tear Drops for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / L. Wang [et al.] // *Ophthalmic Res.* — 2020. — № 63(5). — P. 443–451. DOI: 10.1159/000505630. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31884498.
5. Плазма крови, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов: получение, стандартизация, медицинское применение / М. П. Потапнев [и др.] // *Здравоохранение.* — 2018. — № 10 (859). — С. 38–44.
6. Caplan, A. I. PDGF in bone formation and regeneration: New insights into a novel mechanism involving MSCs / A. I. Caplan, D. J. Correa // *J. Orthop Res.* — 2011. — № 29(12). — P. 1795–1803.
7. Using corneal confocal microscopy to track changes in the corneal layers of dry eye patients after autologous serum treatment / G. Mahelkova [et al.] // *Clin. Exp. Optom.* — 2017. — № 100(3). — P. 243–249.

## Application of platelet rich plasma in the endothelial-epithelial dystrophy

*Semak G. R.<sup>1</sup>, Potapniou M. P.<sup>1</sup>, Zherka I. Y.<sup>2</sup>, Smentina A. V.<sup>3</sup>, Marushko A. V.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution «N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus»,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>State Institution «The 432 main military clinical medical center of the Armed Forces  
of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

The purpose of this publication was to analyze the effectiveness of the platelet rich plasma (PRP) application in the treatment of endothelial-epithelial corneal dystrophy.

The study included 4 patients with endothelial-epithelial dystrophy after cataract phacoemulsification and 3 patients with bullous keratopathy. Autologous PRP was obtained by centrifugation.

After PRP application the transparency of the cornea with endothelial-epithelial corneal dystrophy after cataract phacoemulsification was restored on the third day. PRP application also made it possible to increase the transparency of the cornea in bullous keratopathy after superficial stromal puncture. PRP instillations were also effective in dry eye manifestations decreasing. There were no side effects of PRP in corneal diseases.

Despite the encouraging results obtained in the treatment of patients with corneal defects of various etiologies, a unified algorithm for the use of platelet-rich plasma, depending on the etiology and the severity of clinical manifestations, has not yet been developed. Further research is required prior to the introduction of PRP into routine clinical practice.

**Keywords:** platelet rich plasma, endothelial-epithelial dystrophy, bullous keratopathy, dry eye disease.

*Поступила 02.11.2020*



УДК 616.12-009.72-08:615.849

## Применение экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексном лечении пациентов с нестабильной стенокардией

Ласкина О. В.<sup>1</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Изучена эффективность применения в комплексной терапии пациентов с нестабильной стенокардией (НС) экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии (ЭАГМТ). Выполненные исследования позволили установить, что ЭАГМТ оказывают положительное влияние на кислородный обмен в организме, приводит к уменьшению показателей перекисного окисления липидов, оказывают положительное влияние на систему гемостаза, нормализует показатели активированного частичного тромбопластинового времени, что снижает риск тромбообразования в группе пациентов с НС. Также отмечено улучшение функциональных показателей левого желудочка. Методы фототерапии 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, экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия.

**Введение.** Нестабильная стенокардия (НС) — критический период обострения ишемической болезни сердца (ИБС), характеризующийся разнообразием патофизиологических механизмов, появлением или изменением клинических характеристик приступов стенокардии, развитием инфаркта миокарда и других осложнений, связанных с ишемией миокарда. Ввиду сложности выявления механизма ишемии миокарда у каждого конкретного пациента с НС, высокой вероятности сочетания различных патофизиологических факторов в основе терапевтического вмешательства должно быть спасение миокарда, что диктует необходимость и целесообразность использования всех рекомендованных и доступных методов реваскуляризации, медикаментозной и немедикаментозной терапии для уменьшения последствий ишемии миокарда [1].

Современное медикаментозное лечение способно оказывать положительное влияние на течение ИБС, однако развитие рефрактерности и побочные эффекты антиангинальных препаратов, проявляющиеся у ряда пациентов, а также отсутствие возможности применения у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла реваскуляризирующих технологий заставляют разрабатывать новые методы лечения, оказывающие влияние на центральную гемодинамику, на процессы микроциркуляции и снабжение тканей кислородом. К числу физиотерапевтических методов, положительно зарекомендовавших себя при лечении различных форм сердечно-сосудистых заболеваний, относятся такие методы фототерапии, как экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия (ЭАГМТ).

В настоящее время до конца не изучен механизм воздействия электромагнитных полей (ЭМП) на организм человека при различных заболеваниях, однако активно изучаются эффекты его влияния на организм в целом, а также на кровь и ее компоненты. Выделяют прямое и опосредованное влияние ЭМП на организм. К прямому влиянию относят химическую поляризацию электронов и ядер, изменение ориентации молекул, колебания и вращения макромолекул и их комплексов, а также проницаемости мембран. В исследованиях было доказано, что переменное магнитное поле (ПМП) увеличивает проницаемость клеточных мембран. Возможна переориентация молекул ДНК и РНК, поляризация боковых цепей белковых молекул, что вызывает разрыв водородных связей, изменение зоны гидратации молекул. К опосредованному влиянию относят изменения свойств воды и водных раство-

ров, содержащихся внутри живых организмов с образованием молекулярных ассоциатов вокруг ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , которые создают дефицит свободных, активных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости, заставляя  $\text{Ca}^{2+}$  покидать клетки, что в свою очередь влияет на целый ряд внутриклеточных процессов [2, 3]. Наиболее биологически активным и безопасным является действие низкочастотного (до 50 Гц) низкоинтенсивного (до 100 мТл) ПемП.

Различными исследованиями доказано воздействие ПемП на тромбоцитарное звено системы гемостаза (снижение скорости и степени агрегации), на реологические свойства крови (снижение вязкости крови), на липидный обмен (снижение уровня холестерина), а также на структурно-функциональную характеристику эритроцитов (увеличение способности эритроцитов к деформации), что приводит к улучшению процессов микроциркуляции. Кроме того, воздействие ПемП приводит к активации лизиса сгустка, образованного в сосудистом русле [4, 5].

Результаты изучения характера лечебного действия ЭАГМТ у пациентов с ревматоидным артритом позволили установить позитивное влияние на функциональное состояние лимфоцитов, увеличение Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, нормализацию активности некоторых показателей внутриклеточного метаболизма лимфоцитов (кислая фосфатаза, фермент антиоксидантной системы супероксиддисмутазы) [6].

На сегодняшний день можно говорить о том, что ЭАГМТ способствует восстановлению исходно сниженных клеточных характеристик до субнормальных и даже нормальных значений, не нарушая основных процессов жизнедеятельности клеток крови пациентов.

В исследовании эффективности ЭАГМТ у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом изучена динамика цитокинов в зависимости от вида проводимой терапии, при проспективном наблюдении установлена степень ассоциации комбинированной терапии и молекулярно-генетических маркеров с прогнозом. Установлено уменьшение частоты приступов стенокардии и объективных признаков повторной ишемии миокарда при трехлетнем наблюдении в группе пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию в сочетании с экстракорпоральной аутогемоманнитотерапией [7].

**Цель работы** — изучение эффективности включения в комплексную терапию пациентов с нестабильной стенокардией экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 64 пациента с ИБС. Основную группу составили 34 пациента с диагнозом «ИБС: прогрессирующая стенокардия» в возрасте  $62,2 \pm 3,5$  лет; 54 % пациентов составляли мужчины, 46 % — женщины. В группу сравнения вошли 30 пациентов с диагнозом «ИБС: прогрессирующая стенокардия», в возрасте  $60,3 \pm 2,8$  лет; 52 % пациентов составляли мужчины, 48 % — женщины. Пациенты обеих групп 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 ЭАГМТ аппаратом NEMOSPOK в режиме № 8 (индукция магнитного поля 120 мТл, 20 мин) ежедневно по одной процедуре в течение 5 дней. Первая процедура ЭАГМТ проводилась через 48 ч после поступления пациентов в стационар. При проведении ЭАГМТ кровь забиралась самотеком с помощью инфузионно-трансфузионной системы из вены во флакон со 100 мл физиологического раствора и гепарина 2500 ЕД, после заполнения флакона кровью эксфузия прекращалась, флакон переворачивался и проводилась обратная инфузия крови. Во время эксфузии и инфузии на кровь воздействовало магнитное поле. В контрольную группу здоровых лиц входили здоровые доноры (10 человек).

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), изучалась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в двенадцати отведениях, показатели эхокардиографии (Эхо-КГ) до и после проведения ЭАГМТ. Забор образцов крови производился через 10–15 мин после окончания процедуры.

**Результаты и их обсуждение.** В результате применения ЭАГМТ относительно показателей группы сравнения, было отмечено снижение частоты и длительности приступов стенокардии, уменьшение приступов стенокардии в ночное время, а также снижение доз нитратов и 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  $29,9 \pm 1,5$  с до  $38,6 \pm 2,4$  с, и увеличении тромбинового времени (ТВ)  $15,3 \pm 0,6$  с до  $23,4 \pm 0,8$  с, что свидетельствует об активации гипокоагуляционного звена системы гемостаза и о снижении риска тромбообразования.

В процессе применения ЭАГМТ наблюдалась тенденция к снижению средних концентраций общего холестерина ( $6,12 \pm 0,78$  ммоль/л,  $5,8 \pm 0,85$  ммоль/л соответственно,  $p > 0,05$ ), уровня липопротеидов низкой плотности ( $3,98 \pm 1,42$  ммоль/л,  $3,08 \pm 0,99$  ммоль/л соответственно,  $p > 0,05$ ), триглицеридов ( $2,0 \pm 0,78$  ммоль/л,  $1,9 \pm 0,79$  ммоль/л соответственно,  $p > 0,05$ ), тенденция к повышению средней концентрации липопротеидов высокой плотности ( $1,1 \pm 0,51$  ммоль/л,  $1,22 \pm 0,38$  ммоль/л соответственно,  $p > 0,05$ ) и снижение уровня липопротеидов очень низкой плотности ( $1,12 \pm 0,34$  ммоль/л,  $0,48 \pm 0,36$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ).

У пациентов с НС отмечается по сравнению с группой контроля (здоровые лица) увеличение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ): уровень малонового альдегида составил  $48,5 \pm 2,4$  нмоль/мл и  $35,6 \pm 2,0$  нмоль/мл соответственно,  $p < 0,05$ . После курса ЭАГМТ в основной группе выявлено снижение данного показателя до  $39,4 \pm 1,5$  нмоль/мл,  $p < 0,05$ . В группе сравнения уровень малонового альдегида достоверно не изменился и составил на 2-е сутки после госпитализации  $42,3 \pm 2,4$  нмоль/мл, на 8-е сутки —  $41,5 \pm 1,9$  нмоль/мл.

По данным ЭхоКГ в основной группе фракция выброса составила  $57,5 \pm 3,2$  %; после проведения ЭАГМТ —  $70,3 \pm 2,1$  % ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения на 2-й день от момента госпитализации величина фракции выброса оказалась  $58,4 \pm 2,2$  %, на 8-й день —  $60,5 \pm 1,6$  %, достоверных различий между данными показателями в группе сравнения не отмечено.

**Заключение.** Таким образом, показано, что применение ЭАГМТ оказывает положительное влияние на систему гемостаза, нормализует показатели АЧТВ, что снижает риск тромбообразования и приводит к уменьшению показателей малонового альдегида в группе пациентов с НС. При применении ЭАГМТ отмечается улучшение функциональных показателей левого желудочка, таких как фракция выброса. Проведенное исследование свидетельствует об эффективности включения ЭАГМТ 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. Влияние фототерапии 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. — 90 p.
4. Effect of pulsed electromagnetic field therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a randomised controlled trial / P. Adravanti [et al.] // Int. Orthop. — 2014. — Vol. 38, № 2. — P. 397–403.
5. I-ONE therapy in patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective, randomized and controlled study / V. Moretti [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. — 2012. — Vol. 6, № 13. — 88 p.
6. Митьковская, Н. П. Методы экстракорпоральной коррекции гомеостаза и интенсивной медикаментозной терапии системных заболеваний соединительной ткани / Н. П. Митьковская. — 2-е изд., перераб. и доп. — Минск, 2004. — 260 с.
7. Гольшко, В. С. Влияние экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии на динамику цитокинов в комплексном лечении острого инфаркта миокарда / В. С. Голушко, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2012. — № 4(40). — С. 39–41.

## The use of extracorporeal autohemomagneto therapy in complex treatment of patients with unstable angina pectoris

*Laskina O. V.<sup>1</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution «Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”»,  
Minsk, Republic of Belarus*

The effectiveness of inclusion in complex therapy of patients with unstable angina pectoris extracorporeal autohemomagneto therapy (EAGMT). EAGMT has a positive effect on oxygen metabolism in the body, leads to a decrease in lipid peroxidation rates, has a positive effect on the hemostatic system, normalizes the indicators of activated partial thromboplastin time, which reduces the risk of thrombus formation in the group of patients with unstable angina pectoris. An improvement in the functional parameters of the left ventricle was also noted. Photohemotherapy methods can be recommended for use in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation.

**Keywords:** unstable angina pectoris, acute coronary syndrome without ST segment elevation, extracorporeal autohemomagneto therapy.

*Поступила 27.11.2020*

УДК 616.9:579.862-036-053.2

## Пневмококковые инфекции у детей и прогнозирование случаев заболевания

*Соколова М. В.<sup>1</sup>, Босяков С. М.<sup>2</sup>, Романова О. Н.<sup>3</sup>, Ханенко О. Н.<sup>4</sup>*

*<sup>1</sup>Учреждение здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>2</sup>Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>3</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>4</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь»*

**Реферат.** Проведено количественное прогнозирование случаев заболевания детей неинвазивными формами пневмококковой инфекции в различных возрастных группах (до 1 года, от 1 года до 3 лет и от 3 до 7 лет) с применением математической модели временных рядов. Установлено, что сумма прогнозируемого количества заболевших детей для всех возрастных групп не совпадает с прогнозируемым количеством заболевших детей до 7 лет. Это указывает на то, что прогнозирование количества детей, заболевших неинвазивными формами пневмококковой инфекцией, целесообразно проводить отдельно для каждой возрастной группы. Использование эффективных регрессионных моделей позволяет учесть взаимосвязь со временем количества заболевших неинвазивными формами пневмококковой инфекцией детей различных возрастных групп.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция у детей, неинвазивные формы заболевания, прогнозирование заболеваемости, модель временных рядов.

**Введение.** Заболевания пневмококковой этиологии являются актуальной проблемой практического здравоохранения и, по данным экспертов ВОЗ, представляют серьезную медико-социальную

проблему для многих стран мира, несмотря на современные достижения в области профилактики. При этом наиболее распространенными клиническими проявлениями заболеваний пневмококковой этиологии в педиатрии являются неинвазивные или мукозальные формы, сопровождающиеся острыми инфекционно-воспалительными процессами в различных органах, вызывая отит, синусит, бронхит и др. [1].

Ключевым направлением при проведении эпидемиологического слежения за инфекционными заболеваниями, в том числе различными клиническими формами пневмококковой инфекции, является прогнозирование их распространения. Как известно, прогнозирование эпидемиологической ситуации может выполняться для различных сроков и в зависимости от них служат разным целям. Так, например, краткосрочный прогноз на несколько недель вперед применяется в оперативном управлении и при выявлении эпидемических вспышек заболеваемости. Наиболее полезным можно считать среднесрочный прогноз сроком от двух месяцев до полугода, используемый в тактическом управлении. Конечно, он менее точен, нежели краткосрочный, но оставляет достаточно времени для подготовки к возможным чрезвычайным ситуациям и проведения превентивных мероприятий. При принятии стратегических решений не обойтись без долгосрочных прогнозов на год вперед и более. Практическая ценность адекватных долгосрочных прогнозов может заключаться в применении полученных результатов, например, для обеспечения необходимых объемов лекарственных препаратов и вакцин, оснащении медицинских учреждений и подготовке персонала [2].

**Цель работы** — проведение количественного прогнозирования случаев заболевания детей различных возрастных групп (до 1 года, от 1 года до 3 лет и от 3 до 7 лет) неинвазивными нозологическими формами пневмококковой инфекции на основании модели временных рядов.

**Материалы и методы.** Работа выполнена в рамках задания 1.8.01.1 «Разработать математические модели и методы решения новых классов краевых задач механики сплошных сред применительно к актуальным современным проблемам науки и техники» Государственной программы научных исследований «Конвергенция».

База данных, включающая клинико-эпидемиологическую информацию о 435 пациентах с неинвазивными формами пневмококковой инфекции трех возрастных групп (до 1 года, от 1 года до 3 лет и от 3 до 7 лет) и госпитализированных в течение трех лет с 2016 по 2018 г. в Городскую детскую инфекционную клиническую больницу г. Минска, подготовлена сотрудниками кафедры эпидемиологии и микробиологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования». В качестве неинвазивных форм пневмококковой инфекции рассматривались отит, синусит, бронхит, внебольничная пневмония, ринит, конъюнктивит, ринофарингит, фарингит, назофарингит, фаринготрахеит, риноаденоидит, гастроэнтерит, ринофаринготонзиллит, ринофарингоаденоидит, ларинготрахеит, трахеобронхит, риноаденоидит, бронхиолит.

Для оценки структуры изучаемых явлений рассчитывали относительные показатели ( $p$ ) со статистическими ошибками ( $Sp$ ). Различия между сравниваемыми относительными величинами определяли по значению  $t$ -критерия Стьюдента и уровню значимости ( $P$ ), сравнивая его с критической величиной для соответствующего объема выборки.

Построение временных рядов выполнено на основании информационного критерия Акаике (AIC-критерия). Количественное прогнозирование событий по заболеванию детей неинвазивными формами пневмококковых инфекций в различных возрастных группах осуществлялось на основании модели временных рядов, в которой значения временного ряда в данный момент линейно зависят от предыдущих значений этого же ряда (аторегрессионный AR-процесс). Максимальное и минимальное прогнозируемые количества заболевших детей определены на основании среднего значения и среднеквадратичного отклонения [3, 4].

**Результаты и их обсуждение.** Под наблюдением в течение трех лет с 2016 по 2018 г. находилось 435 детей в возрасте до 7 лет с различными неинвазивными формами пневмококковой инфекции. Самой многочисленной (220 человек из 435 или  $50,6 \pm 2,4$  %), а стало быть, и наиболее уязвимой группой, являются дети от 1 года до 3 лет. При этом на долю детей в возрасте до 3 лет пришлось более 2/3 пациентов (354 человека или  $81,4 \pm 1,9$  %) (таблица 1).

Для количественного прогнозирования случаев заболевания детей различных возрастных групп неинвазивными нозологическими формами пневмококковой инфекции использовались интервальные временные ряды, которые в нашем случае можно считать равноотстоящими и полными, поскольку включают данные о количестве заболевших детей за месяц, получены на протяжении трех лет наблюдения.

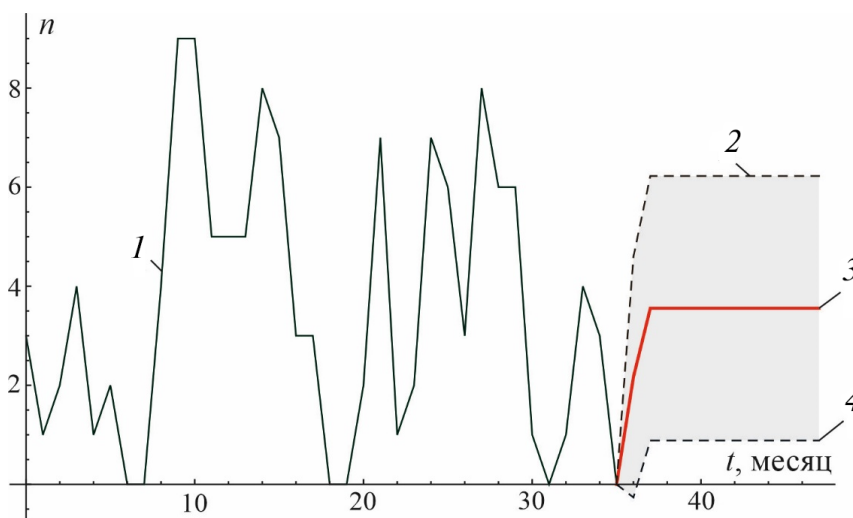


Таблица 1 — Возрастная структура детей в возрасте до 7 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу неинвазивной формы пневмококковой инфекции

Возрастная группа	Количество пациентов по годам наблюдения					
	2016		2017		2018	
	абс.	$p \pm Sp$	абс.	$p \pm Sp$	абс.	$p \pm Sp$
До 1 года	42	$28,8 \pm 3,7$	45	$25,6 \pm 3,3$	47	$41,6 \pm 4,6$
От 1 года до 3 лет	83	$56,8 \pm 4,1$	92	$52,3 \pm 3,8$	45	$39,8 \pm 4,6$
От 3 лет до 7 лет	21	$14,4 \pm 2,9$	39	$22,2 \pm 3,1$	21	$18,6 \pm 3,7$
Все наблюдаемые дети до 7 лет	146		176		113	

Построенные временные ряды отражают: изменение количества заболевших детей в разрезе отдельно выделенных трех возрастных групп, а также всех пациентов до 7 лет включительно; зависимость, соответствующую среднему количеству детей, заболевших в течение последующих 12 месяцев, а также область, охватывающую максимальное и минимальное количества заболевших детей. Эта область ограничена штриховыми линиями, построенными с учетом средноквадратического отклонения (рисунки 1–4).

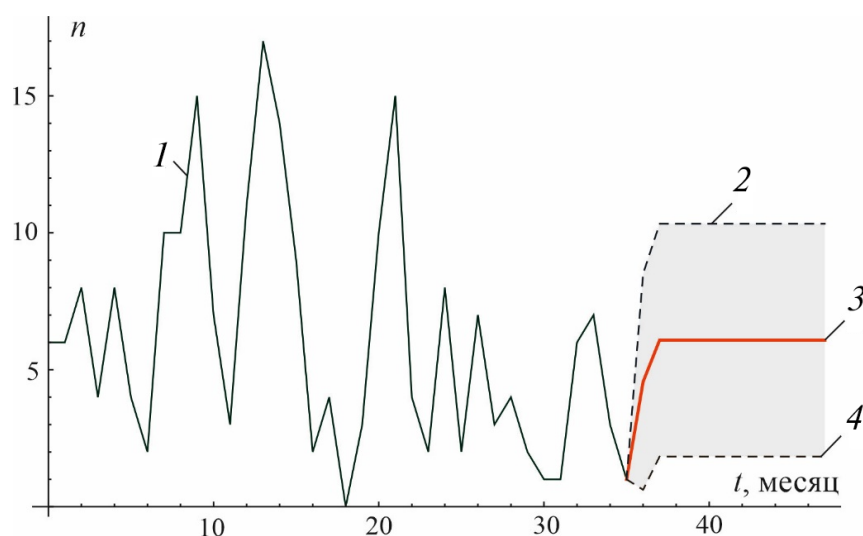
Согласно результатам, представленным на рисунке 1, максимальное количество заболевших детей в возрасте до 1 года составляет приблизительно 3,56, наибольшее средноквадратическое отклонение  $\approx 2,67$ . Возникновение отрицательной области в области прогноза количества заболевших детей (область соответствует январю и февралю) связано с достаточно высоким средноквадратическим отклонением при незначительном количестве заболевших детей в первые два месяца ( $\approx 2,43$ ).



**Рисунок 1 — Прогнозирование количества заболевших детей в возрасте до 1 года неинвазивными формами пневмококковой инфекции:**

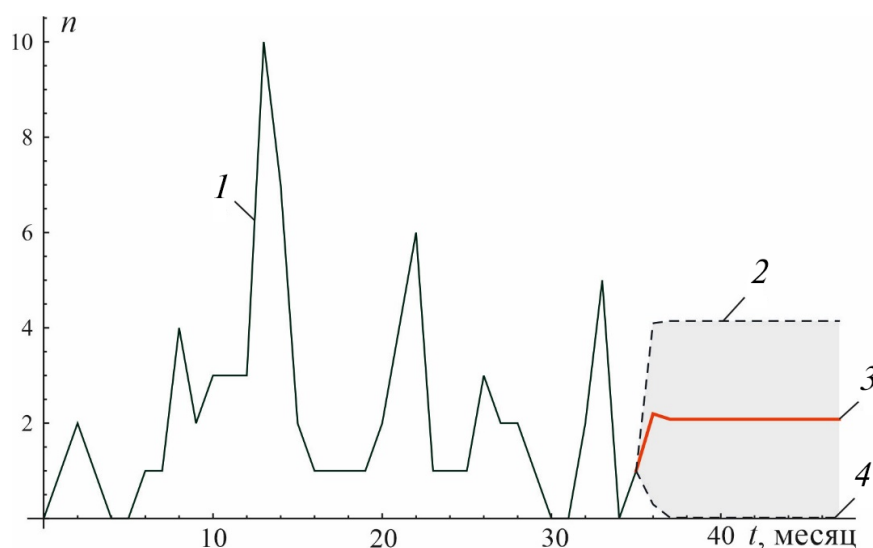
**1 — временной ряд, отвечающий изменению количества заболевших детей в течение 36 месяцев;  
2, 3 и 4 — максимальное, среднее и минимальное прогнозируемые количества заболевших детей в течение последующих 12 месяцев**

Для возрастной группы от 1 года до 3 лет максимальное количество заболевших детей и средноквадратическая погрешность составляют приблизительно 6,08 и 4,25 соответственно. Прогнозируемое количество заболевших детей в возрасте от 1 года до 3 лет достигает максимальной величины  $\approx 2,2$  в феврале. Максимальная средноквадратическая погрешность составляет приблизительно 2,06 (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Прогнозирование количества заболевших детей в возрасте от 1 года до 3 лет неинвазивными формами пневмококковой инфекции:**  
**1 — временной ряд, отвечающий изменению количества заболевших детей в течение 36 месяцев;**  
**2, 3 и 4 — максимальное, среднее и минимальное прогнозируемые количества заболевших детей в течение последующих 12 месяцев**

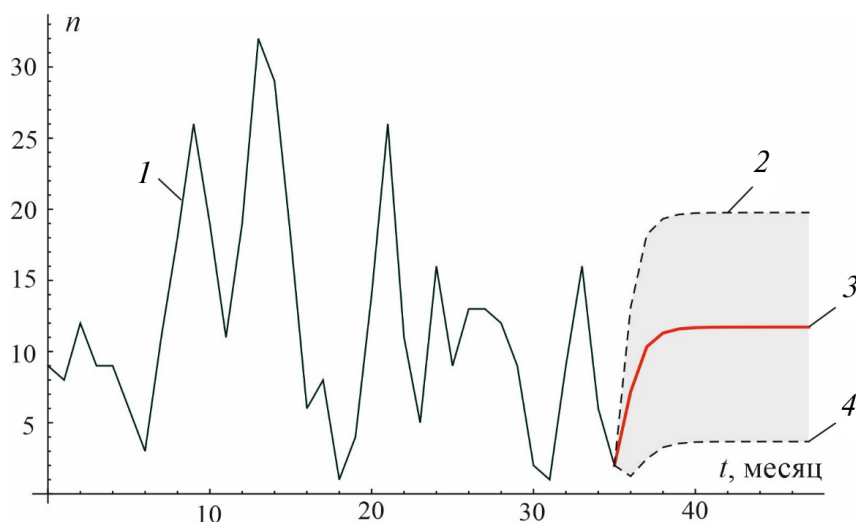
Прогнозирование количества заболевших неинвазивными формами пневмококковых инфекций детей в возрасте от 3 года до 7 лет, представленное на рисунке 3, показывает, что количество заболевших детей в возрасте от 1 года до 3 лет достигает максимальной величины  $\approx 2,2$  в феврале. Максимальная среднеквадратичная погрешность составляет  $\approx 2,06$ .



**Рисунок 3 — Прогнозирование количества заболевших детей в возрасте от 3 до 7 лет неинвазивными формами пневмококковой инфекции:**  
**1 — временной ряд, отвечающий изменению количества заболевших детей в течение 36 месяцев;**  
**2, 3 и 4 — максимальное, среднее и минимальное прогнозируемые количества заболевших детей в течение последующих 12 месяцев**

Для детей всех возрастных групп (до 7 лет) прогнозируемое количество заболевших неинвазивными формами пневмококковой инфекции нелинейно возрастает в течение первых пяти месяцев, достигая постоянного максимального значения  $\approx 11,72$ . Прогнозируемое количество в течение января

составляет 2,0 человека. Максимальная среднеквадратичная погрешность для прогнозируемого количества детей составляет 8,05 (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Прогнозирование количества заболевших детей возрасте до 7 лет:**  
**1 — временной ряд, отвечающий изменению количества заболевших детей в течение 36 месяцев;**  
**2, 3 и 4 — максимальное, среднее и минимальное прогнозируемые количества заболевших детей**  
**в течение последующих 12 месяцев**

Сравнительный анализ результатов прогнозирования для детей различных возрастных групп, показывает, что наименьшее прогнозируемое количество заболевших детей приходится на возраст от 3 до 7 лет. В то же время количество заболевших детей в течение каких-либо месяцев в течение трех лет для этой возрастной группы может превышать количество заболевших детей для других возрастных групп. В частности, количество заболевших детей в течение декабря 2016 г. для возрастной группы до 1 года составляет 9 человек, тогда для возрастной группы от 1 года до 3—10 человек. Также следует отметить, что сумма прогнозируемого количества заболевших детей для всех возрастных групп не совпадает с прогнозируемым количеством заболевших детей до 7 лет. Это указывает на то, что прогнозирование количества детей целесообразно проводить отдельно для каждой возрастной группы.

**Заключение.** Таким образом, использование эффективных регрессионных моделей позволяет учесть взаимосвязь со временем количества заболевших неинвазивными формами пневмококковой инфекцией детей различных возрастных групп. Полученные результаты могут быть использованы для среднесрочного и долгосрочного прогнозирования числа обращений пациентов за оказанием медицинской помощи в течение календарного года и учитываться при планировании, а также принятии соответствующих управленческих решений по организации и проведению необходимого комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

## Литература

1. Pneumococcal Disease // World Health Organization [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.who.int/biologicals/vaccines/pneumococcal/en/>. — Date of access: 12.10.2020.
2. Кондратьев, М. А. Методы прогнозирования и модели распространения заболеваний / М. А. Кондратьев // Компьютерные исследования и моделирование. — 2013. — Т. 5, № 5. — С. 863–882.
3. Aghabozorgi, S. Time-series clustering — A decade review / S. Aghabozorgi, A. S. Shirkhorshidi, T. Y. Wah // Information Systems. — 2015. — Vol. 53. — P. 16–38.
4. Nariswaria, R. Bayesian Forecasting for time Series of count data / R. Nariswaria, H. Pudjihastuti // Procedia Computer Science. — 2019. — Vol. 157. — P. 427–435.

## Pneumococcal infections in children and prediction of cases of disease

*Sokolova M. V.<sup>1</sup>, Bosiakov S. M.<sup>2</sup>, Romanova O. N.<sup>3</sup>, Hanenko O. N.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> *Health Care Institution «The Urban Children's Infectious Disease Clinical Hospital», Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup> *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

<sup>4</sup> *State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

A quantitative prediction of the cases of children with non-invasive forms of pneumococcal infection in different age groups (up to 1 year, from 1 to 3 years and from 3 to 7 years) was carried out using a mathematical model of time series. It was found that the sum of the predicted number of sick children for all age groups does not coincide with the predicted number of sick children under 7 years of age. This indicates that it is advisable to predict the number of children with non-invasive forms of pneumococcal infection separately for each age group. The use of effective regression models allows us to take into account the relationship with time of the number of children with non-invasive forms of pneumococcal infection in children of different age groups.

**Keywords:** pneumococcal infection in children, non-invasive forms of the disease, morbidity prediction, time series model.

*Поступила 23.10.2020*

УДК 616.72-002.77-085:615.03

## Ранний ревматоидный артрит и метотрексат: возможен ли персонализированный подход с учетом фактора гепатотоксичности

*Мартусевич Н. А.<sup>1</sup>, Аксенова Е. А.<sup>2</sup>, Гудкевич Е. В.<sup>3</sup>*

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

<sup>2</sup> *Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;*

<sup>3</sup> *Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Целью исследования было изучение клинических и генетических предикторов развития гепатотоксичности метотрексата (МТ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА). Обследованы 232 пациента с ранним РА, которые в качестве первого препарата базисной терапии принимали МТ 15-20 мг/неделю. Исследовались клинические и генетические предикторы его гепатотоксичности. Гепатотоксическая реакция чаще развивалась у лиц мужского пола, при ожирении, жировом гепатозе и у лиц, употребляющих алкоголь в дозе более 2 дринков в неделю. Среди генетических маркеров было отмечено увеличение риска гепатотоксичности для доминантной (2,18 (1,06–4,47),  $\chi^2 = 4,38$ ,  $p = 0,03$ ) и кодоминантной (0,42 (0,19–0,92),  $\chi^2 = 5,23$ ,  $p = 0,02$ ) моделей для 347C > G (rs2372536) полиморфного локуса гена АТ1С.

**Ключевые слова:** генотипирование, гепатотоксичность, метотрексат, ранний ревматоидный артрит.

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) представляет наиболее частое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов. Поражая преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста, имея неуклонно-прогрессирующий характер течения и риск быстрой инвалидизации, РА до настоящего времени сохраняют свою значимость как важная общемедицинская и социальная проблема [1]. В 80 % случаев болезнь начинается в возрасте 35–50 лет, через 10 лет от начала заболевания инвалидность имеют около 40 % заболевших [1; 6]. Продолжительность жизни пациентов с РА за счет развития кардиоваскулярных осложнений, присоединения интеркуррентной инфекции в среднем на 10–15 лет меньше, чем в популяции. У пациентов, страдающих РА, риск развития инфаркта миокарда выше популяционного на 60 %; инфекционных осложнений на 25 % [1]. За последние годы сделаны огромные шаги в понимании механизмов развития РА, определена этапность развития заболевания с выделением доклинической стадии болезни [6]. Среди значимых достижений — формирование концепции «окна возможности», под которым понимают интервал времени, назначение терапии в который является максимально эффективным, а также определение основной концепции лечения — лечение до достижения цели. Не менее значимым направлением в лечении стала разработка новых классов препаратов — генно-инженерных иммунобиологических лекарственных средств и ингибиторов Янус-киназы, применение которых позволило в большем проценте случаев достичь ремиссии; определение места метотрексата (МТ) как основного «якорного препарата» в лечении заболевания [1, 6].

Несмотря на столь значительный прорыв в подходах к диагностике и лечению, достичь стойкую ремиссию у пациентов с РА удастся не всегда. Это стало основанием для внедрения в лечение пациентов с РА персонифицированного подхода.

Термин «персонифицированный» дословно означает индивидуальный, соотносящийся с конкретным человеком, людьми. Персонифицированный подход позволяет достичь наилучшего результата в лечении и профилактике; минимализировать развитие нежелательных реакций, оптимизировать социально-экономические потери. Данный подход в лечении РА предполагает назначение фармакотерапии с учетом пола, возраста, индекса массы тела, вредных привычек, стадии заболевания, системности процесса, наличия коморбидных заболеваний и состояний, комплекса иммуногенетических биомаркеров и показателей.

В контексте персонифицированного подхода важное значение приобретает дифференцированный подход к назначению «золотого стандарта», препарата первой линии — МТ. Несмотря на хороший профиль эффективности и безопасности, в 18–22 % случаев приема МТ развиваются нежелательные реакции, требующие его отмены [1, 2, 6]. Наиболее часто причиной отмены МТ является развитие гепатотоксических реакций с превышением уровня основных ферментов цитолиза в три и более раз, что происходит в 5–15 % случаев [3]. Период восстановления функции печени после развития гепатотоксической реакции занимает в среднем 1–1,5 месяца. На этот период назначение других препаратов базисной терапии не производится в связи с их потенциальной гепатотоксичностью. В свою очередь задержка в назначении базисной терапии на ранней стадии РА может негативно сказываться на прогнозе течения заболевания, исходах, поскольку реальный период времени, укладывающийся в «окно возможностей» составляет до трех месяцев с момента появления первых симптомов артрита. В период «окна возможностей» вероятность развития паннуса минимальна, что позволяет наиболее эффективно взять течение заболевания под контроль.

В настоящее время активно изучаются клинические и генетические маркеры гепатотоксичности. Среди клинико-anamnestических факторов риска развития гепатотоксических реакций отмечают пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, суммарная доза МТ, продолжительность приема МТ, отсутствие приема фолиевой кислоты, злоупотребление алкоголем [1].

Среди генетических маркеров важное значение придается изучению однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих определенные ферменты, участвующие в метаболизме МТ: однонуклеотидные полиморфизмы С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR), которые выделяют как маркеры для определения гепатотоксичности [4, 5]; однонуклеотидный полиморфизм 347С > G АТ1С (rs2372536) в гене, кодирующем 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазу (АТ1С), который связывают с эффективностью и токсичностью МТ [5].

Однако результаты проведенных исследований носят противоречивый характер и требуют проведения дальнейших исследований.

**Цель работы** — изучение клинических и генетических предикторов гепатотоксичности МТ у пациентов с ранним ревматоидным артритом.



**Материалы и методы.** Исследование выполнялось в рамках Государственной программы научных исследований «Медицина и фармация», подпрограмма «Фундаментальная и прикладная медицина» по заданию 1.2.109 «Разработать программу персонализированной терапии ревматоидного артрита у лиц с отягощенным по заболеванию наследственным анамнезом» Исследование носило ретроспективный когортный характер. Объект исследования был представлен когортой пациентов с ранним РА ( $n = 417$ ), проходивших лечение или направленных на консультацию в УЗ «6-я городская клиническая больница» (по представлению главных областных ревматологов) в период с 2014 по 2017 г. Из когорты пациентов с достоверным по критериям ACR/EULAR 2010 года диагнозом РА, не получавших до включения в исследование препаратов базисной терапии, были отобраны 232 пациента, которым в качестве первого препарата базисной терапии был назначен МТ внутрь в дозе 15–20 мг/неделю. В исследование не вошли пациенты с тяжелой коморбидной патологией: инфарктом миокарда, инсультом; тяжелым сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями (в течение 5 лет до включения в исследование), туберкулезом. Средний возраст пациентов на момент начала наблюдения составил  $48,6 \pm 21,7$  лет; удельный вес лиц женского пола — 87,1 % ( $n = 202$ ), мужского пола — 22,9 % ( $n = 30$ ). Средняя продолжительность заболевания составляла  $5,3 \pm 2,2$  месяца. МТ был назначен в дозе 15–20 мг/неделю внутрь в сочетании с фолиевой кислотой — 3–5 мг/сут вне дней приема МТ. В качестве «бриджинг-терапии» пациенты принимали препараты глюкокортикоидных гормонов — метилпреднизолон 4–8 мг/сут ( $n = 1255$ ), пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 125–250 мг метилпреднизолона внутривенно капельно в течение трех дней с последующим переходом на метилпреднизолон внутрь 4–8 мг/сут ( $n = 67$ ); остальные пациенты ( $n = 10$ ) получали 1–2 внутрисуставные и/или внутримышечные инъекции бетаметазона. Период наблюдения с момента включения в исследование составил 2 года. Из группы пациентов, принимающих МТ, были отобраны пациенты, вошедшие в группу исследования ( $n = 17$ ), развившие гепатотоксическую реакцию в ответ на прием МТ, которая трактовалась как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в три и более раз и потребовала отмены МТ. В группу сравнения вошли пациенты с отсутствием каких-либо побочных эффектов на прием МТ ( $n = 124$ ).

У пациентов, развивших гепатотоксическую реакцию, оценивались сроки развития гепатотоксической реакции, факт регулярного приема алкоголя (2 и более напитков в неделю), наличие ожирения, жирового гепатоза, прием других лекарственных препаратов.

У всех пациентов группы исследования ( $n = 17$ ) и частично ( $n = 27$ ) группы сравнения был проведен анализ генотипов, отличающихся по степени отзывчивости (чувствительности), а также токсической реакции на препарат первой линии патогенетической терапии МТ по полиморфным аллелям: C677T (rs1801133), A1298C (rs1801131) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), 347C>G (rs2372536) однонуклеотидного полиморфизма гена 5-аминоимидазол-4-карбоксимидорибозид-рибонуклеотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (ATIC), c.80G>A (rs1051266) локусу гена SLC19A1, кодирующего мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов.

Для генотипирования был применен метод аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan) в режиме реального времени на амплификаторе C1000 Touchthermalcycler с насадкой CFX96 (Bio-Rad, США).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета Statistica 10.0 с использованием методов описательной и непараметрической статистики. Нормальность распределения оценивалась с помощью критериев Лилефорса и Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены как медиана (интерквартильный размах), категориальные — в виде относительных и абсолютных величин. Относительный риск (ОР (95 % ДИ) развития гепатотоксичности был оценен при помощи анализа четырехпольных таблиц с использованием критериев хи-квадрат, двустороннего точного критерия Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Нами была проанализирована частота развития нежелательных реакций при приеме МТ в группе пациентов с ранним РА ( $n = 232$ ), которым в качестве первого базисного препарата был назначен МТ (таблица 1). Общее число нежелательных реакций в исследуемой когорте составило 18,9 % ( $n = 44$ ). Необходимость в полной отмене МТ потребовалась в 8,6 % случаев ( $n = 20$ ) по причине высокого уровня ферментемии — повышения уровней АЛТ и АСТ более, чем в три раза и развития/прогрессирования фиброзного процесса в легких к концу второго года наблюдения.

Таблица 1 — Характер и частота развития нежелательных реакций у пациентов с ранним ревматоидным артритом при применении метотрексата 15–20 мг /неделю,  $n = 232$ 

Характер нежелательной реакции, $n = 232$	Абсолютное число случаев ( $n$ )	Удельный вес (%)
Гепатотоксичность, потребовавшая отмены МТ	17	7,3
Транзиторное повышение уровней АЛТ, АСТ <3 раз	10	4,3
Цитопении	4	1,7
Фиброзные изменения в легких	3	1,3
Стоматит	5	2,2
Тошнота	5	2,2
Общее число нежелательных реакций	44	18,9

*Примечание.* МТ — метотрексат; АЛТ — аланиаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Анализ сроков развития гепатотоксических реакций при приеме МТ в дозе 15–20 мг/неделю внутрь, выявил их наибольший удельный вес в первые три месяца от момента начала лечения: 70,6 % ( $n = 12$ ). В интервале времени от трех месяцев до года гепатотоксичность, потребовавшая отмены МТ, была отмечена в 17,6 % случаев ( $n = 3$ ), и в период с года до двух в 11,8 % случаев ( $n = 2$ ). Нами также были проанализированы сроки восстановления функции печени после гепатотоксической реакции. Они составили  $5,9 \pm 1,2$  недели, что является важным прогностическим моментом дальнейшего течения РА, учитывая тот факт, что в этот период времени пациент не получает базисную терапию.

В группе исследования с развитием гепатотоксических реакций, потребовавших отмены МТ при сравнении с группой пациентов без таковых, отмечен более высокий удельный вес пациентов мужского пола, лиц с наличием ожирения, жирового гепатоза и употреблением алкоголя в дозе более 2 дринок в неделю (таблица 2), что согласуется с литературными данными о клинических факторах риска гепатотоксичности [1].

Таблица 2 — Частота встречаемости факторов риска гепатотоксичности у пациентов групп исследования и сравнения

Параметр	Группа исследования, $n = 17$	Группа сравнения $n = 124$	$p$
Жировой гепатоз, % (абс.)	94,1 (16)	39,5(49)	$p < 0,05$
Ожирение, % (абс.)	88,2 (15)	25,8 (32)	$p < 0,05$
Употребление алкоголя, % (абс.)	94,1 (16)	52,4 (65)	$p < 0,05$
Сочетанный прием с НПВС, % (абс.)	11,7(2)	6,5(8)	$p > 0,05$
Прием МТ производства РБ	11,7(2)	12,1(15)	$p > 0,05$
Мужской пол	47,5(8)	12,9(16)	$p < 0,05$

При исследовании генетических маркеров гепатотоксичности анализировались генотипы пациентов по полиморфным аллелям С677Т (rs1801133), А1298С (rs1801131) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), 347С>G (rs2372536) однонуклеотидного полиморфизма гена 5-аминоимидазол-4-карбоксимидорибозид-рибонуклеотидтрансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (ATIC) и с.80G>А (rs1051266) полиморфным аллелям гена, кодирующий мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов (SLC19A1) (таблица 3).

Таблица 3 — Частота встречаемости различных генотипов по генам, влияющим на метаболизм метотрексата среди пациентов групп исследования и сравнения

Генетический вариант	Гепатотоксичность, $n = 17$	Отсутствие гепатотоксичности, $n = 27$
MTHFR-A1298C		
CC	5	6
CA	2	8
AA	10	13

Окончание табл. 3

Генетический вариант	Гепатотоксичность, $n = 17$	Отсутствие гепатотоксичности, $n = 27$
MTHFR -C677T		
CC	7	9
CT	8	17
TT	2	1
ATIC 347C>G		
CC	9	6
CG	6	19
GG	2	2
SLC19A1c.80A>G		
AA	11	22
AG	6	4
GG	0	0

*Примечание.* MTHFR — ген метилентетрагидрофолатредуктазы; ATIC — ген 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы; SLC19A1 — ген, кодирующий мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) кодирует фермент, который катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтертрагидрофолат и влияет, таким образом, на содержание гомоцистеина и метионина в плазме крови и фолатный баланс в целом. Замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 677 приводит к замене валина (Val) на аланин (Ala) в белковом кодоне 222, и фермент становится менее активным из-за своей термолабильности. У гомозигот 677TT уровень гомоцистеина в плазме крови повышен. Замена аденозина (A) на цитоин (C) в позиции 1298 в 7 экзоне гена MTHFR приводит к замене глутаминовой кислоты на аланин в белковом кодоне 429 С-концевого регуляторного домена и тоже связана со снижением активности фермента и уровнем гомоцистеина в плазме крови [2]

Однонуклеотидная замена цитозина (C) на гуанин (G) в локусе 347C>G (rs 2372536) гена ATIC приводит к замене аминокислоты треонина на серин в белке, что снижает активность фермента и влияет на синтез аденозина [4]. В ряде исследований была показана связь 347Галлеля с токсичностью метотрексата [3, 7]. Однако в исследованиях детей с ювенильным идиопатическим артритом для обладателей 347GG генотипа показано улучшение показателей клинической ремиссии [5].

Среди пациентов с токсической реакцией на прием МТ преобладали гомозиготные генотипы –1298AA (у 51,8 % пациентов); –677CC и –677CT (по 46,4 % пациентов) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR); гетерозиготный генотип 347CG (у 53,6 % пациентов) гена 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (ATIC) и гомозиготный генотип с.80AA (у 67,9 % пациентов) гена SLC19A1, кодирующего мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов. Не выявлено ни одного обладателя неблагоприятного с точки зрения эффективности лечения МТХ-генотипа с.80GG гена SLC19A1.

Для анализа взаимосвязи между генотипом и гепатотоксичностью с помощью относительного риска группа исследования и сравнения сравнивались по возможным моделям наследования. Каждая из этих моделей представляет различные варианты сравнения генотипов. Доминантная модель предполагает объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным доминантным вариантом, рецессивная — гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным рецессивным, кодоминантная — сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным рецессивным, гомозиготная — сравнение двух гомозиготных вариантов. Биологический смысл каждой из этих моделей наследования заключается в том, что при доминантной модели предполагается, что для изменения риска достаточно хотя бы одного вариантного аллеля, при рецессивной для этого требуются оба вариантных аллеля, при кодоминантной — каждый генотип может изменять риск независимо от остальных (неаддитивно) (таблица 4).

При анализе моделей наследования было выявлено, что различия в гепатотоксичности для сравнения генотипов (MTHFR-A1298C, MTHFR-C677T, SLC19A1 c80A>G) не были статистически значимыми. Статистически значимое увеличение риска гепатотоксичности было обнаружено для доминантной (2,18 (1,06–4,47),  $\chi^2 = 4,38$ ,  $p = 0,03$ ) и кодоминантной (0,42 (0,19–0,92),  $\chi^2 = 5,23$ ,  $p = 0,02$ ) моделей для однонуклеотидного полиморфного локуса 347C>G (rs2372536) гена ATIC.

Таблица 4 — Анализ взаимосвязи между генотипом и гепатотоксичностью с помощью относительного риска

Генетический вариант	Модель	RR (95 % CI), критерий, p
MTHFR-A1298C	C vs. A (pre-allele model)	0,96 (0,55–1,66), $\chi^2 = 0,03$ , $p = 0,87$
	CC vs. CA + AA (dominant model)	1,25 (0,57–2,75), $\chi^2 = 0,29$ , $p = 0,59$
	AA vs. CC + CA (recessive model)	1,30 (0,61–2,80), $\chi^2 = 0,48$ , $p = 0,49$
	CA vs. CC + AA (codominant model)	0,45 (0,12–1,66), $F = 0,27$ , $p > 0,05$
	CC vs. AA (homozygotic model)	1,05 (0,47–2,32), $\chi^2 = 0,01$ , $p = 0,91$
MTHFR -C677T	C vs. T (pre-allele model)	1,00 (0,56–1,73), $\chi^2 = 0,00$ , $p = 0,99$
	CC vs. CT + TT (dominant model)	1,25 (0,58–2,58), $\chi^2 = 0,28$ , $p = 0,60$
	TT vs. CC + CT (recessive model)	1,82 (0,74–4,46), $F = 0,55$ , $p > 0,05$
	CT vs. CC + TT (codominant model)	0,68 (0,32–1,42), $\chi^2 = 1,08$ , $p = 0,30$
	CC vs. TT (homozygotic model)	0,66 (0,25–1,74), $F = 0,58$ , $p > 0,05$
347C>G AT1C	C vs. G (pre-allele model)	1,44 (0,79–2,62), $\chi^2 = 1,55$ , $p = 0,60$
	CC vs. CG + GG (dominant model)	<b>2,18 (1,06–4,47)</b> , $\chi^2 = 4,38$ , $p = 0,03$
	GG vs. CC + CG (recessive model)	1,33 (0,46–3,84), $F = 0,63$ , $p > 0,05$
	CG vs. CC + GG (codominant model)	<b>0,42 (0,19–0,92)</b> , $\chi^2 = 5,23$ , $p = 0,02$
	CC vs. GG (homozygotic model)	1,2 (0,41–3,48), $F = 0,19$ , $p > 0,05$
SLC19A1c80A>G	A vs. G (pre-allele model)	0,61 (0,34–1,10), $F = 0,18$ , $p > 0,05$
	AA vs. AG + GG (dominant model)	0,56 (0,28–1,12), $F = 0,16$ , $p > 0,05$
	GG vs. AA + AG (recessive model)	NA
	AG vs. AA + GG (codominant model)	1,80 (0,90–3,62), $F = 0,16$ , $p > 0,05$
	AA vs. GG (homozygotic model)	NA

*Примечание.* Dominant model — доминантная модель; recessive model — рецессивная модель; codominant model — кодоминантная модель; homozygotic model — гомозиготная модель; pre-allele model — пре-аллельная модель; MTHFR — ген метилентетрагидрофолатредуктазы; AT1C — ген 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы; SLC19A1 — ген, кодирующий мембранный белок транспортер (переносчик) фолатов.

**Закключение.** Таким образом, назначение препарата базисной терапии МТ у пациентов с ранним РА может сопровождаться развитием нежелательных реакций и сопровождаться необходимостью отмены базисной терапии. Период времени, требующийся для ликвидации их последствий может составлять от нескольких недель до полутора-двух месяцев, что неблагоприятно сказывается на прогнозе и дальнейшем течении РА. Поиск путей прогнозирования нежелательных реакций при назначении базисной терапии является важной составляющей персонализированного подхода к лечению РА.

Побочные эффекты при применении МТ в дозе 15–20 мг/неделю по результатам нашего исследования были отмечены в 18,9 % случаев; полная отмена МТ потребовалась у 8,6 % пациентов. Гепатотоксическая реакция отмечалась у 7,3 % пациентов и была самой частой причиной, повлекшей за собой отмену МТ. Средние сроки восстановления функции печени после развившейся нежелательной реакции составили  $5,9 \pm 1,2$  недели, что является существенным с позиции возможной оценки дальнейшего прогноза РА.

Гепатотоксическая реакция чаще развивалась у лиц мужского пола, ожирении, жировом гепатозе и у лиц, употребляющих алкоголь в дозе более 2 дринков в неделю.

Среди генетических маркеров было отмечено увеличение риска гепатотоксичности для доминантной (2,18 (1,06–4,47),  $\chi^2 = 4,38$ ,  $p = 0,03$ ) и кодоминантной (0,42 (0,19–0,92),  $\chi^2 = 5,23$ ,  $p = 0,02$ ) моделей для 347C>G (rs2372536) полиморфного локуса гена AT1C.

Для снижения риска развития нежелательных реакций при выборе терапии первой линии у пациентов с ранним РА необходимо до назначения МТ провести оценку наличия/отсутствия клинических и генетических факторов риска гепатотоксичности: мужского пола, ожирения, жирового гепатоза, употребления более двух дринков алкоголя в неделю; наличия 347G аллеля в локусе 347C>G(rs2372536) гена 5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибозид-рибонуклотид-трансформилаза/инозинмонофосфат-циклогидролазы (AT1C).

## Литература

1. Насонов, Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: место метотрексата / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 51(приложение). — С. 1–24.
2. The effect of 677C->T and 1298A->C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects / A. Chango [et al.] // The British journal of nutrition. — 2000. — Vol. 83, № 6. — P. 593–596.
3. Dervieux, T. Pharmacogenomic and metabolic biomarkers in the folate pathway and their association with methotrexate effects during dosage escalation in rheumatoid arthritis / T. Dervieux, N. Greenstein, J. Kremer // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54, № 10. — P. 3095–3103.
4. Malik, F. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report / F. Malik, P. Ranganathan // Pharmacogenomics. — 2013. — Vol. 14, № 3. — P. 305–314.
5. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide-transformylase and inosine-triphosphate-pyrophosphatase genes variants predict remission rate during methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis / S. Pastore [et al.] // Rheumatol Int. — 2015. — Vol. 35, № 4. — P. 619–627.
6. EULAR recommendations of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs / J. S. Smolen [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2010. — № 69(6). — P. 964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
7. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis / J. A. Wessels [et al.] // Arthritis Rheum. — 2006. — Vol. 54, № 9. — P. 2830–2839.

## Early rheumatoid arthritis and metotrexate: is a personalized approach taking into account the hepatotoxic factor possible

*Martusevich N. A.<sup>1</sup>, Aksyonova E. A.<sup>2</sup>, Gudkevich E. V.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Educational Institution «The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup>*Health Care Institution «6th City clinical hospital»,  
Minsk, Republic of Belarus*

The aim of the study was to study clinical and genetic predictors of methotrexate (MT) hepatotoxicity in patients with early rheumatoid arthritis (RA). We examined 232 patients with early RA, who took MT 15–20 mg / week as the first basic therapy drug. Clinical and genetic predictors of its hepatotoxicity were studied. The hepatotoxic reaction more often developed in males, with obesity, fatty hepatitis and in people who drink alcohol in a dose of more than 2 drinks per week. Among the genetic markers, an increase in the risk of hepatotoxicity was noted for the dominant (2,18 (1,06–4,47),  $\chi^2 = 4,38$ ,  $p = 0,03$ ) and codominant (0,42 (0,19–0,92),  $\chi^2 = 5,23$ ,  $p = 0,02$ ) models for 347C>G (rs2372536) polymorphic locus of the ATIC gene.

**Keywords:** genotyping, hepatotoxicity, methotrexate, early rheumatoid arthritis.

*Поступила 13.11.2020*



УДК 616.5-002-056.43:616.521]-036.2-03«2012-2019»

## Распространенность и структура заболеваемости атопическим дерматитом и экземой в г. Минске в 2012–2019 гг.

*Милькото Н. А.*

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

**Реферат.** Атопический дерматит и экзема широко распространены во всем мире. Наблюдается дальнейший рост заболеваемости, что предположительно связано с загрязнением окружающей среды. В экономически развитых странах заболеваемость атопическим дерматитом составляет 15–20 % на 1000 населения, а среди детей показатель достигает 10–20 %. Высокий уровень заболеваемости, рецидивирующее течение придают эпидемиологии заболеваний особую актуальность.

В данной статье определялась доля диагнозов атопического дерматита и экземы среди пациентов УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска, уровень заболеваемости и распространенности среди населения г. Минска и тенденции изменения этих показателей за период 2012–2019 гг. Анализ проводился по результатам обращаемости, согласно данным отдела статистики. Рассчитывались доля атопического дерматита и экземы среди всех впервые установленных диагнозов; доля обратившихся по поводу данных заболеваний впервые в текущем году; показатели заболеваемости и распространенности на 100 тыс. населения.

За исследуемый период доля атопического дерматита составила 3,54 %, микробной экземы — 3,94 %, эндогенной экземы — 1,45 % 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 атопического дерматита, микробной и эндогенной экземы среди населения г. Минска. Характерно преобладание среди пациентов лиц женского пола, наибольшая заболеваемость отмечена в возрастных группах 0–14 лет и старше 50 лет. Доля данной патологии составляет 9,11 % от всех обращений по поводу дерматологических заболеваний и 8–10,9 % от общего числа пациентов с заболеваниями кожи, получающих стационарное лечение.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, микробная экзема, эндогенная экзема заболеваемость, распространенность.

**Введение.** Атопический дерматит (АД) и экзема — широко распространенные кожные заболевания, встречающиеся во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах [1]. Рост заболеваемости наблюдается во всем мире, что предположительно связано с загрязнением окружающей среды, аллергизирующим действием пищевых примесей и другими причинами [2].

Заболеваемость АД в экономически развитых странах мира составляет 15–20 % на 1000 населения, а среди детей этот показатель достигает 10–20 % [3]. Исследование в школах Великобритании детей в возрасте от 9 до 12 лет показало, что в 1964, 1989, 1994 и 1999 гг. доля атопического дерматита составляла 5; 12; 18 и 21 % соответственно [4]. В России отмечена устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости атопическим дерматитом: в 2001 г. — 1180; в 2005 г. — 1710; в 2009 г. — 1788; в 2013 г. — 1802; в 2017. — 1841 случаев на 100 000 населения [5]. Согласно данным Федерального статистического наблюдения заболеваемость АД возросла за последние 16 лет в 2,1 раза [6]. Количество детей-инвалидов, чья инвалидность была обусловлена этим заболеванием, составило 11 человек на 100 000 населения соответствующего возраста [7]. На долю экземы в структуре дерматологической заболеваемости приходится, по данным различных авторов, от 15 до 40 %. Высокий уровень заболеваемости, рецидивирующее течение патологического процесса придают эпидемиологии заболеваний особую актуальность.

**Цель работы** — определение доли диагнозов атопического дерматита и экземы среди пациентов УЗ «Городской клинический кожно-венерологический диспансер» г. Минска (ГККВД), уровня заболеваемости и распространенности АД и экземы среди населения г. Минска в 2012–2018 гг. и тенденций изменения этих показателей.

**Материалы и методы.** Анализ проводился по результатам обращаемости пациентов за медицинской помощью, согласно данным отдела статистики ГККВД. К атопическим дерматитам были отнесены случаи, закодированные следующими шифрами МКБ: L20 (атопический дерматит), L20.0 (печесуха Бенье), L20.8 (другие атопические дерматиты), L20.81 (экзема детская), L20.83 (экзема атопическая), L20.86 (нейродермит атопический), L20.9 (атопический дерматит неуточненный). Рассчитывались доля впервые установленных в ГККВД диагнозов АД, эндогенной экземы (L20.82) и микробной экземы (L30.0) среди всех впервые установленных диагнозов; доля обратившихся по поводу АД и экземы впервые в текущем году; показатели заболеваемости и распространенности АД и экземы на 100 тыс. населения. Данные в таблицах представлены в виде: *n* — число случаев в абсолютных цифрах, % — доля в процентах от общего значения, Me (q25; q75) — медиана (25-й; 75-й перцентили).

**Результаты и их обсуждение.** За период 2012–2019 гг. в ГККВД было зарегистрировано 805 582 впервые установленных диагнозов. На долю АД приходится 28 965 (3,54 %), микробной экземы — 32 093 (3,94 %), эндогенной экземы — 12 906 (1,45 %), все перечисленные диагнозы составляют 9,11 % от общего количества.

Отмечается рост числа впервые выявленных случаев АД и экземы, особенно выраженный в последние два года наблюдений (таблица 1).

Таблица 1 — Количество диагнозов АД, микробной и эндогенной экземы, впервые установленных в ГККВД в 2012–2019 гг., *n* (%)

Заболевание	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Среднее значение
Атопический дерматит	3088 (3,25)	3024 (3,18)	2717 (3,15)	2899 (3,3)	2981 (2,96)	5284 (4,56)	4947 (3,99)	4025 (3,99)	3562,9 (3,48)
Микробная экзема	3222 (3,39)	3458 (3,63)	2547 (2,95)	3104 (3,54)	3440 (3,42)	5995 (5,17)	5992 (4,84)	4335 (4,30)	3965,4 (3,85)
Эндогенная экзема	1088 (1,14)	1235 (1,30)	1047 (1,21)	1138 (1,30)	1238 (1,23)	2140 (1,85)	2352 (1,90)	2668 (2,65)	1462,3 (1,42)

Зафиксировано увеличение количества обращений впервые в течение года по поводу ранее диагностированного или впервые выявленного заболевания (таблица 2).

Таблица 2 — Количество обращений в ГККВД по поводу АД, микробной и эндогенной экземы впервые в календарном году за период 2012–2019 гг., *n* (%)

Заболевание	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Среднее значение
Атопический дерматит	5488 (4,14)	5416 (4,04)	5407 (4,23)	5857 (4,60)	6098 (4,16)	6510 (4,43)	6199 (4,06)	5864 (3,96)	5853,6 (4,24)
Микробная экзема	5285 (3,98)	5742 (4,29)	4686 (3,67)	5248 (4,12)	5951 (4,06)	6569 (4,47)	6588 (4,32)	5545 (3,52)	5724,1 (4,13)
Эндогенная экзема	2239 (1,69)	2395 (1,79)	2229 (1,74)	2558 (2,01)	2565 (1,75)	2463 (1,68)	2782 (1,82)	3275 (2,62)	2461,6 (1,78)

Характерен рост показателей как заболеваемости, так и распространенности АД, микробной и эндогенной экземы среди населения г. Минска (таблицы 3, 4)

Таблица 3 — Заболеваемость АД, микробной и эндогенной экземой в г. Минске в 2012–2019 гг. на 100 тыс. населения

Заболевание	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Me (q25; q75)
Атопический дерматит	163,8	159,1	141,4	149,6	152,1	267,6	249,5	278,7	159,1 (150,8; 206,7)
Микробная экзема	170,9	181,9	132,5	160,1	175,5	303,6	302,3	265,9	63,2 (58,2; 86,7)
Эндогенная экзема	57,7	65,0	54,5	58,7	63,2	108,4	118,6	106,0	175,5 (165,5; 242,1)

Таблица 4 — Распространенность АД, микробной и эндогенной экземы в г. Минске в 2012–2019 гг. на 100 тыс. населения

Заболевание	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Me (q25;q75)
Атопический дерматит	291,1	284,9	281,4	302,2	311,2	329,7	312,7	295,8	302,2 (288,0;311,9)
Микробная экзема	280,4	302,1	243,8	270,8	303,7	332,6	332,3	279,7	302,1 (121,7;131,4)
Эндогенная экзема	118,8	126,0	116,0	132,0	130,9	124,7	140,3	165,1	126,0 (275,6;318,0)

Отмечена устойчивая тенденция к росту заболеваемости АД, микробной и эндогенной экземой, коэффициент детерминированности  $R^2$  составил более 0,5 (рисунок 1).



Рисунок 1 — Заболеваемость атопическим дерматитом, микробной и эндогенной экземой в г. Минске на 100 тыс. населения в 2012–2019 гг.

Также выявлена тенденция к росту распространенности заболеваний (рисунок 2).

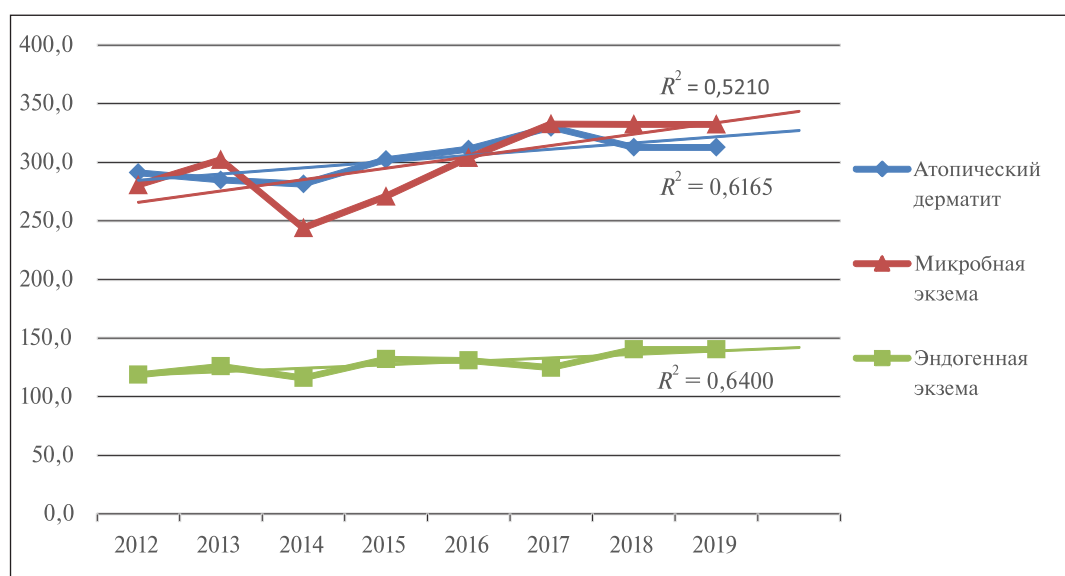


Рисунок 2 — Распространенность атопического дерматита, микробной и эндогенной экземы в г. Минске на 100 тыс. населения в 2012–2019 гг.

Установлено, что пациенты с данной патологией преобладают среди лиц женского пола. За исследуемый период доля пациентов женского пола составила в среднем 54,3 %. Наибольшее число случаев заболеваний наблюдалось у лиц в возрастной группе старше 50 лет (2014 г. — 31,2 %; 2015 г. — 31,6 %; 2016 г. — 30,0 %; 2017 г. — 29,9 %; 2018 г. — 29,3 %; 2019 г. — 29,3 %). Также большое количество случаев АД и экземы было зарегистрировано в группе пациентов от 0 до 14 лет (2012 г. — 24,0 %, 2013 г. — 22,4 %, 2014 г. — 28,0 %; 2015 г. — 28,2 %; 2016 г. — 29,0 %; 2017 г. — 28,0 %, 2018 г. — 27,8 %, 2019 г. — 27,8 %). В остальных возрастных группах процент выявления данной патологии составил от 2 до 12 % (таблица 5).

Таблица 5 — Распределение атопического дерматита, эндогенной и микробной экземы в зависимости от пола и возраста за период 2012–2019 гг., %

Год	Пол	Процент от количества заболеваний	Процент в возрастных группах							
			0–14	15–17	18–19	20–24	25–29	30–39	40–49	50 и старше
2012	м	44,4	11,6	1,3	31,5					
	ж	55,6	12,4	1,4	41,8					
2013	м	62,6	13,6	1,5	47,5					
	ж	37,4	8,8	1,0	27,6					
2014	м	41,8	13,8	1,3	1,0	3,4	3,1	4,4	3,0	11,6
	ж	58,2	14,2	1,6	1,5	4,2	4,8	7,1	5,2	19,6
2015	м	42,3	14,1	1,3	1,0	3,1	3,3	4,5	3,1	11,8
	ж	57,7	14,1	1,8	1,3	3,9	4,6	7,2	5,1	19,8
2016	м	42,1	14,2	1,4	1,2	3,1	3,3	4,8	3,0	11,2
	ж	57,9	14,8	1,8	1,4	3,6	4,6	7,7	5,1	18,8
2017	м	43,4	13,8	1,6	1,5	3,2	3,3	5,3	3,2	11,4
	ж	56,6	14,2	1,9	1,4	3,6	4,4	7,6	5,0	18,5
2018	м	43,2	13,8	1,7	1,5	3,3	3,5	5,2	3,1	11,1
	ж	56,8	14,0	2,1	1,6	3,8	4,6	7,5	4,9	18,2
2019	м	45,6	13,5	1,7	1,5	3,2	3,5	5,2	3,2	11,4
	ж	54,2	13,2	2,1	1,6	3,7	4,6	7,5	4,7	18,9

Доля пациентов, лечившихся в стационаре по поводу АД и экземы, составила от 8 до 10,9 % от общего числа пациентов стационара с заболеваниями кожи (таблица 6).

Таблица 6 — Количество случаев стационарного лечения АД, экземы и общего числа пациентов с заболеваниями кожи, проходивших лечение в стационаре

Год	Количество пациентов	
	Всегопостационару, <i>n</i>	Из них с АД и экземой, <i>n</i> (%)
2012	8444	698 (8,3 %)
2013	7018	762 (10,9)
2014	8131	742 (9,1)
2015	8059	692 (8,6)
2016	7619	676 (8,9)
2017	7442	658 (8,8)
2018	7538	603 (8,0)
2019	7234	782 (10,8)

**Заключение.** На основании проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Показатели заболеваемости и распространенности атопического дерматита, микробной и эндогенной экземы среди населения г. Минска демонстрируют устойчивую тенденцию к росту.
2. 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.

3. Возрастная структура АД и экземы характеризуется превалированием пациентов женского пола в возрасте от 0 до 14 лет и старше 50 лет.

### Литература

1. Современные проявления эпидемического процесса и особенности течения атопического дерматита / В. Л. Мельников [и др.] // *Фундаментальные исследования* — 2014. — Т. 10, № 8. — С. 1528–1531.
2. Harris, J. M. Environment association with eczema in New Zealand / J. M. Harris // *Br. J. Dermatol.* — 2001. — № 144. — P. 795–802.
3. Larsen, F. S. Epidemiology of atopic dermatitis / F. S. Larsen, J. M. Hanifin // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* — 2002. — № 22. — P. 1–24.
4. Guidelines of care for atopic dermatitis / American Academy of Dermatology // *Medical Specialty Society.* — 2004.
5. 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.
6. Анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем, болезням кожи и подкожной клетчатки населения Российской Федерации по данным официальной государственной статистики / А. А. Кубанова // *Вестник дерматовенерологии и венерологии.* — 2008. — Т. 5, № 8. — P. 18.
7. Янгутова, М. М. Анализ структуры и динамики детской инвалидности при аллергических заболеваниях / М. М. Янгутова, Б. С. Балханов, Д. В. Пивень // *Сибирский медицинский журнал.* — 2008. — № 8. — С. 65–67.

## Prevalence and structure of the incidence with atopic dermatitis and eczema in Minsk for 2012–2019

*Milkoto N. A.*

*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education», Minsk, Republic of Belarus*

Atopic dermatitis and eczema are widespread diseases around the world. The problems of growth of incidence not solved yet. In economically developed countries the incidence of atopic dermatitis is 15–20 for 1000 the population, and among children this index reaches 10–20 %. The high incidence, a recurrent current give to epidemiology of diseases special relevance.

There is review of incidence and prevalence among the population of Minsk between persons who visited and undergoing of follow up on the base of «Clinical dermatovenereological dispenser» (Minsk, Belarus) and a trend of change of these indicators during 2012–2018. The analysis was carried out by results of negotiability, according to data of department of statistics. Were calculated the percentage of atopic dermatitis and eczema among all for the first time the established diagnoses; the percentage addressed concerning these diseases for the first time in the current year; indicators of incidence and prevalence on 100 thousand of the population.

For the studied period, the percentage of atopic dermatitis made 3,54 %, microbic eczema — 3,94 %, endogenous eczema — 1,45 % of all for first time of the exposed diagnoses. The increase in number for the first time the revealed cases and addresses concerning earlier diagnosed diseases which is especially expressed in the last two years of observations is noted. The steady tendency to growth of incidence and prevalence of atopic dermatitis, microbic and endogenous eczema among the population of Minsk is revealed. The prevalence among patients of female persons is characteristic, the greatest incidence is noted in age groups of 0–14 years and 50 years are more senior. The share of this pathology makes 9,11 % of all addresses concerning dermatological diseases and 8–10,9 % of the total number of patients of a hospital with skin diseases.

**Keyword:** atopic dermatitis, microbic eczema, endogenous eczema, incidence, prevalence.

*Поступила 23.10.2020*



УДК 616.24: 616.24-002.5-036.3

## Роль частых орви в развитии заболевания туберкулезом у детей с латентной туберкулезной инфекцией

Позднякова А. С.

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

**Реферат.** Одной из причин, приводящих к развитию туберкулеза у детей, является ослабление общей резистентности организма ребенка к туберкулезной инфекции под влиянием интеркуррентных заболеваний. Изучена роль частых острых респираторных инфекций (ОРВИ) в развитии активного туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией. Установлено, что инфицированные микобактериями туберкулеза дети с частыми ОРВИ в анамнезе имеют количественный дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и низкий уровень интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ). При развитии активного туберкулеза эти иммунные нарушения усугубляются, что и лежит в основе иммунопатогенеза туберкулеза в сочетании с частыми ОРВИ у детей.

**Ключевые слова:** туберкулез, дети, латентная туберкулезная инфекция, иммунитет, туберкулиновая реакция.

**Введение.** В XXI в. туберкулез остается одним из самых распространенных и опасных инфекционных заболеваний. Считается, что микобактериями туберкулеза (МБТ) инфицировано около 2/3 населения планеты, однако у большинства людей заболевание не развивается [1, 2]. Туберкулезу подвержены дети, не вакцинированные вакциной БЦЖ, проживающие в условиях тесного контакта с пациентами с туберкулезом и с ослабленной иммунной системой. В этих условиях микобактерии туберкулеза беспрепятственно преодолевают защитные барьеры организма, размножаются и вызывают активно текущее заболевание. Заболевание развивается не у всех инфицированных микобактериями туберкулеза детей, так как они обладают значительной степенью резистентности, о чем свидетельствует высокая инфицированность микобактериями туберкулеза и не высокая заболеваемость детей. Состояние общей сопротивляемости организма ребенка к туберкулезной инфекции во многом определяется иммунным статусом, а исход туберкулезного процесса в значительной мере зависит от состояния механизмов системной и местной иммунной защиты [3]. Одной из причин, приводящих к развитию локального туберкулеза у детей, является ослабление общей резистентности организма ребенка под влиянием специфических и неспецифических факторов. К неспецифическим медицинским факторам заболевания туберкулезом относится сопутствующая патология: хронические заболевания бронхолегочной системы, мочевыводящих путей, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, психоневрологическая патология, частые ОРВИ в анамнезе. Многие авторы считают, что дети с сочетанной патологией подвержены наибольшему риску заболевания туберкулезом и отмечают, что 80 % больных туберкулезом детей имеют сопутствующие заболевания [1, 3]. Сочетание инфицирования микобактериями туберкулеза (латентная туберкулезная инфекция — ЛТИ) у детей с заболеваниями бронхолегочной системы характеризуется снижением неспецифической резистентности респираторного тракта, что является фактором риска, способствующим развитию заболевания туберкулезом [4, 6]. Интерфероны являются важными медиаторами иммунного ответа, активно стимулирующими фагоцитоз, которому отводится ведущее место в противотуберкулезной защите. Они повышают активность естественных киллеров и системы естественной цитотоксичности, усиливая тем самым функциональную активность клеток неспецифической резистентности. Иммунные дисфункции, сопровождающие различные патологические состояния ребенка, в ряде случаев оказываются основным звеном патогенеза туберкулеза [5].

Выявление общей педиатрической службой наиболее уязвимых групп риска медицинского характера по заболеванию туберкулезом, обследование и индивидуальная тактика ведения их педиатрами и детскими фтизиатрами — одна из приоритетных сторон деятельности детской фтизиатрии,

что обуславливает значительно меньшую заболеваемость туберкулезом детей, чем взрослых [1]. Наиболее часто у детей, особенно в осенне-зимний период, регистрируются частые ОРВИ. Этим детей, имеющих 5 и более эпизодов ОРВИ в году, принято относить в «группу часто болеющих детей» (ЧБД) [5, 7]. Для туберкулеза, как и для ОРВИ, характерна осенне-зимняя сезонность. Сообразно с этим, представляется актуальным изучение роли наиболее часто встречаемого фактора риска медицинского характера — ОРВИ в развитии туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

**Цель работы** — изучение роли частых ОРВИ в развитии туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией.

**Материалы и методы.** Объектом исследований явились 115 детей: 53 пациента с туберкулезом органов дыхания и 62 ребенка с латентной туберкулезной инфекцией из очагов туберкулезной инфекции без клинико-рентгенологических признаков туберкулеза. Для анализа влияния частых ОРВИ (5 и более эпизодов ОРВИ в году) на развитие туберкулеза у детей с латентной туберкулезной инфекцией и их иммунологическую реактивность каждая из двух групп детей подразделялась на две подгруппы в зависимости от наличия частых ОРВИ или их отсутствия в анамнезе детей. Все дети состояли на диспансерном учете в УЗ «Минский областной противотуберкулезный диспансер». Пациентам, которые были включены в клиническую часть исследования, обследование и химиотерапия проводилась в соответствии с клиническим руководством по лечению туберкулеза. На амбулаторном этапе работа проводилась в соответствии с Клиническим руководством по организации и проведению противотуберкулезных мероприятий в амбулаторно-поликлинических организациях здравоохранения. В период обследования дети с латентной туберкулезной инфекцией находились в Староборисовской санаторной школе-интернате. Проведена оценка иммунологических показателей у 34 пациентов с туберкулезом и у 29 детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ в анамнезе. Контрольную группу составили 19 пациентов с туберкулезом и 21 ребенок с латентной туберкулезной инфекцией без частых ОРВИ в анамнезе. Иммунологические исследования проводили путем определения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии, учитывали результаты на аппарате FACScan («Becton Dickinson») в компьютерной программе CellQestPro. Проводили определение концентрации основного в противотуберкулезной защите цитокина — ИНФ- $\gamma$ .

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Данные представлены в виде средней, ошибки средней арифметической; статистически значимые отличия определялись с помощью параметрического критерия t-Стьюдента. Критический уровень значимости был принят  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Среди 53 заболевших туберкулезом детей 64,2 % (34 ребенка) составляли дети с частыми ОРВИ в анамнезе и 35,8 % (19 детей) — пациенты без частых ОРВИ в анамнезе (рисунок 1).

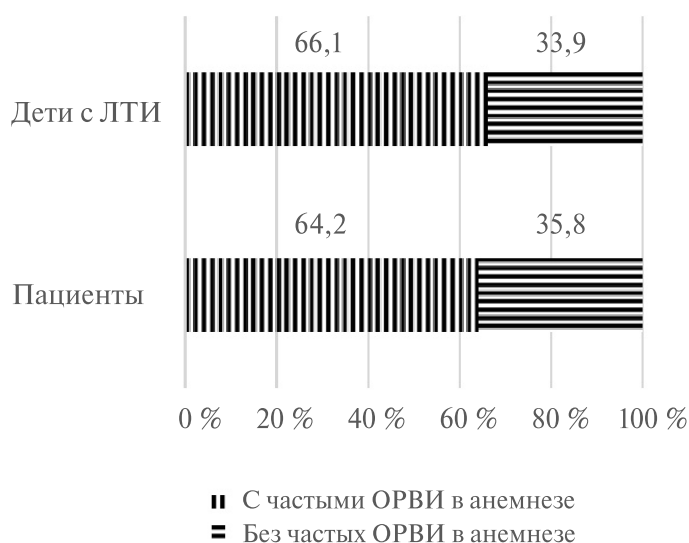
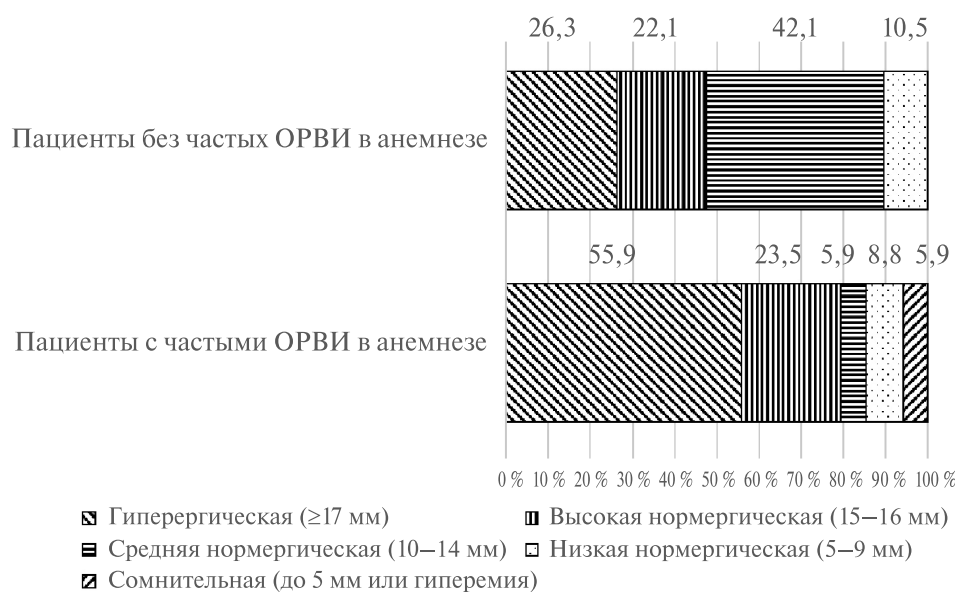


Рисунок 1 — Доля детей с ЛТИ и пациентов с туберкулезом органов дыхания с наличием или отсутствием частых ОРВИ в анамнезе

Из 62 детей с латентной туберкулезной инфекцией частые ОРВИ в анамнезе имел 41 ребенок (66,1 %) и у 21 ребенка (33,9 %) в анамнезе частых ОРВИ не отмечалось. По регистрации или отсутствию частых ОРВИ в анамнезе сравниваемые группы детей достоверно не различались. Возрастно-половой состав детей в изучаемых группах также значимо не отличался: все дети были в возрасте от 7 до 14 лет; среди заболевших туберкулезом детей мальчиков было 52,8 %, девочек — 47,2 %, среди детей с латентной туберкулезной инфекцией — 58,4 и 41,6 % соответственно. У всех детей с латентной туберкулезной инфекцией имел место эпидемиологический фактор риска заболевания туберкулезом — установленный контакт с пациентом с туберкулезом, у заболевших туберкулезом детей туберкулезный контакт был установлен у 32 (61,0 %).

Противотуберкулезная вакцинация проводилась всем детям с ЛТИ и заболевшим туберкулезом, за исключением двух пациентов: одному по причине отказа родителей от вакцинации БЦЖ, а другому — по медицинским показаниям. Полноценный местный ответ на вакцинацию БЦЖ (рубчик 5 мм и более) имели только 12 (22,0 %) детей с активным туберкулезом и 21 (34,1 %) ребенок с латентной туберкулезной инфекцией.

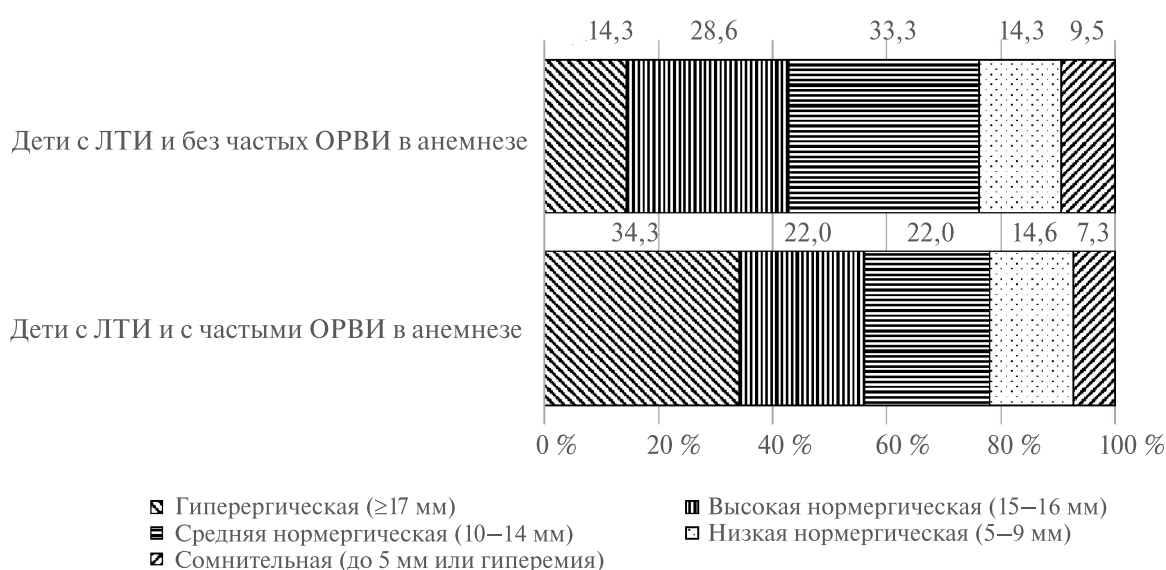
Латентная туберкулезная инфекция (инфицированность МБТ) была установлена у детей при постановке туберкулиновой пробы Манту с 2 ТЕ. Признаков туберкулезной интоксикации и локального туберкулезного процесса, по данным клинико-рентгенологического обследования, у детей с латентной туберкулезной инфекцией установлено не было. Гиперергическая реакция на туберкулин всегда указывает на выраженную степень специфической сенсибилизации организма ребенка, которая отмечается при активной туберкулезной инфекции. Значимых различий по частоте регистрации гиперергического ответа на туберкулин среди заболевших туберкулезом детей (45,2 %) и среди проживающих в туберкулезном очаге с ЛТИ (27,4 %) не отмечалось. Однако достоверно чаще гиперергическая туберкулиновая реакция регистрировалась у заболевших детей с частыми ОРВИ в анамнезе — 19 (55,9 %), нежели у пациентов без частых ОРВИ — 5 (26,3 %) ( $p < 0,01$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Степень выраженности туберкулиновой реакции у пациентов с частыми или без частых ОРВИ в анамнезе**

Нормергический выраженный туберкулиновый ответ (15–16 мм) более часто регистрировался у пациентов с сочетанием туберкулеза и ОРВИ — 8 (23,5 %), против 4 пациентов (21,9 %) без ОРВИ. Туберкулиновая реакция размером 10–14 мм и с низким нормергическим ответом (5–9 мм) достоверно чаще отмечалась у пациентов без частых ОРВИ в анамнезе.

Такая же тенденция более частого проявления гиперергической реакции на туберкулин, как и у заболевших туберкулезом детей с частыми ОРВИ, была отмечена у детей с ЛТИ на фоне частых ОРВИ — 14 (34,2 %), против 3 (14,3 %) детей без частых ОРВИ ( $p < 0,01$ ) (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Степень выраженности туберкулиновой реакции у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми или без частых ОРВИ в анамнезе**

Такая же тенденция более частого проявления гиперергической реакции на туберкулин, как и у заболевших туберкулезом детей с частыми ОРВИ, была отмечена у детей с ЛТИ на фоне частых ОРВИ — 14 (34,2 %), против 3 (14,3 %) детей без частых ОРВИ ( $p < 0,01$ ) (рисунок 3). По другим проявлениям выраженности реакции на туберкулиновую пробу Манту группы обследуемых детей с ЛТИ достоверно не отличались.

В обеих группах наблюдения среди сопутствующей патологии детей преобладали частые ОРВИ, которые регистрировались у них 5 и более раз в год. Клинически ОРВИ проявлялась ринофарингитом достоверно чаще у заболевших туберкулезом детей — у 28 (82,3 %) и у детей с латентной туберкулезной инфекцией — у 16 (76,1 %). Фаринготрахеит сопровождал развитие активного туберкулеза у 4 детей (11,7 %) и сочетался с латентной туберкулезной инфекцией у 3 детей (14,2 %). В 2 случаях ОРВИ в каждой исследуемой группе детей проявлялась вирусной ангиной.

Результаты иммунологических исследований, представленные в таблице 1, отражают преобладание более выраженных изменений в клеточном иммунитете у детей с частыми ОРВИ при развитии заболевания туберкулезом, чем в период их инфицирования микобактериями туберкулеза.

**Таблица 1 — Иммунологические показатели сыворотки крови заболевших туберкулезом детей и с латентной туберкулезной инфекцией**

Показатель	Дети с активным туберкулезом — 53 пациента		$p$	Дети с латентной туберкулезной инфекцией — 50		$p$	Здоровые дети — 42
	С частыми ОРВИ — 31	Без частых ОРВИ — 22		С частыми ОРВИ — 29	Без частых ОРВИ — 21		
CD3+, %	30,1 ± 3,1	37,4 ± 2,1	$p < 0,05$	34,7 ± 2,1	49,7 ± 3,6	$p < 0,05$	59,6 ± 0,7
CD4+, %	27,6 ± 2,4	32,4 ± 1,1	$p < 0,05$	24,5 ± 2,4	42,8 ± 2,3	$p < 0,05$	43,9 ± 0,6
CD8+, %	22,7 ± 2,1	23,2 ± 2,9	$p < 0,05$	24,3 ± 1,5	27,2 ± 2,3	$p < 0,05$	43,9 ± 0,6
CD4+/CD8+	1,12 ± 0,1	1,14 ± 0,1	$p < 0,01$	1,2 ± 0,1	1,34 ± 0,1	$p < 0,05$	1,48 ± 0,05
ИФН- $\gamma$	46,4 ± 12,8	79,5 ± 54,7	$p < 0,05$	58,7 ± 12,7	101,1 ± 61,6	$p < 0,05$	106,6 ± 21,6

Показатели иммунного статуса инфицированных МБТ детей характеризовались снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) в 57,1 % случаев, а CD4+ клеток в 34,2 % случаев. При развитии заболевания туберкулезом у детей отмечалось более выраженное снижение Т-лимфоцитов (CD4+), с более низким этим показателем у заболевших туберкулезом на фоне частых ОРВИ ( $p < 0,05$ ). Это определяло снижение значения соотношения иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+/CD8+) с достоверной разницей у пациентов, сочетающих туберкулез и ОРВИ ( $p < 0,01$ ). Анализ показателей иммунограмм установил, что инфицированные МБТ дети с частыми

ОРВИ имели более выраженное снижение количества общих Т-лимфоцитов (СД3+) —  $34,7 \pm 2,1$  % и CD4+ клеток —  $24,5 \pm 2,4$  % в сравнении с детьми без частых ОРВИ в анамнезе: СД3 —  $49,7 \pm 3,6$  %, CD4 —  $42,8 \pm 2,3$  %.

Индивидуальная концентрация ИФН- $\gamma$  колебалась от 20 до 76 пг/мл у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ, среднегрупповое значение показателя составило  $58,7 \pm 12,7$  пг/мл, что достоверно ниже детей без ОРВИ —  $101,1 \pm 61,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). У 42 % детей ИФН- $\gamma$  определялся в следовых концентрациях. Низкие или даже следовые уровни ИФН- $\gamma$  свидетельствуют об угнетении клеточного иммунитета у инфицированных МБТ детей, поскольку известно, что ИФН- $\gamma$  является основным медиатором клеточного иммунитета, синтезируется Т-лимфоцитами 1-го типа и играет важную роль в качестве макрофаг-активирующего фактора. Достаточный уровень ИФН- $\gamma$  предопределяет и более благоприятный исход латентной туберкулезной инфекции и заболевания туберкулезом.

Продукция ИФН- $\gamma$  в периферической крови заболевших туберкулезом детей имела высокую вариабельность значений. Среднее его значение составило 63,8 пг/мл у заболевших туберкулезом детей и имело выраженную тенденцию к снижению у пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе —  $46,4 \pm 12,8$  пг/мл в сравнении с пациентами без ОРВИ —  $79,5 \pm 54,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень его менее 20 пг/мл (порог чувствительности) был установлен в 31,0 % случаев. ИФН- $\gamma$  является основным медиатором клеточного иммунитета и играет важную роль в качестве макрофаг-активирующего фактора. Изучение иммунного статуса у заболевших туберкулезом детей позволило установить количественный дисбаланс регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. В группе детей с активным туберкулезом наблюдалось снижение количества общих Т-лимфоцитов (СД3+) и CD4+ клеток, особенно у детей с частыми ОРВИ, среднегрупповое значение их составляло  $31,3 \pm 3,2$  и  $27,6 \pm 2,4$  соответственно. Соотношение иммунорегуляторных субпопуляций CD4/CD8 было  $1,02 \pm 0,1$ , снижение имели 39,3 % детей с туберкулезом.

**Заключение.** Проведенные исследования позволили установить, что нарушения иммунного статуса у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ в анамнезе указывают на иммунную недостаточность с преобладанием нарушений в звеньях, ответственных за противотуберкулезную защиту. Напряженность иммунных противотуберкулезных механизмов у детей, сочетающих инфицирование микобактериями и частые ОРВИ, отражают низкие и даже следовые уровни ИФН- $\gamma$ .

На основании изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Частые ОРВИ у детей с латентной туберкулезной инфекцией инициируют развитие вторичного иммунодефицита, который может способствовать развитию заболевания туберкулезом.
2. Выявленные иммунные нарушения у детей с латентной туберкулезной инфекцией и частыми ОРВИ усугубляются при развитии активного туберкулеза, что, несомненно, лежит в основе иммунопатогенеза туберкулеза.
3. Определение характера изменений иммунитета при инфицировании микобактериями туберкулеза у детей с частыми ОРВИ позволит разработать адекватные методы коррекции этих нарушений для предупреждения развития заболевания туберкулезом.

## Литература

1. Аксенова, В. А. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 84.
2. Эпидемиология туберкулеза и противотуберкулезная служба Беларуси / Г. Л. Гуревич [и др.] // Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии: сб. науч. тр. Первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь, Минск, 17–18 мая 2018 г. — Минск, 2018. — С. 77–84.
3. Лысов, А. В. Иммунитет и иммунокоррекция при туберкулезе / А. В. Лысов, А. В. Мордык, А. В. Плеханова. — Омск: Ом. гос. мед. акад., 2007. — 92 с. — Библиогр.: с. 89–91.
4. WHO, Global tuberculosis report, 2015. — WHO Mdea Centre, 2015. — Vol. 126.
5. Всемирная организация здравоохранения. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. — Женева, 2015.
6. Суркова, Л. К. Латентный туберкулез: особенности патогенеза, диагностики и лечебной тактики / Л. К. Суркова // Медицинская панорама. — 2014. — № 9. — С. 7–12.



7. Беляева, Л. М. Иммуностимуляторы микробного происхождения в комплексном лечении часто болеющих детей / Л. М. Беляева // Мед. новости. — 2005. — № 6. — С. 83–86.

## Role of frequent acute respiratory viral infections in the development of tuberculosis in children with latent tuberculosis infection

*Pozdnyakova A. S.*

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

One of the reasons leading to the development of tuberculosis in children is the weakening of the general resistance to tuberculosis infection under the influence of intercurrent diseases. The role of frequent acute respiratory viral infections in the development of active tuberculosis in children with latent tuberculosis infection has been studied. It was found that children infected with mycobacterium tuberculosis and with a history of frequent acute respiratory viral infections have a quantitative imbalance of regulatory subpopulations of T-lymphocytes and a low level of INF- $\gamma$ . These immune disorders are aggravated in case of active tuberculosis development, which underlies the immunopathogenesis of tuberculosis in combination with frequent acute respiratory viral infections in children.

**Keywords:** tuberculosis, children, latent tuberculosis infection, immunity, tuberculin reaction.

*Поступила 19.11.2020*

УДК 616.24-002-06:616.1

## Сердечно-сосудистые события в остром периоде. Структура коморбидной патологии у пациентов с внебольничной пневмонией

*Плешко А. А.<sup>1</sup>, Митьковская Н. П.<sup>1,2</sup>*

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

*<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Внебольничная пневмония (ВП) относится к числу наиболее частых острых инфекционных заболеваний. ВП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в различных когортах пациентов. Коморбидная патология зачастую имеет ключевое значение для клинического исхода болезни. В статье представлены результаты ретроспективного анализа медицинских карт стационарных пациентов ( $n = 485$ ), находившихся на лечении в пульмонологическом отделении УЗ «ГК БСМП г. Минска», которые были выписаны с диагнозом ВП с 1 октября по 31 декабря 2018 г.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, коморбидная патология, сердечно-сосудистые события.

**Введение.** ВП относится к числу наиболее частых острых инфекционных заболеваний, требующих госпитализации, а также является распространенной причиной смертности повсеместно. Сер-

дечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1].

По данным ВОЗ, из 56,9 млн случаев смерти во всем мире в 2016 г. ведущими причинами являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, они уносят больше всего человеческих жизней: в 2016 г. в общей сложности 15,2 млн, а инфекции нижних дыхательных путей остаются самой смертоносной инфекционной болезнью, от которой в 2016 г. в мире умерли 3,0 млн человек. По данным многих исследований, болезни системы кровообращения повышают риск развития ВП, вплоть до трех раз [2]. Согласно данным когортного исследования с использованием регистров здравоохранения Швеции с 2005 по 2015 г. ( $N = 303\ 691$ ) заболеваемость пневмонией была в 2–12 раз выше у лиц с сопутствующими заболеваниями [3].

Смертность от болезней системы кровообращения (БСК) в Республике Беларусь в 2018 г. по данным официального статистического сборника за 2017–2018 гг. в абсолютных числах составила 68095, в том числе 24 — дети, 8025 — в трудоспособном возрасте, 60 054 — старше трудоспособного возраста, а на 100 тыс. населения число умерших — 718,0, из них 146,8 в трудоспособном возрасте, 2578,2 — старше трудоспособного возраста. Смертность от пневмонии в абсолютных числах составила 851 человек, в том числе 5 — дети; 538 — в трудоспособном возрасте; 309 — старше трудоспособного возраста; на 100 тыс. населения число умерших — 9,0; 9,8 — в трудоспособном возрасте; 13,3 — старше трудоспособного возраста.

Внебольничная пневмония — частая патология у пациентов в возрасте старше 65 лет, имеющих коморбидные состояния, наиболее частые из которых хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 20–50 %, ИБС 15–40 %, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 15–30 %, сахарный диабет (СД) 10–30 % и цереброваскулярные болезни (5–20 %) [4; 5].

Большинство пациентов старше трудоспособного возраста, госпитализированных по поводу ВП, зачастую уже имеют коморбидную патологию. ВП как острое инфекционное заболевание может непосредственно приводить к возникновению сердечно-сосудистых осложнений, таких как нарушение ритма, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, а также инсульт, либо приводить к обострению ранее имевшейся кардиологической патологии.

Точные механизмы, приводящие к ССС у пациентов с ВП, до конца не установлены, обобщенная схема патогенеза ССС у пациентов с ВП представлена на рисунке 1. По данным ряда исследователей, ССС являются результатом взаимодействия между демографическими характеристиками пациентов (возраст, коморбидные состояния, нарушение жирового обмена и т. д.), тяжестью течения пневмонии и особенностями реакции организма пациента на инфекцию нижних дыхательных путей.



Рисунок 1 — Патогенез сердечно-сосудистых событий у пациентов с внебольничной пневмонией (адаптировано по Aliberti, S, 2014 [6])

Во время острой респираторной инфекции воспаление в легких носит как локальный, так и системный характер. Таким образом, воспаление и множественные провоспалительные молекулы могут влиять на различные органы и системы, особенно на сердечно-сосудистую. Локальное нарушение вентиляционно-перфузионной функции и внутрилегочное шунтирование крови приводит к гипоксемии. С другой стороны системный воспалительный ответ может приводить к тяжелой гипоперфузии органов и тканей и последующей полиорганной недостаточности. Этот процесс опосредован высоким уровнем провоспалительных цитокинов (подобное явление получило название «цитокиновый шторм»), эффект которых приводит к эндотелиальной дисфункции, нестабильности атеросклеротической бляшки и может быть причиной ее разрыва, повышает риск тромбообразования.

Внебольничная пневмония увеличивает риск развития ССС в различных когортах пациентов, абсолютная частота которых варьирует в широких пределах от 10 до 30 %. Эти осложнения могут возникать как у амбулаторных, так и у стационарных пациентов, либо при поступлении, либо во время стационарного лечения и/или после выписки [6].

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с ВП имеется повышенный риск развития острого коронарного синдрома (ОКС), особенно у уже имеющих ССЗ в анамнезе. В нескольких обсервационных исследованиях риск развития ОКС варьировал вплоть до 11 % на фоне ВП. Нарушения ритма, особенно возникшие впервые, или усугубление течения предшествующих состояний (фибрилляция предсердий и др.), являются частыми ССС у пациентов в остром периоде, госпитализированных по поводу ВП. По данным обсервационных исследований аритмии возникают у 4,7 % пациентов с ВП, и их частота выше среди пациентов с пневмонией тяжелого течения — 18,5 %. Пациенты с ВП имеют повышенный риск развития или усугубления сердечной недостаточности при госпитализации, а также до 10 лет после стационарного лечения. По данным обсервационных исследований, сердечная недостаточность может быть диагностирована у 14 % пациентов, госпитализированных по поводу ВП, а частота данного осложнения выше среди пациентов с тяжелым течением ВП (до 24 %). Также установлена связь между инсультом и острой респираторной инфекцией (ОРИ). По данным ретроспективного исследования, инсульт развивается у 2,2 % пациентов, госпитализированных по поводу ВП. Проведенное исследование типа «случай — контроль» продемонстрировало, что пациенты, которые перенесли инсульт, за год до ССС значительно чаще имели в анамнезе случаи заболевания респираторными инфекциями, особенно ВП. Многовариантный анализ с поправкой на основные кардиоваскулярные факторы риска показал, что респираторная инфекция является независимым фактором риска инсульта [7].

Из этого следует, что выявление причин ассоциации эпизода ССС и ВП у различных групп пациентов, страдающих от болезней системы кровообращения, а также их взаимосвязь с имеющимися различными коморбидными нозологиями, позволит стратифицировать риск данных событий и усовершенствовать рекомендации по медицинскому ведению пациентов с ВП.

**Цель работы** — выявление наличия ССС в остром периоде у пациентов с ВП и определение структуры коморбидной патологии в данной группе пациентов.

**Задачи:** выполнить ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов, находившихся на лечении в УЗ «ГК БСМП г. Минска» в 2018 г., которые были выписаны с диагнозом ВП с 01.10 по 31.12.2018 г.

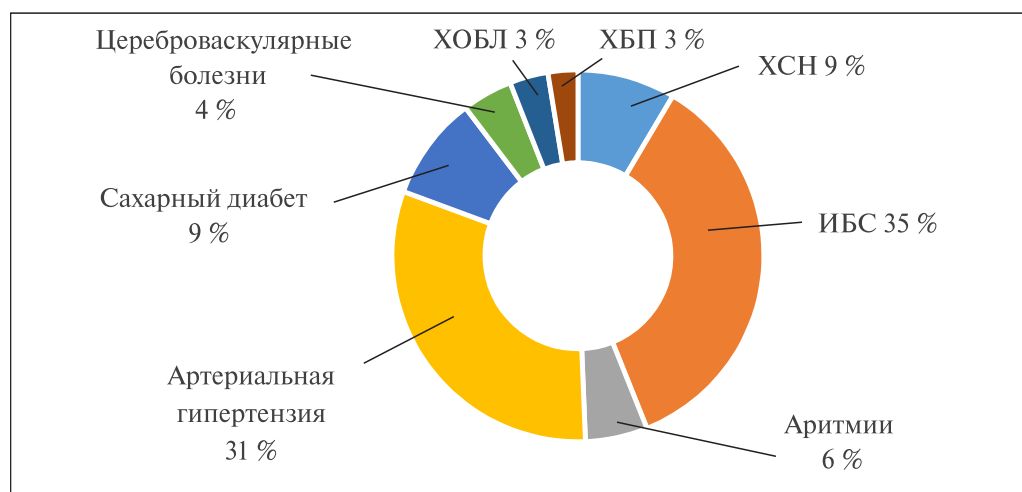
**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов ( $n = 485$ ), находившихся на лечении в пульмонологическом отделении УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска с диагнозом «внебольничная пневмония», которые были выписаны из отделения с кодом J18.\* по МКБ-10 с 01.10 по 31.12.2018 г.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, диагноз внебольничная пневмония был подтвержден наличием «свежего» инфильтративного изменения на рентгенограмме органов грудной клетки во время госпитализации, а также при наличии клинических признаков острого заболевания, характерных для ВП. Критерии исключения: нахождение на стационарном лечении в предшествующие 14 дней до текущей госпитализации, рентгенографическое подтверждение наличия изменений ранее, иммуносупрессия (ВИЧ, химиотерапия, прием больших доз иммуносупрессивных агентов, таких как преднизолон), наличие злокачественного заболевания, внутрибольничная пневмония, злоупотребление психоактивными веществами, задокументированная серьезная аллергическая реакция на прием антибиотиков. Средний возраст пациентов на момент поступления составил 49,48 лет, в выборке число лиц мужского пола составило 247 чел. (50,9 %), женского — 238 чел. (49,1 %).

Из анализа было исключено 50 пациентов, в связи с наличием у них критериев исключения: злокачественные заболевания — 23 чел., подозрение на туберкулез легких — 4 чел., злоупотребление

психоактивными веществами — 15 чел., хронические изменения в легких — 6 чел., иммуносупрессивные состояния — 2 чел. Учитывая критерии включения, число включенных в анализ карт стационарных пациентов составило  $n = 435$ . Для анализа использовались методы описательной статистики, программное обеспечение Microsoft Excel.

**Результаты и их обсуждение.** Нарушение ритма, по данным электрокардиографии (ЭКГ), в данной группе пациентов было отмечено у 16 пациентов, у 3 пациентов наблюдалась декомпенсация ХСН на фоне ВП, у одного пациента был отмечен эпизод транзиторной ишемической атаки (ТИА), других ССС в остром периоде выявлено не было. В структуре коморбидности преобладали следующие нозологии: ишемическая болезнь сердца — 35 %, артериальная гипертензия — 31 % (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Структура коморбидных состояний у пациентов с ВП пульмонологического отделения УЗ «ГК БСМП»:**

**ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность, учитывалась II стадия и выше по классификации ХСН Стражеско-Василенко; ИБС — ишемическая болезнь сердца**

Важно отметить, что по данным различных исследований неблагоприятный прогностический исход у пациентов с ВП не только напрямую связан с тяжестью течения, но и с сопутствующими заболеваниями. Взаимодействия, возникающие в организме между ВП и сердечно-сосудистой системой пациента, могут приводить к развитию или усугублению ССЗ, что позволяет причислить ВП к коморбидной патологии. Между тем влияние коморбидной патологии на исходы и течение ВП будут предметом наших дальнейших исследований, ведь понимание механизмов дисфункции сердечно-сосудистой системы на фоне ВП, выявление пациентов в группе высокого риска, а затем профилактика ССС с использованием существующих кардиопротективных препаратов представляют собой доступные терапевтические стратегии, которые могут оказать существенное влияние на заболеваемость и смертность у данной группы пациентов.

**Заключение.** Таким образом, нарушение ритма сердца и декомпенсация ХСН являются наиболее частыми осложнениями на фоне ВП на этапе стационарного лечения, что обусловлено отчасти доминированием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в структуре коморбидной патологии. Учитывая данные зарубежных и отечественных исследований, а также результаты ретроспективного анализа, необходимо изучение отдаленных периодов после перенесенной ВП с учетом коморбидной патологии.

### Литература

1. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang [et al.] // The Lancet. — 2016. — Vol. 388, № 10053. — P. 1459–1544.
2. Risk Stratification for Cardiac Complications in Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia / V. F. Corrales-Medina [et al.] // Mayo Clinic. Proceedings. — 2014. — Vol. 89, № 1. — P. 60–68.

3. The changing epidemiology of community-acquired pneumonia: nationwide register-based study in Sweden / P. Naucler [et al.] // *J. Intern Med.* — 2019. — Vol. 286, № 6. — P. 689–701.
4. Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease / V. F. Corrales-Medina [et al.] // *J. AMA.* — 2015. — Vol. 313, № 3. — P. 264.
5. Rae, N. Cardiovascular disease as a complication of community-acquired pneumonia: / N. Rae, S. Finch, J.D. Chalmers // *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* — 2016. — Vol. 22, № 3. — P. 212–218.
6. Aliberti, S. Cardiac diseases complicating community-acquired pneumonia / S. Aliberti, J.A. Ramirez // *Current Opinion in Infectious Diseases.* — 2014. — Vol. 27, № 3. — P. 295–301.
7. Сердечно-сосудистые события у пациентов с внебольничной пневмонией / А. А. Плешко [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* — 2020. — Т. 12, № 4. — С. 578–591.

## Cardiovascular events in the acute period, structure of comorbid pathology in patients with community-acquired pneumonia

*Pleshko A. A.<sup>1</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution «Republican Scientific and Practical Centre “Cardiology”»,  
Minsk, Republic of Belarus*

Community-acquired pneumonia (CAP) is one of the most frequent acute infectious diseases. CAP increases the risk of developing cardiovascular events in different cohorts of patients. Comorbid pathology has crucial role on clinical outcomes of the disease. This article presents the results of a retrospective analysis of medical records (case histories) of inpatients ( $n = 485$ ) who were treated in the pulmonology department of the Minsk City Emergency hospital and discharged with the diagnosis of CAP from 01.10 to 31.12.2018.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, cardiovascular events, comorbidity.

*Поступила 11.11.2020*

УДК 616.314-005:615.242

## Сравнительная оценка изменения основных параметров состояния свертывающей системы крови при применении гемостатического средства Алюстат в эксперименте

*Тагиева Ф. Р.<sup>1</sup>, Гапанович В. Н.<sup>2</sup>, Мельнова Н. И.<sup>3</sup>*

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

*<sup>2</sup>Государственное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС»,  
г. Минск, Республика Беларусь;*

*<sup>3</sup>Унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Свертывающая система крови или система гемостаза — одна из основных функциональных систем, способствующих сохранению постоянства внутренней среды организма. Основная ее функция заключается в предупреждении и остановке кровотечения, обеспечении восстановления целостности сосудистой стенки, поддержании кровотока и объема циркулиру-



ющей крови, сохранении ее физических и биологических свойств. При воздействии на организм человека и животных различных экстремальных факторов, включая физическое повреждение, воспалительные процессы и др., нарушается баланс между про- и антикоагулянтной (профибринолитической) системами, что проявляется гипер- или гипокоагуляционными изменениями крови [2, 3].

**Ключевые слова:** свертывающая система крови, остановка кровотечения, повреждения сосудов, гемостатическое средство Алюстат, экспериментальные животные.

**Введение.** Данная статья посвящена изучению влияния гемостатического средства местного действия Алюстат [1] на систему гемостаза экспериментальных животных (кроликов) с его применением для остановки кровотечения при моделировании десневого разреза. В ходе исследования изучались основные показатели как первичного (клеточного), так и вторичного (плазменного, факторного) гемостаза, которые позволяли судить о системных эффектах последствия нового лекарственного средства.

**Цель работы** — проведение сравнительного анализа системного влияния на ряд параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза в условиях моделирования десневого разреза у кроликов.

**Материалы и методы.** Выбор объектов исследования основывался на комплексе требований, предъявляемых Министерством здравоохранения Республики Беларусь к доклиническому этапу разработки лекарственных средств в соответствии с базовыми принципами Надлежащей лабораторной практики (GLP) [2], что и определило использованные в настоящей работе методы и методические приемы.

Объектом исследования явились гемостатическое средство местного действия Алюстат [1]; средство сравнения Капрамин («ВладМива», Российская Федерация); кролики, ( $n = 66$ ); кровь лабораторных животных. Предметом исследования явились медико-биологические свойства гемостатического средства местного действия Алюстат. С учетом предъявляемых требований к объему доклинических испытаний безопасности разрабатываемых лекарственных средств сравнительное изучение целевых гемостатических свойств Алюстата при развивающемся на фоне моделируемого десневого разреза кровотечении проведено в ходе экспериментов на кроликах со средством сравнения Капрамин. Все животные были разделены на серии — контрольную ( $n = 22$ ), кровотечение в которой прекращалось самопроизвольно, без применения гемостатических средств; сравнения ( $n = 22$ ), животным которой для достижения гемостаза применяли коммерческое гемостатическое средство Капрамин («ВладМива», Российская Федерация), и опытную ( $n = 22$ ), в которой исследовали гемостатические свойства наносимого на раневую поверхность Алюстата [1; 3; 5].

Животным серии сравнения и опытной серии непосредственно после моделирования десневого разреза наносили кровоостанавливающие средства на кровоточащую поверхность из шприца в объеме 0,2 мл.

Животные находились под ежедневным наблюдением в течение 30 суток после операции с оценкой общего состояния (внешний вид, поведенческие реакции, отношения к еде). Выключение из эксперимента проводили в зависимости от его этапа: на 1; 3–4; 7–8; 10–11; 14–15 и 30 сутки с забором крови в том числе для оценки параметров первичного и вторичного гемостаза. Кровь у животных брали в пластиковые (полистерол) центрифужные пробирки из краевой вены уха (после обработки поверхности кожи 70%-м этиловым спиртом и высушивания).

В качестве антикоагулянта для исследования системы гемостаза использовали 3,8%-й раствор натрия цитрата (в соотношении 1:9).

В зависимости от цели исследования при стандартизованных режимах центрифугирования получали компоненты крови — плазму как богатую тромбоцитами, так и бестромбоцитную. При невозможности немедленного использования полученную плазму замораживали и хранили при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  не более двух недель.

Исследования агрегационных свойств форменных элементов крови проведены на анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110 («Солар», Беларусь), в основе работы которого лежит метод светорассеяния, предложенный Борном. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали соль аденозиндифосфорной кислоты (АДФ; Sigma, США) в конечной концентрации 5 мкМ.

Плазменное звено системы гемостаза исследовано с учетом всех фаз свертывающего процесса: I фаза — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), II фаза — протромбиновое время (ПВ, с), III фаза — тромбиновое время (ТВ, с); также определяли количество фибриногена

(Ф-г). Хронометрические значения показателей измеряли на коагулометре СТ 2410 «Солар» (Беларусь) с использованием реагентов ОДО «Ренам» (Россия) [2, 3, 5].

Кроме того, на основании результатов этанолового и протаминасульфатного тестов судили о наличии в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), являющихся подтверждением появления в крови активированных факторов свертывания и тромбина [2, 3, 4, 5].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты изучения плазменного (факторного, вторичного) звена системы гемостаза приведены в таблицах 1, 2.

Как показало исследование, после десневого разреза у животных контрольной, опытной и серии сравнения на 1 сутки после операции отмечалось повышение уровня фибриногена по сравнению с исходными данными на 27,0; 40,0 и 44,0 % соответственно, что, по-видимому, могло быть связано с развитием воспалительной реакции на травму.

Таблица 1 — Динамика показателей плазменного звена системы гемостаза кроликов при исследовании фармакодинамики Алюстата

Показатель	Условия эксперимента						
	Исходные данные	1-е сутки после операции	3–4-е сутки после операции	7–8-е сутки после операции	10–11-е сутки после операции	14–15-е сутки после операции	30-е сутки после операции
<i>Контрольная серия</i>							
АЧТВ, с	26,7 ± 1,6	24,0 ± 2,0	23,1 ± 1,4	22,2 ± 1,0	22,4 ± 1,1	22,0 ± 1,1	24,7 ± 0,6
ПВ, с	8,3 ± 0,2	7,9 ± 0,2	7,9 ± 0,3	8,1 ± 0,2	8,3 ± 0,2	8,6 ± 0,2	6,0 ± 1,2*
ТВ, с	17,4 ± 0,5	16,5 ± 0,5	17,4 ± 0,8	16,7 ± 0,5	18,5 ± 0,7	14,1 ± 0,3*	15,6 ± 0,7
Фибриноген, г/л	2,6 ± 0,2	3,3 ± 0,2*	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,2	3,2 ± 0,3	3,0 ± 0,3
ЭФ, мин	137,7 ± 5,4	150,4 ± 6,4	127,2 ± 6,7	142,5 ± 2,8	140,6 ± 5,6	118,9 ± 6,3	126,7 ± 4,4
<i>Опытная серия (Алюстат)</i>							
АЧТВ, с	21,7 ± 0,9	21,5 ± 0,8	25,8 ± 0,7*	20,3 ± 1,0	22,4 ± 1,0	21,9 ± 0,6	22,6 ± 0,7
ПВ, с	8,0 ± 0,1	8,2 ± 0,2	7,9 ± 0,2	8,3 ± 0,2	8,8 ± 0,2* <sup>***</sup>	8,6 ± 0,1	8,1 ± 0,1
ТВ, с	17,3 ± 0,4	16,2 ± 0,4	18,6 ± 0,5	16,9 ± 0,8	17,5 ± 0,8	18,6 ± 0,6**	19,3 ± 0,3
Фибриноген, г/л	2,5 ± 0,1	3,5 ± 0,2*	2,7 ± 0,2	3,3 ± 0,1*	3,1 ± 0,3	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,1
ЭФ, мин	141,8 ± 3,8	144,4 ± 4,0 <sup>***</sup>	142,9 ± 3,7 <sup>***</sup>	136,5 ± 4,8 <sup>***</sup>	120,7 ± 5,3* <sup>***</sup>	132,2 ± 5,2	144,3 ± 3,5 <sup>**</sup>
<i>Серия сравнения (Капрамин)</i>							
АЧТВ, с	22,4 ± 0,8	25,4 ± 1,2	23,8 ± 1,2	23,6 ± 1,0	24,5 ± 1,0	22,0 ± 1,0	23,7 ± 2,2
ПВ, с	7,5 ± 0,1	7,5 ± 0,2	7,5 ± 0,2	7,9 ± 0,2	7,9 ± 0,1	8,1 ± 0,1	7,7 ± 0,6
ТВ, с	17,0 ± 0,5	16,2 ± 0,5	16,9 ± 0,8	18,6 ± 1,1	17,4 ± 1,8	19,0 ± 0,7 <sup>**</sup>	17,3 ± 1,3
Фибриноген, г/л	2,5 ± 0,1	3,6 ± 0,2*	3,1 ± 0,2	3,4 ± 0,4*	2,6 ± 0,2	2,4 ± 0,3	2,9 ± 0,2
ЭФ, мин	149,5 ± 3,5	163,7 ± 2,7*	164,5 ± 3,4* <sup>**</sup>	174,1 ± 2,8* <sup>**</sup>	152,5 ± 6,4	151,4 ± 3,9 <sup>**</sup>	159,3 ± 2,5 <sup>**</sup>

\* Статистически достоверно по сравнению с исходными данными по t-тесту Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ .

\*\* Статистически достоверно по сравнению с животными контрольной серии по критерию Тьюки при уровне значимости  $p < 0,05$ .

\*\*\* Статистически достоверно по сравнению с животными серии сравнения по критерию Тьюки при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Активация факторов I фазы сохранялась у кроликов на протяжении 15 суток. У части экспериментальных животных в крови определялось наличие циркулирующих растворимых фибрин-мономерных комплексов (судя по результатам этанолового и протаминасульфатного тестов), которые также подтверждали появление в крови активированных факторов свертывания крови и тромбина. На

15-е сутки наблюдения очевидно развилась вторая волна воспалительного процесса, что сопровождалось повышением содержания фибриногена, активацией III (ТВ) фазы плазменного гемостаза и наличием в крови РФМК. К 30 суткам эксперимента у кроликов контрольной серии наблюдалась нормализация плазменных показателей коагуляции.

Таблица 2 — Динамика этанолового и протаминасульфатного тестов у кроликов при исследовании фармакодинамики Алюстата

Показатель	Условия эксперимента						
	Исходные данные	1-е сутки после операции	3–4-е сутки после операции	7–8-е сутки после операции	10–11-е сутки после операции	14–15-е сутки после операции	30-е сутки после операции
<i>Контрольная серия</i>							
Этаноловый тест	100 % отр.	25 %+	29 %+	44 %+	100 % отр.	16 %+	100 % отр.
Протамин-сульфатный тест	100 % отр.	100 % отр.	14 %+	28,5 %+	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.
<i>Опытная серия (Аюстат)</i>							
Этаноловый тест	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	12,5 %+	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.
Протамин-сульфатный тест	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.
<i>Серия сравнения (Капрамин)</i>							
Этаноловый тест	100 % отр.	36 %+	12,5 %+	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.
Протамин-сульфатный тест	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.	100 % отр.

У животных серии сравнения, которым десневой разрез обрабатывали капрамином, концентрация фибриногена на 3-и и 7-е сутки наблюдения продолжала оставаться выше исходных значений, что, вероятно, также связано с развитием воспаления на моделируемую патологию. В эти же сроки наблюдения отмечалось снижение фибринолитической активности плазмы крови. Так, время эгглобулинового лизиса увеличилось на 9,5 и 10 % в 1-е и 3-и сутки эксперимента по сравнению с исходными значениями и на 16 % — на 7-е сутки эксперимента. Известно, что снижение фибринолитической активности при повышенном уровне фибриногена в плазме крови в организме чревато развитием тромботического состояния. На 1-е сутки исследования наблюдалось снижение на 13,4 % активности факторов протромбиназообразования (удлинение АЧТВ) и наличие в крови у части животных растворимых фибрин-мономерных комплексов, которые регистрировались в течение первой недели исследований. Протромбиновое время, начиная с 7-х по 15-е сутки, увеличилось на 4 % по отношению к исходным данным. Такое состояние коагуляционных факторов свидетельствует о тромбинемии и потреблении факторов I фазы коагуляции.

При изучении коагуляционного статуса животных, остановку кровотечения у которых осуществляли с помощью ЛС алюстат, отмечалось повышение уровня фибриногена на 1, 7 и 10-е сутки и удлинение АЧТВ (на 18,9 %) на 3-и сутки после операции. Однако в других показателях плазменного гемостаза кроликов данной серии изменений в первую неделю эксперимента практически не наблюдали.

Только на 11-е сутки исследования было зарегистрировано усиление фибринолитической активности плазмы крови на 15 % относительно исходных значений. Растворимые фибрин-мономерные комплексы в 100 % случаев на всех сроках исследования у животных данной опытной серии не определялись, что указывало на отсутствие активации свертывающей системы крови.

Результаты изучения клеточного (первичного; тромбоциты) звена системы гемостаза приведены в таблице 3.

Функциональная способность исследуемых клеток оценивалась по показателям агрегатограммы: максимальной амплитуде агрегации, времени достижения максимальной агрегации и скорости агрегации на 30 с.

Исследование агрегационной способности тромбоцитов у кроликов контрольной серии показало, что после нанесения экспериментального десневого разреза в области центральных резцов отме-

чалась активация функции кровяных пластинок. Так, на 1-е сутки после операции степень агрегации тромбоцитов возросла с  $42,4 \pm 4,1$  % до  $60,1 \pm 8,6$  %, а скорость агрегационного процесса на 30 с — с  $39,6 \pm 4,5$  %/мин до  $49,5 \pm 6,1$  %/мин. Это нарастание достигало своего максимума на 3–4-е сутки после операции, когда регистрировалось статистически достоверное повышение как степени, так и скорости агрегации тромбоцитов — в данный временной интервал исследования значения изучаемых показателей агрегатограмм достигали  $71,4 \pm 9,3$  %/мин ( $p < 0,05$ ) и  $63,0 \pm 7,6$  %/мин ( $p < 0,05$ ) соответственно. В последующем (7–8, 10–11 и 14–15-е сутки после операции) степень АДФ-агрегации тромбоцитов у кроликов контрольной серии находилась в пределах от 50 % до 56 %, что незначительно превышало исходные величины, а скорость агрегации продолжала оставаться повышенной ( $p > 0,05$ ) вплоть до 10 суток эксперимента и лишь на 15-е сутки практически не отличалась от исходных значений. Что касается времени наступления максимальной амплитуды агрегации, то в течение всего периода наблюдения существенных изменений данного показателя не происходило (таблица 3).

Таблица 3 — Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза у кроликов при исследовании фармакодинамики Алюстата

Показатель	Условия эксперимента					
	Исходные данные	1-е сутки после операции	3–4-е сутки после операции	7–8-е сутки после операции	10–11-е сутки после операции	14–15-е сутки после операции
<i>Контрольная серия</i>						
Степень агрегации, %	$42,4 \pm 4,1$	$60,1 \pm 8,6$	$71,4 \pm 9,3^*$	$51,0 \pm 12,6$	$56,9 \pm 11,2$	$53,3 \pm 5,0$
Время агрегации, мин	$2,2 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,1$
Скорость агрегации, %/мин	$39,6 \pm 4,5$	$49,5 \pm 6,1$	$63,0 \pm 7,6^*$	$54,8 \pm 13,3$	$51,4 \pm 10,8$	$33,4 \pm 10,2$
<i>Опытная серия (Алюстат)</i>						
Степень агрегации, %	$56,7 \pm 5,8$	$52,2 \pm 11,1$	$57,6 \pm 9,2$	$54,3 \pm 6,8$	$61,2 \pm 19,8$	$60,9 \pm 9,5$
Время агрегации, мин	$2,3 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,4$	$2,7 \pm 0,5$	$4,2 \pm 1,25$	$1,4 \pm 0,2$
Скорость агрегации, %/мин	$46,2 \pm 4,8$	$42,4 \pm 11,2$	$48,8 \pm 9,7$	$51,3 \pm 4,8$	$52,4 \pm 5,3$	$59,3 \pm 13,4$
<i>Серия сравнения (Капрамин)</i>						
Степень агрегации, %	$56,2 \pm 5,7$	$55,1 \pm 8,9$	$81,9 \pm 9,8^*$	$58,5 \pm 8,0$	$62,8 \pm 8,3$	$58,1 \pm 7,5$
Время агрегации, мин	$2,00 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
Скорость агрегации, %/мин	$59,5 \pm 7,7$	$44,00 \pm 6,8$	$76,6 \pm 9,6$	$49,9 \pm 10,4$	$55,4 \pm 7,2$	$58,6 \pm 8,2$

\* Статистически достоверно по сравнению с исходными данными по t-тесту Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Исследование функциональной способности кровяных пластинок кроликов в динамике репаративного процесса после обработки десневого разреза Капрамином показало, что на 3-и сутки после операции происходило усиление функциональной активности клеток, о чем свидетельствовало повышение всех показателей агрегатограмм по сравнению с исходными данными (до оперативного вмешательства). Однако статистически значимо повышалась только степень агрегации — с  $56,2 \pm 5,7$  % до  $81,9 \pm 9,8$  % ( $p < 0,05$ ). На 7–8-е сутки после операции у кроликов серии сравнения агрегационная способность тромбоцитов уже была близка к норме и сохранялась таковой и далее (таблица 3).

Динамика изменений функциональной способности тромбоцитов у животных опытной серии, которым осуществлялась остановка кровотечения из раневой поверхности Алюстатом, свидетельствовала о том, что при использовании в качестве гемостатического пособия при моделируемом десневом разрезе разработанного лекарственного средства, предназначенного для местного применения в стоматологической практике, на протяжении всего периода исследования после осуществления гемостаза усиления процесса активации тромбоцитов не отмечалось. Все показатели агрегатограмм (степень, время и скорость агрегации) во все временные интервалы исследований статистически

значимо не отличались от своих исходных значений, которые были зарегистрированы до оперативного вмешательства (таблица 3).

**Заключение.** Таким образом, исследования показали, что при моделировании десневого разреза в первые 3–4 суток после операции у кроликов развиваются гиперкоагуляционные нарушения в плазменном звене системы гемостаза на фоне повышения агрегационных свойств тромбоцитов, причем в большей степени у животных с самопроизвольной остановкой кровотечения. Это, вероятно, связано с развитием реактивной воспалительной реакции на альтерирующее воздействие, поскольку степень ее выраженности у кроликов контрольной серии была больше, чем в серии сравнения и опытной серии. В свою очередь у животных с применением средства сравнения отмечается более выраженное влияние на активацию агрегационной активности кровяных пластинок в сравнении с разработанным гемостатическим средством. Полученные результаты также позволяют сделать вывод об отсутствии у Алюстата способности проявлять системное действие в отношении как первичного (клеточного), так и вторичного (плазменного) звеньев гемостаза.

### Литература

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Алюстат: согласовано с М-вом здравоохранения Респ. Беларусь № 447 от 28.04.2014, рег. удостоверение № 17/11/1587 от 14.04.2014; действительна до 14.04.2019. — Минск, 2014. — 3 с.
2. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008 (02040). — Введ. 28.03.08. — Минск: М-во здравоохран. Респ. Беларусь, 2008. — 35 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
4. Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients / A. Sacigral [et al.] // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. — 2010. — Vol. 15, № 6. — P. 863–868.
5. Тагиева, Ф. Р. Экспериментальная оценка медико-биологических свойств отечественного гемостатического средства местного действия Алюстат / Ф. Р. Тагиева, В. Н. Гапанович // Стоматолог. — 2016. — № 2. — С. 25–36.

## Comparative assessment of changes in the main parameters of the state of the blood coagulation system when using the hemostatic agent Alustat in the experiment

*Tagieva F. R.<sup>1</sup>, Gapanovich V. N.<sup>2</sup>, Melnova N. I.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*State Institution «The Scientific and Practical Center LOTIOS»,  
Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup>*Unitary Enterprise «Center for Expertise and Testing in Healthcare»,  
Minsk, Republic of Belarus*

The blood coagulation system or hemostasis system is one of the main functional systems that contribute to maintaining the constancy of the internal environment of the body. Its main function is to prevent and stop bleeding, ensure restoration of the integrity of the vascular wall, maintain blood flow and the volume of circulating blood, preserve its physical and biological properties. When exposed to various extreme factors, including physical damage, inflammatory processes, etc., on the human and animal organism, the balance between the pro- and anticoagulant (profibrinolytic) systems is violated, which is manifested by hyper- or hypocoagulation changes in blood coagulation [2, 3].

**Keywords:** blood coagulation system; stopping bleeding; vascular damage; hemostatic agent Alustat; experimental animals.

*Поступила 05.11.2020*



УДК 616-001-022.17-036.88

## Структура госпитальной летальности при тяжелой механической травме

*Романовский Е. В., Волошенюк А. Н.*

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

**Реферат.** Госпитальная летальность при сочетанной травме все еще остается на довольно высоком уровне и составляет, по данным различных авторов, от 20 до 60 %. По статистике ВОЗ, летальность при политравме составляет 11–70 %, а инвалидность 12–66 %. Большинство пострадавших с сочетанной травмой погибают на месте происшествия либо в течение первых суток после поступления. Главными причинами ранней летальности являются отек и дислокация головного мозга, шок и кровопотеря. В сроки от 4 суток и более главными причинами становятся инфекционные осложнения.

Большую роль в постановке диагноза и спасении жизни пострадавшего играет время. Быстрота и качество диагностических и лечебных мероприятий являются основополагающими в оказании помощи пострадавшим. Особое внимание при сочетанной травме уделяется объективной оценке тяжести состояния пострадавших и лечению в первую очередь повреждений, угрожающих жизни пациента — доминирующих. Не бывает двух похожих пациентов с политравмами, количество сочетаний повреждений анатомических областей и тяжести повреждений при сочетанной травме многочисленно. Однако с целью улучшения результатов лечения необходим поиск общих закономерностей в формировании оптимальной тактики в диагностике и лечении пациентов с тяжелой механической травмой.

**Ключевые слова:** летальность, шкала оценки тяжести травмы ISS, тяжелая механическая травма, сочетанная травма.

**Введение.** В последние десятилетия тяжелая механическая травма превратилась в одну из ведущих проблем медицины и занимает третье место среди причин смертности, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, а в группе лиц моложе 40 лет — первое место. 70 % этой категории пациентов — трудоспособное молодое поколение. Одной из самых актуальных проблем современной медицины является лечение пациентов с тяжелой механической травмой.

Основными причинами тяжелой механической травмы в большинстве случаев являются падения с высоты и дорожно-транспортный травматизм.

Необходимость изучения смертности при политравме, ее структуры и причин, позволяет научно обосновать организационные и лечебные мероприятия по совершенствованию медицинской помощи при тяжелых механических повреждениях с целью улучшения результатов диагностики и лечения.

Авторы провели сравнительную оценку данных 131 истории болезни и протоколов вскрытия умерших от тяжелой механической травмы в 2005–2006 гг. в отделении сочетанной травмы УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска с данными 133 историй болезни и протоколов вскрытия умерших от тяжелой механической травмы в 2014–2015 гг. в отделении сочетанной травмы УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. В ходе исследования определены общие закономерности и различия в структуре и динамике летальности при сочетанной травме, что позволяет научно обосновать организационные мероприятия по совершенствованию медицинской помощи при тяжелых механических повреждениях с целью улучшения результатов диагностики и лечения пострадавших на раннем госпитальном этапе.

**Цель работы** — анализ летальности и сравнение качества оказания медицинской помощи на раннем госпитальном этапе пострадавшим с тяжелой механической травмой в 2005–2006 гг. и в 2014–2015 гг. Намечить пути снижения летальности.

**Материалы и методы.** В основу статьи положен сравнительный анализ 131 истории болезни и протоколов вскрытия умерших от тяжелой механической травмы в 2005–2006 гг. в отделении сочетанной травмы УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска и 133 историй болезни и протоколов вскрытия умерших от тяжелой механической травмы в 2014–2015 гг. в отделении сочетанной травмы УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. Пострадавшие были разделены на 2 группы: I (контрольная) — умершие в 2005–2006 гг., II (основная) — умершие в 2014–2015 гг.

Под термином сочетанная травма понималась совокупность повреждений двух и более анатомических областей тела, одно из которых либо их сочетание являлось непосредственной угрозой для жизни пострадавшего. При оценке тяжести травмы использовали общепринятую международную шкалу ISS (Injury Severity Score), которая позволяет с высокой степенью достоверности объективно выразить в цифрах тяжесть сочетанных повреждений. Таким образом, критериями включения были повреждение одним или более механическим травмирующим агентом в пределах двух и более анатомических областей тела и тяжестью повреждения по шкале ISS  $\geq 17$ . Критериями исключения являлись: монообластные повреждения и многообластные с тяжестью повреждения по шкале ISS  $< 17$ .

**Результаты и их обсуждение.** Особенно важным показателем, который может характеризовать эффективность лечения политравмы является летальность. Количество пострадавших и умерших от сочетанных повреждений по группам, а также летальность представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Реальная летальность от сочетанной травмы по группам

Показатель	Группа I (2005–2006 гг.)	Группа II (2014–2015 гг.)
Количество с сочетанной травмой	467	449
Умерло (абсолютные цифры)	131	133
Летальность, %	28,1	29,6

Таким образом, реальная летальность при сочетанной травме с 2005 по 2015 г. практически не изменилась и в среднем составила 28,8 %.

Интересно, что за исследуемый промежуток времени произошло изменение в структуре травматизма по обстоятельствам травмы. Так, если в 2005–2006 гг. большинство погибших в результате тяжелой механической травмы было по причине ДТП, то в 2014–2015 гг. на первое место выходит другое обстоятельство — падение с высоты. Распределение умерших с сочетанной травмой по обстоятельствам травмы представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение умерших с сочетанной травмой по обстоятельствам травмы

Причина травмы	Количество умерших			
	2005–2006 гг.		2014–2015 гг.	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
ДТП	60	45,8	35	26,3
Кататравма	48	36,6	71	53,4
Криминальная (избиение)	16	12,2	20	15,1
Железнодорожная травма	2	1,6	3	2,2
Производственная травма	5	3,8	4	3,0
Всего	131	100	133	100

Дорожно-транспортный травматизм является одной из ведущих причин непосредственной гибели людей от травм вследствие дорожно-транспортных происшествий (ДТП). Беларусь — страна, имеющая успех в снижении смертности в результате ДТП, достигла этого благодаря улучшению законодательства, в результате активизации межведомственного взаимодействия, в том числе подразделений ГАИ с дорожными и коммунальными организациями в вопросах содержания улично-дорожной сети, анализу аварийности с определением мест концентрации ДТП, контролю состояния автомобильных дорог и транспортных средств, усилению контроля по соблюдению правил дорожного движения, улучшению качества оказания медицинской помощи пострадавшим. Динамика количества ДТП, погибших и раненых с 2008 по 2017 г. приведена на рисунке 1.

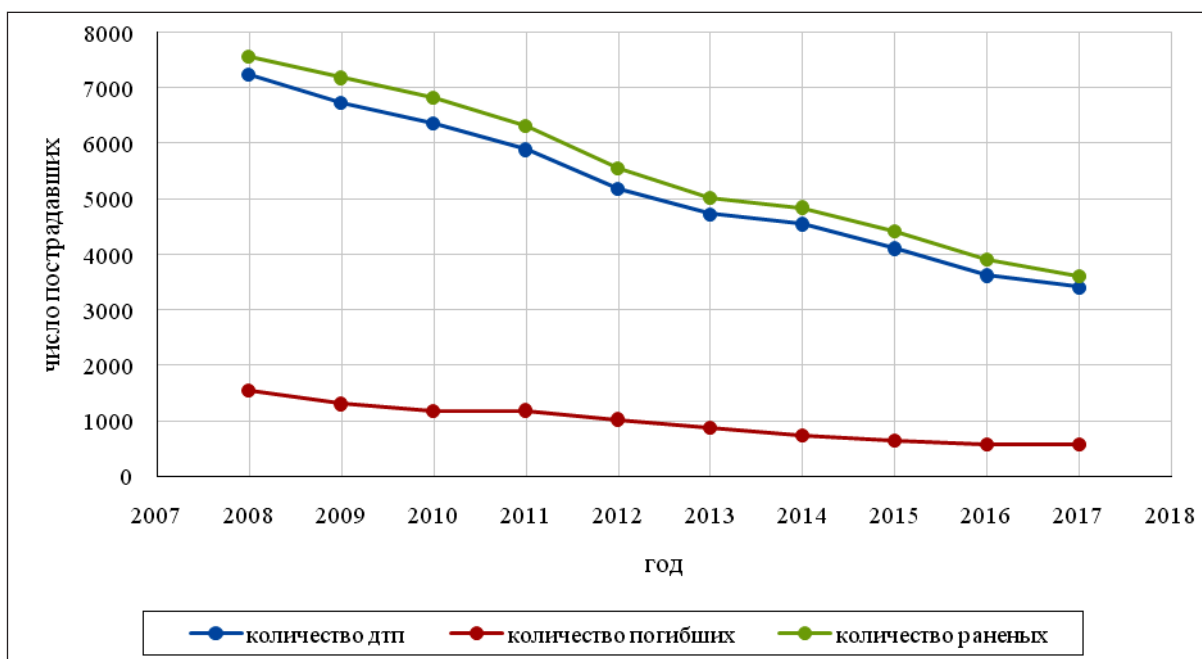


Рисунок 1 — Динамика количества ДТП, погибших и раненых

Ежегодно по вине водителей в стране совершается примерно 80 % ДТП, более 25 % из них приходится на происшествия с участием людей до 23 лет. Одна из основных причин дорожных столкновений — управление транспортным средством в состоянии алкогольного опьянения. Уровень алкоголя в крови 0,1‰ увеличивает риск попадания в аварию в три раза, по сравнению с уровнем алкоголя в крови 0,05‰. ДТП, совершенные по вине нетрезвых водителей, отличаются особой тяжестью последствий. В большинстве происшествий по этой причине страдают невинные люди. Имеются значительные успехи в снижении ДТП с участием нетрезвых водителей, однако полностью избавиться от этой проблемы пока не удалось. Статистика ДТП по вине нетрезвых водителей с 2008 по 2017 г. представлена на рисунке 2.

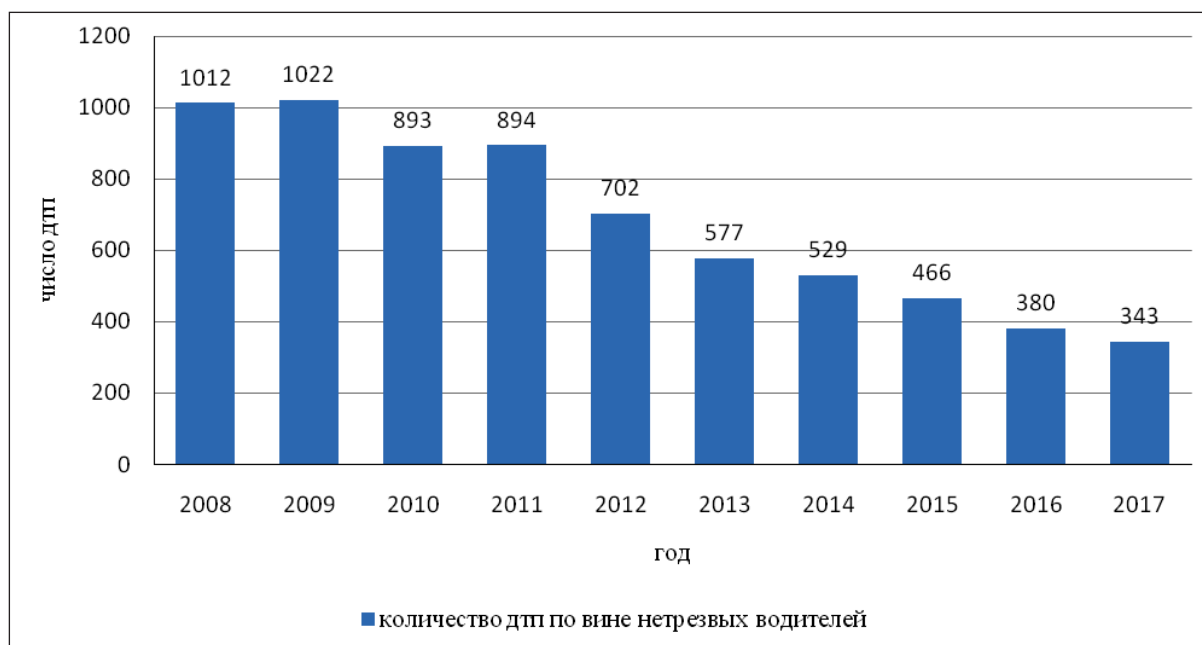


Рисунок 2 — Статистика ДТП по вине нетрезвых водителей

Достаточно остро обстоит ситуация с падением с высоты. Оно занимает значительную часть в структуре летальности при тяжелой механической травме. В основном это связано с большим количеством суицидов в Республике Беларусь. В последнем докладе ВОЗ использованы данные статистики за 2016 г. — от самоубийств в нашей стране погибли 2042 человека. На 100 тыс. населения приходится 26,2 суицида в год — это пятое место в мире. Основным способом совершения суицида — повешение, так кончает с жизнью половина самоубийц. Количество смертей в результате падения с высоты — до 30 % от общего количества.

Среди пострадавших преобладали мужчины в обеих группах. Распределение по полу выглядело следующим образом: в I группе было 94 мужчины (71,7 %) и 37 женщин (28,3 %), во II группе 91 мужчина (68,4 %) и 42 женщины (31,6 %). Чаще всего умирали от тяжелых механических повреждений лица трудоспособного возраста от 20 до 60 лет: в I группе — 88 человек из 131 (67,2 %), во II группе — 90 человек из 133 (67,7 %). У 49 человек (37,4 %) из I группы констатировано алкогольное опьянение, из II — у 74 (55,6 %).

Количество умерших в течение первых суток с момента поступления в I группе составило — 55 (42 %), из них в течение первых 3 часов умерло — 27 (20,6 %), до 3 суток — 18 (13,7 %), до 7 суток — 24 (18,3 %). Количество реанимационных «долгожителей» (умерло после 7 суток) — 34 (26 %). Во II группе — в течение первых суток с момента поступления — 54 (40,6 %), из них в течение первых 3 часов — 36 (27,1 %), до 3 суток — 16 (12,0 %), до 7 суток — 15 (11,3 %), после 7 суток — 48 (36,1 %). Распределение умерших, в зависимости от сроков летального исхода, приведено на рисунке 3.

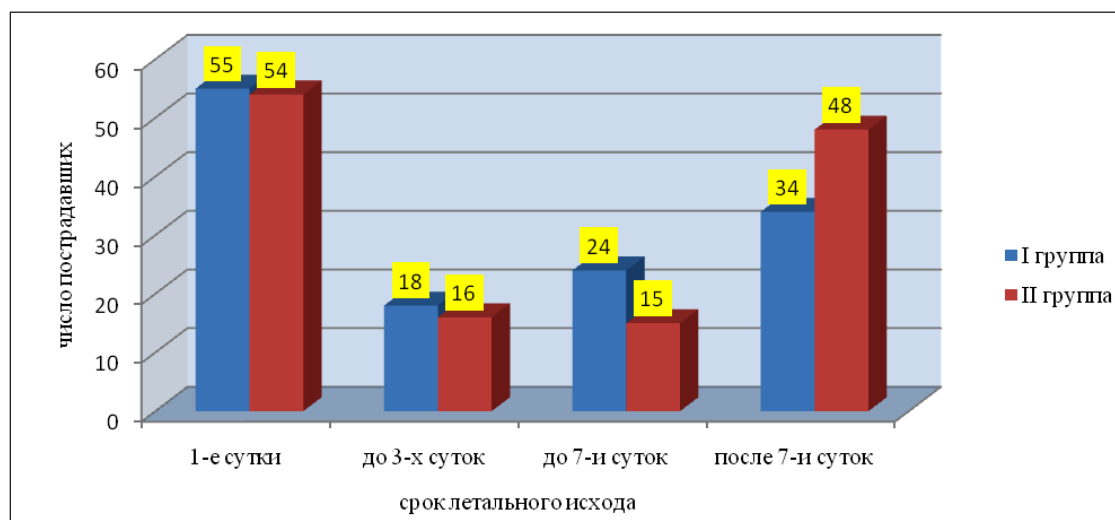


Рисунок 3 — Распределение пациентов по срокам летального исхода

Как видно из приведенных данных, увеличилось количество реанимационных «долгожителей», что говорит о совершенствовании организации оказания помощи, улучшении качества диагностики и своевременно начатой и проводимой интенсивной терапии. Умершие в течение ближайших 3 часов и в течение первых суток имели, как правило, критические повреждения, выживание при которых расценивалось изначально как сомнительное (ISS ≥ 50). Распределение умерших в зависимости от тяжести повреждений представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение умерших в зависимости от тяжести повреждений

Баллы по шкале ISS	Количество умерших			
	2005–2006 гг.		2014–2015 гг.	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
До 20	10	7,6	9	6,8
21–35	45	34,4	35	26,3
36–50	28	21,4	27	20,3
Свыше 50	48	36,6	62	46,6
Всего	131	100	133	100

Наибольшую группу умерших составили пострадавшие с тяжестью травмы более 50 баллов, при которой летальность составила 75 %, при степени тяжести от 36 до 50 — 50 %, и с суммой баллов до 20 летальность достигает до 10 %. Из приведенных данных видно, что за выбранный промежуток времени имеется тенденция к увеличению количества пострадавших с более высокой тяжестью повреждений.

Летальность от сочетанной травмы во многом характеризуется доминирующим повреждением. Распределение по доминирующему повреждению у погибших было следующим (таблица 4).

Таблица 4 — Распределение умерших по доминирующему повреждению

Вид повреждения	Количество умерших			
	2005–2006 гг.		2014–2015 гг.	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Травма головы и шеи	31	23,7	60	45,1
Травма груди	26	19,8	16	12,0
Травма живота	22	16,8	23	17,3
Травма ОДА	3	2,3	11	8,3
Травма 2 и более областей	9	37,4	23	17,3
Всего	131	100	133	100

В I группе среди умерших преобладали пострадавшие с повреждением двух и более анатомических областей, травмой головы и шеи, живота. Во II группе на первое место выходит повреждение головы и шеи, затем двух и более анатомических областей тела и травма живота.

Непосредственной причиной смерти в раннем периоде становились тяжелые множественные повреждения внутренних органов, костей и мягких тканей, вызывавших острую кровопотерю и шок, отек и дислокацию головного мозга. В срок свыше 3 суток в качестве непосредственных причин травмы выходили пневмония, эмболии, полиорганная недостаточность (таблица 5).

Таблица 5 — Летальность в зависимости от непосредственной причины смерти

Причина летального исхода	Количество умерших			
	2005–2006 гг.		2014–2015 гг.	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Отек и дислокация головного мозга	34	25,9	43	32,3
Шок и острая кровопотеря	31	23,7	34	25,6
Пневмония	39	29,9	21	15,8
Гнойная интоксикация и сепсис	12	9,2	10	7,5
Эмболии	5	3,8	13	9,7
Полиорганная недостаточность	10	7,6	12	9,1
Всего	131	100	133	100

Смерть от отека и дислокации головного мозга превалировала в группе с доминирующей ЧМТ. Пневмония являлась также основной причиной у больных с ведущей ЧМТ, что связано с аспирацией крови, ликвора и желудочного содержимого при длительной ИВЛ. Острая кровопотеря и шок наиболее часто развивались в случаях повреждения, где источником кровотечения являлись печень, селезенка, сосуды забрюшинного пространства и таза. Тромбо- и жировая эмболии отмечены у пострадавших с повреждением ОДА (преимущественно таз, бедро и голень).

**Заключение.** Смертность при тяжелой механической травме остается на довольно высоком уровне. Данные свидетельствуют о возросшем количестве пострадавших с более высокой тяжестью повреждений (ISS > 50). Однако имеются значительные успехи в снижении дорожно-транспортного травматизма. На первое место по причинам травматизма выходит падение с высоты. Также наблюдается увеличение количества реанимационных «долгожителей», что говорит о совершенствовании организации оказания помощи таким пациентам. Несмотря на достаточно высокий уровень оказания помощи пациентам при политравме, необходимо дальнейшее совершенствование системы медицинской помощи пострадавшим.



## Литература

1. Романовский, Е. В. Актуальные вопросы организации оказания помощи при тяжелой механической травме в Республике Беларусь / Е. В. Романовский, А. Н. Волошенюк, С. В. Филинов // Экстрен. медицина. — 2018. — № 2. — С. 139–146.
2. Летальность при сочетанной травме и пути ее снижения / Н. В. Завада [и др.] // Хирургия. Восточн. Европа. — 2012. — Т. 1, № 1. — С. 125–131.
3. Романовский, Е. В. Опыт оказания неотложной помощи при тяжелой механической травме на раннем госпитальном этапе / Е. В. Романовский, А. Н. Волошенюк, Н. С. Сердюченко // Известия Нац. академии наук Беларуси. — 2019. — № 1. — С. 93–98.
4. Завада, Н. В. Оказание медицинской помощи пострадавшим с сочетанной травмой в многопрофильной больнице / Н. В. Завада // Экстренная медицина. — 2018. — № 2(7). — С. 184–208.
5. Mortality patterns in patients with multiple trauma: a systematic review of autopsy studies / R. Pfeifer [et al.] // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, № 2. — P. 1–9. — Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0148844>. — Date of access: 02.09.2020.
6. Comparative assessment of the hospital lethality structure during severe mechanical injury for 2005–2006 and 2014–2015 years / E. V. Romanovskiy [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. — 2020. — № 2. — P. 152–157.
7. Hildebrand, F. Impact of age on the clinical outcomes of major trauma / F. Hildebrand [et al.] // Eur. J. Trauma Emerg. Surg. — 2016. — Vol. 42, № 3. — P. 317–332. — Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1007/s00068-015-0557-1>. — Date of access: 02.09.2020.

## The structure of hospital mortality in severe mechanical injury

*Romanovskiy E. V., Voloshenyuk A. N.*

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

In-hospital mortality in concomitant injury still remains at a fairly high level and, according to various authors, ranges from 20 to 60 %. According to WHO statistics, mortality in polytrauma is 11–70 %, and disability 12–66 %. Most of the victims with concomitant trauma die at the scene or within the first 24 hours after admission. The main causes of early mortality are edema and dislocation of the brain, shock and blood loss. In terms of 4 days or more, infectious complications become the main reasons.

Time plays an important role in diagnosing and saving the victim's life. The speed and quality of diagnostic and therapeutic measures are fundamental in providing assistance to victims. In case of concomitant trauma, special attention is paid to an objective assessment of the severity of the condition of the injured and the treatment, first of all, of injuries that threaten the patient's life — dominant ones. There are no two similar patients with polytrauma; the number of combinations of injuries to the anatomical regions and the severity of injuries in combined trauma is numerous. However, in order to improve treatment results, it is necessary to search for general patterns in the formation of optimal tactics in the diagnosis and treatment of patients with severe mechanical trauma.

**Keywords:** lethality, ISS injury severity scale, severe mechanical injury, combined injury.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 617.52+616.5]-007-092-053.2:004.891.3

## Функциональные нарушения, влияющие на формирование ограничения жизнедеятельности у детей с врожденными аномалиями костей и мягких тканей лицевого скелета

Голикова В. В.<sup>1</sup>, Дорошенко И. Т.<sup>2</sup>, Голикова К. В.<sup>2</sup>, Лапковский В. И.<sup>3</sup>,  
Алферова А. И.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации»,

Минский район, д. Юхновка, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> Учреждение здравоохранения «4-я городская детская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Врожденные аномалии костей и мягких тканей лицевого скелета приводят к тяжелым анатомическим и морфофункциональным нарушениям из-за присутствия в области лицевого черепа органов различных функциональных систем (дыхания, приема нутриентов и др.) организма и, как следствие, к инвалидности у детей. В статье представлены результаты проведенного клинико-функционального и клинико-экспертного исследования детей, имеющих ограничение жизнедеятельности вследствие данной патологии. Доказано, что степень выраженности ограничения жизнедеятельности взаимосвязана со степенью выраженности нарушений функций: сильная взаимосвязь с нарушением функции сосания ( $r_s = 0,82, p < 0,001$ ); средней силы взаимосвязь — с нарушениями функции носового дыхания ( $r_s = 0,65, p < 0,001$ ), функции глотания ( $r_s = 0,62, p < 0,001$ ), языковых и речевых функций ( $r_s = 0,37, p < 0,001$ ), функции жевания ( $r_s = 0,32, p < 0,01$ ), функции кусания ( $r_s = 0,30, p < 0,01$ ).

**Ключевые слова:** дети, врожденные аномалии, кости и мягкие ткани лицевого скелета, ограничение жизнедеятельности.

**Введение.** Инвалидность является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения и современного общества, что обусловлено значительно большим числом неудовлетворенных потребностей среди людей с инвалидностью, чем среди остального населения [1].

Высокий уровень детской инвалидности является серьезной медико-социальной проблемой современного общества, и ее неуклонный рост вызывает озабоченность общества с позиций социально-экономического развития государства. Врожденным аномалиям принадлежит одно из лидирующих мест в структуре инвалидности детского населения, а также врожденные аномалии являются главной причиной перинатальной смертности и инвалидности с детства. Врожденная расщелина губы и неба (ВРГН) по различным данным составляет до 38,0 % от удельного веса всех пороков развития и до 70,0–88,0 % — среди пороков развития зубочелюстной системы. В Республике Беларусь, по данным национального генетического мониторинга, наблюдается рост частоты рождения детей с ВРГН. Темп роста частоты встречаемости расщелин равен 0,025 случая на 1000 живорожденных в год. Это означает, что в Беларуси каждые 10 лет следует ожидать увеличения частоты расщелин на 1000 живорожденных в среднем на 0,25 случая [2, 3].

При пороках развития лица, из-за присутствия в области лицевого черепа органов различных функциональных систем организма (дыхания, сосания, приема нутриентов и др.), происходят комбинированные нарушения их функций, что приводит к тяжелой инвалидности. Современные методы хирургической коррекции пороков развития лицевого черепа не всегда достигают адекватных медицинских и социальных результатов [4, 5].

Врожденные аномалии развития костей и мягких тканей лицевого скелета являются одной из важнейших проблем медицины, челюстно-лицевой хирургии в частности. С одной стороны, у данной группы пациентов имеются тяжелые анатомические и функциональные нарушения, а с другой — оче-

видные дефекты лица, которые нарушают социально-психологическую адаптацию в современном обществе сначала ребенка, а затем уже и взрослого человека, не позволяя ему поддерживать адекватное качество жизни [6].

**Цель работы** — изучение функциональных нарушений, приводящих к ограничению жизнедеятельности и структуры степени утраты здоровья у детей с врожденными аномалиями костей и мягких тканей лицевого скелета.

**Материалы и методы.** Было проведено комплексное клиничко-функциональное и клиничко-экспертное исследование детей, имеющих ограничение жизнедеятельности вследствие врожденных аномалий костей и мягких тканей лицевого скелета. Объектом исследования явилось 76 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, проходивших освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссиях (МРЭК) Республики Беларусь и консультативно-поликлиническом отделении ГУ «РНПЦ медицинской экспертизы и реабилитации», диагностику и лечение в отделении челюстно-лицевой хирургии УЗ «4-я городская детская клиническая больница» в период 2016–2018 гг.

Всем 76 пациентам (100,0 %) был проведен полный спектр мероприятий экспертно-реабилитационно-диагностики, подтверждающий основной диагноз и позволяющий оценить степень выраженности нарушений функций и ограничений жизнедеятельности, вследствие врожденных аномалий костей и мягких тканей лицевого скелета.

Средний возраст детей составил  $6,1 \pm 5,4$  лет. Среди данного контингента незначительно ( $p \geq 0,05$ ) преобладали мальчики ( $52,6 \pm 5,7$  %) и городские жители ( $73,7 \pm 5,1$  %).

В ходе исследования применялись методы описательной статистики. Для описания показателей, характеризующих количественные признаки вычислялась средняя арифметическая величина ( $M$ ), ошибка средних арифметических величин ( $m_M$ ), качественные — абсолютное число (абс.), относительная величина в процентах ( $P$ ), %, стандартная ошибка относительных величин ( $m_p$ ). Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия хи-квадрат, а при количестве явления менее 5 учитывалась значимость Фишера, количественных — критерия Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости ( $p < 0,05$ ).

Анализ взаимосвязи между критериями проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

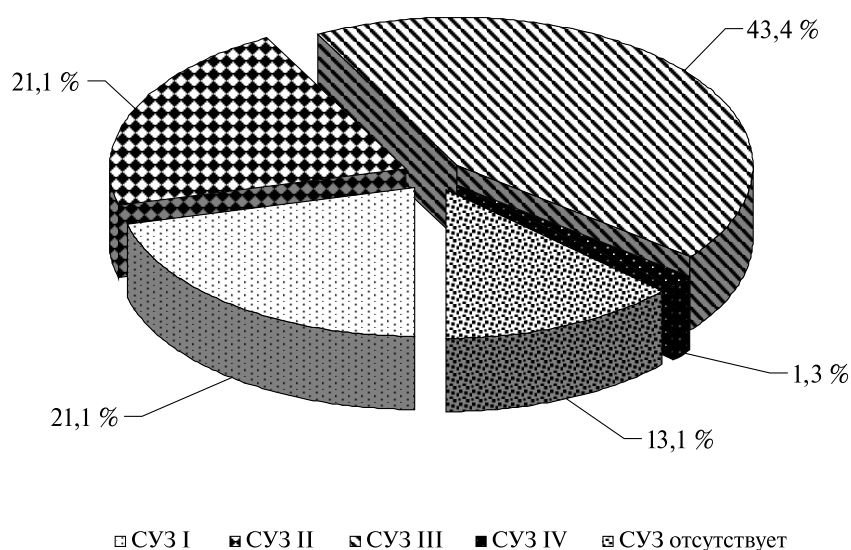
**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования было установлено, что самой частой ( $51,3 \pm 5,7$  %,  $p < 0,001$ ) патологией у детей, имеющих ограничение жизнедеятельности вследствие врожденных пороков костей и мягких тканей лицевого скелета являлась ВРГН (Q37 — код по МКБ-10). Небольшой удельный вес ( $10,5 \pm 3,5$  %) занимали генетические синдромы врожденных аномалий, влияющих на внешний вид лица (Q87,0), из них наиболее распространенным ( $50,0 \pm 18,9$  %) являлся синдромом Пьера Робена.

Среди видов сопутствующей патологии у  $52,6 \pm 5,7$  % детей встречалось расстройство речи и языка, в структуре которого преобладала ринолалия ( $30,3 \pm 5,3$  %). Выявлено, что нарушения функций других органов и систем, не являющихся клиническим маркером данной патологии, встречались редко.

В ходе исследования была проанализирована встречаемость отдельных видов врожденных аномалий костей и мягких тканей лицевого скелета, приводящих к инвалидности у обследованного контингента в разных возрастных группах. Анализ возрастной структуры детей с ВРГН демонстрировал, что чаще всего (по  $23,7 \pm 7,0$  %) данная патология, как причина инвалидности, встречалась у лиц грудного (от 7 дней до года) и среднего школьного возраста (10–13 лет). Это свидетельствует о том, что данная патология, обуславливающая комбинированное нарушение функций ребенка, не всегда поддается полной оперативной, ортодонтической и иной коррекции даже к 10 годам и приводит к стойкому ограничению жизнедеятельности многие годы периода детства, что отражается на психологической сфере ребенка.

В Республике Беларусь детям, имеющим стойкое нарушение функций, приводящее к ограничению жизнедеятельности устанавливается категория «ребенок-инвалид» с определением одной из степеней утраты здоровья (СУЗ): первая (I), вторая (II), третья (III), четвертая (IV). Следует отметить, что при наличии легкого ограничения жизнедеятельности устанавливается СУЗ I, умеренного — СУЗ II, выраженного — СУЗ III, резко выраженного — СУЗ IV.

Результаты медико-социальной оценки ограничения категорий жизнедеятельности позволили выявить основания для установления СУЗ III у  $43,4 \pm 5,7$  % детей (рисунок 1). У  $13,1 \pm 3,9$  % детей незначительные функциональные нарушения не приводили к ограничению жизнедеятельности, что не позволяло установить им статус ребенок-инвалид.



**Рисунок 1 — СУЗ у детей с врожденными аномалиями лицевых костей и мягких тканей ( $n = 76$ )**

По результатам исследования было очевидно, что у данных детей патологический процесс затрагивал преимущественно такие категории, как способность к самообслуживанию ( $80,3 \pm 4,6 \%$ ), ведущей возрастной деятельности ( $78,9 \pm 4,7 \%$ ), общению ( $56,6 \pm 5,7 \%$ ) и обучению ( $17,1 \pm 4,3 \%$ ), что отражено в таблице 1.

**Таблица 1 — Нарушения категорий жизнедеятельности у обследованного контингента ( $n = 76$ )**

Категория жизнедеятельности	Количество случаев	
	абс.	$p \pm m_p, \%$
Способность к самостоятельному передвижению	4	$5,3 \pm 2,6$
Способность к самообслуживанию	61	$80,3 \pm 4,6$
Способность к общению	43	$56,6 \pm 5,7$
Способность к ориентации	6	$7,9 \pm 3,1$
Способность контролировать свое поведение	3	$3,9 \pm 2,2$
Способность к ведущей возрастной деятельности	60	$78,9 \pm 4,7$
Способность к обучению	13	$17,1 \pm 4,3$

Динамика изучения у пациентов степени выраженности ограничения категорий жизнедеятельности (способность к самостоятельному передвижению, к самообслуживанию, к ориентации, к общению, к контролю своего поведения, к обучению и к ведущей возрастной деятельности), которые приводили к инвалидности, за период наблюдения в МРЭК показала, что с возрастом ребенка отмечается статистически значимое снижение степени выраженности ограничения способности к самообслуживанию ( $r_s = -0,94, p < 0,05$ ) и к ведущей возрастной деятельности ( $r_s = -0,94, p < 0,05$ ), что говорит о качестве оказания реабилитационной помощи данным детям. В ходе исследования выявлено утяжеление степени ограничения способности к обучению, но взаимосвязь с возрастным периодом ребенка не установлена ( $r_s = 0,11, p \geq 0,05$ ).

В процессе исследования осуществлена оценка и кодирование функциональных нарушений, встречающихся у детей с врожденными дефектами мягких тканей и костей лицевого скелета по позиции Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья детей и подростков (МКФ-ДП). Для оценки степени выраженности дефектов функционирования данных систем нами использовано числовое кодирование, где 1 соответствует легкому нарушению функции, 2 — умеренному, 3 — выраженному и 4 — резко выраженному или полному нарушению функции, а точнее ее несформированности.

Для оценки имеющих функциональных нарушений у детей с врожденными дефектами мягких тканей и костей лицевого скелета, принимались следующие сформированные по литературным источникам критерии (таблица 2).

Таблица 2 — Экспертно-значимые критерии оценки функциональных нарушений у детей с врожденными пороками лицевого скелета и мягких тканей

Функция	Экспертно-значимые критерии оценки
Жевание и кусание	<p>Локальный статус морфоструктурных образований лицевого скелета, обеспечивающих функции жевания и кусания (зубных рядов верхней и нижней челюсти, прикуса и др.).</p> <p>Возможность компенсации техническими (частичные съемные протезы, ортодонтические аппараты и конструкции) и вспомогательными средствами (приспособлениями).</p> <p>Нуждаемость в реконструктивном хирургическом лечении и ортодонтическом лечении (частичные съемные протезы, ортодонтические аппараты и конструкции) и возможности их применения в соответствии с состоянием здоровья ребенка и его возрастом</p>
Носовое дыхание	<p>Величина резистентности (сопротивления) носового клапана воздушному потоку, которая достигает нужных величин при морфоструктурной целостности мягких тканей и костей лицевого скелета, отсутствием сообщения с ротовой полостью, отсутствием искривлений носовой перегородки.</p> <p>Носовая обструкция, ее характер (постоянная, временная), степень ее выраженности (легкая, умеренная, выраженная, абсолютная).</p> <p>Частота и длительность воспалительных изменений со стороны носа.</p> <p>Степень выраженности нарушения функции носового дыхания (незначительная, легкая, умеренная, выраженная, резко выраженная)</p>
Сосание и глотание	<p>Сформированность в соответствии с возрастными нормами развития ребенка механизмов центральной нервной системы, регулирующих функции сосания и глотания.</p> <p>Морфоструктурная целостность мягких тканей и костей лицевого скелета, обеспечивающих замкнутость сосательного и глотательного пространства и создающих в ней отрицательное давление.</p> <p>Степень выраженности нарушения функции сосания и глотания (незначительная, легкая, умеренная, выраженная, резко выраженная или полное отсутствие).</p> <p>Возможность компенсации функций сосания и глотания или отдельных их фаз с помощью технических и вспомогательных средств (приспособлений, сосок) и иных методов (механическое сведение краев расщелины и др.)</p>
Языковая и речевая	<p>Сформированность психической сферы и нервной системы в соответствии с возрастом ребенка.</p> <p>Нарушение всех компонентов речи (общее недоразвитие речи).</p> <p>Нарушение артикуляции (звукопроизношение).</p> <p>Нарушение голосообразования (тембр голоса).</p> <p>Время появления первых слов</p>

По результатам анализа полученных данных установлено, что у детей с врожденными дефектами костей и мягких тканей лицевого скелета страдали функции приема и переработки пищи (таблица 3): жевания, сосания, глотания, кусания, а также носового дыхания и речи (языковые и речевые функции). Степень выраженности нарушений этих функций у обследованного контингента представлена в таблице 4.

Таблица 3 — Доля функциональных нарушений у детей с врожденными дефектами костей и мягких тканей лицевого скелета ( $n = 76$ )

Нарушенные функции (код по МКФ-ДП)	Количество случаев	
	абс.	$P \pm m_p, \%$
Функции носового дыхания (b449)	55	$72,4 \pm 5,1$
Языковые и речевые функции: умственные функции речи (b167) и/или функции артикуляции (b320) и/или функции голоса (b310)	54	$71,1 \pm 5,2$



Окончание табл. 3

Нарушенные функции (код по МКФ-ДП)	Количество случаев	
	абс.	$P \pm m_p, \%$
Функции глотания (b5105)	46	$60,5 \pm 5,6$
Функции жевания (b5102)	38	$50,0 \pm 5,7$
Функции сосания (b5100)	22	$28,9 \pm 5,2$
Функции кусания (b5101)	7	$9,2 \pm 3,3$

Таблица 4 — Степень выраженности функциональных нарушений у детей с врожденными аномалиями мягких тканей и костей лицевого скелета ( $n = 76$ )

Функции — Код по МКФ-ДП	Степень выраженности нарушений							
	1 (легкое)		2 (умеренное)		3 (выраженное)		4 (резко выраженное)	
	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$	абс.	$P \pm m_p, \%$
b449 ( $n = 55$ )	16	$29,1 \pm 6,1$	8	$14,5 \pm 4,8$	29	$52,8 \pm 6,7$	2	$3,6 \pm 2,5$
b167 и/или b320 и/или b310 ( $n = 54$ )	23	$42,6 \pm 6,7$	8	$14,8 \pm 4,8$	22	$40,7 \pm 6,7$	1	$1,9 \pm 1,9$
b5105 ( $n = 46$ )	9	$19,6 \pm 5,8$	12	$26,1 \pm 6,5$	25	$54,3 \pm 7,3$	—	—
b5102 ( $n = 38$ )	15	$39,5 \pm 7,9$	6	$15,8 \pm 5,9$	16	$42,1 \pm 8,0$	1	$2,6 \pm 2,6$
b5100 ( $n = 22$ )	2	$9,1 \pm 6,3$	7	$31,8 \pm 10,2$	12	$54,6 \pm 10,9$	1	$4,5 \pm 4,5$
b5101 ( $n = 7$ )	6	$85,7 \pm 14,3$	1	$14,3 \pm 14,3$	—	—	—	—

Надо отметить, что из числа обследованного контингента у  $72,4 \pm 5,1 \%$  детей отмечалось нарушение функции носового дыхания, при этом в  $52,8 \pm 6,7 \%$  ( $p < 0,01$ ) случаев в выраженной степени. У  $71,1 \pm 5,2 \%$  пациентов наблюдались нарушения языковых и речевых функций, при этом в  $42,6 \pm 6,7 \%$  ( $p < 0,01$ ) случаев — легкой степени и в  $40,7 \pm 6,7 \%$  ( $p < 0,01$ ) — выраженной степени.

Среди обследованного контингента у  $60,5 \pm 5,6 \%$  детей выявлено нарушение функции глотания, из числа которых у  $54,3 \pm 7,3 \%$  ( $p < 0,05$ ) человек имело место выраженное нарушение, а у  $50,0 \pm 5,7 \%$  — жевания, из числа которых у  $42,1 \pm 8,0 \%$  ( $p < 0,05$ ) — выраженное нарушение и у  $39,5 \pm 7,9 \%$  ( $p < 0,05$ ) — легкое. Кроме того, у  $28,9 \pm 5,2 \%$  пациентов было нарушение функции сосания в  $54,6 \pm 10,9 \%$ ,  $p \geq 0,05$  случаев — выраженной степени.

Был проведен корреляционный анализ влияния степени выраженности функциональных нарушений на степень выраженности ограничения жизнедеятельности у детей с пороками костей и мягких тканей лицевого скелета, что позволило установить сильную взаимосвязь между степенью выраженности ограничения жизнедеятельности ребенка и степенью выраженности нарушения функции сосания ( $r_s = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ); средней силы — со степенью выраженности нарушения функции носового дыхания ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ), глотания ( $r_s = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ), языковых и речевых функций ( $r_s = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ), жевания ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ), кусания ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** В ходе проведенного исследования было выявлено, что у детей с пороками костей и мягких тканей лицевого скелета:

- самой частой патологией, приводящей к ограничению жизнедеятельности является ВРГН ( $51,3 \pm 5,7 \%$ ,  $p < 0,001$ ), а генетические синдромы врожденных аномалий, влияющих на внешний вид лица, составляют небольшой удельный вес ( $10,5 \pm 3,5 \%$ ), из числа которых наиболее распространенным являлся синдромом Пьера Робена ( $50,0 \pm 18,9 \%$ );

- среди видов сопутствующей патологии преобладают расстройство речи и языка ( $52,6 \pm 5,7 \%$ ), в основном в виде ринолалии ( $30,3 \pm 5,3 \%$ );

- в структуре инвалидности преобладают случаи третьей СУЗ ( $43,4 \pm 5,7 \%$ ), обусловленные ограничением следующих категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию ( $80,3 \pm 4,6 \%$ ), к ведущей возрастной деятельности ( $78,9 \pm 4,7 \%$ ), к общению ( $56,6 \pm 5,7 \%$ ) и к обучению ( $17,1 \pm 4,3 \%$ );

- степень выраженности ограничения способности к самообслуживанию ( $r_s = -0,94$ ,  $p < 0,05$ ) и к ведущей возрастной деятельности ( $r_s = -0,94$ ,  $p < 0,05$ ) снижается по мере взросления ребенка;

- в большинстве случаев страдают функции: носового дыхания (в  $72,4 \pm 5,1$  % случаев), речи (в  $71,1 \pm 5,2$  %), глотания (в  $60,5 \pm 5,6$  %) и жевания (в  $50,0 \pm 5,7$  %);
- степень выраженности ограничения жизнедеятельности взаимосвязана со степенью выраженности нарушений функций: сильная взаимосвязь с нарушением функции сосания ( $r_s = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ); средней силы взаимосвязь — с нарушениями функции носового дыхания ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ), функции глотания ( $r_s = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ), языковых и речевых функций ( $r_s = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ), функции жевания ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ), функции кусания ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ).

Таким образом, по данным исследования были выделены основные экспертно-значимые нарушения, влияющие на ограничения жизнедеятельности у детей с врожденными аномалиями костей и мягких тканей лицевого скелета.

### Литература

1. Смычек, В. Б. Конвенция о правах инвалидов: разные возможности — равные права / В. Б. Смычек // Здоровоохранение. — 2017. — № 5. — С. 5–10.
2. Осведомленность врачей-специалистов г. Витебска в вопросах комплексной реабилитации пациентов с расщелиной верхней губы и неба / С. А. Кабанова [и др.] // Вестник ВГМУ. — 2013. — Т. 12, № 4. — С. 118–122.
3. Заборовский, Г. И. Медико-социальная значимость врожденных пороков развития / Г. И. Заборовский // Журнал ГрГМУ. — 2006. — № 3. — С. 35–36.
4. Яковлева, Т. В. Причины и динамика перинатальной смертности в Российской Федерации / Т. В. Яковлева // Здоровоохранение Российской Федерации. — 2005. — № 4. — С. 26–28.
5. Врожденные расщелины верхней губы и неба: современные аспекты хирургического лечения / А.С. Артюшкевич [и др.] // Современная стоматология. — 2004. — № 2. — С. 20–25.
6. Дурново, Е. А. Диагностические и лечебные аспекты реабилитации детей с врожденными пороками развития лица в Нижегородской области / Е. А. Дурново, И. А. Глявина, Н. Е. Монакова // Российский стоматологический журнал. — 2003. — № 5. — С. 46–48.

## Main assessment-significant problems affecting disability in children with congenital abnormalities of the facial bones and soft-tissues

*Golikova V. V.<sup>1</sup>, Doroshenko I. T.<sup>2</sup>, Holikava K. V.<sup>2</sup>, Lapkovskiy V. I.<sup>3</sup>, Alferova A. I.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution «National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation», distrit of the village of Yukhnovka, Republic of Belarus,*

*<sup>3</sup>Health Care Institution «4<sup>th</sup> city children's clinical hospital», Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the results of the study of children with disability due to congenital abnormalities of the facial bones and soft-tissues, which established the main expert-significant problems affecting the degree of disability in these children: the severity of problems of functions — sucking ( $r_s = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ), nasal breathing ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,001$ ), swallowing ( $r_s = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ), speech ( $r_s = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ), chewing ( $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ) and biting ( $r_s = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ).

**Keywords:** children, congenital abnormalities, facial bones and soft-tissues, disability.

*Поступила 19.10.2020*

УДК 617.735-007.281-089

## Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки

*Далидович А. А., Марченко Л. Н., Стальмашко Т. С., Гудиевская И. Г., Суценья Г. А.*  
*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,*  
*г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Отслойка сетчатки — это экстренное состояние, приводящее к снижению зрения или полной его потере. Самым эффективным методом лечения данной патологии является хирургическая коррекция ретинального разрыва. Выбор зависит от определенного типа элевации сетчатки и его результатом может быть витреоретинальная операция либо экстрасклеральное пломбирование.

Работа основана на ретроспективном исследовании данных историй болезни 369 пациентов с диагнозом «регматогенная отслойка сетчатки». В статье приведены результаты частоты проведения экстрасклерального и витреоретинального вмешательств среди 382 глаз, прооперированных в отделениях микрохирургии № 1 и № 2 УЗ «3 городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска в 2014–2019 гг. Необходимые диагностические данные были получены с использованием фотомонтажа сетчатки, результатов данных В-сканирования. Комплексный анализ также включает статистические данные по осложнениям и сопутствующей патологии в каждом клиническом случае. Исследована частота возникновения пролиферативной ретинопатии у пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки.

**Ключевые слова:** регматогенная отслойка сетчатки, интравитреальная операция, экстрасклеральная операция, пролиферативная витреоретинопатия, миопия.

**Введение.** Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) является наиболее частой из всех форм отслойки ретины. За последнее десятилетие частота встречаемости РОС возросла более, чем на 50 % [1]. Известными факторами риска возникновения данной патологии являются миопия, артерия, пожилой возраст и предшествующие травматические повреждения органа зрения [2].

Основная цель при любом методе лечения регматогенной отслойки сетчатки заключается в блокировании ретинального разрыва с формированием хориоретинального адгеренса. В выборе конкретного вида операции играют роль количество, размер и локализация разрывов, давность патологического процесса, наличие/отсутствие витреоретинальных тракций и/или сопутствующей макулярной патологии. Приоритетным направлением хирургической коррекции регматогенной отслойки сетчатки в современной офтальмологии являются интравитреальные операции. Однако продолжает сохранять клиническую значимость и метод экстрасклерального воздействия.

**Цель работы** — исследование тенденций изменений в хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки в УЗ «3 ГКБ им. Е. В. Клумова» г. Минска относительно клинических проявлений заболевания и сопутствующей офтальмопатологии.

**Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ медицинских карт 369 пациентов с диагнозом «регматогенная отслойка сетчатки», находившихся на лечении в отделениях микрохирургии № 1 и 2 УЗ «3 городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска с 1 января 2014 г. по 31 декабря 2019 г. Из них мужчин было 185, женщин — 184, т. е. распределение пациентов по полу было равномерным: 49,9 % составили женщины, 50,1 % — мужчины.

Средний возраст пациентов равнялся  $61 \pm 9,9$  года. Все пациенты находились в возрастном диапазоне от 1926 до 2000 года рождения.

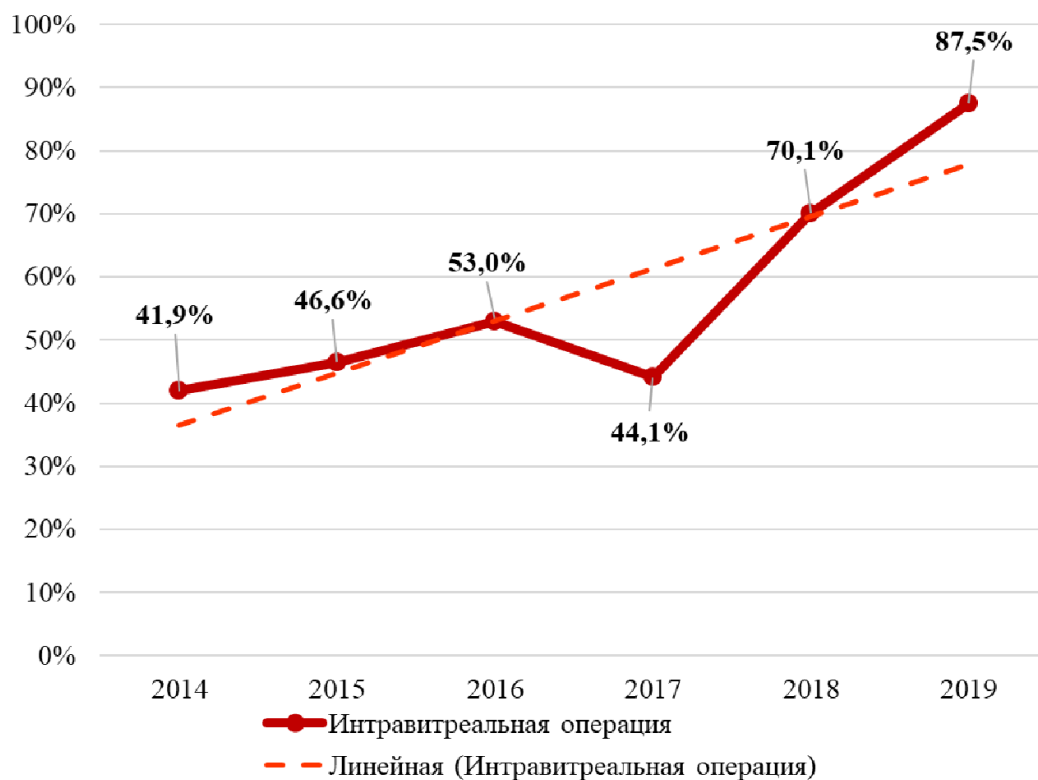
За указанный период было прооперировано 382 глаза. В зависимости от вида проведенного хирургического вмешательства были сформированы 2 группы. В группу «Интравитреальная операция» (ГИО) было включено 216 глаз, в группу «Экстрасклеральная операция» (ГЭО) — 166 глаз.

Оценка эффективности лечения проводилась на основании данных визометрии, периметрии, результатов В-сканирования, осмотра с фундус-линзой, данных оптической когерентной томографии. Были выполнены панорамные фотоснимки глазного дна, полученные с помощью фундус-камеры.

Статистическая обработка результатов выполнена в Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics 23 с расчетом вероятности ошибки и уровня статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Был проанализирован доминирующий возрастной контингент пациентов. На момент поступления на стационарное лечение 246 (66,7 %) человек из генеральной совокупности относились к 1948–1968 годам рождения. Таким образом, полученные данные соответствовали клиническим наблюдениям, что регматогенная отслойка сетчатки чаще возникает у лиц старше 50 лет, независимо от наличия или отсутствия коморбидной офтальмопатологии.

Всего за исследованные годы интравитреальные вмешательства были выполнены в 56,5 % глаз с РОС. Как видно из рисунка 1, с 2014 по 2019 г. частота выполнения операций в ГИО возросла с 41,9 до 87,5 %, линия тренда также отражает эту тенденцию.



**Рисунок 1 — Частота проведения интравитреальных операций в 2014–2019 гг.**

Витреальная полость пролонгировано тампонировалась в 66,7 % случаев (144 глаза) силиконом. Это были пациенты с распространенными отслойками сетчатки либо с рецидивами отслоек, также силикон в качестве тампонирующего вещества применялся при уже развившемся фибропластическом синдроме.

Кратковременная тампонада газами SF<sub>6</sub> и C<sub>3</sub>F<sub>8</sub> была применена у 13,4 % (29 глаз), главным образом в глазах со свежими отслойками в верхних сегментах сетчатки. У 3,2 % пациентов (7 глаз) первым этапом выполнялась закрытая витрэктомия с тампонадой витреальной полости газом, затем газ был заменен на силикон. В 16,7 % (36 глаз) из всех проведенных закрытых витрэктомий тампонада полости стекловидного тела не проводилась.

Экстрасклеральные вмешательства за время наблюдения были выполнены в 43,5 % глаз. Динамика частоты проведения данного типа операций отражена на рисунке 2. Частота проведения экстрасклерального хирургического лечения отслойки сетчатки снизилась с 58,1 % в 2014 г. до 12,5 % в 2019 г.

Локальное пломбирование было осуществлено на 59 глазах (35,5 %). Показаниями к нему являлись единичные разрывы, несколько рядом расположенных разрывов и отрывы от зубчатой линии. Циркляж по Арруго был фиксирован на 33 глазах (19,9 %) при наличии множественных разрывов либо

обширных зон периферической дистрофии сетчатки. В 44,6 % случаев (74 глаза) из ГЭО было выполнено сочетание локального и циркулярного воздействия силиконового материала. В 6,0 % случаев (23 глаза) были выполнены оба вида вмешательств (экстрасклеральное с последующей закрытой витректомией).

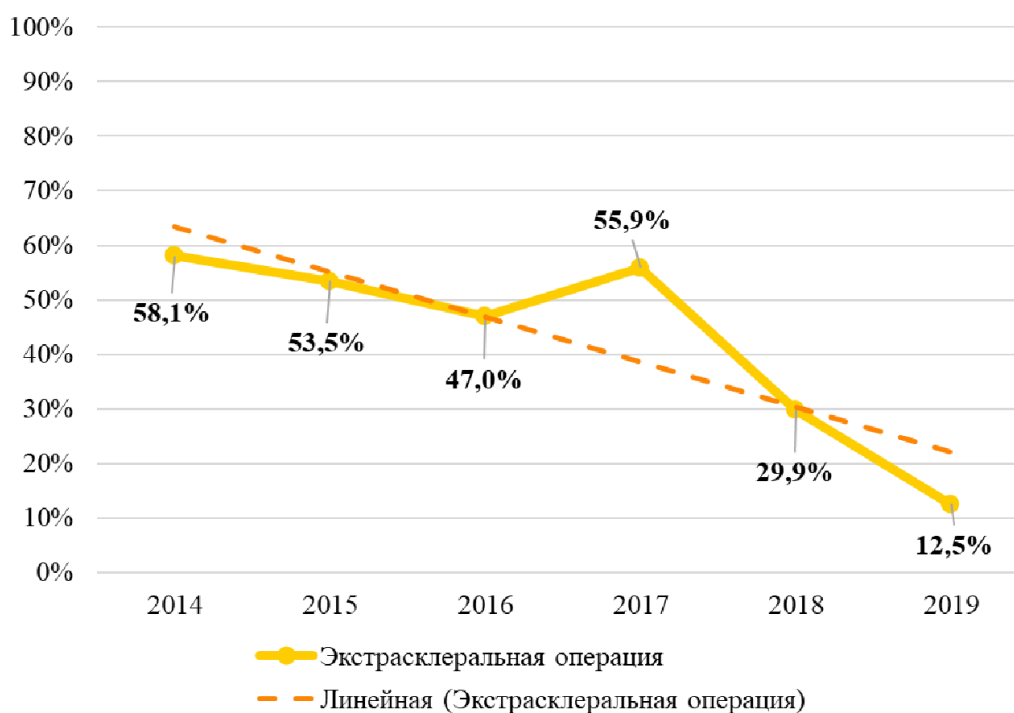


Рисунок 2 — Частота проведения экстрасклеральных операций в 2014 — 2019 гг.

Этот метод остается актуальным при раннем обращении пациента за медицинской помощью после возникновения данной патологии. Отмеченное увеличение числа витреальных вмешательств в лечении регматогенной отслойки сетчатки соответствует мировым принципам лечения и является обоснованным, так как позволяет профилактировать развитие осложнений и рецидивов, в том числе пролиферативной витреоретинопатии при наличии частичного гемофтальма и после экстракций катаракты.

Из наиболее частых сопутствующих заболеваний ишемическая болезнь сердца была установлена у 143 (38,8 %) пациентов, артериальная гипертензия различной степени — у 156 (42,3 %). Сахарный диабет 1-го и 2-го типов был диагностирован у 41 пациента (11,1 %) и в длительно персистирующих случаях проявлялся в виде препролиферативной или пролиферативной диабетической ретинопатии.

В рамках выполнения данной работы были исследованы данные визометрии пациентов до и после оперативного вмешательства. Для удобства восприятия и статистического анализа была использована международная классификация нарушений остроты зрения (ОЗ) Всемирной организации здравоохранения, в соответствии с которой пациенты были разделены на 8 групп по степени снижения ОЗ: с минимальным снижением (0,5–1,0); легкая степень (0,3–0,49); умеренная степень, или слабовидение (0,1–0,29); тяжелая степень (0,05–0,09); слепота (<0,05); правильная светопроекция; неправильная светопроекция; полная слепота.

В ходе проведенного статистического анализа установлено, что большинство пациентов (151 глаз, или 39,5 %) с регматогенной отслойкой сетчатки на дооперационном этапе имели остроту зрения менее 0,05 (слепота). После блокирования ретинальных разрывов при выписке из стационара в 185 случаях (48,4 %) зарегистрировано улучшение зрения, в 116 (30,4 %) глаз оно не изменилось. В послеоперационном периоде преобладающая острота зрения соответствовала группе «умеренная степень снижения зрения» (0,1–0,29) — 112 глаз (29,3 %) (рисунок 3).



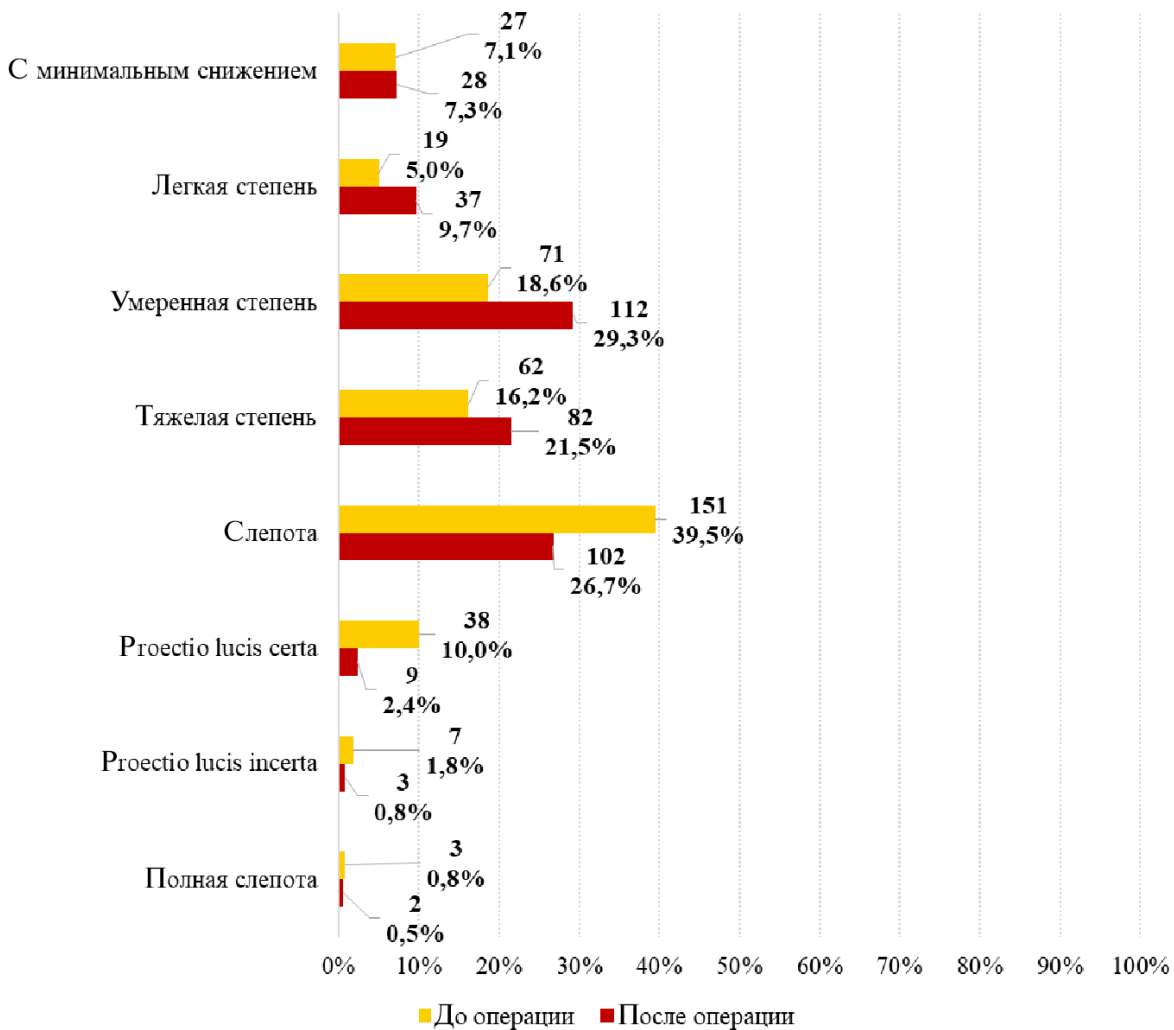


Рисунок 3 — Острота зрения пациентов до и после операции

Таким образом, зрительные нарушения, обусловленные регматогенной отслойкой сетчатки, поддаются коррекции с положительной динамикой при своевременном обращении пациентов.

Одним из достоверно установленных факторов риска возникновения регматогенной отслойки сетчатки является близорукость. Так, 40–50 % отслоек происходит в глазах с миопией [3]. Среди исследованных в нашей работе 382 прооперированных глаз в 147 случаях (38,5 %) была зарегистрирована миопия различной степени и/или миопический астигматизм (рисунок 4).

Одним из наиболее серьезных осложнений регматогенной отслойки сетчатки является пролиферативная витреоретинопатия. Она встречается в 10 % всех случаев РОС и провоцирует до 10 % неудачных исходов первичных оперативных вмешательств [4]. Образование эпиретинальной мембраны сопровождается пролиферацией клеток пигментного эпителия, глиальных клеток, гиалоцитов, моноцитов и макрофагов. Этот процесс представляет собой образование полупрозрачной фиброзно-клеточной пленки. Эпиретинальные мембраны обладают способностью к сокращению, поверхность витреоретинального интерфейса искривляется, что приводит к рецидивам ретинальных отслоек.

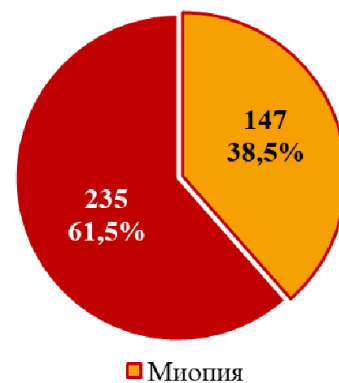


Рисунок 4 — Частота возникновения регматогенной отслойки сетчатки у пациентов с миопией в 2014–2019 гг.

В ходе нашего исследования наличие эпиретинальных мембран обнаружилось в 16,2 % случаев (62 глаза) (рисунок 5). У этих пациентов были взяты образцы стекловидного тела и субретинальной жидкости для последующего анализа биохимического состава и определения генетических маркеров.



Рисунок 5 — Фото глазного дна пациента с пролиферативной витреоретинопатией

**Заключение.** Единственным эффективным методом лечения отслойки сетчатки на сегодняшний день является хирургический. В ходе проведенного исследования установлено, что вне зависимости от типа вмешательства, в 78,8 % случаев (301 глаз) не наблюдалось отрицательной динамики. Преобладающая острота зрения у послеоперационных пациентов — 0,1–0,29. Таким образом, при рехматогенной отслойке сетчатки необратимые функциональные потери являются предотвратимыми. В УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» в 2014–2019 гг. доминировали интравитреальные операции (56,5 %). Линия тренда также отражает тенденцию к увеличению частоты этого вида хирургического вмешательства. Это соответствует современным мировым направлениям лечения данной ургентной патологии.

### Литература

1. Nielsen, B. R. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment is increasing / B. R. Nielsen [et al.] // *Acta Ophthalmol.* — 2020. — № 98(6). — P. 603–606. — DOI: 10.1111/aos.14380.
2. Incidence of Rhegmatogenous Retinal Detachment in Europe — A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Q. Li [et al.] // *Ophthalmologica.* — 2019. — № 242. — P. 81–86.
3. Oh Woong Kwon. Retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy / O. W. Kwon, M. I. Roh, J. H. Song // *Retinal pharmacotherapy.* — 2010. — № 408. — P. 147–151.
4. Biomarkers for PVR in rhegmatogenous retinal detachment / S. Zandi [et al.] // *PLoS ONE.* — 2019. — № 14(4). — P. e0214674. — DOI: 0.1371/journal.pone.0214674.

## Surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment

*Dalidovich A. A., Marchanka L. N., Stalmashka T. S., Gudievskaya I. G., Sushchenia G. A.*

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

Retinal detachment is an urgent condition that predispose to vision loss or blindness. In this emergency situation the best option is surgical repair of the retinal break. The choice depends on certain type of the retinal elevation and result in vitreoretinal operation or scleral buckling.

The study was performed on retrospective material of 369 patients with rhegmatogenous retinal detachment. The article represents the results of an incidence of scleral buckling and vitrectomy among 382 eyes with rhegmatogenous retinal detachment operated in eye surgical units № 1 and № 2 of 3<sup>rd</sup> clinical hospital of Minsk during 2014–2019 years. To collect the clinically significant information were used the ocular fundus photomontage and B-scan ocular ultrasound before and after operation. The complex analysis also includes

the comorbidities and complications in every clinical case, its frequency and influence on the disease progression. The incidence of proliferative vitreoretinopathy is studied.

**Keywords:** rhegmatogenous retinal detachment, vitrectomy, scleral buckling, proliferative vitreoretinopathy, myopia.

Поступила 21.10.2020

УДК 616.24-12:616.24-036

## Хроническая дыхательная недостаточность у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Латицкий Д. В.<sup>1, 2</sup>, Ряполов А. Н.<sup>1</sup>, Пупкевич В. А.<sup>1</sup>, Чирикова Т. В.<sup>1</sup>, Арабей А. А.<sup>2</sup>,  
Гончарик А. В.<sup>2</sup>, Ибрагимова Ж. А.<sup>2</sup>, Митьковская Н. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «432 Главный военный клинический медицинский центр  
МО ВС Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** В статье приведен опыт использования компьютерной пульсоксиметрической системы во время проведения стандартизированных нагрузочных проб с целью проведения диагностики выраженности хронической дыхательной недостаточности (ХДН) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Оценена информативность пробы с 6-минутной ходьбой (6МТ) и велоэргометрической пробы (ВЭМ) в диагностике степени ХДН. Установлено, что использование ВЭМ позволяет повысить информативность диагностики прежде всего за счет идентификации лиц без дыхательной недостаточности (ДН). С помощью разработанного метода диагностики ДН идентифицированы различные степени ХДН у 70 % пациентов с ХОБЛ, при этом стадия декомпенсации диагностирована у 56 % пациентов. Степень ХДН, связанная со снижением переносимости бытовых физических нагрузок и способная оказывать влияние на качество жизни пациента, выявлена у 56 % пациентов. Зарегистрирована умеренная прямая взаимосвязь степени ХДН с классами тяжести дыхательных нарушений, определенными при помощи исследования функции внешнего дыхания, а также с группами риска обострений ХОБЛ, которые в значительной степени связаны с общим состоянием здоровья пациента.

**Ключевые слова:** пульсоксиметрия, тест с 6-минутной ходьбой, велоэргометрия, хроническая дыхательная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистая патология является ведущей причиной смертности в мире, унося ежегодно около 17,5 млн человеческих жизней. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) уверенно перемещается на ведущие позиции как причина смерти. На сегодняшний день с этим заболеванием связывают примерно 3,2 млн смертей в год [1]. Даже самый грубый подсчет позволяет понять, что ХОБЛ будет присутствовать у каждого пятого пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наряду с увеличением количества пациентов с ХОБЛ, нарастает и проблема хронической дыхательной недостаточности (ХДН), которая на определенном этапе течения ХОБЛ становится основной причиной смерти этих пациентов, конкурируя с сердечно-сосудистой патологией [2].

В настоящее время дыхательную недостаточность (ДН) определяют как клинический синдром, который характеризуется неспособностью дыхательной системы поддержать адекватное парциальное давление кислорода и/или углекислого газа в артериальной крови. [3]. Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести основана на показателях газового состава артериальной крови. Однако, несмотря на подробно разработанные теоретические основы понимания механизмов разви-

тия ДН, присутствуют определенные трудности в установлении стадии ХДН в клинической практике. Это прежде всего связано с методом оценки газового состава артериальной крови: забор артериальной крови путем пункции лучевой артерии и последующим определением показателей в полученном образце крови на газовом анализаторе. Осуществить пункцию лучевой артерии возможно только в состоянии покоя. Поэтому выявить пациентов с более ранним нарушением газового состава артериальной крови, используя данный метод определения газового состава артериальной крови, во время физической нагрузки не представляется возможным. Для нужд клинической практики предпринимались определенные усилия по разработке критериев диагностики ДН по выраженности одышки, однако данный подход не устраняет субъективизма в оценке пациентом своего состояния [4]. Возможности исследования функции внешнего дыхания (ФВД) также не позволяют устанавливать стадию ХДН, так как выявляемые нарушения зачастую не коррелируют с переносимостью физической нагрузки и газовым составом артериальной крови [5].

Современные технологии позволили разработать и внедрить в клиническую практику компьютерные пульсоксиметрические системы, которые позволяют мониторировать на протяжении длительного времени процент насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, в том числе во время физических нагрузок, что существенно расширило диагностические возможности клиники внутренних болезней [6]. Использование пульсоксиметрической системы в сочетании с общепринятыми стандартизированными методиками нагрузочного тестирования пациента может быть полезным в клинической практике для оценки выраженности ХДН.

**Цель работы** — разработка метода диагностики ХДН с использованием компьютерной мониторной пульсоксиметрической системы и с помощью разработанного метода проведение диагностики ХДН у пациентов с ХОБЛ.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были 100 мужчин с ХОБЛ (57 пациентов обследованы повторно). Медиана возраста — 67 лет (64–69 лет). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов (курение) на органы дыхания, физикального осмотра, изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе MAC-1. Пациенты были распределены по группам риска обострений ХОБЛ (GOLD 2014), которые в значительной степени отражают общее состояние здоровья: группа А — 1 чел. (1 %), группа В — 44 чел. (44 %), группа С — 1 чел. (1,0 %), группа D — 54 чел. (54 %). Распределение по классам тяжести дыхательных нарушений: GOLD1 — 15 чел. (15 %), GOLD2 — 37 чел. (37 %), GOLD3 — 35 чел. (35 %), GOLD4 — 13 чел. (13 %) [7].

В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом, с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани. Пациенты с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибриляторами в исследование также не включались.

Для осуществления поставленной цели из множества определений дыхательной недостаточности было выбрано определение, одобренное на XV Всесоюзном съезде терапевтов в 1962 г.: ДН определяют как патологический синдром, при котором система внешнего дыхания не способна обеспечить нормальный газовый состав артериальной крови, либо последнее достигается за счет ненормальной работы аппарата внешнего дыхания, приводящей к снижению функциональных возможностей. При этом выделяют две стадии и три степени ДН [3].

*Компенсированная стадия* ДН рассматривается в том случае, когда система внешнего дыхания обеспечивает нормальный газовый состав артериальной крови за счет ненормальной работы, приводящей к снижению функциональных возможностей.

*Декомпенсированная стадия* ДН устанавливается в том случае, когда система внешнего дыхания не обеспечивает нормальный газовый состав артериальной крови.

I степень ДН устанавливается в случае неспособности пациентом выполнять физическую нагрузку, превышающую по мощности бытовую.

II степень ДН характеризует неспособность пациентом выполнять целый ряд повседневных нагрузок.

III степень ДН отражает неспособность пациентом выполнять нагрузки малой мощности или проявления ДН отмечаются в состоянии покоя.

Наиболее доступным неинвазивным способом оценки характеристик газового состава артериальной крови является пульсоксиметрия. С помощью пульсоксиметрии можно оценить частоту сердечных сокращений (ЧСС) и долю насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация). Доля насыщения артериальной крови кислородом, измеренная инвазивным способом, обозначается как  $SaO_2$ . Данный показатель, измеренный с помощью пульсоксиметра, обозначается  $SpO_2$  [6].

Для нагрузочного тестирования использовались тест с 6-минутной ходьбой (6МТ) и велоэргометрическая проба (ВЭМ).

6МТ проводился по стандартному протоколу (R. L. Enright, D. L. Sherill, 1998). Должный показатель (Д6МТ) для мужчин рассчитывался по формуле

$$\text{Д6МТ (метры)} = 7,57 \cdot \text{рост} - 5,02 \cdot \text{возраст} - 1,76 \cdot \text{масса} - 309.$$

Нижняя граница нормы (НГН) рассчитывалась по формуле:

$$\text{НГН (метры)} = \text{Д6МТ (метры)} - 139.$$

Переносимость физической нагрузки относительно пройденного в 6МТ расстояния характеризовалась как:

- низкая (III) — пройденное расстояние менее НГН;
- средняя (II) — пройденное расстояние более НГН, но менее Д6МТ;
- высокая (I) — пройденное расстояние более Д6МТ.

ВЭМ проводилась по следующему протоколу (Д. М. Аронов, В. П. Лупанов, 2002): I ступень — 25–50 Вт, прирост нагрузки на каждой следующей ступени — 25 Вт. Длительность ступени — 2 мин. Переносимость физической нагрузки относительно освоенной ступени характеризовалась как:

- низкая (III) — 25–50 Вт;
- средняя (II) — 75–100 Вт;
- высокая (I) — 125 Вт и более.

Изучение  $SpO_2$  у всех пациентов с ХОБЛ проводилось с помощью отечественной компьютерной пульсоксиметрической системы «Пульсар», которая позволяет оценить уровень  $SpO_2$  как в покое, так и динамику данного показателя во время нагрузки.

Стадия компенсации устанавливалась, если  $SpO_2$  в покое более 90 % и во время физической нагрузки данный показатель снижался  $\geq 4$  %, но не ниже 90 % (J. Trueman, C. Hacking, 2015). Стадия компенсации обозначалась литерой А.

Стадия декомпенсации устанавливалась, если  $SpO_2$  в покое менее 90 % или во время физической нагрузки данный показатель снижался менее 90 %. Стадия декомпенсации обозначалась литерой Б. В том случае, если критерии декомпенсации/компенсации не выполнялись, считалось, что у пациента нет ДН при условии достижения им в ходе физической нагрузки субмаксимальной ЧСС как критерия адекватно выполненной физической нагрузки, достаточной для диагностики ДН. Субмаксимальная ЧСС рассчитывалась по формуле  $0,75 \cdot (220 - \text{возраст})$ . Если у пациента в ходе физической нагрузки не выполнялись критерии декомпенсации/компенсации и субмаксимальная ЧСС не достигалась, то проба трактовалась как не информативная для диагностики ДН.

Таким образом, оценка выраженности хронической ДН проводилась по двум критериям: переносимость физической нагрузки, критерии декомпенсации/компенсации. Для проведения анализа результатов пациенты распределялись на следующие группы: группа 1 — неинформативный тест; группа 2 — нормальный тест; группа 3 — тест с критериями компенсации; группа 4 — тест с декомпенсацией.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались на персональном компьютере с использованием офисного приложения Excel-2000 с встроенным пакетом статистического анализа, а также применялась программа Statistica 10.0. Первоначально осуществлялась проверка данных изучаемой выборки на характер распределения. Полученные данные имели отличное от нормального распределение, поэтому рассчитывалась медиана данных выборки (Me), верхний и нижний квартили (25–75 %). Сравнения долей проводилось с использованием критерия  $\chi^2$ , точного критерия Фишера. Для множественного сравнения использовался непараметрический аналог дисперсионного анализа — критерий Краскела – Уолиса. Определение тесноты связи переменных осуществлялось с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (А. А. Халафян, 2010).

**Результаты и их обсуждение.** Всем пациентам в состоянии покоя проводилось измерение  $SpO_2$ . В том случае если  $SpO_2 < 90$  %, устанавливалась декомпенсированная стадия ДН в покое и трактов-



валась как ДН ШБ. У 9 (9,0 %) человек обследованной группы из 100 пациентов с ХОБЛ была выявлена  $SpO_2 < 90 \%$  в покое. Этим пациентам нагрузочная проба не проводилась. Оставшимся 91 пациентом в ходе обследования в разное время было выполнено 160 тестов с 6-минутной ходьбой. При этом критерии декомпенсации были выявлены в 71 тесте (44,4 %) у 49 (53,8 %) пациентов, критерии компенсации — в 21 тесте (13,1 %) у 19 (20,9 %) пациентов, нормальными трактовались 18 тестов (11,3 %) у 16 (17,6 %) пациентов, 50 (31,2 %) тестов у 41 (45,1 %) пациентов считались не информативными. В итоге определить выраженность ДН удалось в 110 (68,7 %) тестах у 73 (80,2 %) пациентов. В таблице 1 представлены данные по значениям  $SpO_2$  покоя, минимальной  $SpO_2$  во время нагрузки ( $SpO_2 \text{ min}$ ), нагрузочной десатурации —  $dSpO_2$  ( $SpO_2$  покоя —  $SpO_2 \text{ min}$ ) у обследованных пациентов с ХОБЛ.

По  $SpO_2$  покоя группа тестов с критериями декомпенсации ДН (группа 4) статистически значительно отличается от группы тестов с критериями компенсации (группа 3;  $p < 0,001$ ), группы тестов с нормальной реакцией на нагрузку (группа 2;  $p < 0,01$ ) и не информативной группы тестов (группа 1;  $p < 0,001$ ). Статистически значимой разницы между группами 1, 2 и 3 не выявлено. По  $SpO_2 \text{ min}$  группа 4 статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличается от групп 1, 2 и 3. При этом статистически значимой разницы между группами 1, 2, 3 не выявлено. По  $dSpO_2$  группа 3 статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличается от групп 1 и 2. Группа № 4 также существенно отличается от групп 1 ( $p < 0,001$ ), группа 2 ( $p < 0,001$ ), группа 3 ( $p < 0,05$ ). Статистически значимой разницы между группами 1, 2 не выявлено.

Таблица 1 — Данные о  $SpO_2$  при проведении 6МТ у пациентов с ХОБЛ ( $n = 91$ ), Ме (25–75 %)

Оценка 6МТ	$SpO_2$ покоя, %	$SpO_2 \text{ min}$ , %	$dSpO_2$ , %
Неинформативный (50 тестов у 41 пациента) — группа 1	94,9 (93,7–96,4)	92,5 (91,0–94,0)	2,5 (1,8–2,9)
Норма (18 тестов у 16 пациентов) — группа 2	95,8 (94,1–96,5)	93,0 (92,0–95,0)	2,0 (1,1–3,1)
Компенсация (21 тест у 19 пациентов) — группа 3	95,9 (95,4–96,5)	91,0 (90,0–91,0)	5,1 (4,7–5,5)
Декомпенсация (71 тест у 49 пациентов) — группа 4	93,4 (92,3–94,6)	85,0 (81,0–87,0)	9,2 (6,4–12,7)
$p_{1-2}$	>0,05	>0,05	>0,05
$p_{1-3}$	>0,05	>0,05	<0,001
$p_{1-4}$	<0,001	<0,001	<0,001
$p_{2-3}$	>0,05	>0,05	<0,001
$p_{2-4}$	<0,01	<0,001	<0,001
$p_{3-4}$	<0,001	<0,001	<0,05

Пройденное расстояние в 6МТ менее НГН зарегистрировано в 74 пробах (46,3 %) у 52 пациентов (57,1 %), что отражает низкую переносимость пациентами с ХОБЛ физической нагрузки (и может соответствовать III степени ДН). Пройденное расстояние в 6МТ более 6МТ зарегистрировано в 10 пробах (6,3 %) у 6 пациентов (6,6 %) пациентов, что отражает высокую переносимость пациентами с ХОБЛ физической нагрузки и может соответствовать I степени ДН. Пройденное расстояние в диапазоне от НГН до 6МТ зарегистрировано в 76 пробах (47,4 %) у 48 пациентов (52,7 %) пациентов и отражает среднюю переносимость пациентами с ХОБЛ физической нагрузки (и может соответствовать II степени ДН). При этом субмаксимальная ЧСС достигнута в 31 пробе (19,4 %) у 27 (29,7 %) пациентов.

При одновременном анализе переносимости физической нагрузки в 6МТ и динамики  $SpO_2$  в можно выделить следующие категории проб (таблица 2):

1. Неинформативная проба: критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС не достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ.
2. Респираторной недостаточности нет (ДН 0): критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС достигнута при любом пройденном расстоянии в 6МТ.
3. Компенсированная респираторная недостаточность I степени (ДН IA): выполнен критерий компенсации, в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ.
4. Декомпенсированная респираторная недостаточность I степени (ДН IB): выполнен критерий декомпенсации, в 6МТ пройдено расстояние более 6МТ.

5. Компенсированная респираторная недостаточность II степени (ДН IА): выполнен критерий компенсации, в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее Д6МТ.
6. Декомпенсированная респираторная недостаточность II степени (ДН IБ): выполнен критерий декомпенсации, в 6МТ пройдено расстояние более НГН, но менее Д6МТ.
7. Компенсированная респираторная недостаточность III степени (ДН IIА): выполнен критерий компенсации, в 6МТ пройдено расстояние менее НГН.
8. Декомпенсированная респираторная недостаточность III степени (ДН IIБ): выполнен критерий декомпенсации, в 6МТ пройдено расстояние менее НГН.

Таблица 2 — Категории проб в тесте с шестиминутной ходьбой

Категория	Пробы (n = 55)		Пациенты (n = 48)	
	n	%	n	%
Неинформативная	50	31,3	41	45,1
ДН 0	18	11,3	16	17,6
ДН IА	1	0,6	1	1,1
ДН IБ	4	2,5	4	4,4
ДН IIА	13	8,1	12	13,2
ДН IIБ	30	18,8	21	23,1
ДН IIIА	7	4,0	6	7
ДН IIIБ	37	23,1	28	30,8

На рисунке 1 представлен алгоритм использования 6МТ для диагностики выраженности ДН у пациентов с ХОБЛ.

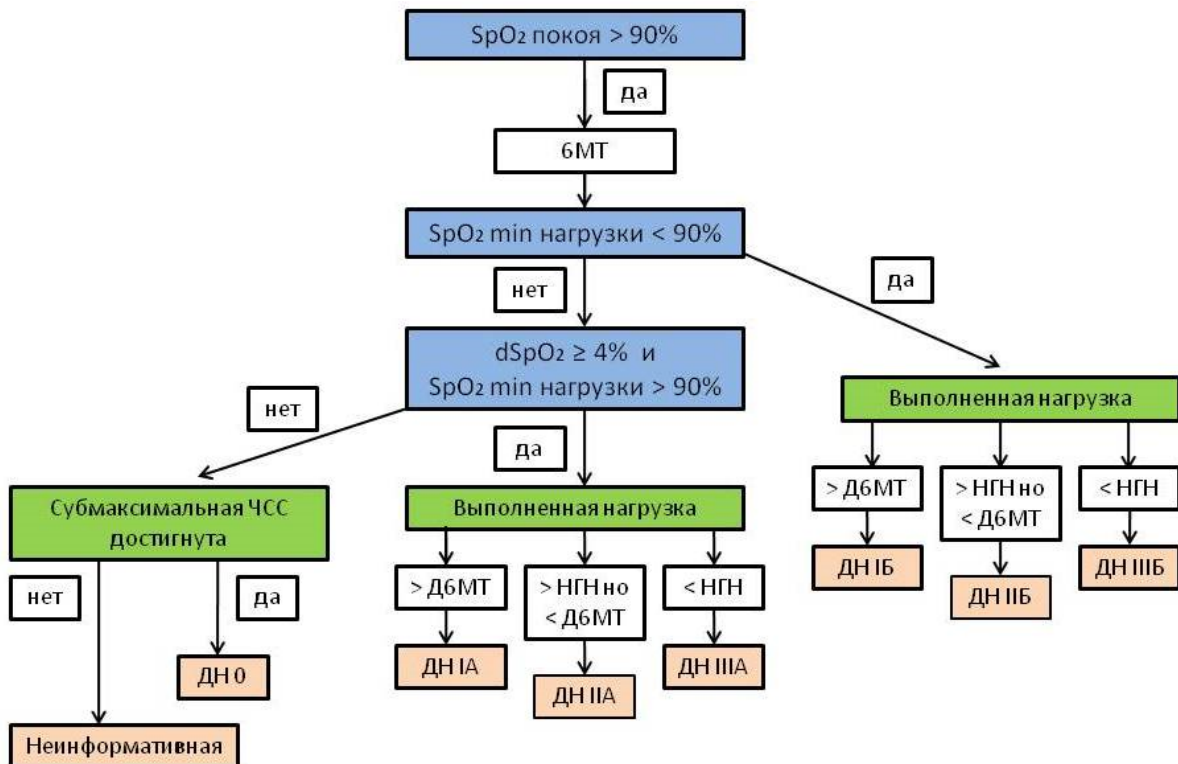


Рисунок 1 — Схема применения теста с шестиминутной ходьбой у пациентов с ХОБЛ для диагностики выраженности хронической дыхательной недостаточности

В ходе обследования 48 пациентам с ХОБЛ было выполнено 55 велоэргометрических проб. При этом критерии декомпенсации были выявлены в 18 (32,7 %) тестах у 17 (35,4 %) пациентов, критерии

компенсации — в 8 (14,6 %) тестах у 8 (16,7 %) пациентов, нормальными трактовались 23 (41,8 %) теста у 21 (43,8 %), 6 (10,9 %) тестов у 6 (12,5 %) пациентов считались неинформативными. Таким образом, определить выраженность ДН удалось в 49 (89,1 %) тестах у 42 (87,5 %) пациентов. В таблице 3 представлены данные по значениям SpO<sub>2</sub> покоя, минимальной SpO<sub>2</sub> при проведении велоэргометрической пробы (SpO<sub>2</sub> min), нагрузочной десатурации (dSpO<sub>2</sub>) у обследованных пациентов с ХОБЛ.

По SpO<sub>2</sub> покоя группа тестов с критериями декомпенсации ДН (группа 4), группа тестов с критериями компенсации (группа 3), группа тестов с нормальной реакцией на нагрузку (группа 2) и неинформативная группа тестов (группа 1) статистически значимо не отличаются друг от друга ( $p < 0,05$ ). По SpO<sub>2</sub> min группа №4 статистически значимо ( $p < 0,001$ ) отличается от групп №1 и №2. Однако не установлено статистически значимой разницы между группами 4 и 3. Статистически значимой разницы между группами 1, 2, 3 не выявлено. По dSpO<sub>2</sub> группа 3 статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличается от группы 1 и 2. Группа 4 также существенно ( $p < 0,001$ ) отличается от групп 1, 2, но не от группы 3. Статистически значимой разницы между группами 1, 2 не выявлено.

Таблица 3 — Данные о SpO<sub>2</sub> при проведении ВЭМ у пациентов с ХОБЛ, Ме (25–75 %)

Оценка ВЭМ	SpO <sub>2</sub> покоя, %	SpO <sub>2</sub> min, %	dSpO <sub>2</sub> , %
Неинформативный (6 тестов у 6 пациентов) — группа 1	96,4 (95,4–97,2)	95,5 (94,0–97,0)	0,7 (0,2–1,0)
Норма (23 теста у 21 пациента) — группа 2	96,2 (94,8–97,0)	95,0 (93,0–96,0)	1,0 (0,7–1,4)
Компенсация (8 тестов у 8 пациентов) — группа 3	95,7 (95,3–97,0)	91,0 (90,0–91,5)	4,8 (4,2–5,7)
Декомпенсация (18 тестов у 17 пациентов) — группа 4	94,9 (92,7–96,9)	84,0 (81,0–88,0)	10,6 (7,6–14,8)
$p_{1-2}$	>0,05	>0,05	>0,05
$p_{1-3}$	>0,05	>0,05	<0,05
$p_{1-4}$	>0,05	<0,001	<0,001
$p_{2-3}$	>0,05	>0,05	<0,05
$p_{2-4}$	>0,05	<0,001	<0,001
$p_{3-4}$	>0,05	>0,05	>0,05

Количество проб с освоенной нагрузкой в 25–50 Вт, что отражает низкую переносимость пациентами с ХОБЛ физической нагрузки и может соответствовать III степени ДН, составило 7,3 % (4 пробы) у 4 (8,3 %) пациентов. Высокая переносимость физической нагрузки (125 Вт и выше), что может соответствовать I степени ДН, отмечено в 60,0 % (33 пробы) у 30 (62,5 %) пациентов. Освоенная нагрузка в 75–100 Вт, что отражает среднюю переносимость пациентами с ХОБЛ физической нагрузки и может соответствовать II степени ДН, отмечена в 32,7 % (18 проб) у 14 (29,2 %) пациентов. При этом субмаксимальная ЧСС достигнута в 41 пробе (74,6 %) у 37 пациентов (77,1 %). При одновременном анализе переносимости физической нагрузки на ВЭМ и динамики SpO<sub>2</sub> можно выделить следующие категории проб (таблица 4):

1. Неинформативная проба: критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС не достигнута при любой нагрузке, которую смог освоить пациент с ХОБЛ.
2. Респираторной недостаточности нет (ДН 0): критерии компенсации/декомпенсации не выявлены, субмаксимальная ЧСС достигнута при любой нагрузке, которую смог освоить пациент с ХОБЛ.
3. Компенсированная респираторная недостаточность I степени (ДН IA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 125 Вт и выше.
4. Декомпенсированная респираторная недостаточность I степени (ДН IB): выполнен критерий декомпенсации при освоенной нагрузке в 125 Вт и выше.
5. Компенсированная респираторная недостаточность II степени (ДН IIA): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт.

6. Декомпенсированная респираторная недостаточность II степени (ДН IIБ): выполнен критерий декомпенсации при освоенной нагрузке в 75–100 Вт.

7. Компенсированная респираторная недостаточность III степени (ДН IIIА): выполнен критерий компенсации при освоенной нагрузке в 25–50 Вт.

8. Декомпенсированная респираторная недостаточность III степени (ДН IIIБ): выполнен критерий декомпенсации при освоенной нагрузке в 25–50 Вт.

Таблица 4 – Категории проб по результатам проведения велоэргометрии

Категория	Пробы (n = 55)		Пациенты (n = 48)	
	n	%	n	%
Неинформативная	6	10,9	6	12,5
ДН 0	23	41,8	21	43,8
ДН IA	5	9,1	5	10,4
ДН IB	4	7,3	4	8,3
ДН ПА	5	9,1	3	6,3
ДН ПБ	8	14,5	5	10,4
ДН IIIА	0	0	0	0
ДН IIIБ	4	7,3	4	8,3

На рисунке 2 представлен алгоритм использования ВЭМ для диагностики выраженности ДН у пациентов с ХОБЛ.

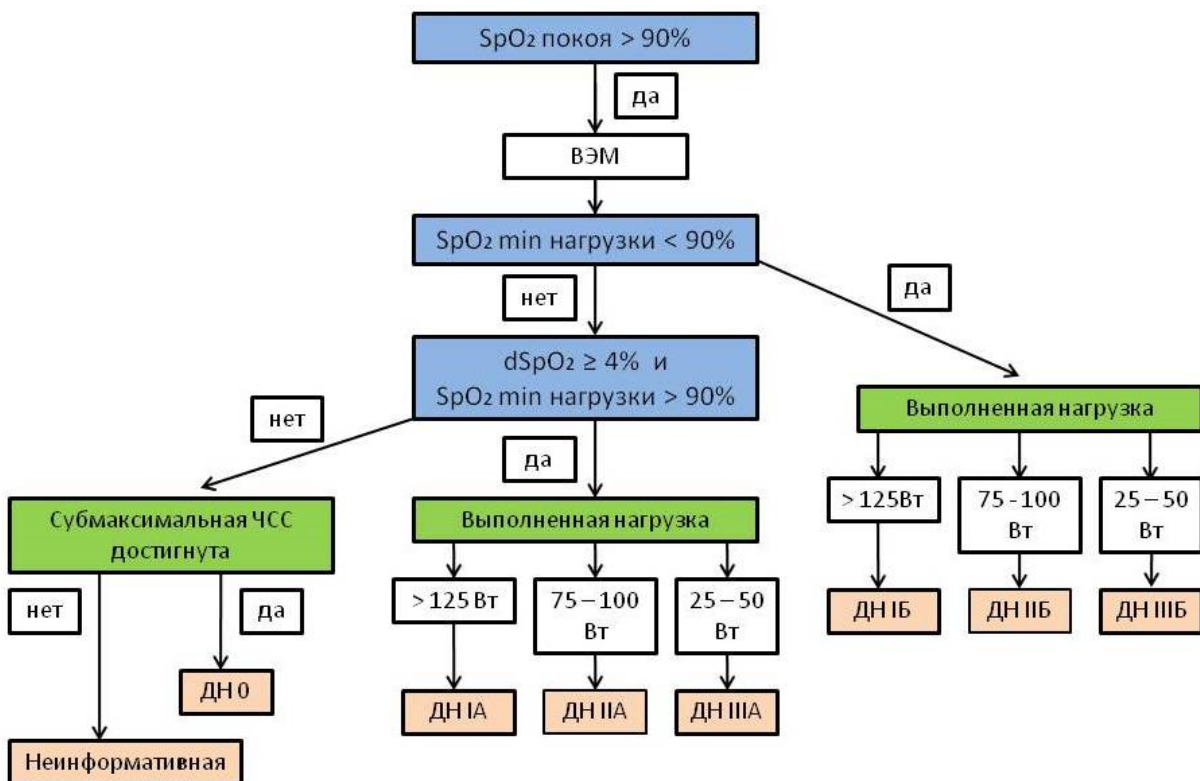


Рисунок 2 – Схема применения велоэргометрической пробы у пациентов с ХОБЛ для диагностики выраженности хронической дыхательной недостаточности

В таблице 5 показаны данные для оценки информативности ВЭМ и 6МТ в диагностике выраженности ДН у пациентов с ХОБЛ. Для сравнения приведены результаты 55 проб 6МТ (1:6МТ) и ВЭМ (1:ВЭМ) у 48 пациентов, а также результаты всех 160 проб 6МТ у 91 пациента с ХОБЛ (2:6МТ). Следует отметить, что при применении 6МТ для диагностики выраженности ДН получено существенно

больше ( $p < 0,01$ ) неинформативных проб (1:6МТ — 40,0 %; 2:6МТ — 31,3 %) по сравнению с ВЭМ (10,9 %). Применение ВЭМ в значительно большей степени ( $p < 0,001$ ) позволило исключить наличие ДН по сравнению с 6МТ. Информативность по выявлению I, II, III степеней ДН значимо не отличалась между ВЭМ и 6МТ. В целом использование ВЭМ позволило изменить стадию ДН в 13 пробах (23,6 %) у 9 (18,8 %) пациентов.

Таблица 5 — Сравнение информативности велоэргометрической пробы и теста с шестиминутной ходьбой по диагностике выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ, Me (25–75 %)

Категория	1:ВЭМ ( $n = 55$ )		1:6МТ ( $n = 55$ )		2:6МТ ( $n = 160$ )		$p$ 1:ВЭМ – 1:6МТ	$p$ 1:ВЭМ – 2:6МТ
	Число проб	%	Число проб	%	Число проб	%		
Неинформативная	6	10,9	22	40,0	50	31,3	=0,001	=0,005
ДН 0	23	41,8	4	7,3	18	11,3	<0,001	<0,001
ДН IA	5	9,1	0	0	1	0,6	>0,05	>0,05
ДН IB	4	7,3	3	5,5	4	2,5	>0,05	>0,05
ДН IIA	5	9,1	3	5,5	13	8,1		
ДН IIB	8	14,5	11	20	30	18,8	>0,05	>0,05
ДН IIIA	0	0	3	5,5	7	4,0		
ДН IIIB	4	7,3	9	16,4	37	23,1		

Тактика определения выраженности ДН у пациента с ХОБЛ представлена на рисунке 3.

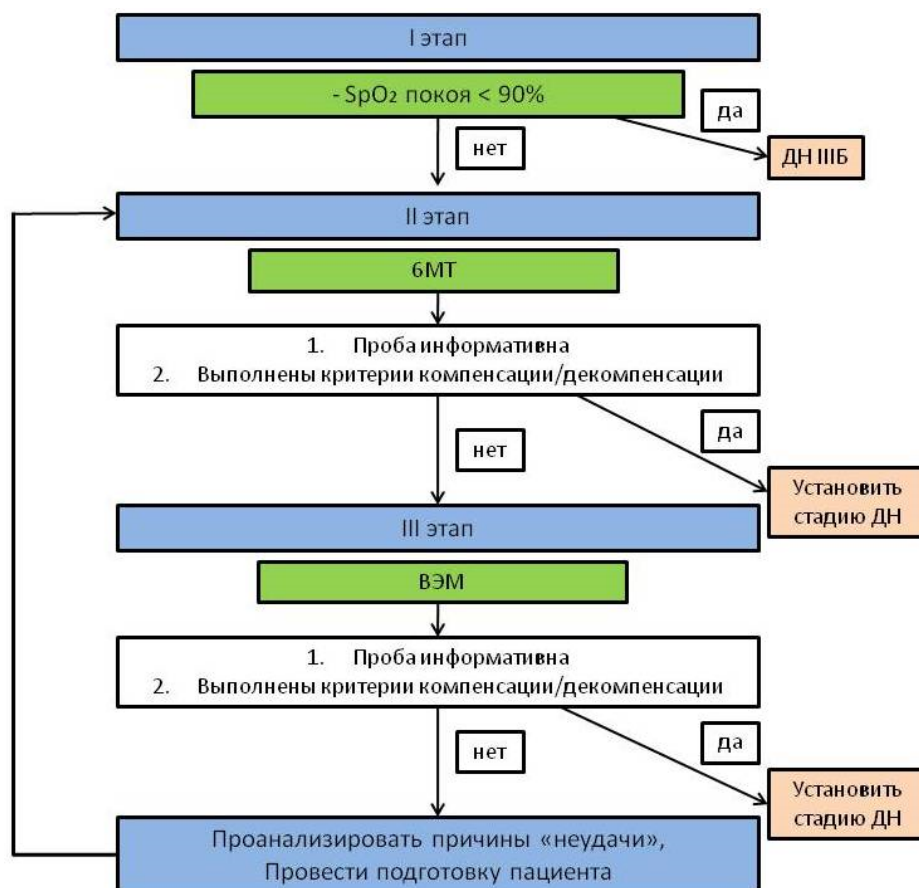


Рисунок 3 — Тактика определения выраженности хронической дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ



Первоначально проводится определение  $SpO_2$  покоя. В том случае, если  $SpO_2$  покоя  $<90\%$ , устанавливается степень ДН ШБ. Если  $SpO_2$  покоя  $>90\%$ , выполняется 6МТ совместно с мониторингом  $SpO_2$  во время проведения нагрузки. В случае выполнения критериев компенсации/декомпенсации и отсутствия критериев неинформативности пробы устанавливается степень ДН согласно схемы, приведенной на рисунок 1. В противном случае пациенту проводится ВЭМ совместно с мониторингом  $SpO_2$  во время проведения нагрузки. В случае выполнения критериев компенсации/декомпенсации и отсутствия критериев неинформативности пробы устанавливается степень ДН согласно схемы, приведенной на рисунок 2. В противном случае следует проанализировать причины невыполнения критериев информативности пробы, провести повторную подготовку пациента и снова провести 6МТ/ВЭМ.

Итак, в результате использования стандартизированных нагрузочных тестов в сочетании с пульсоксиметрией в группе исследования из 100 пациентов с ХОБЛ степень ХДН определена у 99 чел.: ДН ШБ у 32 чел. (32,0 %), ДН ША у 2 чел. (2,0 %), ДН ПБ у 15 чел. (15,0 %), ДН ПА у 7 чел. (7,0 %), ДН ИБ у 9 чел. (9,0 %), ДН IA у 5 чел. (5 %), ДН 0 у 29 чел. (29,0 %), неинформативная у 1 чел. (1,0 %). У пациентов исследуемой группы выявлена умеренная связь между стадиями ХДН и группам риска обострений ХОБЛ ( $\rho = 0,34$ ;  $p = 0,001$ ), между стадиями ХДН и классами тяжести дыхательных нарушений (GOLD) ( $\rho = 0,43$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Использование компьютерной пульсоксиметрической системы во время проведения стандартизированной нагрузочной пробы позволило идентифицировать выраженность ХДН у 99,0 % пациентов с ХОБЛ. При этом информативность пробы с 6-минутной ходьбой (80,2 %) несколько меньше по сравнению с велоэргометрической пробой (87,5 %). Использование велоэргометрической пробы позволяет повысить информативность диагностики прежде всего за счет идентификации лиц без ДН.

2. Различные степени ХДН идентифицированы у 70 % пациентов с ХОБЛ, при этом стадия декомпенсации диагностирована у 56,0 % пациентов. Степень ХДН, связанная со снижением переносимости бытовых физических нагрузок, выявлена у 56,0 % пациентов. Зарегистрирована умеренная прямая взаимосвязь степени ХДН с классами тяжести дыхательных нарушений, определенными при помощи исследования функции внешнего дыхания, а также с группами риска обострений ХОБЛ, которые в значительной степени связаны с общим состоянием здоровья пациента с ХОБЛ.

## Литература

1. ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире. Основные сведения. — 2018. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. — Дата доступа: 02.11.2020.
2. Mortality in COPD: role of comorbidities / D. D. Sin [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — № 28. — P. 1245–1257.
3. Штабницкий, В. А. Дыхательная недостаточность: патофизиология, диагностика, принципы терапии / В. А. Штабницкий // *Респираторная медицина* / под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Литтерра, 2017. — Гл. 19. — С. 365 — 370.
4. Dyspnea. Mechanisms assessment, and management: a consensus statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 321–340.
5. Corrado, A. Long-term oxygen therapy in COPD: evidences and open questions of current indications / A. Corrado, T. Renda, S. Bertini // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 2010. — Vol. 73, № 1. — P. 34–43.
6. Неинвазивное мониторирование насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом в клинике внутренних болезней: метод. рекомендации / Д. В. Лапицкий [и др.]. — Минск: БГМУ, 2019. — 68 с.
7. Мэскел, Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: руководство по респираторной медицине / Н. Мэскел, Э. Миллар; пер. с англ. под ред. С. Н. Авдеева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — Гл. 5. — С. 120–159.

## Chronic lung failure in COPD patients

*Lapitski D. V.<sup>1,2</sup>, Ryapolov A. N.<sup>1</sup>, Pupkevich V. A.<sup>1</sup>, Chirikova T. V.<sup>1</sup>, Arabey A. A.<sup>2</sup>,  
Goncharik A. V.<sup>2</sup>, Ibragimova G. A.<sup>2</sup>, Mitkovskaya N. P.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>State Institution «432 main military clinical medical center of the Armed forces of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

In the article experience of computer pulse oximetry during stress testing for chronic lung failure degree diagnostics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients is given. Informativeness of 6-walking test and bicycle ergometer test for chronic lung failure degree diagnostics is assessed. As it's identified, bicycle ergometer test use allows to increase the informativeness of lung failure degree diagnostics due to identification of COPD persons without lung failure. Different degrees of lung failure are identified in 70 % COPD patients using developed method of lung failure degree diagnostics. Sever degree of lung failure is revealed in 56 % COPD patients. Lung failure degree that can decrease domestic stress testing tolerance and can get worse the quality of life is revealed in 56 % COPD patients. The moderate straight relationship between lung failure degrees and severity lung failure classes and COPD exacerbation risk groups is detected.

**Keywords:** pulse oximetry, 6-walking test, bicycle ergometer test, chronic lung failure, chronic obstructive pulmonary disease.

*Поступила 25.11.2020*

УДК616.314-089.843-036:611.018.4

## The forecasting implant stability quotient (isq) coefficient of dental implants in different types of jaw bone

*Shevela T. L.<sup>1</sup>, Kuznetsov Y. O.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>Health Care Institution «5<sup>th</sup> City Clinical polyclinic», Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** We studied the efficiency stability rate of dental implants in different types of bone tissue. 48 patients were examined in clinic and determined the state of the jaw bone tissue with the help of cone-beam computed tomography (CBCT) in «Planmeca Romexis» software. The density of jaw bone tissue evaluated using Hounsfield index to quantify the scale of radiographic bone density. During dental implants placement and 6 months after, prior to orthopedic treatment, implants primary stability ratio was determined using the MEGA-ISQ device (South Korea). Based on studies in 48 patients tested in the field of dental implants installed I type of bone was in 14 patients, Hounsfield value of the index correspond to 1300 units. (M ± m), the implant stability coefficient after 6 months was as high as possible and amounted to 94.0 U. II type of bones noted in 12 patients, Hounsfield value of the index corresponds to 850 units. (M ± m), the coefficient of implant stability after 6 months was 84.0 U. Type III was diagnosed in 12 patients, the value of the Hounsfield index corresponded to 500 units. (M ± m), the coefficient of implant stability after 6 months was 80.0 U. 10 patients were with IV type of bone tissue, the Hounsfield index corresponded to 380 units. (M ± m), the stability ratio of the implant during the operation after 6 months amounted to 63.0 U. Measuring the implant stability factor (ISF) gives clinician the opportunity to accurately assess each specific clinical situation as accurately as possible.

**Keywords:** bone, implant, prediction, prosthetics, stability.

**Introduction.** The rapidly progressing atrophy of the alveolar processes, which is observed after tooth extraction, significantly complicates the orthopedic treatment using intraosseous dental implants. [4]. It should be taken in account that in clinical practice a comprehensive examination of patients seeking dental care and planning rehabilitation using orthopedic structures based on dental implants is relatively rare. Assessment of the initial state of bone tissue is important not only for the dental implantation in accordance with the chosen treatment plan, but also for predicting the results of their osseointegration. In this connection, the determination of bone mineral density and primary stability of dental implants determines the strategy of use this type of rehabilitation measures in dentistry [1].

Implant stability is crucially important for successful prosthetics. Manual control of implant stability cannot be objective considered immediately after installation. As implant osseointegration becomes more difficult to obtain reliable data using tests to determine the force on the implant, moreover, this method significantly increases the risk of impaired healing [2].

**The aim** –To determine the effectiveness of the stability coefficient of dental implants for different types of bone tissue.

**Objects and methods.** 48 patients are examined in the clinic by computed tomography (CBCT) in (Planmeca Romexis) to determine the state of their jaw bone. The bone density of jaws was estimated using the Hounsfield index on a quantitative bone x-ray density scale: less than 500 units. — low bone density, from 500–1000 units. — average bone density, more than 1000 units. — high bone density [3]. The data obtained during the study was subjected to statistical processing using «Statistica 10.0».

The primary stability coefficient of dental implants was determined using the MEGA-ISQ device (South Korea)during dental implants placement and 6 months before the orthopedic treatment (figure 1). The method limits of the values of the stability coefficient (from 60 to 100 Units), excluding the type of bone tissue in the area of the installed implants.

The operations of delayed two-stage dental implantation were conducted to patients using implants AnyOne, MegaGEN system (South Korea) (figures 2,3). The primary stability coefficient was determined immediately after the installation of dental implants (figure 4).



**Figure 1** — A device for determining the implant stability factor



**Figure 2** — Dental implantation in position 4.6



**Figure 3** — Dental implantation in jaw bone at 0.5 mm depth



Figure 4 — Determination of the dental implant’s primary stability coefficient

The stability coefficient was determined 6 months after the operation in order to compare with previous values and conclude that the successful osseointegration of dental implants (figures 5, 6).



Figure 5 — Magnetic pin screwed into the implant shaft (SmartPeg)

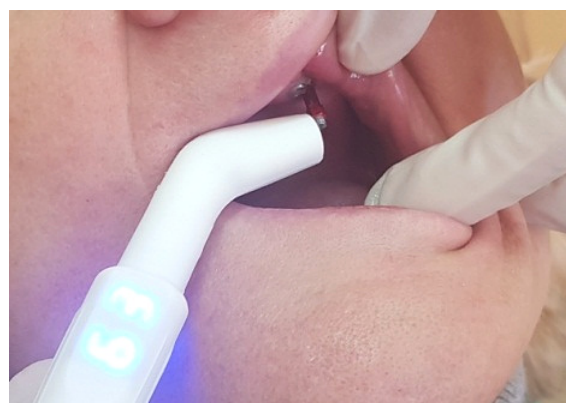


Figure 6 — The «MEGA-ISQ» sensor brought to the magnetic pin and the number of value is reflected in the display

**Results and discussion.** Type I bone tissue was found in 14 patients, type II bone in 12 patients, type III was diagnosed in 12 patients and 10 patients were of type IV bone tissue based on the studies conducted in 48 examined patients in the area of installed dental implants. A comparative assessment of the implant stability coefficient and the Hounsfield index on a quantitative scale of bone x-ray density based on CBCT data are presented in table 1.

Table 1 — Results of comparison implant stability factor and the index of Hounsfield on bone type

Bone type	Diagnostic methods of research and their rate		
	Dental implant’s stability coefficient (normal range 60–100 units)		Cone beam computed tomography. Hounsfield Index
I type (n = 14)	During operation	After 6 months	1300 units (0,05 M±m)
	96,0 (92,0–96,0)	94 (92,0–94,0)	
II type (n = 12)	90,0 (89,0–90,0)	84 (81,0–84,0)	850 units (0,05 M±m)
III type (n = 12)	85 (81,0–85,0)	80 (78,0–80,0)	500 units (0,01M±m)
IV type (n = 10)	69 (67,0–70,0)	63 (60,0–63,0)	380 units (0,01 M±m)

14 patients with dense cortical tissue had the Hounsfield index corresponded to 1300 units. (M ± m), the implant stability coefficient during surgery was 96.0 units, after 6 months it was as high as possible and amounted to 94.0 units.



12 patients had a Hounsfield index value of 850 units. ( $M \pm m$ ) had the presence of a uniform cortical plate and cancellous bone, the stability coefficient of the implant during surgery is 90.0 Units. and after 6 months it amounted to 84.0 units.

12 patients with a well-developed cancellous bone layer had the Hounsfield index corresponded to 500 units. ( $M \pm m$ ), the implant stability coefficient during surgery is 85.0 Units. and after 6 months it amounted to 80.0 units.

Patients (10 people) who were diagnosed with the absence of a cortical plate and loose spongy bone Hounsfield index corresponded to 380 units. ( $M \pm m$ ), had the implant stability coefficient during surgery is 69.0 Units. and after 6 months amounted to 63.0 units.

A non-invasive study is important for the diagnosis of implant stability. The method of determining the implant stability coefficient using the apparatus is convenient with a minimal risk of disruption of the osseointegration process. The obtained coefficient values during dental implantation allow the surgeon to solve the problem of implant's diameter or to predict the timing of the second stage of the operation in advance.

CT scan technique does not guarantee the fact of the effective functioning of bone tissue and dental implant contact. Pathological rearrangement and its resorption often occur under physiological stress on a bone with a different type of architectonics [4], which confirms the results obtained with a decrease in the implant stability coefficient 6 months after surgery.

**Conclusion.** Measurement of the implant stability coefficient (ISC) gives the doctor an opportunity to accurately assess each specific clinical situation. Comparison of the primary and secondary stability of the implant provides clinically relevant information about the features of the healing process and osseointegration. This approach guarantees the success of implantation even among patients of high risk group. In this turn it is the basis for improving the well-known tests and their new developing to predicting the processes of osseointegration.

## References

1. Динамика минерализации большеберцовой кости по шкале Хаунсфильда при лечении ложных суставов методом чрескостного компрессионного остеосинтеза с использованием биологической стимуляции регенерации / Ю. А. Барабаш [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — Т. 80, № 4. — С. 20–23.
2. Добровольская, О. В. Критерии эффективности в дентальной имплантации / О. В. Добровольская, В. В. Рубаненко // Вісник Української мед.стом. академії. — 2006 — Т. 6, вып. 4. — С. 13–15.
3. Колдырин, С. В. Оценка минеральной плотности альвеолярных отделов челюстей методом ультразвуковой остеометрии / С. В. Колдырин, М. А. Белоусова, С. Н. Ермолев // Рос. стоматология. — 2014. — № 7(1). — С. 16–19.
4. Sensitivity and specificity of radiographic methods for predicting insertion torque of dental implants / A. R. Cortes [et al.] // J. Periodontol. — 2015. — Vol. 86, № 15. — P. 646–655.

## Эффективность прогнозирования коэффициента стабильности дентальных имплантатов при разных типах костной ткани

*Шевела Т. Л., Кузнецов Я. О.*

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

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

**Реферат.** Цель исследования включала определение коэффициента стабильности дентальных имплантатов при разных типах костной ткани. В клинике обследовано 48 пациентов, у которых определяли состояние костной ткани челюстей на основании данных конусно-лучевой компьютерной



томографии (КЛКТ) в программе «Planmeca Romexis». Плотность костной ткани челюстей оценивали при помощи индекса Хаунсфилда по количественной шкале рентгенологической плотности кости. Во время операции при установке дентальных имплантатов и через 6 месяцев перед проведением ортопедического лечения определяли коэффициент первичной стабильности дентальных имплантатов аппаратом «MEGA-ISQ» (Южная Корея). Измерение коэффициента стабильности имплантата (КСИ) дает клиницисту возможность максимально точно оценить каждую конкретную клиническую ситуацию.

**Ключевые слова:** прогнозирование, стабильность, имплантат, протезирование, кость.

*Поступила 23.11.2020*



Профилактическая  
медицина

Preventive  
medicine

УДК 613.6.02:613.62

## Анализ профессиональной заболеваемости на предприятии машиностроения за период с 2009 по 2019 год

*Гиндюк А. В., Биран М. Н.*

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

**Реферат.** В рамках исследовательской работы проведен анализ технологического процесса и факторов производственной среды, формирующих условия труда работающих в производственных подразделениях, которые привели к ухудшению здоровья и регистрации случаев профессиональных заболеваний. Выполнена гигиеническая оценка профессиональной заболеваемости работающих. Выявлены основные профессиональные вредности при осуществлении технологических процессов.

**Ключевые слова:** профессиональная заболеваемость, машиностроение, условия труда.

**Введение.** Общеизвестно, что безопасность и здоровье работников оказывают влияние на производительность и экономическое развитие предприятий. Повышение безопасности и охрана здоровья работников остается серьезной проблемой во всем мире, решению которой уделяется огромное внимание [1].

Настоящее время характеризуется сменой концептуальных подходов и приоритетов в вопросах гигиены и охраны труда. При этом развитие международной практики в области охраны труда идет по пути предупредительных мер в этой сфере. Возникновение профессиональных заболеваний в трудоспособном возрасте ведет как к снижению трудового потенциала работника, так и к социальному и экономическому ущербу.

В последние годы в Республике Беларусь, как и в большинстве стран Европейского региона, наблюдались депопуляционные процессы, в основном, за счет более высокой смертности лиц трудоспособного возраста и низкой рождаемости. По мнению специалистов, особую тревогу в обществе вызывает состояние условий труда, где практически каждый четвертый работник трудится на рабочем месте, не отвечающем санитарно-гигиеническим требованиям, что отрицательно влияет на состояние рынка труда, приводит к ухудшению качества трудовых ресурсов, падению престижа ряда профессий, росту дефицита кадров и необходимости привлечения иностранной рабочей силы [2].

Складывающаяся медико-демографическая ситуация создает угрозу формированию своеобразной «демографической ямы», может привести к реальному дефициту трудовых ресурсов, препятствовать дальнейшему устойчивому развитию страны.

В этой ситуации анализ медико-демографических показателей и оценка состояния здоровья работающего населения имеют определяющее значение для принятия управленческих решений, в том числе органами государственного санитарного надзора.

Трудовая деятельность протекает в конкретной производственной среде, поэтому широкое распространение получило представление об условиях труда. Несмотря на то что существуют разные определения данного понятия, в настоящее время под условиями труда подразумевают совокупность комплекса факторов производственной среды и характера трудового процесса, оказывающих влияние на здоровье и работоспособность человека в процессе труда [3].

Имеющаяся диспропорция с условиями труда на большинстве рабочих мест предприятий и организаций страны и реальным состоянием здоровья работников, оцениваемом, прежде всего по случаям вновь выявляемых профессиональных заболеваний, создает иллюзорную картину «благополучия», достижения «определенных успехов» и не позволяет реально оценивать уровень профессионального здоровья и влиять на него, приводит к дискредитации гигиены с ее ПДК, ПДУ как профилактического направления в медицине, требует комплексного совершенствования всей системы медицинского обслуживания работающего населения республики [4].

В настоящее время право на различные компенсации и льготы (пенсии, отпуска, доплаты за работу во вредных условиях и др.) имеют свыше 35 % работников, что также является и характерис-

тикой априорного риска возможных нарушений состояния здоровья работающих в неблагоприятных условиях. Негативное влияние на здоровье работников оказывает целый ряд факторов условий труда, известны свыше ста тысяч химических и биологических веществ, около 50 физических факторов и почти 20 видов физических нагрузок и эргономических условий, которые могут повышать риск несчастных случаев и болезней, вызывать неудовлетворенность трудом и др. [5].

Профессиональная заболеваемость дает возможность нам понять, как условия и характер труда влияют на состояние здоровья работников. Оценка интенсивности и длительности воздействия на работников факторов трудового процесса и разработка профилактических мероприятий по снижению их неблагоприятного воздействия позволяет сохранять здоровье работающих и трудовые ресурсы.

При этом нельзя однозначно оценивать тенденции с профзаболеваемостью в стране. В целом за период с 1997 по 2010 г., уровень профессиональной заболеваемости в республике снизился более чем в три раза (в абсолютных цифрах с 334 впервые выявленных профзаболеваний в 1997 г. до 104 — в 2010 г.). При этом 97 % приходится на хронические заболевания, влекущие за собой ограничения профессиональной пригодности и трудоспособности. Относительные показатели профзаболеваемости в республике в 3,5–5,0 раз ниже выявляемой профессиональной патологии в Российской Федерации и в десятки раз ниже, чем в странах Запада [6].

**Цель работы** — проведение гигиенического анализа профессиональной заболеваемости на предприятии машиностроения за период 2009–2019 гг.

**Материалы и методы.** При проведении настоящих исследований использован принцип эпидемиологического гигиенического анализа в гигиене труда, позволяющий на основе совокупности методических приемов анализа сведений об условиях труда, заболеваемости работающих, распределении ее в профессиональных группах выявить причины, ее формирующие и установить механизм их влияния на показатели здоровья работников [7].

Поиск и обобщение литературных данных, действующих технических правовых нормативных актов по изучаемой проблеме, а также ретроспективный анализ материалов, характеризующих условия труда работников предприятий машиностроительной отрасли промышленности, явились основой для подготовки данной работы.

Анализ профессиональной заболеваемости, структуры, основных вредных факторов производства проведен на основании актов о профессиональном заболевании, карт учета профессионального заболевания, санитарно-гигиенических характеристик условий труда. Использовались методы описательной статистики. Статистическая обработка материалов выполнена с использованием пакета прикладных программ Excel пакета Office 2016.

**Результаты и их обсуждение.** Основными цехами машиностроительного предприятия являются подготовительные или «горячие» цеха (литейные, кузнечные, сталелитейные) и «холодные» (механические, механосборочные). К последним относятся сварочные производства, цеха металлопокрытий.

Основными профессиональными вредностями на рабочих местах предприятия машиностроения являются:

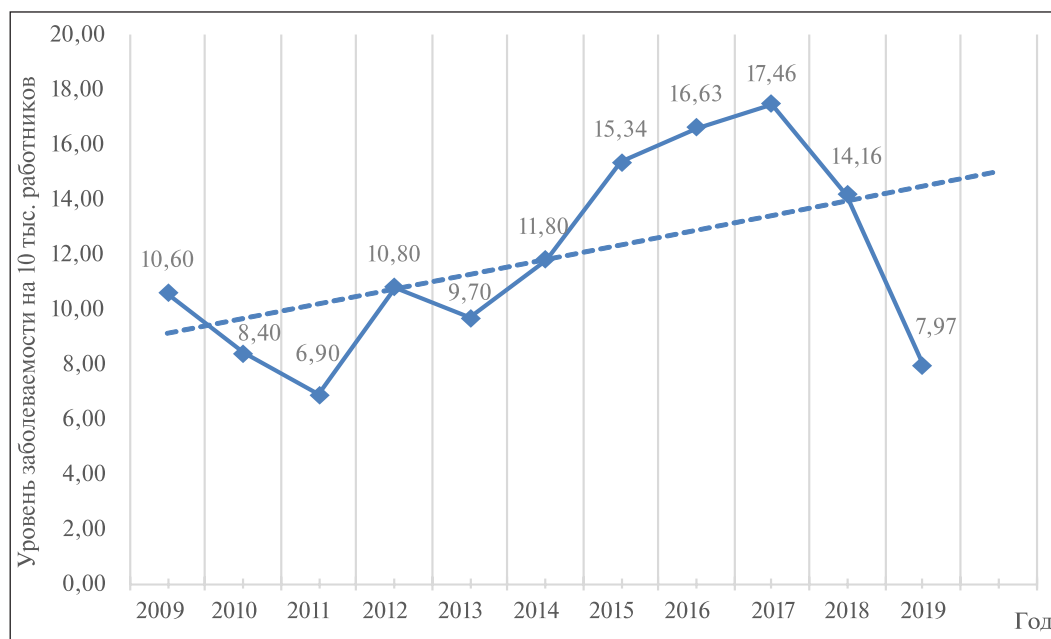
- физические факторы — производственный шум, общая и локальная вибрация, электромагнитное, инфракрасное, ультрафиолетовое, лазерное излучения;
- промышленные аэрозоли — силикатсодержащая пыль с содержанием  $\text{SiO}_2$  до 10 %, кремнийсодержащая пыль с содержанием  $\text{SiO}_2$  до 70 %, пыль древесная, электрокорунд, пыль металла;
- химические вещества 1–2-го класса опасности — феноло-формальдегидная смола по формальдегиду, феноло-формальдегидная смола по фенолу, формальдегид, хлор, фтор, азот, сера, хром, фосфор и их неорганические соединения, щелочи едкие, натрия нитрит, марганец в сварочном аэрозоле, медь;
- химические вещества 3–4-го класса опасности — азота диоксид, алюминий и его сплавы, ацетальдегид, диметилбензол, масла минеральные и нефтяные, натрия хлорид, пропан, серы диоксид, аммиак, бензин, углеводороды алифатические предельные, углерода оксид, этилацетат.

За анализируемый период 2009–2019 гг. (11 лет) на предприятии зарегистрировано 237 случаев профессиональных заболеваний. Причем у 37 человек обнаружено по 2 и более заболевания.

Как свидетельствуют материалы комплексных проверок, на предприятии занято в контакте с вредными факторами производственной среды — 11 833 человек (52,9 %), из них женщин — 3078 (13,8 %).

За анализируемый период показатели заболеваемости варьировали от 6,9 (2011 г.) до 17,46 (2017 г.) на 10 тыс. работников. Многолетняя динамика профессиональной заболеваемости носила волнообразный характер со снижениями и подъемами фактических показателей. Год с максимальным уровнем заболеваемости 17,46 на 10 тыс. работников — это 2017 г. Значительная убыль наблюдается в 2019 г. — 7,97 случаев на 10 тыс. работников.

Выявлена общая закономерность к росту уровня профессиональной заболеваемости за период 2009–2019 гг. (рисунок 1).



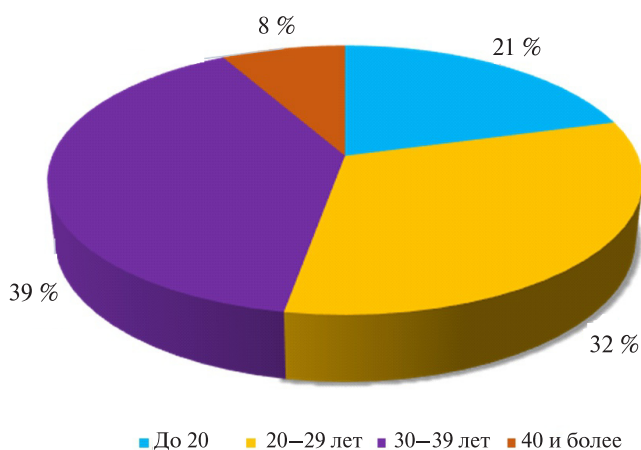
**Рисунок 1 — Динамика и тенденция профессиональной заболеваемости на предприятии машиностроения за 2009–2019 гг.**

Уровень регистрации профессиональных заболеваний у женщин составил 33 % (78 женщин).

При анализе структуры случаев профессиональных заболеваний с учетом возраста работников установлено, что 69 % зарегистрированных случаев за период наблюдения приходится на возрастную группу 50–60 лет.

Чуть меньший вклад внесли работники со стажем 20–29 лет (32 %). На группы со стажем до 20 лет и более 40 приходилось по 21 % и 8 % соответственно.

При анализе структуры случаев заболеваемости с учетом стажа работы в контакте с вредными производственными факторами установили, что наибольший удельный вес составляют рабочие со стажем 30–39 лет (рисунок 2)



**Рисунок 2 — Структура случаев профессиональных заболеваний с учетом стажа работы в контакте с вредными производственными факторами на предприятии машиностроения 2009–2019 гг., %**

Наибольшее абсолютное количество случаев профзаболеваний выявлено в подразделениях (цехах) (по убыванию): сталелитейный (109 случаев), литейный (61 случай), литейный № 2 (22 случая),

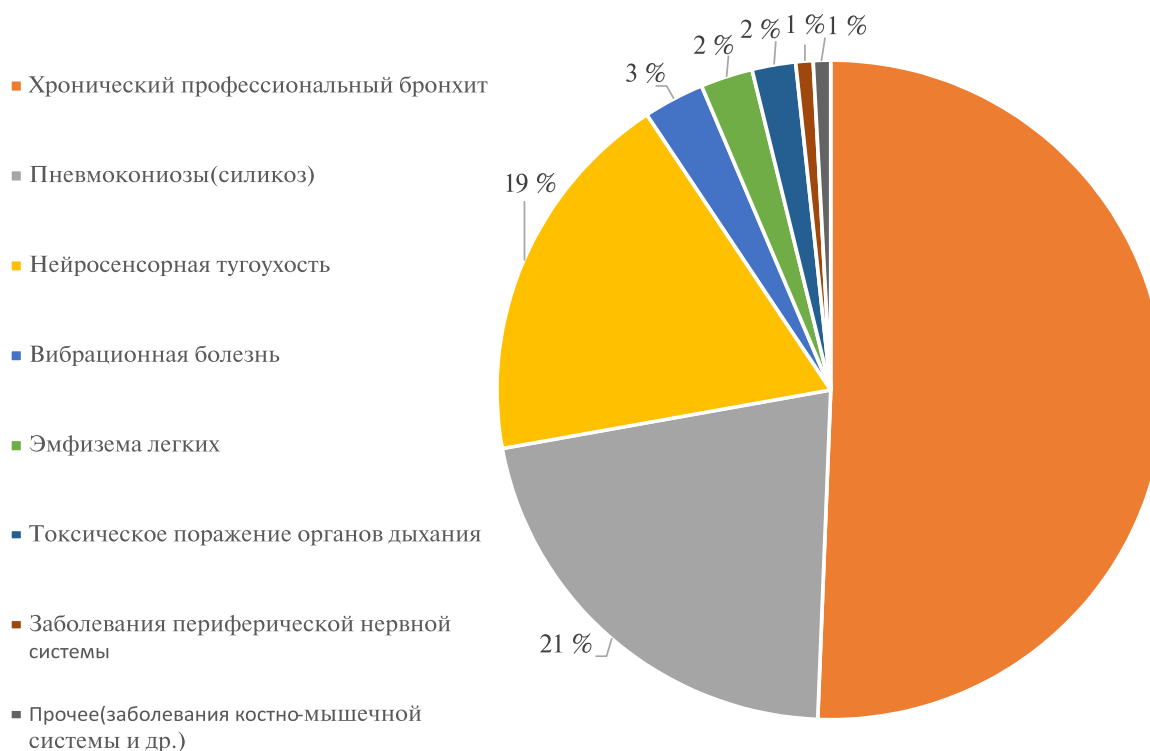


механический (15 случаев), кузнечный (9 случаев), цех кабин (6 случаев), точного стального литья (4 случая), модельный и прессовый (по 2 случая), прочие (5 случаев).

При анализе условий труда на производстве установлено, что основными профессиональными вредностями, способствующими развитию профзаболеваний являлись: кремнийсодержащая пыль с содержанием  $\text{SiO}_2$  10–70 %, производственный шум, пыль растительного и животного происхождения с примесью диоксида кремния, кремнийсодержащая пыль с содержанием  $\text{SiO}_2$  2–10 %, кремний диоксид аморфный в виде аэрозоля конденсации при содержании более 60 %, общая и локальная вибрация, физическое перенапряжение, кремнийсодержащая пыль с содержанием  $\text{SiO}_2$  более 70 %. В процентном отношении наибольший вклад внесли следующие вредные факторы: кремнийсодержащая пыль с содержанием  $\text{SiO}_2$  10–70 % (58 %), производственный шум (18 %), пыль растительного и животного происхождения с примесью диоксида кремния (12 %).

В структуре профессиональной патологии по органному и системному признаку за 2009–2019 гг. преобладали заболевания органов дыхания, органа слуха и нервной системы.

Удельный вес заболеваний органов дыхания составил 77 %, при этом в данной группе преобладают следующие нозологические формы: хронический профессиональный бронхит, пневмокониозы (силикоз), хроническая профессиональная обструктивная болезнь легких (эмфизема), а также иные нозологии. Удельный вес заболеваний органа слуха — 19 %. Заболевания нервной системы — 4 %. Единичные случаи заболеваний костно-мышечной системы — менее 1 % (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Структура случаев профессиональных заболеваний по нозологическим формам на предприятии машиностроения за 2009–2019 гг., %**

Если анализировать распределение случаев профессиональных заболеваний по профессиям, то ведущие ранговые места будут занимать профессии: обрубщик (11 % — первое ранговое место), формовщик (10 % — второе), машинист крана (крановщик) (8 % — третье).

Далее места принадлежат профессиям: слесарь-ремонтник (7 %), стерженщик (7 %), земледель (5 %), транспортировщик (5 %), мастер (5 %), чистильщик (5 %) выливщик-заливщик металла (4 %), электрогазосварщик (3 %), наладчик (3 %), сталевар (2 %), термист (2 %), электросварщик (2 %), маляр (2 %) и другие профессии (слесарь, заливщик), доля которых не превышала или была равна 1 %.

**Заключение.** По имеющимся данным, в результате несчастных случаев на производстве ежедневно во всем мире гибнет 1000 человек и еще 6500 человек от профессиональных заболеваний, связанных вредными факторам трудовой среды.

Улучшение условий труда, сохранение здоровья работающих является приоритетным направлением в работе органов и учреждений государственного санитарного надзора. Анализ профессиональной заболеваемости позволяет обнаружить причины и определить закономерности их возникновения. На основании такой информации разрабатываются мероприятия по профилактике профессиональной заболеваемости и сохранению активного долголетия населения.

Таким образом, можно констатировать, что условия труда на рабочих местах данного предприятия машиностроения характеризуются достаточно высоким уровнем риска повреждения здоровья работников, что объясняет значительное число профессиональных заболеваний. Основными профессиональными вредностями на рабочих местах предприятия машиностроения являются физические факторы: производственный шум, общая и локальная вибрация, электромагнитное, инфракрасное, ультрафиолетовое, лазерное излучение; промышленные аэрозоли; химические вещества 1–2-го класса опасности.

С целью улучшения условий труда на рабочих местах и уменьшения профессиональных рисков для работников на производстве необходимо разрабатывать и внедрять профилактические корректирующие мероприятия. Усовершенствование технологического оборудования, своевременная диагностика, и контроль за факторами производственной среды позволят снизить уровень профессиональной заболеваемости и сохранить здоровье работников.

### Литература

1. Труд и здоровье / Н. Ф. Измеров [и др.]. — М.: Литтерра, 2014. — 416 с.
2. Кляузе, В. П. Социальная защита работающих во вредных и опасных условиях труда в Беларуси: состояние, проблемы, перспективы / В. П. Кляузе, В. Г. Локтев // Белорус. эконом. журн. — 2008. — № 1. — С. 93–10.
3. Российская энциклопедия по медицине труда / гл. ред. Н. Ф. Измеров. — М.: Медицина, 2005. — С. 534–536.
4. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Закон Респ. Беларусь от 7 января 2012 г. № 340-З [Электронный ресурс] / Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. — Режим доступа: <http://www.pravo.by/main>. — Дата доступа: 16.10.2020.
5. Здоровье для всех в 21 столетии [Электронный ресурс] / ВОЗ. — Копенгаген, 2005 — Режим доступа: <http://www.euro.who.int/>. — Дата доступа: 29.09.2020.
6. Косяченко, Г. Е. Концептуальная модель создания комплексной системы управления здоровьем и безопасностью в условиях производства / Г. Е. Косяченко // Управление профессиональным здоровьем, окружающей средой и безопасностью в условиях производства и проживания: сб. материалов Респ. науч.-практ. семинара, г. Бобруйск, 24–25 мая 2012 г. — Минск: РЦГЭиОЗ, 2012. — С. 73–77.
7. Измеров, Н. Ф. Социально-гигиенические и эпидемиологические исследования в гигиене труда: монография / Н. Ф. Измеров, Е. Б. Гуревич, Н. В. Лебедева. — М.: Медицина, 1985. — 192 с.

## Analysis of professional diseases at the machine-building enterprise for the period from 2009 to 2019

*Hindziuk A. V., Biran M. N.*

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

As part of the research work, the analysis of the technological process and environmental factors that form the conditions of industrial labor in production units, which lead to the dynamics of health and the registration of cases of occupational diseases, has been carried out. A hygienic assessment of the occupational morbidity of workers was carried out. The main occupational hazards in the performance of technological processes have been identified.

**Keywords:** occupational morbidity, mechanical engineering, working conditions.

*Поступила 21.10.2020*

УДК: 613.6:661.12

## Гигиеническая оценка условий труда работников, занятых при производстве противоопухолевых средств

*Арабей С. В., Гиндюк А. В.*

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

**Реферат.** На основе анализа данных производственного лабораторного контроля факторов производственной среды за период с 2016 по 2019 г. проведена комплексная гигиеническая оценка условий труда работников основных профессиональных групп, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств. В результате исследования установлено, что к факторам производственной среды, воздействующим на работников при производстве противоопухолевых средств, относятся химический фактор, шум, микроклимат, тяжесть и напряженность трудового процесса.

**Ключевые слова:** фармацевтическая промышленность, противоопухолевые средства, факторы производственной среды, условия труда, гигиеническая оценка.

**Введение.** Организация производства лекарственных средств является целью государственной политики по обеспечению населения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами [1].

Лекарственная терапия опухолей является актуальным разделом современной медицины. Несмотря на попытки биотерапии опухолей, химиотерапия остается одним из основных методов лечения онкологических пациентов. В настоящее время более 100 противоопухолевых субстанций вошли в клиническую практику. Так как создание оригинальных препаратов становится все дороже, большее внимание исследователей уделяется улучшению свойств уже известных препаратов. Снижение эффективности научных исследований по созданию принципиально новых средств, высокий риск для долговременных инвестиций, а также большой ассортимент дешевых дженериков стимулируют разработки оригинальных оптимизированных лекарственных форм известных лекарственных субстанций [2]. В Республике Беларусь для разработки противоопухолевых препаратов используются фармацевтические субстанции и вспомогательные компоненты, качество которых соответствует Европейской фармакопеи [3].

В настоящее время обеспечение здоровых и безопасных условий труда при производстве лекарственных средств является предпосылкой для высокой производительности труда, залогом сохранения трудовых ресурсов, а также устойчивого социально-экономического развития государства в целом [4].

Производственная среда на предприятии фармацевтической промышленности может являться генератором неблагоприятных факторов, действующих на организм человека. При этом их сочетанное действие способно приводить к возникновению различных отклонений в функциях организма, а в конечном итоге и к возникновению патологий. Кроме того, противоопухолевые средства обладают токсичностью, что представляет опасность для работников фармацевтической промышленности, их производящей, и для медицинского персонала, работающего с ними [5].

Все изложенное выше подчеркивает важность и актуальность исследований, направленных на изучение условий труда работников при производстве противоопухолевых средств.

**Цель работы** — оценка условий труда работников основных профессиональных групп, занятых при производстве противоопухолевых лекарственных средств.

**Материалы и методы.** В результате исследования проведена выкипировка данных инструментальных измерений факторов производственной среды по результатам производственного лабораторного контроля за 2016–2019 гг. по уровням запыленности воздуха рабочей зоны, параметрам микроклимата, освещенности и уровням шума в цехах и на участках по производству противоопухолевых лекарственных средств. Также были изучены материалы измерений и исследований, выполненных в рамках аттестации рабочих мест. Анализ условий труда работников проводился в соответствии с требованиями Санитарных норм и правил «Гигиеническая классификация условий труда», утвержденных постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2012 г. № 211 (далее — Постановление МЗ № 211).

**Результаты и их обсуждение.** В технологический процесс производства противоопухолевых препаратов активно внедряется использование изоляторов, представляющих собой замкнутые системы, которые позволяют создать асептические условия и обеспечивают защиту персонала. В мобильные изоляторы, используемые на участках, интегрированы емкости разного объема, что дает возможность изготавливать лекарства в зависимости от размера и объема серии. При этом аппаратчиками широкого профиля химико-фармацевтических препаратов участка по производству противоопухолевых препаратов во флаконах с использованием различных видов изоляторов (изолятор взвешивания, изолятор загрузки и фильтрации, изолятор асептического наполнения) осуществляется ведение всех стадий технологического процесса по наработке химико-фармацевтических препаратов, требующего особо точно дозировки компонентов и соблюдения жестких технологических параметров в стерильных или асептических условиях, а также проводятся сложные химические реакции с применением сильнодействующих веществ, требующих исключительной ответственности в обращении.

В связи с тем, что противоопухолевые субстанции являются термолабильными, гидролитически неустойчивыми и в некоторых случаях обладают высокой гигроскопичностью, необходимым этапом технологии получения стабильных противоопухолевых средств является сублимационная сушка. Наряду с этим машинистом сублимационной установки выполняется прием продукта в установку для замораживания и сублимационной сушки с последующей корректировкой процесса по результатам наблюдений за показаниями контрольно-измерительных приборов.

Этикетировка и упаковка продукции осуществляется машинистом расфасовочно-упаковочных машин с использованием автоматических машин (этикетировочная машина для ампул Sensitive A/V, блистерная машина для упаковки ампул MC.F, машина для нанесения самоклеющихся этикеток «NERI SL200» и др.). На заключительном этапе укладчиком-упаковщиком производится укладка вручную в индивидуальную картонную пачку с инструкцией по применению, групповую коробку с номером упаковщика, ящики из гофрокартона и другую специальную тару хрупких, дорогостоящих, требующих осторожной транспортировки медицинских препаратов с последующим обандероливанием групповых коробок.

Описанный выше технологический процесс сопровождается воздействием на работников комплекса факторов производственной среды. Одним из данных факторов на изученном производстве является химический, который наиболее характерен для участка приготовления и розлива растворов противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах. Использование в ходе технологического процесса на ряде рабочих мест участка по производству противоопухолевых препаратов во флаконах барьерных изоляторов, которые обеспечивают контролируемую среду с отрицательным давлением для увеличения уровня защиты персонала во время взвешивания и других манипуляций с сильнодействующими веществами, значительно улучшают условия труда работников и сводят воздействие химического фактора к минимуму.

Так, в результате исследования установлено, что при выполнении работ аппаратчик широкого профиля химико-фармацевтических препаратов участка приготовления и розлива растворов противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах взаимодействует с нерегламентированными химическими веществами милдрокард и хондроитина сульфат, классифицируемые как малоопасные вещества IV класса опасности. При этом время контакта за смену составляет 2,71 %, вследствие чего класс условий труда по данному фактору оценивается как 3.1, в соответствии с требованиями Санитарных норм и правил «Гигиеническая классификация условий труда», утвержденных постановлением МЗ № 211 и «Инструкцией по оценке условий труда при аттестации рабочих мест по условиям труда и предоставлению компенсаций по ее результатам», утвержденной постановлением Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь от 22.02.2008 г. № 35.

Проведенные в результате производственного лабораторного контроля измерения содержания в воздухе рабочей зоны эмоксипина свидетельствуют, что в воздухе рабочей зоны дозировщика медицинских препаратов участка приготовления и розлива растворов цитостатиков в ампулы и флаконы данное вещество не регистрируется, а на рабочем месте аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов этого же участка концентрация соответствует гигиеническим нормативам и не превышает ОБУВ (2,0 мг/м<sup>3</sup>).

Также следует отметить, что при упаковке готовой продукции на рабочих местах машиниста расфасовочно-упаковочных машин и укладчика-упаковщика участка упаковки противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах, а также укладчика-упаковщика отделения упаковки цитостатиков во флаконах воздух рабочей зоны загрязняется пылью растительного происхождения с содержанием SiO<sub>2</sub> менее 2 % (бумажная), однако ее концентрация по средним значениям не превышала предельно-допустимую концентрацию, которая составляет 6,0 мг/м<sup>3</sup>.

Одним из условий обеспечения надлежащего функционирования производственных систем является микроклимат в производственных помещениях, который способен воздействовать на тепловое состояние организма работника и на процесс его теплообмена с окружающей средой. Стоит также отметить, что микроклимат оказывает существенное влияние на производительность труда и травматизм на рабочем месте. В связи с чем очевидна важность нормирования параметров микроклимата, в основу которого положена оценка оптимальных и допустимых метеорологических условий в рабочей зоне в зависимости от тепловой характеристики производственного помещения, категории работ по степени тяжести и периода года.

В результате исследования параметров микроклимата (температура, относительная влажность) установлено, что температурно-влажностный режим при производстве противоопухолевых средств не зависит от технологии их производства и сезона года. Так, в теплый период года температура в цехах и отделениях определялась в значениях от 21,0 °С до 26,9 °С, а влажность находилась в диапазоне 41,3–46,2 %, что соответствует гигиеническим нормативам (таблица 1).

Таблица 1 — Параметры микроклимата на основных рабочих местах персонала в отделениях и участках при производстве противоопухолевых средств в теплый период года

Отделение, рабочее место, участок	Параметр микроклимата	Категория работ	Допустимые значения	Фактические значения, $M \pm m$
Отделение водоподготовки, подготовки воздуха и лиофильной сушки Рабочее место машиниста сублимационной установки	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	23,4 ± 0,68
	Относительная влажность, %		15–75	42,7 ± 1,13
Рабочее место аппаратчика химводоочистки	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	26,9 ± 0,49
	Относительная влажность, %		15–75	46,2 ± 2,72
Участок приготовления и розлива растворов противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах Рабочее место аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	22,9 ± 0,17
	Относительная влажность, %		15–75	43,7 ± 1,22
Рабочее место дозировщика медицинских препаратов	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	21,9 ± 0,18
	Относительная влажность, %		15–75	42,5 ± 0,90
Рабочее место просмотрщика продукции медицинского назначения	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	22,8 ± 0,13
	Относительная влажность, %		15–75	42,8 ± 0,20
Участок упаковки противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах Рабочее место машиниста расфасовочно-упаковочных машин	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	24,1 ± 0,43
	Относительная влажность, %		15–75	42,0 ± 0,04
Рабочее место укладчика-упаковщика	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	24,1 ± 0,43
	Относительная влажность, %		15–75	42,0 ± 0,04
Участок по производству противоопухолевых препаратов во флаконах Рабочее место аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	21,7 ± 0,19
	Относительная влажность, %		15–75	43,8 ± 0,53
Рабочее место просмотрщика продукции медицинского назначения	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	21,0 ± 0,41
	Относительная влажность, %		15–75	42,2 ± 0,15
Отделение упаковки противоопухолевых препаратов во флаконах Рабочее место укладчика-упаковщика	Температура, °С	IIa	18,0–27,0	21,9 ± 0,21
	Относительная влажность, %		15–75	41,3 ± 2,72



В то же время материалы измерений параметров микроклимата на рабочих местах в холодный период года свидетельствуют о допустимых значениях температуры и относительной влажности на всех рабочих местах, кроме аппаратчика химводоочистки, где температура воздуха составила 26,4 °С (воздействие фактора 94,3 % времени смены), что указывает на отклонение от гигиенических нормативов (таблица 2).

Таблица 2 — Параметры микроклимата на основных рабочих местах персонала в отделениях и на участках при производстве противоопухолевых средств в холодный период года

Отделение, рабочее место, участок	Параметр микроклимата	Категория работ	Допустимые значения	Фактические значения, $M \pm t$
Отделение водоподготовки, подготовки воздуха и лиофильной сушки Рабочее место машиниста сублимационной установки	Температура, °С	II а	17,0–23,0	22,9 ± 0,33
	Относительная влажность, %		15–75	29,3 ± 1,05
Рабочее место аппаратчика химводоочистки	Температура, °С	II а	17,0–23,0	26,4 ± 0,58
	Относительная влажность, %		15–75	28,9 ± 0,90
Уч. приготовления и розлива растворов противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах Рабочее место аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов	Температура, °С	II а	17,0–23,0	21,9 ± 0,15
	Относительная влажность, %		15–75	42,8 ± 2,31
Рабочее место дозировщика медицинских препаратов	Температура, °С	II а	17,0–23,0	21,2 ± 0,59
	Относительная влажность, %		15–75	30,0 ± 1,01
Рабочее место просмотрщика продукции медицинского назначения	Температура, °С	II а	17,0–23,0	22,4 ± 0,25
	Относительная влажность, %		15–75	32,8 ± 0,20
Участок упаковки противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах Рабочее место машиниста расфасовочно-упаковочных машин	Температура, °С	II а	17,0–23,0	22,7 ± 0,53
	Относительная влажность, %		15–75	26,1 ± 3,73
Рабочее место укладчика-упаковщика	Температура, °С	II а	17,0–23,0	22,7 ± 0,53
	Относительная влажность, %		15–75	26,1 ± 3,73
Участок по производству противоопухолевых препаратов во флаконах Рабочее место аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов	Температура, °С	II а	17,0–23,0	21,5 ± 0,13
	Относительная влажность, %		15–75	37,0 ± 1,17
Рабочее место просмотрщика продукции медицинского назначения	Температура, °С	II а	17,0–23,0	21,9 ± 0,41
	Относительная влажность, %		15–75	28,0 ± 2,94
Отделение упаковки противоопухолевых препаратов во флаконах Рабочее место укладчика-упаковщика	Температура, °С	II а	17,0–23,0	22,1 ± 0,15
	Относительная влажность, %		15–75	28,8 ± 1,49

Шум относится к одним из наиболее распространенных агрессивных факторов производственной среды. Современные исследования показывают, что повышенный уровень шума способен оказывать негативное влияние практически на все системы организма человека и в первую очередь на его центральную нервную, сердечно-сосудистую и иммунную системы, при этом степень влияния

прямо пропорциональна времени пребывания в шумовой обстановке. Данный факт отражает необходимость гигиенического нормирования вредного фактора и оценку степени воздействия на организм работников.

Анализ материалов измерений шума, проведенный по результатам производственного лабораторного контроля за 2016–2019 гг. при производстве противоопухолевых средств показал, что в отделении водоподготовки, подготовки воздуха и лиофильной сушки на рабочем месте аппаратчика химводоочистки при работе основного технологического оборудования генерируется шум, превышающий предельно допустимый уровень на 1,2 дБА (класс условий труда — 3.1) (таблица 3). На всех остальных основных рабочих местах производства цитостатиков эквивалентный уровень звука находился в допустимом диапазоне.

Таблица 3 — Уровни шума на рабочих местах персонала в отделениях и на участках при производстве противоопухолевых средств

Отделение, рабочее место, участок	Уровень шума, дБА (ПДУ — 80 дБА), $M \pm m$
Отделение водоподготовки, подготовки воздуха и лиофильной сушки Рабочее место машиниста сублимационной установки	73,9±2,83
Рабочее место аппаратчика химводоочистки	81,2±1,12
Участок приготовления и розлива растворов противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах Рабочее место аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов	68,1±1,63
Рабочее место дозировщика медицинских препаратов	72,5±1,89
Рабочее место просмотрщика продукции медицинского назначения	68,0±0,41
Участок упаковки противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах Рабочее место машиниста расфасовочно-упаковочных машин	73,4±2,40
Рабочее место укладчика-упаковщика	63,8±0,55
Участок по производству противоопухолевых препаратов во флаконах Рабочее место аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов	64,1±1,93
Рабочее место просмотрщика продукции медицинского назначения	50,1±0,12
Отделение упаковки противоопухолевых препаратов во флаконах Рабочее место укладчика-упаковщика	75,1±4,70

Комфортные условия труда во многом зависят от освещения производственных помещений, которое является важным элементом условий трудовой деятельности. Рациональное освещение повышает безопасность работ и производительность труда, а несоответствие нормативным показателям или неправильная установка источников света могут быть причиной быстрой утомляемости работающих.

Материалы инструментальных измерений освещенности при производстве цитостатиков свидетельствуют о том, что на всех рабочих местах соблюдены требования к данному параметру и отклонения от гигиенических нормативов отсутствуют. При изучении основных рабочих мест производства выявлено, что профессиональная деятельность просмотрщика продукции медицинского назначения связана с определением по внешним признакам цвета, структуры, наличия механических примесей, точности фасовки, что обуславливает необходимость повышенной освещенности данного рабочего места (не менее 2500 лк).

Проведенная по результатам хронометражных измерений оценка тяжести и напряженности труда позволила установить, что напряженность трудового процесса работников основных профессий производства цитостатиков соответствует допустимому классу условий труда. Содержание работы определяется решением сложных задач с выбором по известным алгоритмам (аппаратчики и дозировщики) и простых задач по инструкции (для остальных профессиональных групп). Для всех основных профессий изучаемого производства характерна высокая степень ответственности за результат собственной деятельности. Следует также отметить, что просмотр продукции с определе-

нием точности фасовки и наличия механических примесей на участке по производству цитостатиков во флаконах проводится при зрительном контроле просмотрщика продукции медицинского назначения с длительностью сосредоточенного наблюдения до 75 % времени смены и более 75 % времени на участке приготовления и розлива растворов противоопухолевых препаратов в ампулах и флаконах.

Оценка условий труда по тяжести трудового процесса показала, что труд укладчика-упаковщика участка упаковки, а также аппаратчика широкого профиля участка по производству цитостатиков во флаконах относится к вредному первой степени за счет стереотипных рабочих движений (11 340 при региональной нагрузке) и фиксированной рабочей позы (32,24 % времени смены) соответственно.

**Заключение.** В результате проведенного исследования условий труда работников основных профессиональных групп, занятых при производстве противоопухолевых средств установлено, что на ряде рабочих мест наблюдаются отклонения от гигиенических нормативов по показателям микроклимата, шуму и содержанию в воздухе рабочей зоны вредных химических веществ.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что условия труда аппаратчика широкого профиля химико-фармацевтических препаратов, аппаратчика химводоочистки, а также укладчика-упаковщика отделения упаковки относятся к классу 3.1 (вредные первой степени). Класс условий труда остальных профессиональных групп при производстве противоопухолевых средств оценивается как допустимый.

### Литература

1. Рыжова, О. А. Результаты анализа импортозамещения противоопухолевых лекарственных препаратов в Российской Федерации за 2013–2018 годы / О. А. Рыжова, Т. Л. Мороз // Фармация и фармакология. — 2019. — № 7(2). — С. 105–111.
2. Современные онкопрепараты для внутреннего применения / О. Л. Орлова [и др.] // Фармация и фармакология. — 2018. — № 6. — С. 440–461.
3. Литвинова, Е. В. Противоопухолевые препараты РУП «Белмедпрепараты» / Е. В. Литвинова, Т. М. Ермоленко // Российский биотерапевтический журнал. — 2017. — Т. 16. — С. 48.
4. Гончаров, В. А. Профессиональный отбор — определяющий фактор обеспечения безопасности и эффективности трудовой деятельности / В. А. Гончаров // Охрана труда и социальная защита. — Минск, 2015. — № 5. — С. 9–15.
5. Клочкова, Т. И. Изучение безопасности производства противоопухолевых препаратов из группы метилнитрозомочевин / Т. И. Клочкова // Российский биотерапевтический журнал. — 2013. — Т. 1, № 1. — С. 25–26.

## Hygienic assessment of the working conditions of workers employed in the production of anti-tumour agents

*Arabei S. V., Hindziuk A. V.*

*Belarusian Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

A comprehensive hygienic assessment of the working conditions of workers in the main occupational groups was carried out from 2016 to 2019 on the basis of an analysis of data from the production laboratory control of factors of the working environment; employed in the manufacture of anti-tumour drugs. The study found that the factors of the working environment affecting workers in the production of anti-tumour agents include chemical factor, noise, microclimate, weight and pressure of the work process.

**Keywords:** pharmaceutical industry, anti-tumour, environmental factors, working conditions, hygienic assessment.

*Поступила 22.10.2020*

УДК: 616.36-002-036.34

## Изучение рисков завоза гепатита Е в Республику Беларусь

Давыдов В. В.<sup>1</sup>, Жаворонок С. В.<sup>1</sup>, Анисько Л. А.<sup>1</sup>, Гасич Е. Л.<sup>2</sup>, Марчук С. И.<sup>1</sup>,  
Семижон П. А.<sup>2</sup>, Карлсен А. А.<sup>3,4</sup>, Кюрегян К. К.<sup>3,4</sup>, Михайлов М. И.<sup>3,4</sup>,  
Алаторцева Г. И.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-  
исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова»,  
г. Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Российская  
медицинская академия непрерывного профессионального образования»,  
г. Москва, Российская Федерация

**Реферат.** Республика Беларусь (Беларусь) не является эндемичной по гепатиту Е (ГЕ), однако зоонозный характер ГЕ и данные о наличии анamnестических антител против вируса гепатита Е (ВГЕ) у населения страны свидетельствуют о циркуляции возбудителя в популяциях людей и животных. Большинство случаев ГЕ, выявленных на территории Беларуси вызвано генотипом-3 (ВГЕ) и является автохтонными. Данное исследование посвящено изучению возможности завоза ВГЕ на территорию Беларуси в результате миграционных процессов. Образцы биологического материала, полученные от граждан Республики Беларусь и иностранных граждан, временно пребывающих на территории страны, изучены при помощи ИФА-анализа на предмет наличия антител к ВГЕ (анти-ВГЕ IgG) и для обнаружения РНК ВГЕ при помощи ПЦР-анализа. Выделенные нуклеотидные последовательности ( $n = 9$ ) подвергли процедуре секвенирования и филогенетическому анализу. Построена модель эволюционных отношений для последовательностей, кодирующих фрагмент белка капсида вируса. Доказана возможность завоза ВГЕ в Беларусь с территории Средней Азии, Ближнего востока, Индии, Западной Европы и Российской Федерации, а также существование аутохтонных случаев заболевания ВГЕ, имеющих зоонозную природу. Выявлены группы риска, обуславливающие наиболее вероятный завоз ВГЕ на территорию Беларуси.

**Ключевые слова:** гепатит Е, вирус гепатита Е, завозной вирусный гепатит Е, эпидемический процесс, эпизоотический процесс.

**Введение.** Развитие миграционных процессов, вызванных в том числе приездом граждан иностранных государств на учебу в Республику Беларусь, а также расположение страны в центре Европы обуславливает высокую актуальность изучения эпидемиологии гепатита Е (ГЕ) на территории, не являющейся эндемичной по данному заболеванию.

Заболееваемость ГЕ в Беларуси не имеет эпидемического распространения, что является характерным для стран с развитой системой здравоохранения. Система эпидемического надзора за вирусными гепатитами, существовавшая в стране до 2016 г., не предполагала регистрацию случаев заболевания ГЕ у людей. В Минской городской клинической инфекционной больнице в период с 2017 по 2020 гг. было зарегистрировано более 15 случаев острой ВГЕ-инфекции у человека.

Вирус гепатита Е является основной причиной острого гепатита во всем мире [1]. Ежегодно ВГЕ заражается 20 млн человек, у 3,3 млн развивается клинически выраженная картина, из них более 56 000 случаев болезни заканчиваются смертью [2].

Вирус гепатита Е относится к *Orthohepevirus* А рода *Orthohepevirus* семейства *Hepeviridae*. Так, ВГЕ включает 8 генотипов (ВГЕ 1 — 8) [3], которые можно различить только на основе филогенетического анализа генома вируса. Например, ВГЕ1 и ВГЕ2 специфичны только для людей, ВГЕ3 и ВГЕ4

инфицируют широкий спектр хозяев, включая домашних и диких свиней, оленей, приматов и кроликов.

Организация генома ВГЕ достаточно проста: РНК вируса состоит из 7,2 kb и содержит только 3 открытых рамки считывания (ОРС), причем ОРС2 и ОРС3 частично перекрываются друг с другом. ОРС1 обеспечивает синтез неструктурного полипротеина, необходимого для репликации вируса, ОРС2 образует субгеномную бицистронную РНК размером 2 kb и кодирует белок капсида. Так, ОРС3 является наименьшей из трех и перекрывается с ОРС2 примерно на 300 нуклеотидов в альтернативной рамке считывания [4]. Область перекрытия ОРС2 и ОРС3 является наиболее консервативной последовательностью, практически лишенной полиморфизма.

Эпидемический процесс ВГЕ на разных территориях представлен двумя разными вариантами. На гиперэндемичных территориях с жарким климатом характерен эпидемический характер заболеваемости, вызванной ВГЕ1 и ВГЕ2. Источником инфекции в гиперэндемичных регионах является человек, а передача вируса от человека к человеку происходит через зараженную воду.

На эндемичных и не эндемичных по ВГЕ территориях, имеющих умеренный климат, эпидпроцесс проявляется в виде спорадической заболеваемости, вызванной ВГЕ3, которые передается человеку от животных при употреблении в пищу зараженных продуктов питания, а также при контакте с инфицированными животными [5].

**Цель работы** — установление возможности завоза гепатита Е на территорию Республики Беларусь в результате развития миграционных процессов.

**Материалы и методы.** Для оценки вероятности завоза ВГЕ и его циркуляции на территории Беларуси обследовано 1457 иностранных граждан, временно пребывающих на территории страны, и 415 практически здоровых жителей Беларуси на наличие антител ВГЕ IgG и IgM.

Анти-ВГЕ классов IgM и IgG определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в образцах сыворотки крови. Для качественного определения анти-ВГЕ использовали коммерческие ИФА-диагностикумы производства «Диагностические системы» и «Вектор Бест» РФ.

Полученные образцы использовали для обнаружения РНК ВГЕ при помощи ПЦР анализа. Набор для выделения нуклеиновых кислот (Jena Bioscience, Германия) использовали в соответствии с протоколом производителя для выделения тотальной РНК. Для выявления РНК ВГЕ применяли адаптированный нами метод гнездовой ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с вырожденными праймерами, ориентированными на участок ОРС2 генома ВГЕ с 5905нт по 6635 нт). Условия проведения ОТ-ПЦР соответствовали описанным ранее [6]. Подтверждение положительных результатов проводили коммерческим набором HEV RT-PCR Kit 2.0 (RealStar®, Altona, Германия).

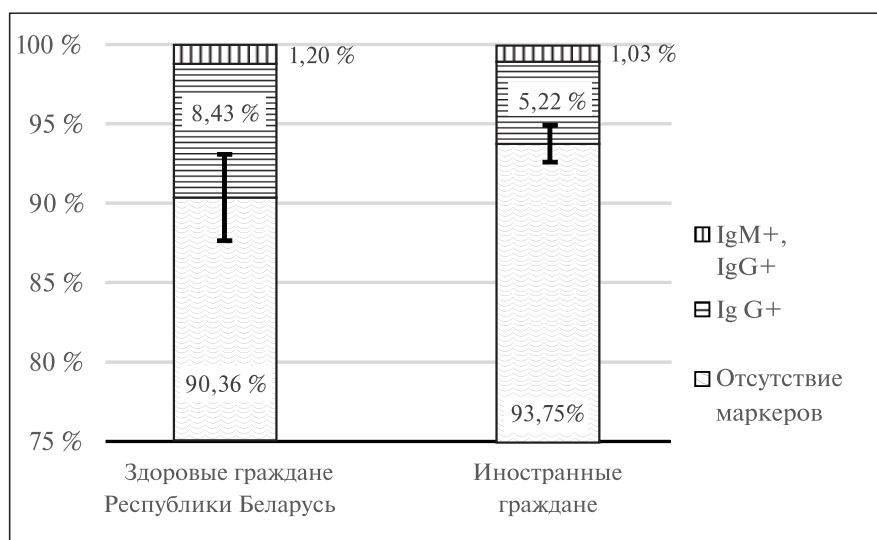
Набор QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, Hilden, Германия) использовали для экстрагирования из агарозы продуктов амплификации, содержащихся в геле. Нуклеотидную последовательность фрагмента генома ВГЕ определяли в ходе прямого секвенирования ампликонов на автоматическом секвенаторе 3500 GeneticAnalyzer (ABI, Foster City, США) с использованием набора BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit. Анализ нуклеотидных последовательностей ВГЕ их генотипирование выполняли с помощью программного обеспечения MEGA X [7]. В анализ были включены 37 нуклеотидных последовательностей, являющихся фрагментами ОРС2 ВГЕ величиной 273 нуклеотида (нуклеотидные позиции 6193–6466 относительно штамма Burma, номер в GenBank M73218). Были выделены 9 последовательностей из биологического материала человека и животных в Республике Беларусь, 23 референсные последовательности для 1–7-го генотипов ВГЕ и субгенотипов ВГЕ3, предложенных D. B. Smith и соавт., 3 наиболее близкие последовательности к выделенным в Беларуси, установленные в результате BLAST-анализа. Последовательность птичьего ВГЕ была включена как внешняя группа для отрицательного контроля. Филогенетический анализ был проведен методом максимального правдоподобия и модели Хасегава – Кишино – Яно. Построено филогенетическое дерево с наибольшим логарифмическим правдоподобием (–94549,25). Процент деревьев, в которых связанные таксоны сгруппированы вместе, показан рядом с ветвями. Дерево построено в масштабе, длина ветвей измеряется количеством замен на сайт. Этот анализ включал 36 нуклеотидных последовательностей.

**Результаты и их обсуждение.** При обследовании сывороток 1457 иностранных граждан в возрасте  $23,3 \pm 3,9$  лет, временно пребывающих на территории Беларуси, у 76 лиц, что составляет 5,22 % (95 % ДИ 4,11–6,53) были обнаружены анти-ВГЕ IgG. У 15 из них, что составляет 1,03 % (95 % ДИ 0,58–1,7) были выявлены также анти-ВГЕ IgM и симптомы острого вирусного гепатита, протекающего в стертой безжелтушной форме (гепатомегалия, повышение уровня АлАТ в сыворотке крови). Серопозитивность когорты иностранных граждан не имеет достоверных отличий от данных, получен-



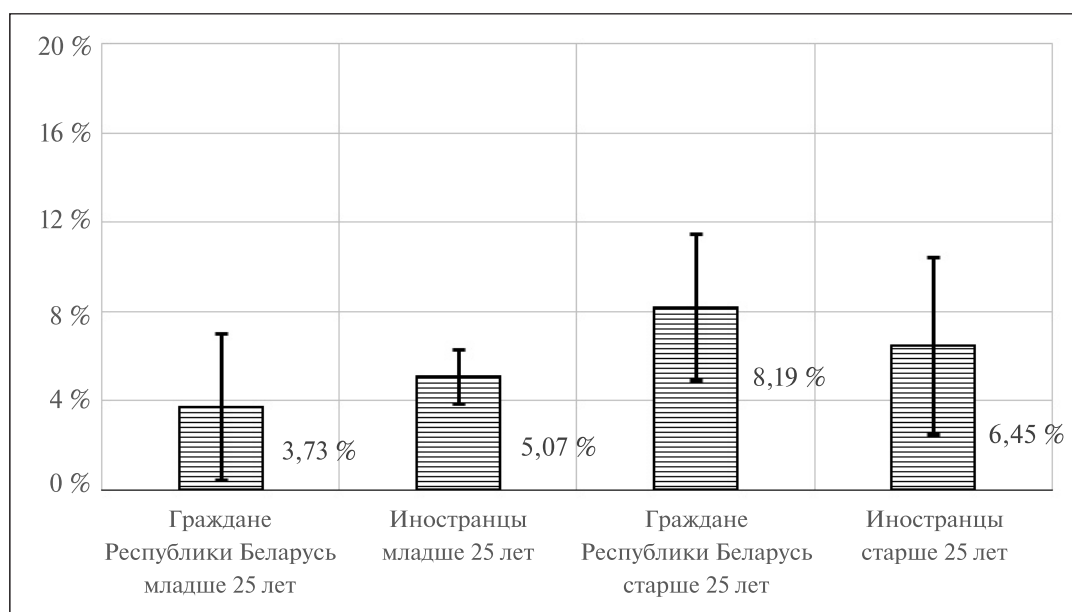
ных при обследовании 415 здоровых граждан Республики Беларусь, имеющих средний возраст  $41,5 \pm 13,89$  года (рисунок 1).

При изучении возрастной иммунологической структуры серопозитивного анти-ВГЕ населения Беларуси было установлено преобладание количества серопозитивных лиц в группе старше 25 лет. При обследовании людей, не достигших 25 лет, анти-ВГЕ IgG были выявлены только у 5 из 134. В возрастной группе старше 25 лет анти-ВГЕ IgG были выявлены у 23 человек из 281 обследованных.



**Рисунок 1 — Частота выявления анти-ВГЕ среди практически здоровых граждан Республики Беларусь и иностранных граждан, временно проживающих в стране**

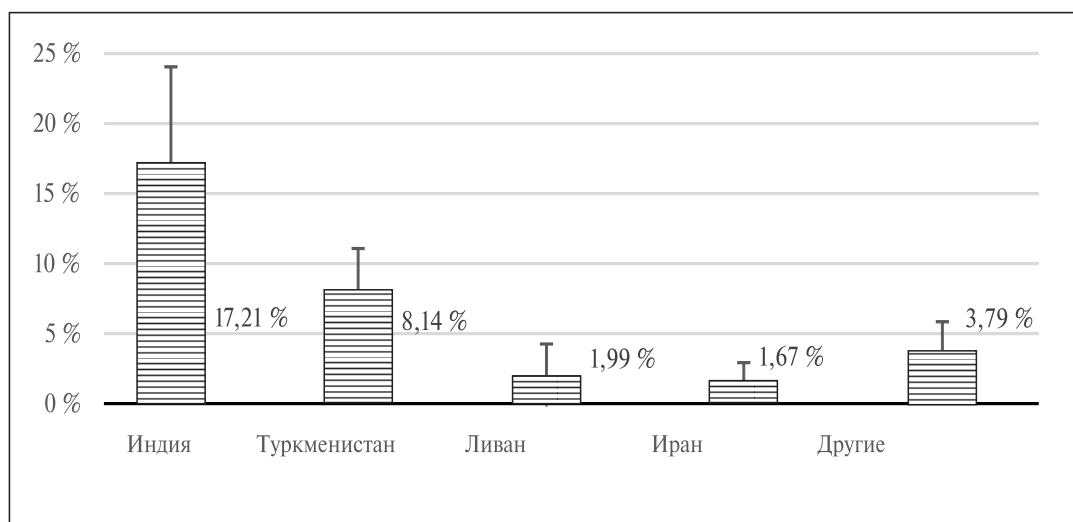
Для возрастной анти-ВГЕ IgG иммунологической структуры группы иностранных граждан, временно проживающих в Беларуси установлены менее выраженные различия частоты серопозитивности возрастных групп. У лиц, не достигших возраста 25 лет, анти-ВГЕ IgG были выявлены в 66 случаях из 1302 обследованных, а в группе старше 25 лет анти-ВГЕ IgG обнаружены у 10 иностранцев из 155, что, возможно, является результатом различий эпидемического процесса ГЕ в данных когортах преобладанием более молодых людей в группе иностранных граждан (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Возрастная иммунологическая структура анти-ВГЕ IgG здорового населения Беларуси и иностранных граждан, временно проживающих в стране**

В результате проведенных исследований выявлен случай заболевания иностранного гражданина острым ГЕ в безжелтушной форме, который проживал в общежитии для иностранных студентов и не выезжал за пределы страны в течение последних двух лет. Анализ данного случая позволяет предположить возможность завоза ВГЕ из стран с высоким уровнем распространения ГЕ и 1-го и 2-го генотипов ВГЕ не характерных для региона Беларуси.

В результате анализа контингента серопозитивных лиц из числа иностранных граждан установлено, что наибольшая частота выявления анти-ВГЕ IgG была отмечена у жителей Индии и Туркменистана (рисунок 3). Иностранные граждане из этих стран, наиболее вероятно представляют группу риска, обуславливающую завоз ВГЕ из эндемичных по ГЕ территорий.



**Рисунок 3 — Характеристика контингента сероположительных анти-ВГЕ IgG иностранных граждан, временно проживающих в Беларуси**

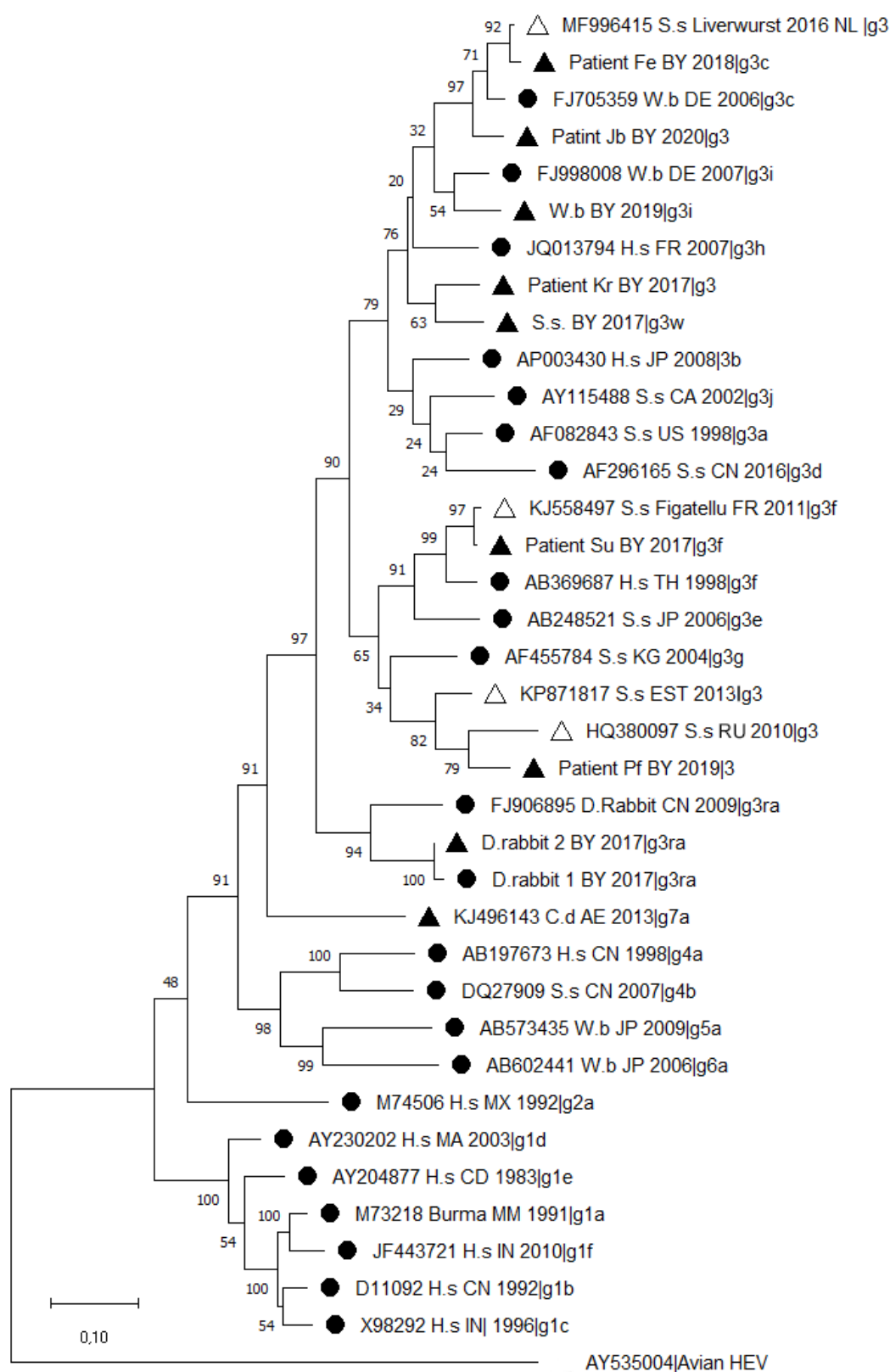
На основе филогенетического анализа последовательностей, кодирующих фрагмент белка капсида вируса, построено филогенетическое дерево, которое позволило оценить степень генетического родства последовательностей ВГЕ, выделенных от человека и животных в Беларуси, с референсными последовательностями ВГЕ, установленными для генотипов и субгенотипов, и гомологичными последовательностями из базы данных GenBank (см. рисунок 4).

Последовательность генома вируса, имеющая на дендрограмме код «Patient\_Su\_BY\_2017|g3f», выделенная из организма пациента в 2017 г., который за месяц до начала заболевания выезжал во Францию, а также постоянно употребляет в пищу сырокопченую колбасу домашнего производства, с вероятностью 97 % образует единую филогенетическую ветвь с последовательностью, выделенную из традиционной корсиканской сыровяленой свиной колбасы «Фигателли» («KJ558497\_S.s\_Figatellu\_FR\_2011|g3f»).

**Заключение.** Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о существовании значительных рисков завоза ВГЕ на территорию Республики Беларусь. Установлена возможность завоза ВГЕ 1-го и 2-го генотипов в страну из гиперэндемичных по ГЕ территорий Средней Азии, Ближнего востока, Индии. Достоверно доказаны случаи завоза ВГЕ 3-го генотипа из стран Западной Европы и Российской Федерации.

В целях разработки системы эпидемического надзора и контроля за ГЕ целесообразно внедрение тестов на маркеры ВГЕ при проведении медицинских осмотров, обследовании иностранных граждан, прибывших в Беларусь из государств, являющихся гиперэндемичными по ГЕ, а также широкое внедрение в клиническую практику диагностических систем на основе ИФА и ПЦР для диагностики ГЕ у пациентов с подозрением на вирусный гепатит. Необходимо дальнейшее изучение эпидемического процесса в Беларуси, с целью выявления РНК ВГЕ и его генотипирования.

Исследования проведены в рамках «Межгосударственной программы инновационного сотрудничества государств — участников СНГ на период до 2020 года» при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (Соглашение № 14.613.21.0057 от 28.07.2016, уникальный идентификатор проекта RFMEFI61316X0057) и ГКНТ РБ.



Условные обозначения: ▲ — последовательности, выделенные в Беларуси, ● — референсные последовательности, △ — близкие к последовательностям из Беларуси.

Рисунок 4 — Филогенетическое дерево для частичной последовательности ORC2

### Литература

1. Zoonotic Hepatitis, E. Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes / V. Doceul [et al.] // *Viruses*. — 2016. — Oct. 3, № 8(10). — P. 270. DOI: 10.3390/v8100270.
2. Гепатит E. Информационный бюллетень. Июль, 2016 г. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru). — Дата доступа: 24.10.2020.
3. W.H.M. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae / M. A. Purdy [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2017. — № 98. — P. 2645–2646.
4. A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus / J. Graff [et al.] // *J. Virol.* — 2006. — № 80. — P. 5919–5926.
5. Lapa, D. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries / D. Lapa, M. R. Capobianchi, A. R. Garbuglia // *Int J. Mol. Sci.* — 2015. — Oct., № 16(10). — P. 25711–25743.
6. Адаптированный метод полимеразной цепной реакции для выявления вируса гепатита E у человека и животных / А. А. Арабей [и др.] // *Военная медицина*. — 2018. — № 3. — С. 86–92.
7. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across computing platforms / S. Kumar [et al.] // *Molecular Biology and Evolution*. — 2018. — № 35. — P. 1547–1549.

## Study of the risks of importing hepatitis E tu the Republic of Belarus

*Davydov V. V.<sup>1</sup>, Zhavoronok S. V.<sup>1</sup>, Anisko L. A.<sup>1</sup>, Gasich E. L.<sup>2</sup>, Marchuk S. I.<sup>1</sup>,  
Semizhon P. A.<sup>2</sup>, Carlsen A. A.<sup>3,4</sup>, Kuregyan K. K.<sup>3,4</sup>, Mikhailov M. I.<sup>3,4</sup>, Alatorseva G. I.<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution «Republican Research and Practice Center for Epidemiology and Microbiology»,  
Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>3</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Vaccines and Serums named  
after I. I. Mechnikov», Moscow, Russian Federation;*

*<sup>4</sup>Federal State Budgetary Educational Institution «Russian Medical Academy of Continuing  
Professional Education», Moscow, Russian Federation*

The Republic of Belarus (RB) is not endemic for hepatitis E (HE), however, the zoonotic nature of the HE and evidence on the presence of anamnestic antibodies against hepatitis E virus (HEV) in the population of the RB indicate the circulation of the pathogen in human and animal populations. Most of the cases of HE detected in the territory of the RB are caused by genotype 3 HEV and are autochthonous. This study is devoted to studying the possibility of importing HEV into the territory of the RB as a result of migration processes. Samples of biological material obtained from citizens of the RB and foreign citizens temporarily staying in the territory of the republic were studied using ELISA analysis for the presence of antibodies to HEV (anti-HEV IgG) and for detecting HEV RNA using PCR analysis. The isolated nucleotide sequences ( $n=9$ ) were subjected to sequencing and phylogenetic analysis. A model of evolutionary relations for the sequences encoding a fragment of the virus capsid protein was constructed. The possibility of importing HEV into the RB from the territory of Central Asia, the Middle East, India, Western Europe and the Russian Federation, as well as the existence of autochthonous cases of HEV of a zoonotic nature, has been proved. Risk groups were identified that determine the most likely import of HEV into the territory of the RB.

**Keywords:** hepatitis E, hepatitis E virus, importation viral hepatitis E, epidemic process, epizootic process.

*Поступила 26.10.2020*

УДК 614.47:[615.371:578.74]

## Обращаемость населения за антирабической медицинской помощью и подходы к проведению постэкспозиционной иммунизации

Ханенко О. Н., Коломиец Н. Д., Тонко О. В.

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

**Реферат.** Проведен анализ частоты обращения населения за антирабической медицинской помощью с разными категориями повреждений, наносимых животными, в Республике Беларусь в 2013–2018 гг. Выявлено ежегодное увеличение частоты регистрации 3-й категории повреждения у лиц, обратившихся за антирабической медицинской помощью. Ежегодная частота обращения населения за антирабической медицинской помощью со 2-й категорией была наибольшей и относительно стабильной на протяжении периода наблюдения до 2016–2017 гг. При событиях с массовыми контактами населения с больными бешенством животными у пациентов регистрируются повреждения 2-й или 3-й категории риска. Ежегодные отказы и самостоятельные прерывания лечебно-профилактической вакцинации пациентами, установленны в 1,6 и 1,5 % случаев соответственно.

**Ключевые слова:** бешенство, категории повреждений, наносимые животными, лечебно-профилактическая антирабическая иммунизация.

**Введение.** Постэкспозиционная профилактика — предупреждение развития бешенства у человека после его контакта с бешеным или подозрительным на бешенство животным с помощью немедленного и максимально быстрого оказания антирабической помощи. Антирабическая медицинская помощь (АРМП) включает в себя местную обработку раны, а также введение антирабической вакцины или комбинированное применение антирабического иммуноглобулина и вакцины в зависимости от категории повреждения, наносимого животным [1, 2, 3].

Антирабическая постэкспозиционная иммунизация в отличие от известных способов вакцинопрофилактики других инфекционных заболеваний начинается сразу после укуса больного бешенством или подозрительного на бешенство животного, т. е. уже в начале инкубационного периода. Эта особенность вакцинации позволяет рассматривать прививки против бешенства как раннее лечение гидрофобии. Объем лечебно-профилактической антирабической иммунизации (ЛПАИ) будет зависеть от категории нанесенного животным повреждения.

**Цель работы** — проведение анализа частоты обращения населения за АРМП с разными категориями повреждений, наносимых животными, в Республике Беларусь и систематизация подходов по проведению ЛПАИ на современном этапе.

**Материалы и методы.** Анализ данных о категориях повреждений, наносимых животными, в том числе с установленным бешенством, населению в Республике Беларусь, проведен за период с 2013 по 2018 г. на основании сведений, включенных в ежегодные бюллетени «Эпидемическая и эпизоотическая ситуация по бешенству в Республике Беларусь» Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья.

Для оценки частоты и структуры изучаемых явлений рассчитывали относительные показатели ( $p$ ) со статистическими ошибками ( $Sp$ ) и 95 % доверительными интервалами (ДИ). Различия между сравниваемыми относительными величинами определяли по значению  $t$ -критерия Стьюдента и уровню значимости ( $P$ ), сравнивая его с критической величиной для соответствующего объема выборки, а также по значениям 95 % ДИ.

Детализация направлений по проведению ЛПАИ изложена в соответствии с требованиями национального законодательства по описываемой проблеме.

**Результаты и их обсуждение.** В Республике Беларусь с 2013 по 2018 г. при отсутствии случаев заболевания бешенством среди населения за оказанием АРМП обратились 124 658 человек. При этом ЛПАИ назначена 87 945 или 70,5 % (ДИ 70,3–70,7) пострадавших лиц, антирабический иммуногло-



булин — в 24 729 или 19,8 % (ДИ 19,6–20,0) случаях, госпитализация потребовалась для 29 933 или 24,0 % (ДИ 23,8–24,2) человек.

Реализацию риска инфицирования при бешенстве предопределяет категория повреждения, устанавливаемая в зависимости от характера повреждений и данных о животном в момент обращения пациента за медицинской помощью.

При определении категории повреждения и выборе схемы ЛПАИ необходимо обязательно руководствоваться требованиями производителя по применению иммунобиологического лекарственного средства и подходами по оказанию АРМП, изложенными в нормативных документах страны.

В качестве антирабической вакцины в Республике Беларусь применяется «Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая» Федерального государственного унитарного предприятия «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института РАМН», Россия (КОКАВ) [3].

Подходы по определению категории повреждения в зависимости от характера контакта и данных о животном в соответствии инструкцией по применению вакцины КОКАВ и требованиями приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О профилактике бешенства» № 1341 от 17.12.2018 г. представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Категория повреждения, устанавливаемая в зависимости от характера повреждений и данных о животном при обращении пациента за АРМП [2, 3]

Категория повреждения	Характер контакта	Данные о животном
1-я	Нет повреждений кожных покровов. Нет ослюнений кожных покровов. Нет ослюнений слизистых	Большое бешенством
2-я	Ссадины, одиночные (не более 3) поверхностные укусы или царапины туловища, верхних и нижних конечностей (кроме головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног). Ослюнение неповрежденных кожных покровов	Домашнее животное. Сельскохозяйственное животное
3-я	Любые укусы головы, лица, шеи, кисти, пальцев рук и ног. Множественные укусы (более 3). Одиночные глубокие укусы любой локализации или множественные глубокие рваные раны. Любые ослюнения слизистых	Домашнее животное. Сельскохозяйственное животное
	Любые ослюнения и повреждения	Дикие плотоядные животные. Летучие мыши. Грызуны

При 1-й категории повреждения риск инфицирования человека вирусом бешенства отсутствует, поэтому антирабическое лечение не назначается. При 2-й категории повреждения вероятность реализации риска по передаче возбудителя требует немедленного начала лечения с применением схемы лечебно-профилактических прививок. Выраженный риск инфицирования вирусом бешенства при 3-й категории повреждения устанавливает необходимость начать немедленно комбинированное лечение антирабическим иммуноглобулином (АИГ) и антирабической вакциной.

Полная схема ЛПАИ с использованием вакцины КОКАВ включает серию из введения 6 доз вакцины в течение 90 дней: по одной дозе (1,0 мл) — в 0, 3, 7, 14, 30 и 90-й день. Если животное после 10-дневного ветеринарного наблюдения не заболело и осталось живым, то курс иммунизации прекращается (медицинским работником после получения соответствующего ветеринарного заключения). В случае если животное погибло, исчезло, лечение продолжают.

Рекомендуемым местом для внутримышечного введения антирабической вакцины является дельтовидная мышца плеча у взрослых, а у детей в возрасте до 5 лет — верхняя часть переднелатеральной области бедра. При внутримышечном введении одна доза — это один флакон вакцины. Вакцина против бешенства никогда не должна вводиться в ягодичную область: введение таким способом приводит к снижению титров нейтрализующих антител.

Начинать иммунизацию против бешенства следует немедленно, в день обращения пострадавшего за медицинской помощью, вне зависимости от возможности наблюдения за животным.

Важнейшим профилактическим препаратом, минимизирующим риск заболевания человека бешенством, является антирабический иммуноглобулин, применяемый в комбинации с антирабической вакциной при 3-й категории повреждения. В результате комбинированного постэкспозиционного лечения происходит формирование пассивного иммунитета за счет введения специфических антител до начала проявления активного иммунитета в ответ на введение вакцины. Поэтому рассчитанная доза АИГ должна быть инфильтрована вокруг раны и в глубине раны.

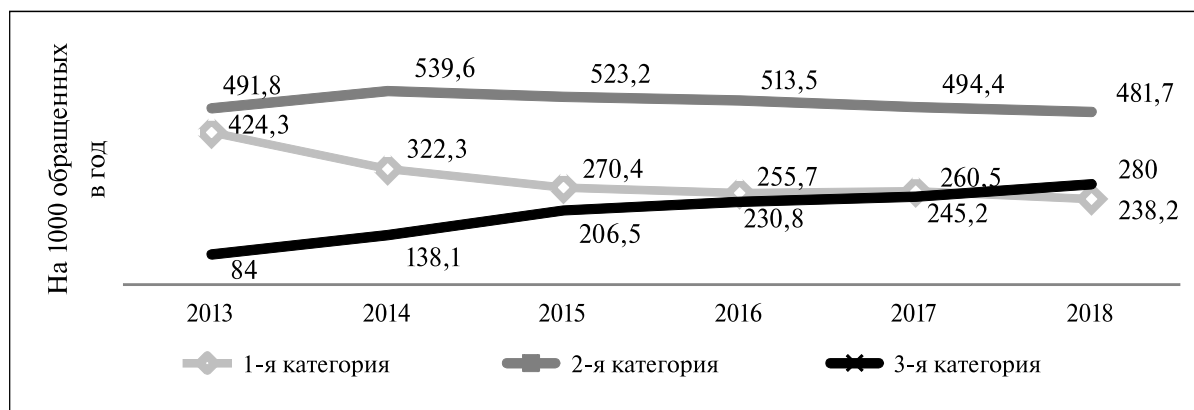
Препарат АИГ получают из крови людей (чАИГ) или лошадей (лАИГ), вакцинированных против бешенства. Считается, что они обладают одинаковой клинической эффективностью.

Основная проблема при использовании гетерологичного лАИГ — это необходимость, в связи с высоким риском сенсибилизации, проведения кожных проб на индивидуальную чувствительность к чужеродному белку с разведенным 1:100 иммуноглобулином в дозе 0,1 мл (проба по Безредко). В связи с тем, что применение лАИГ всегда чревато возможностью развития аллергических реакций вплоть до анафилактического шока, его введение необходимо осуществлять в условиях стационара, где имеется все необходимое для купирования этих нежелательных реакций, в том числе, если это потребуется, в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Учитывая высокий риск сенсибилизации при применении гетерологичного иммуноглобулина, повторное введение, даже при имеющихся показаниях, не проводится.

Гомологичный чАИГ отличается хорошей переносимостью, низкой частотой поствакцинальных осложнений. Допустимое время введения чАИГ составляет не позднее 7 суток после укуса, что увеличивает вероятность выработки надежного активного иммунитета, в то время как для лАИГ — не позднее 3 суток после укуса. Для оптимальной эффективности максимальной дозой АИГ является 40 МЕ/кг веса тела пациента в случае использования лАИГ и 20 МЕ/кг в случае использования чАИГ. Несмотря на преимущества чАИГ, спрос на него ограничен высокой стоимостью и небольшими объемами препарата из-за трудностей иммунизации волонтеров-доноров.

В настоящее время в Республике Беларусь в качестве антирабического иммуноглобулина используется зарегистрированный в стране «Имуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий» ПАО «ФАРМСТАНДАРТ-БИОЛЕК», Украина [4].

Проведенный анализ частоты обращения населения Республики Беларусь за АРМП с разными категориями повреждений с 2013 по 2018 г. демонстрирует ежегодное увеличение регистрации 3-й, наиболее опасной, категории повреждения (рисунок 1).

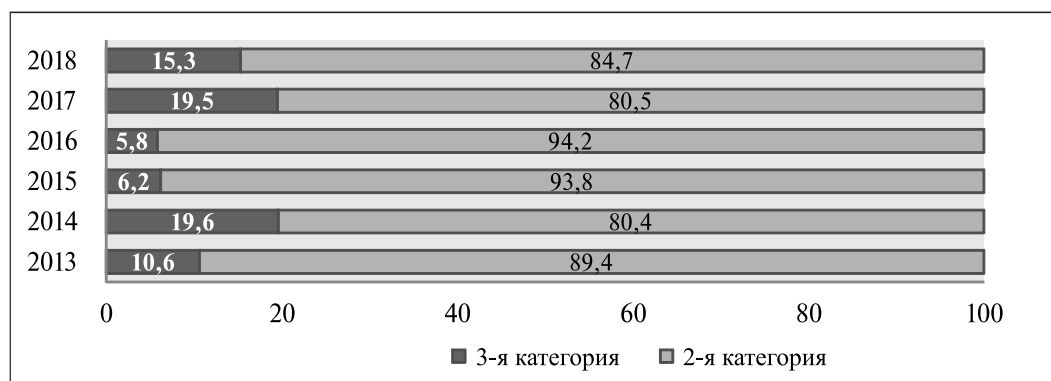


**Рисунок 1 — Частота обращений населения Республики Беларусь за антирабической медицинской помощью с разными категориями повреждений с 2013 по 2018 г.**

Если в 2013 г. частота обращения населения с 3-й категорией повреждений составила 84,0 (ДИ 80,2–87,8) на 1000 обращений в год, то в 2018 г. в 3,3 раза больше ( $P < 0,02$ ) — 280,0 (ДИ 273,8–286,2) на 1000 обращений в год. В сравнении с другими категориями повреждений ежегодная частота обращения населения за АРМП со 2-й категорией была наибольшей и относительно стабильной на протяжении всего периода наблюдения с разбегом в значениях показателя в разные годы от 481,7 (ДИ 474,9–488,5) до 539,6 (ДИ 532,6–546,6) на 1000 обращений в год. В тоже время обращаемость с 1-й, самой безопасной категорией повреждения, находилась вплоть до 2016–2017 гг. на уровне про-

межуточных значений между 2-й и 3-й категориями. Ежегодно снижаясь в течение всего периода наблюдения, обращаемость с 1-й категорией достигла в 2018 г. 238,2 (ДИ 232,4–244,0) на 1000 обращений в год, что в 1,8 раза ( $P \leq 0,02$ ) меньше по сравнению с 2013 г.

В результате массовых контактов населения с больными бешенством животными (с числом пострадавших на 1-й случай — 5 и более человек) за шесть лет в Республике Беларусь пострадало 1029 человек. Структура категорий повреждений у лиц, пострадавших в результате массовых контактов с больными бешенством животными, представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2 — Структура категорий повреждений у лиц, пострадавших в результате массовых контактов с больными бешенством животными, в Республике Беларусь в 2013–2018 гг.**

В связи с регистрацией у лиц, пострадавших в результате массовых контактов с больными бешенством животными, 2-й и 3-й категорий повреждений, всем пациентам по показаниям была назначена ЛПАИ.

В тоже время определенные беспокойства связаны с событиями, когда пациенты отказываются или самостоятельно прерывают курс ЛПАИ. Так из 87 945 лиц со 2-й и 3-й категориями повреждений, обратившихся на протяжении шести лет в организации здравоохранения Республики Беларусь за оказанием АРМП, отказались от лечебно-профилактической вакцинации 1416 (1,6 %) человек, а 1325 (1,5 %) обратившихся прервали прививочный курс.

**Заключение.** В Республике Беларусь длительное время не наблюдается случаев бешенства среди населения. Проведенный анализ частоты обращения населения за АРМП с разными категориями повреждений, демонстрирует ежегодное увеличение регистрации 3-й, наиболее опасной, категории повреждения, с превышением в 2018 г. анализируемого показателя в 3,3 раза в сравнении с 2013 г. ( $P \leq 0,02$ ), в то время как ежегодная частота обращения населения за АРМП со 2-й категорией была наибольшей и относительно стабильной на протяжении периода наблюдения до 2016–2017 гг., а показатель обращаемости с 1-й, самой безопасной категорией повреждения, снизился в 2018 г. в сравнении с показателем 2013 г. в 1,8 раза ( $P \leq 0,02$ ). Ежегодное увеличение частоты регистрации 3-й категории повреждения, события с контактами населения, в том числе массовыми, с больными бешенством животными, а также отказы и самостоятельные прерывания пациентами ЛПАИ определяют клинико-эпидемиологические риски и сохраняющуюся актуальность проблемы бешенства в Республике Беларусь на современном этапе.

## Литература

1. Антирабические вакцины: документ по позиции ВОЗ. Информационный бюллетень № 16 // Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — ВОЗ, 2018. — Режим доступа: <http://www.who.int/wer>. — Дата доступа: 14.09.2020.
2. О профилактике бешенства: приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 17.12.2018 г. № 1341 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Режим доступа: <http://www.pravo.by/> — Дата доступа: 14.09.2020.
3. Вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая» Федерального государственного унитарного предприятия «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института РАМН», Россия: инструкция по медицинскому при-

менению лекарственного средства [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.vidal.ru/drugs/cultural\\_concentrated\\_purified\\_inactivated\\_dried\\_antirabies\\_vaccine\\_42624](http://www.vidal.ru/drugs/cultural_concentrated_purified_inactivated_dried_antirabies_vaccine_42624). — Дата доступа: 14.09.2020.

4. Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий» ПАО «ФАРМСТАН-ДАРТ-БИОЛЕК», Украина: инструкция по применению медицинского иммунобиологического препарата (согласовано Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 25.08.2014 г. № 877) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.vidal.ru/druga/antirabies\\_immunoglobulin\\_from\\_horse\\_serum\\_liquid\\_31474](http://www.vidal.ru/druga/antirabies_immunoglobulin_from_horse_serum_liquid_31474). — Дата доступа: 14.09.2020.

## Population applications for antirabic treatment and approaches to postexposure immunization

*Hanenko O. N., Kolomiets N. D., Tonko O. V.*

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

The analysis of the frequency of people seeking antirabies treatment with different categories of damage caused by animals in the Republic of Belarus in 2013–2018 has been carried out. An annual increase in the frequency of registration of the 3rd category of injury in persons who applied for antirabies treatment. The annual frequency of people seeking antirabies treatment with category 2 was the highest and relatively stable during the observation period until 2016–2017. In case of events with mass contacts of the population with animals sick with rabies, the category of damage of the 2nd or 3rd risk category is recorded in patients. Annual refusals and self-interruptions of preventive vaccination by patients were established in 1,6 % and 1,5 % of cases, respectively.

**Keywords:** rabies, categories of damage caused by animals, therapeutic and prophylactic anti-rabies immunization.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 369.8+616-058]-053.2(476)

## Организация медико-социальной помощи детскому населению в Республике Беларусь

*Перковская А. Ф., Ушакевич И. Г.*

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

**Реферат.** В Республике Беларусь на протяжении многих лет остается актуальной проблема инвалидизации детского населения и сиротства. Это связано с ростом уровня первичной инвалидности и значимыми экономическими затратами на медицинскую, социальную помощь детям-инвалидам и детям-сиротам.

В статье представлены результаты изучения динамики уровня первичной инвалидности детского населения в Республике Беларусь с 2014 по 2018 г., структуры причин первичной инвалидности у детей; динамики численности детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, выявленных за год, с 2013 по 2017 г.

Материалом для исследования явились официальные данные Национального статистического комитета Республики Беларусь (статистический сборник «Дети и молодежь Республики Беларусь, 2018, 2019 гг.).

В Республике с 2014 по 2018 г. выявлена умеренная динамика роста уровня первичной инвалидности детского населения. В 2018 г. в сравнении с предыдущим 4-летним периодом произошли изменения в структуре причин первичной инвалидности у детей: на 2-е место с 3-го переместились психические расстройства и расстройства поведения, со 2-го на 3-е — болезни нервной системы. С 2013 по 2017 г. отмечается умеренная динамика снижения численности детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, выявленных за год и воспитывающихся в различных условиях. Наибольший удельный вес детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, находились на воспитании в опекунских и приемных семьях. Среди учреждений, в которых воспитываются дети, наибольший удельный вес составляют детские социальные приюты и специальные общеобразовательные и вспомогательные школы-интернаты. В Республике уменьшилось число детских интернатных учреждений и детских домов семейного типа в 1,2 раза, в частности, детских домов — в 1,8 раза, школ-интернатов — в 3 раза, детских социальных приютов — в 1,2 раза. При этом не изменилось число домов-интернатов для детей-инвалидов и детских деревень.

**Ключевые слова:** инвалидность детского населения; дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей; динамика уровня впервые признанных инвалидами среди детского населения; динамика численности детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, средний многолетний темп прироста (убыли).

**Введение.** В Республике Беларусь одними из наиболее значимых социально-экономических, медицинских и психолого-педагогических проблем являются проблемы, связанные с инвалидностью детского населения и социальным сиротством, поскольку этот контингент детей нуждается не только в медицинской, но и социальной помощи [1, 2].

Актуальность инвалидизации детского населения и сиротства в стране обусловлена негативной динамикой уровня впервые признанных инвалидами и значительными экономическими последствиями [2, 3, 4, 5]. Расходы государства идут: на организацию социальной защиты этого контингента детей; на оказание им медицинской помощи и проведение реабилитационных мероприятий, а также на содержание соответствующих медицинских и социальных учреждений.

Ежегодно статус инвалида получают более 3,5 тыс. детей. Основными болезнями, приводящими к инвалидности детей, являются врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения; болезни нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения, болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ, новообразования. Начиная с 1995 г. контингент детей-инвалидов в Республике вырос на 45,5 % [3].

В 2018 г. в Беларуси проживало более 18 тыс. сирот. Большинство из них (83 %) социальные сироты (дети, оставшиеся одни при живых родителях), 16,2 % — потеряли своих биологических родителей, 1,3 % имеют временный статус сироты [6]. Более 4,2 % всех детей, оставшихся без опеки, имеют инвалидность [2].

В нашей стране дети-сироты и дети, оставшихся без попечения родителей, находятся на воспитании либо в государственных учреждениях и в учреждениях профессионально-технического, среднего специального и высшего образования, либо на семейном воспитании. К формам семейного воспитания детей, оставшихся без попечения родителей, относятся приемные семьи, детские дома семейного типа, детские деревни или городки [4, 5].

В стране, начиная с 1997 г., стали последовательно закрываться государственные учреждения для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей. Наибольшей стабильностью характеризовалась численность детских домов семейного типа [7].

**Цель работы** — изучение организации медико-социальной помощи детскому населению в Республике Беларусь.

**Материалы и методы.** Материал для исследования — официальные данные Национального статистического комитета Республики Беларусь (статистический сборник «Дети и молодежь Республики Беларусь, 2018, 2019 гг.). Изучена динамика уровня впервые признанных инвалидами среди детского населения в Республике Беларусь с 2014 по 2018 г., структура причин впервые признанных инвалидами у детей, динамика численности детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, выявленных за год с 2013 по 2017 г.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета статистических программ Microsoft (Excel); анализа временных рядов с использованием показателя среднего многолетнего темпа прироста (убыли).



Средний многолетний темп роста (снижения) — средняя геометрическая, равная корню степени  $n$  из произведения годовых показателей темпа роста:

$$\sqrt[n]{T_1 \cdot T_2 \cdot T_3 \times \dots \times T_n},$$

где  $T$  — годовой темп роста;  $n$  — число показателей.

Средний многолетний темп прироста (убыли) — это средний многолетний темп роста равный 100 %.

Значения среднего многолетнего темпа прироста свидетельствуют об отсутствии или же наличии динамики изучаемого явления:

- от 0 до  $\pm 1$  % — отсутствие динамики;
- $> \pm 1$  до  $\pm 5$  % — умеренная динамика;
- $> \pm 5$  — выраженная динамика.

Если средний многолетний темп прироста (убыли) колеблется в пределах  $0 \pm 1$  %, следовательно, показатель на протяжении анализируемого периода стабилен. Это в свою очередь дает право рассчитывать среднее значение и ошибку, представив ряд, как вариационный.

**Результаты и их обсуждение.** В результате анализа уровней впервые признанных инвалидами среди детского населения в Республике Беларусь с 2014 по 2018 г. выявлена умеренная динамика роста (средний многолетний темп прироста составил +3,7 %).

В структуре причин впервые признанных инвалидами у детей с 2014 по 2017 г. установлена следующая закономерность: наибольший удельный вес составляют врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения; далее болезни нервной системы, психические расстройства и расстройства поведения. В 2018 г. произошли изменения в структуре причин первичной инвалидности: на первом месте остались врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения — 23,0 %, на второе вышли психические расстройства и расстройства поведения — 18,3 %; отеснив на третье — болезни нервной системы — 16,2 % (таблица 1).

Таблица 1 — Структура причин впервые признанных инвалидами среди детского населения с 2014 по 2018 г., %

Причины первичной инвалидности детского населения	Годы				
	2014	2015	2016	2017	2018
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	26,9	29,1	25,3	23,8	23,0
Болезни нервной системы	17,5	19,0	16,8	15,9	16,2
Психические расстройства и расстройства поведения	14,1	11,1	16,6	15,7	18,3
Прочие причины	41,5	40,8	41,3	44,6	42,5
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

В Республике Беларусь основными службами, которые занимаются проблемами детей с инвалидностью, являются Министерство образования, Министерство здравоохранения, Министерство труда и социальной защиты Республики Беларусь и их учреждения (таблица 2) [3].

Таблица 2 — Медицинские, социальные и образовательные учреждения для детей с инвалидностью

Министерство образования	Министерство здравоохранения	Министерство труда и социальной защиты
Центры коррекционно-развивающего обучения и реабилитации	Центры (отделения) раннего вмешательства на базе детских поликлиник	Дома-интернаты для детей-инвалидов
Интегрированные группы в дошкольных учреждениях	Дома ребенка	Территориальные центры социального обслуживания населения
Интегрированные классы в общеобразовательных школах	Медицинские реабилитационные центры/реабилитационные отделения в поликлиниках	Белорусский протезно-ортопедический восстановительный центр

Окончание табл. 2

Министерство образования	Министерство здравоохранения	Министерство труда и социальной защиты
Специальные дошкольные учреждения	Детские/подростковые психоневрологические диспансеры/отделения	Республиканский реабилитационный центр для детей-инвалидов
Специальные школы	—	Центры социального обслуживания семьи и детей
Специальные общеобразовательные и вспомогательные школы-интернаты	—	—
Детские дома	—	—

При изучении динамики численности детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, с 2013 по 2017 г. выявлена умеренная динамика снижения (средний многолетний темп убыли составил 3,7 %).

В результате анализа исследуемого контингента детей в зависимости от условий воспитания была установлена выраженная динамика снижения численности детей, воспитывающихся в детских интернатных учреждениях и детских домах семейного типа (средний многолетний темп убыли составил 7,0 %); умеренная динамика снижения численности детей в опекунских и приемных семьях (средний многолетний темп убыли составил 3,3 %) и в учреждениях профессионально-технического, среднего специального и высшего образования (средний многолетний темп убыли составил 1,5 %).

Установлено, что наибольшая доля детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, находилась на воспитании в опекунских и приемных семьях (73,0 %), 24,0 % детей — в государственных учреждениях, 3,0 % детей — в учреждениях профессионально-технического, среднего специального и высшего образования.

В 2017 г. по сравнению с 2013 г. уменьшилось число детских интернатных учреждений и детских домов семейного типа в 1,2 раза; в частности, детских домов — в 1,6 раза, школ-интернатов — в 3 раза, детских социальных приютов — в 1,2 раза. Не изменилось число домов-интернатов для детей-инвалидов и детских деревень (городков) (таблица 3).

Таблица 3 — Учреждения, в которых воспитываются дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей, 2013–2017 гг., абс. (%)

Детские интернатные учреждения и детские дома семейного типа	Годы				
	2013	2014	2015	2016	2017
Дома ребенка	11 (4,9 %)	11 (5,2 %)	10 (5 %)	10 (5 %)	9 (4,9 %)
Детские дома	25 (11 %)	21 (10 %)	20 (10 %)	19 (9,8 %)	14 (7,4 %)
Дома-интернаты для детей-инвалидов	10 (4,4 %)	10 (5,0 %)	10 (5 %)	10 (5 %)	10 (5,4 %)
Школы-интернаты	9 (4,1 %)	7 (3,3 %)	4 (2 %)	4 (2 %)	3 (1,6 %)
Специальные общеобразовательные и вспомогательные школы-интернаты	43 (19,1 %)	42 (19,5 %)	42 (20 %)	41 (21,1 %)	40 (21,5 %)
Детские деревни (городки)	6 (2,7 %)	6 (3 %)	6 (3 %)	6 (3,1 %)	6 (3,2 %)
Детские социальные приюты	121 (53,8 %)	116 (54 %)	111 (55 %)	106 (54 %)	103 (56 %)
Всего	225 (100 %)	217 (100 %)	203 (100 %)	196 (100 %)	185 (100 %)

Среди учреждений, в которых воспитываются дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей, на протяжении всего анализируемого периода наибольший удельный вес составляют детские социальные приюты при социально-педагогических центрах (55,0 %), далее специальные общеобразовательные и вспомогательные школы-интернаты (22,0 %).

Установлено, что наибольшая доля детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, выявленных за год, воспитываются в специальных общеобразовательных и вспомогательных школах-интернатах — 47,3 %, далее в детских домах — 14,1 %, детских социальных приютах — 11,2 %.

**Заключение.** В Республике Беларусь за период с 2014 по 2018 г. выявлена умеренная динамика роста уровня впервые признанных инвалидами среди детского населения. В 2018 г. в сравнении с предыдущим 4-летним периодом произошли изменения в структуре причин первичной инвалидности у детей: на 2-е место с 3-го переместились психические расстройства и расстройства поведения, со 2-го на 3-е — болезни нервной системы.

В стране с 2013 по 2017 г. отмечается умеренная динамика снижения численности детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, выявленных за год и воспитывающихся в различных условиях. Наибольший удельный вес детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, находились на воспитании в опекунских и приемных семьях.

В стране уменьшилось число детских домов, школ-интернатов и детских социальных приютов. При этом не изменилось число домов-интернатов для детей-инвалидов и детских деревень.

В Республике Беларусь за анализируемый период наибольший удельный вес среди учреждений, в которых воспитываются дети-сироты и дети, оставшиеся без попечения родителей, составляют детские социальные приюты и специальные общеобразовательные и вспомогательные школы-интернаты.

В Республике Беларусь в 2017 г. по сравнению с 2013 г. уменьшилось число детских домов в 1,6 раза, школ-интернатов — в 3 раза, детских социальных приютов — в 1,2 раза. При этом не изменилось число домов-интернатов для детей-инвалидов и детских деревень.

#### Литература

1. О гарантиях по социальной защите детей-сирот, детей, оставшихся без попечения родителей, а также лиц из числа детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей: Закон Респ. Беларусь от 21 дек. 2005 г. № 73-З: с изм. и доп. от 4 янв. 2014 г. № 106-З // Национальный правовой Интернет-портал Респ. Беларусь, 11.01.2014, 2/2104). — 2014. — 12 с.
2. Бабицкий, Д. Положение детей-сирот и семей группы риска в Беларуси: аналит. отчет / Д. Бабицкий, В. Гвоздикова; под ред. А. Чернявской. — Минск, 2017. — 35 с.
3. Жураковский, В. Обзор о положении детей-инвалидов и молодых инвалидов в Беларуси [Электронный ресурс]: аналит. отчет / В. Жураковский, К. Мирецка, И. Стычынська // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — Минск, 2017. — 47 с. — Режим доступа: <https://case-belarus.eu/wp-content/uploads/2017/11/oopdii1.pdf>. — Дата доступа: 14.09.2020.
4. Дети и молодежь Республики Беларусь: сб. стат. / И. С. Кангро [и др.]; под ред. И. В. Медведева // Национальный статистический комитет Республики Беларусь. — Минск, 2018. — 133 с.
5. Дети и молодежь Республики Беларусь: сб. стат. / И. С. Кангро [и др.]; под ред. И. В. Медведева // Национальный статистический комитет Республики Беларусь. — Минск, 2015. — 230 с.
6. Стало известно, сколько детей-сирот живет в Беларуси [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://sputnik.by/society/20191119/1043278566/Stalo-izvestno-skolko-detey-sirot-zhivet-Belarusi.html>. — Дата доступа: 14.09.2020.
7. Им не хватило семейной любви и заботы. Почему 2600 детей в Беларуси остаются в интернатах [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://news.tut.by/society/653484.html> — Дата доступа: 14.09.2020.

## Organization of medical-social assistance to children's population in the Republic of Belarus

*Perkovskaya A. F., Ushakevich I. G.*

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

In the Republic has been an increase in the level of primary disability of the child population, the number of orphans and children without parental care identified during the year decreased.

The largest proportion of orphans and children without parental care were brought up in guardianship and foster care. The number of orphanages, boarding schools and children's social shelters has decreased in the Republic, the number of boarding houses for disabled children and children's villages has not changed.

**Keywords:** disability of the child population; orphans and children left without parental care; dynamics of the level of children recognized as disabled for the first time; dynamics of the number of orphans and children left without parental care, the average multi-year rate of growth.

*Поступила 10.11.2020*

УДК 616-085-052:614.2

## **Особенности адаптации и качества жизни у пациентов группы «часто и длительно болеющие»**

*Алексеева Е. С.*

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

**Реферат.** Статья посвящена изучению состояния здоровья часто и длительно болеющих пациентов (ЧДБ). Проведено обследование 120 пациентов, которые были разделены на 3 группы по 40 человек в каждой: редко болеющие, часто болеющие и болеющие 4–5 раз в год. У ЧДБ-пациентов такие факторы, как гиподинамия (35,0 %) и депривация сна (45,0 %) встречаются достоверно чаще, чем у редко болеющих. Во всех исследуемых группах физиологическая норма адаптации не является распространенной, составляя только 27,5 %, что может свидетельствовать об увеличенной стрессовой нагрузке на население. В испытуемых группах, болеющих чаще 4 раз в год, выявлены значительные отклонения от оптимума нервно-психической составляющей адаптации по сравнению с группой контроля. Качество жизни часто длительно болеющих пациентов достоверно более низкое по сравнению с практически здоровыми лицами.

**Ключевые слова:** часто и длительно болеющие, адаптация, качество жизни.

**Введение.** Здоровье общества является самым ценным благом для государства, основой его экономического и культурного развития, так как определяет характер всех демографических процессов в стране, влияя на уровень рождаемости, инвалидности, смертности, общей продолжительности жизни и, в конечном итоге, формируя трудовой и репродуктивный потенциал страны. Несмотря на резкое возрастание неинфекционных нозологий в структуре общей заболеваемости, остается важной проблема инфекционной патологии. Специалисты выделяют широкое разнообразие факторов, формирующих здоровье населения, но ведущими остаются поведенческие особенности: курение, в том числе и пассивное, нездоровое питание, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, несоблюдение правил гигиены, что негативно влияет на адаптационные возможности организма и способствует развитию не только неинфекционных заболеваний, но и ведет к патологии иммунной системы, тем самым увеличивая вероятность формирования рецидивирующей инфекционной патологии.

Частые и особенно тяжело протекающие острые респираторные инфекции (ОРИ) могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития, способствуя снижению функциональной активности иммунитета.

В рамках диспансеризации, являющейся основой профилактической работы амбулаторной службы, выделяют категорию «часто и длительно болеющие» (ЧДБ) пациенты. Лица данной группы имеют предрасположенность к рецидивированию респираторной инфекции, а значит, имеют более высокую вероятность развития хронической патологии.

В мировой практике существуют различия в подходах к формированию группы ЧДБ. Так, в Республике Беларусь к категории ЧДБ относят пациентов, которые часто (6 и более раз в году) или длительно (более 40 календарных дней в году суммарно) переносят острые заболевания [4]. Аналогично группируются ЧДБ пациенты во Франции. В Российской Федерации часто и длительно болеющие лица — это пациенты, имеющие в год четыре и более случаев и 40 и более календарных дней временной нетрудоспособности по одному заболеванию или шесть и более случаев и 60 и более календарных дней временной нетрудоспособности с учетом всех заболеваний. Для сравнения в Италии — 6 случаев в год острых респираторных инфекций или 3 случая инфекций нижних отделов респираторного

тракта, в Словакии — 3 случая острых заболеваний за 6 месяцев или 4 за год. Различаются подходы к формированию данной группы, но остается открытым вопрос о причинах более частой заболеваемости одних пациентов по сравнению с другими при отсутствии хронической патологии. И важную роль в поддержании здоровья играет уровень адаптации к стрессовой нагрузке конкретного человека.

*Адаптация* — это свойство всего живого на земле приспосабливаться к изменяющимся условиям окружающей среды. Болезнь не возникает без предпосылок, а развивается постепенно во многом из-за снижения приспособительных возможностей организма [1]. Функциональное состояние организма в интервале между нормой и патологией определяет риск возникновения и развития болезни. Поэтому в практической медицине распознавание ранних нарушений помогает предотвратить хронизацию и снизить вероятность перехода из состояния предболезни в состояние болезни.

Общее состояние организма, включая его уровень здоровья и степень снижения неспецифической резистентности, определяется, главным образом, развитием какой-либо общей неспецифической адаптационной реакции, в разной степени напряженной или гармоничной. Обычно выделяют четыре типа общих неспецифических состояний: тренировка, спокойная активация, повышенная активация и стресс [3]. Наиболее высокая неспецифическая резистентность и адаптивность отмечается при развитии антистрессорных, гармоничных состояний спокойной и повышенной активации. Чрезмерно сильные или повреждающие воздействия сопровождаются развитием неблагоприятных состояний: стрессом либо напряженными реакциями тренировки, спокойной или повышенной активации. При этих состояниях в разной степени снижается неспецифическая резистентность организма и его адаптивность к любым повреждающим факторам [1].

Условно выделяют три группы людей: здоровые, больные и лица в состоянии предболезни. У здоровых наиболее часто обнаруживаются реакции повышенной и спокойной активации высоких и средних уровней реактивности, а также реакция тренировки высоких уровней реактивности. У людей в состоянии предболезни наблюдаются реакции повышенной и спокойной активации низких уровней реактивности, реакция тренировки средних и низких уровней реактивности, реакция стресса высоких уровней реактивности, реакция переактивации средних уровней реактивности. При возникновении болезни отмечается наличие стресса средних и низких уровней реактивности, переактивации средних и низких уровней реактивности [3].

ЧДБ-пациенты находятся в промежуточной зоне: их нельзя отнести к абсолютно здоровым людям, но и хроническая патология у них отсутствует. Для акцентирования внимания врачей на данной особенности и выделяют II диспансерную группу. Можно предположить, что пациенты данной категории как раз и находятся в состоянии предболезни из-за сниженного адаптационного потенциала. Данное исследование направлено на изучение закономерностей нарушения адаптации у людей, болеющих респираторными заболеваниями с разной периодичностью.

Качество жизни (КЖ) — это многофакторное понятие, интегральная характеристика физического, психического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанная на его субъективном восприятии. Медицинский интерес к вопросам КЖ обусловлен тем, что существующие методы оценки эффективности терапевтических вмешательств, как правило, отражают сугубо биологический подход и не учитывают все многообразие жизни человека. Результаты клинического обследования и оценка КЖ, данная пациентом, могут различаться из-за личностных особенностей индивидуума.

Исследование состояния адаптации, КЖ и соответственно решение вопроса о возможности и целесообразности их коррекции у ЧДБ-пациентов является важной задачей для современного здравоохранения. При этом используемые методики изучения адаптации организма и КЖ просты в исполнении не требуют специальной аппаратуры, экономически не затратны и поэтому могут широко использоваться в амбулаторных условиях.

**Цель работы** — изучение нервно-психической составляющей адаптации организма и качества жизни у часто и длительно болеющих пациентов в амбулаторных условиях.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 120 пациентов, которые были разделены на 3 группы по 40 человек в каждой: I группа включала пациентов, относящихся к категории ЧДБ, II группа состояла из пациентов, болеющих 4–5 раз в год и в III группе находились практически здоровые пациенты.

Обследование проходило в период клинической ремиссии.

В исследовании преобладали женщины — 85 человек (70,8 %), мужчин было 35 (29,2 %). Средний возраст пациентов составил  $24,6 \pm 1,37$  лет. Исследуемые группы сопоставимы по половому и возрастному составу.



В ходе исследования для скрининговой оценки нервно-психической составляющей адаптации использовалась многомерная шкала И. Н. Гурвича (опросник) [2]. Анализ адаптации по этой шкале проводится по сумме баллов: до 12 — физиологическая норма (эквивалентно «здоровью»); 12–24 — напряжение адаптации («предболезнь», донозологическое состояние); более 24 баллов — срыв адаптации («болезнь»).

Исследование КЖ проводилось по валидированной русской версии общего опросника RAND-36, включающего 36 вопросов, подразделенных на 9 шкал: PF (физическое функционирование), RP (ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья), RE (ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами), EF (энергичность/усталость), EW (эмоциональное самочувствие), SF (социальное функционирование), BP (телесная боль), GH (общее восприятие здоровья) и NN (сравнение самочувствия с предыдущим годом). Результаты представляются в баллах от 0 до 100, более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья [5].

Результаты исследований обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 г. Достоверность результатов исследования оценивалась методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и поправки Бонферрони. Значения величин представлялись в виде средних и стандартных ошибок ( $M \pm m$ ). Различие между параметрами считали статистически достоверным при  $P < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** На момент исследования пациенты не предъявляли никаких жалоб и у них не было выявлено признаков острой патологии.

Был проведен анализ по наличию основных факторов риска путем анкетирования (таблица 1). Так, 2 человека отметили употребление алкоголя чаще раза в неделю (по одному из группы II и III). Курение отметило 22 человека, достоверных различий по распространенности данного критерия в группах выявлено не было.

Таблица 1 — Распространенность факторов риска в исследуемых группах

Группа	Курение	Гиподинамия	Депривация сна
I ( $n = 40$ )	7 (17,5 %)	12* (30,0 %)	18* (45,0 %)
II ( $n = 40$ )	8 (20,0 %)	7 (17,5 %)	12 (30,0 %)
III ( $n = 40$ )	7 (17,5 %)	7 (17,5 %)	14 (35,0 %)
Всего ( $n = 120$ )	22 (18,3 %)	26 (21,7 %)	44 (36,7 %)

\* Достоверные различия показателей между I и III группами,  $P < 0,05$ .

Имеются данные о влиянии курения на иммунную систему, так наблюдается значительное увеличение содержания Т-супрессоров и уменьшение уровня Т-хелперов; снижение активности естественных киллеров и уменьшение их количества в периферической крови. Вследствие изменений в соотношении Т-клеток, у курящих уменьшается продукция иммуноглобулинов G, A, M, а уровень IgE повышается и сохраняется высоким у курящих в результате стимуляции содержащимися в табаке аллергенами. Усиление процессов перекисного окисления липидов и регенерация свободных радикалов оказывают неблагоприятное влияние на иммунокомпетентные клетки, увеличивая расход антиоксидантных витаминов A и C. Табачный дым подавляет секрецию иммуноглобулина A, снижая противодействие организма экзогенным антигенам [2].

При оценке суммарной физической активности за день 26 человек отметили пункт «менее 30 минут», что расценивалось как наличие гиподинамии. Данный фактор риска достоверно присутствовал чаще в I группе (30,0 %) по сравнению с II и III (по 17,5 % в каждой). Между последними группами достоверной разницы не выявлено. Настораживает факт, что среди лиц молодого возраста 21,6 % опрошенных указали на низкую физическую активность.

Длительное действие гиподинамии приводит к снижению резистентности организма, нарушению метаболических процессов, сдвигам в иммунной системе. Имеются данные, что при длительном ограничении двигательной активности происходит нарушение адаптационной функции вегетативной нервной системы. Продолжительная гипокинезия приводит к существенной дискоординации механизмов неспецифической защиты организма. Данные изменения ведут к усилению активности условно патогенной и сапрофитной микрофлоры, активации скрытой инфекции или распространению возбудителя, занесенного извне. Снижается бактерицидная функция кожного покрова и комплементарная активность крови, что приводит к увеличению заболеваемости. Уменьшается выработка иммунных клеток, нарушается их созревание и дифференциация, снижается синтез иммуноглобулинов.

Более высокая распространенность данного фактора риска в группе ЧДБ может являться одной из причин предрасположенности к развитию частой респираторной инфекции.

Также оценивалось наличие дефицита сна: 44 (36,7 %) опрошенных указали, что спят менее 6 ч на регулярной основе. В I группе депривацию сна отметило 18 человек (45,0 %), во II и III группах 12 (30,0 %) и 14 (35,0 %) соответственно. Выявлена достоверная разница по данному критерию между ЧДБ и редко болеющими пациентами.

Исследования, проводимые в разных странах с целью определить, как часто болезни поражают различные группы населения, выявляют определенные закономерности: люди, страдающие от недостатка сна, как и те, кто спит чересчур много, больше подвержены многочисленным заболеваниям и живут в среднем меньше. Под слишком коротким сном, как правило, подразумевают меньше шести часов, под избытком — больше девяти-десяти часов в сутки. Результаты 153 исследований с участием более 5 млн человек четко указывают на связь недостатка сна с риском развития диабета, гипертензии, заболеваний сердечно-сосудистой системы и ожирением. Также имеются данные, что при недостаточном количестве сна снижается эффективность вакцин, что в свою очередь увеличивает риск возникновения инфекций. В ходе одного из исследований участники, сон которых составлял менее шести часов, были в три раза более подвержены простудным заболеваниям, чем те, кто спал семь и более часов регулярно [7].

При исследовании нервно-психической адаптации во всех исследуемых группах выявлена тенденция к напряжению механизмов адаптации (36,7 % от всей исследуемой группы), что эквивалентно состоянию предболезни, т. е. вероятность развития заболевания приближается к 100 % при условии продолжающегося действия на организм и личность патогенных условий и факторов.

По данным шкалы И. Н. Гурвича, нормальное состояние адаптации наблюдалось у 33 человек (27,5 %), при этом в I группе — 8 (20,0 %), во II группе — 11 (27,5 %), в III группе — 14 (35,0 %); донологическое состояние — у 44 человек (36,7 %): в I группе — 14 (35,0 %), во II группе — 13 (32,5 %), в III группе — 17 (42,5 %); срыв адаптации — у 43 (35,8 %) обследованных: причем в I группе — 18 (45,0 %), во II группе — 16 (40,0 %), в III группе — 9 (35,8 %) (таблица 2).

У исследуемых I и II групп — ЧДБ и болеющих 4–5 раз в год — выявлены значительные отклонения от оптимума нервно-психической составляющей адаптации по сравнению с группой контроля: срыв адаптации 45,0 и 40,0 % в I и II группах по сравнению с 22,5 % в III группе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2 — Состояние нервно-психической адаптации в исследуемых группах

Группа	Физиологическая норма	Напряжение механизмов адаптации	Срыв адаптации
I ( $n = 40$ )	8* (20,0 %)	14* (35,0 %)	18* (45,0 %)
II ( $n = 40$ )	11** (27,5 %)	13** (32,5 %)	16** (40,0 %)
III ( $n = 40$ )	14 (35,0 %)	17 (42,5 %)	9 (22,5 %)
Всего ( $n = 120$ )	33 (27,5 %)	44 (36,7 %)	43 (35,8 %)

\* Достоверные различия показателей между I и III группами,  $P < 0,05$ .

\*\* Достоверные различия показателей между II и III группами,  $P < 0,05$ .

Таким образом, у испытуемых группы ЧДБ выявлены значительные отклонения от оптимума адаптации, наиболее выраженные в ее нервно-психической составляющей. В связи с этим представляется весьма важным поиск способов коррекции нарушенной адаптации.

Установлено, что показатели КЖ у ЧДБ-пациентов были снижены практически по всем шкалам опросника RAND-36. В группе редко болеющих пациентов (III группа) практически отсутствуют проблемы в физической и социальной сферах жизнедеятельности. Показатели приближены к максимально высоким по следующим шкалам: физическое функционирование (PF); ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья (RP); социальная активность (SF); телесная боль (BP). Показатели, отвечающие за психоэмоциональную сферу (ролевые ограничения, обусловленные личными и эмоциональными проблемами (RE); эмоциональное самочувствие (EW); энергия/усталость (EF)), снижены, но остаются в пределах нормы. Это может быть связано с не зависящими от состояния здоровья причинами, например, бытовые проблемы, конфликты на работе, социальная напряженность в обществе и др. Сравнение своего самочувствия с предыдущим годом в целом указывало на относительную стабильность состояния, но в I и II группах этот показатель несколько ниже (таблица 3).

Во II группе, болеющих 4–5 раз в год, показатели, отвечающие за физическую составляющую здоровья, находятся в пределах нормы. Психологические и социальные критерии (EW, SF, BP) в свою очередь снижены более выражено и достоверно отличаются от контрольной группы. Пациенты данной группы находятся в промежуточном состоянии по отношению к редко и часто болеющим пациентам.

Таблица 3 — Качество жизни исследуемых пациентов ( $M \pm m$ )

Показатели КЖ	Группа ( $n = 120$ )		
	I ( $n = 40$ )	II ( $n = 40$ )	III ( $n = 40$ )
PF	84,4 ± 2,4*	88,1 ± 1,9	91,1 ± 1,8
RP	68,2 ± 5,3*	86,7 ± 4,6	88,7 ± 3,9
RE	51,3 ± 5,1*	73,8 ± 3,7	72,8 ± 4,7
EF	47 ± 3,2*	63,1 ± 2,9	61,2 ± 2,7
EW	56,9 ± 2,4*	69,1 ± 3,1**	68,3 ± 2,8
SF	66,8 ± 3,1*	81,6 ± 2,9**	86,1 ± 2,9
BP	67,3 ± 3,2*	78,8 ± 3,5**	82,1 ± 2,7
GH	54,8 ± 2,9*	63,1 ± 3,4	64,3 ± 3,1
NH	42,3 ± 2,7*	53,6 ± 2,8	54,4 ± 2,9

\* Достоверные различия показателей между I и III группами,  $P < 0,05$ .

\*\* Достоверные различия показателей между II и III группами,  $P < 0,05$ .

Необходимо отметить, что при исследовании КЖ-пациентов I группы — выявлены достоверно более низкие показатели качества жизни, касающиеся всех сфер жизнедеятельности по сравнению с практически здоровыми лицами и болеющими 4–5 раз в год. Более выраженное отличие наблюдается в эмоциональной и социальной сферах. Самые низкие показатели у ЧДБ-пациентов были выявлены по шкалам эмоционального самочувствия (EW); энергии/усталости (EF), общего восприятия здоровья (GH), указывающего на низкую самооценку своего состояния в результате повышенной утомляемости, астенизации пациентов.

**Заключение.** Из изложенного выше можно сделать следующие выводы:

1. Существенный вклад в нарушение адаптации организма вносит образ жизни. У ЧДБ-пациентов такие факторы, как гиподинамия (35,0 %) и депривация сна (45,0 %) встречаются достоверно чаще, чем у редко болеющих, но данные особенности образа жизни распространены во всех исследуемых группах (21,7 и 36,7 % соответственно от всей выборки).

2. Во всех исследуемых группах физиологическая норма адаптации не является распространенной, составляя только 27,5 %, тогда как на напряжение и срыв адаптации приходится 36,7 и 35,8 % соответственно, что может свидетельствовать об увеличенной стрессовой нагрузке на население.

3. У испытуемых групп ЧДБ (I) и II группе (болеющих 4–5 раз в год) выявлены значительные отклонения от оптимума нервно-психической составляющей адаптации по сравнению с группой контроля.

4. Качество жизни часто длительно болеющих пациентов достоверно более низкое по сравнению с практически здоровыми лицами.

5. Выявленные особенности адаптационного потенциала и качества жизни ЧДБ пациентов требуют пересмотра профилактических мероприятий, направленных на укрепление здоровья данной группы.

### Литература

1. Агаджанян, Н. А. Проблемы адаптации и учение о здоровье: учеб. пособие / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М.: Рос. ун-т дружбы народов, 2006. — 284 с.
2. Борисенко, Л. В. Иммунологические аспекты влияния табакокурения на организм женщины / Л. В. Борисенко, Н. А. Штаркова // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2002. — № 1. — С. 268–273.
3. Гаркави, Л. Х. Активационная терапия / Л. Х. Гаркави. — Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 2006. — 256 с.
4. Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации: постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 г. № 96 // Национальный правовой Интернет-портал Респ.

Беларусь. — Режим доступа: <http://www.pravo.by/document/?uid=12551&p0zw216311254&p1=1>. — Дата доступа: 10.09.2020.

5. Месникова, И. Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: метод. рекомендации / И. Л. Месникова; Бел. гос. мед. ун-т. — Минск, 2005. — 20 с.

6. Цыркунов, В. М. Клинико-экономический анализ качества диагностики и профилактики гриппа и ОРВИ / В. М. Цыркунов, Е. Н. Кроткова, С. Г. Семенова // Здоровоохранение. — 2016. — № 10. — С. 16–23.

7. Besedovsky, L. Sleep and immune function / L. Besedovsky, T. Lange, J. Born // Pflügers Archiv — European Journal of Physiology. — 2012. — Vol. 463, № 1. — P. 121–317.

## Features of frequently and longly sick patients' adaptation and quality of life

*Aliakseyeva A. S.*

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

The article is devoted to the study of the state of frequent and long-term ill patients' health. A survey of 120 patients was carried out, who were divided into 3 groups of 40 people in each: rarely sick, frequently sick, and sick 4–5 times per year. There are such risk factors at frequent and long-term ill patients as physical hypodynamia (35,0 %) and sleep deprivation (45,0 %) which occur significantly more frequently in compare to rarely ill patients. In all studied groups, the physiological norm of adaptation is not widespread, amounting to only 27,5 %, which may indicate an increased stress load on the population. In the test groups, who are sick more often than 4 times per year, significant deviations from the optimum of the neuropsychic component of adaptation were revealed. The quality of life of frequent and long-term ill patients is significantly lower in comparison with practically healthy individuals.

**Keywords:** frequent and long-term ill patient, adaptation, quality of life.

*Поступила 09.11.2020*

УДК 616.831-009.7-036.12-579.61-577.126

## Усовершенствование молекулярно-генетического метода анализа для идентификации нуклеотидных последовательностей генетических детерминант ИЛ-1 $\beta$ , COL2A1, MMP-8, у пациентов с заболеваниями периодонта

*Руденкова Т. В., Костюк С. А., Полуян О. С., Юдина Н. А., Глинкина Т. В., Яковлева-Малых М. О.*

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

**Реферат.** В современной стоматологии пристальное внимание уделяется поиску надежных маркеров для выявления предрасположенности к заболеваниям периодонта. Целью данного исследования было усовершенствование метода молекулярно-генетической идентификации вариантов генетических детерминант, контролирующих синтез цитокинов, коллагена, метал-

лопротеиназ в эпителиальных клетках полости рта и проведение апробации этого метода на биологическом материале пациентов с заболеваниями периодонта. Несмотря на многочисленные исследования пока не установлено достоверных маркеров, которые позволяли бы проводить оценку предрасположенности конкретного пациента к развитию хронического периодонтита, или прогнозировать тяжесть течения и исход заболевания. Разработка объективных молекулярно-генетических критериев позволит осуществлять раннюю диагностику и назначать адекватное обоснованное лечение пациентам с хроническим периодонтитом. Наиболее перспективным направлением в поиске маркеров предрасположенности и прогноза является идентификация генетических факторов, ассоциированных с риском развития, вариантом течения и исходом хронического периодонтита.

**Ключевые слова:** хронический периодонтит, генетические маркеры, цитокины, коллаген, металлопротеиназы.

**Введение.** Одним из широко распространенных патологических воспалительных процессов полости рта является хронический периодонтит (пародонтит). Хронический периодонтит представляет собой воспалительное заболевание, приводящее к деструкции тканей периодонта и является основной причиной потери зубов у взрослого населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, среди взрослого населения 4–22 % страдают периодонтитом тяжелой степени тяжести, 23–47 % населения — периодонтитом средней степени тяжести и только у 1–8 % населения периодонтит остается интактным. Распространенность заболеваний периодонта среди взрослого населения по миру в целом оценивается на уровне 93–95 % [1].

ИЛ-1 $\beta$  — провоспалительный цитокин, которому принадлежит ведущая роль в процессах острого и хронического воспаления как местного, так и системного характера. Секретируется преимущественно макрофагами, а также Т-лимфоцитами, фибробластами и клетками эпителия. Под влиянием липополисахаридов клеточной стенки периодонтопатогенной микрофлоры происходит стимуляция продукции ИЛ-1 $\beta$  макрофагами. Далее посредством аутокринных механизмов он сам активирует свою выработку. ИЛ-1 $\beta$  индуцирует продукцию матриксных металлопротеиназ, тормозит синтез их ингибиторов, повышает функциональную активность остеокластов. ИЛ-1 $\beta$  тормозит миграцию остеобластов. Напротив, угнетение синтеза ИЛ-1 $\beta$  сопровождается значительным замедлением «движения» воспалительного инфильтрата в сторону кости и подавлением ее потери [2].

Повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  в десневой жидкости и слюне пациентов с хроническим периодонтитом напрямую взаимосвязаны с тяжестью поражений, а также клиническими симптомами заболевания. По мнению ряда авторов, наличие корреляции между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  и степенью тяжести воспалительных и деструктивных процессов в периодонте делает данный цитокин ценным диагностическим маркером его патологии [1; 2].

Еще одним направлением поиска генетических маркеров предрасположенности к заболеваниям периодонта стало изучение генов медиаторов воспаления, которые оказывают непосредственное влияние на течение воспалительного процесса. Гены матриксных металлопротеиназ — ММП-2, ММП-3, ММП-8 и ММП-9 — также могут быть изучены в качестве возможных генетических маркеров, ассоциированных с предрасположенностью к воспалительным заболеваниям периодонта, поскольку матриксные металлопротеиназы относятся к семейству внеклеточных протеиназ, основными функциями которых являются участие в обмене белков соединительной ткани, развитии и ремоделировании клеточного матрикса, репарации тканей, неоангиогенезе [3].

Установлено, что повышенный уровень ММП-8, особенно в активной форме (аММП-8), в жидкостях полости рта связан с воспалением (заболеваниями периодонта и при периимплантитах), преимущественно в клинически активных фазах. Периодонтальная дегенерация костной ткани вызвана интерстициальной коллагеназой ММП-8, а не бактериальными ферментами, ММП-8 высвобождается из нейтрофилов селективной дегрануляцией, запускаемой мощными периодонтопатогенными бактериями и их факторами вирулентности вместе с провоспалительными медиаторами хозяина [4].

Фибробласты десны при стимуляции провоспалительными медиаторами, такими как интерлейкин (IL-1 $\beta$  и фактор некроза  $\alpha$ -опухоли) могут продуцировать коллагенолитические ММП, включая ММП-8. Уровень активной ММП-8 связан с прогрессирующей активностью заболеваний периодонта и периимплантитом. Также установлена связь между повышением уровня аММП-8 в



жидкостях полости рта (слюна, десневая жидкость) с клиническими параметрами периодонта, т. е. с глубиной зондирования кармана, кровоточивостью при зондировании и потерей зубодесневого прикрепления [4].

Ведущая роль в развитии периодонтита принадлежит микробному фактору, однако выраженность воспалительной реакции в значительной мере определяется возможностями макроорганизма противостоять воздействию на него патогенной микрофлоры. В литературе представлен ряд публикаций, посвященных изучению факторов, которые не являются непосредственной причиной заболевания, но ассоциированы с тяжелым течением воспалительного процесса. К таким факторам относят и генетический статус человека [5].

В лабораторной медицине пристальное внимание уделяется поиску надежных маркеров для выявления предрасположенности к заболеваниям. Идентифицировано множество полиморфизмов генов человека, ассоциированных с развитием или агрессивным течением заболеваний. Для воспалительных заболеваний пародонта проведены исследования и мета-анализ по многочисленным SNP, однако исследования в данном направлении не теряют своей актуальности.

Несмотря на многочисленные исследования, не установлено достоверных маркеров, которые позволяли бы проводить оценку предрасположенности конкретного пациента к развитию хронического периодонтита, или прогнозировать течение и исход заболевания. Разработка таких критериев позволит осуществлять раннюю диагностику и назначать адекватное обоснованное лечение пациентам с хроническим периодонтитом. Наиболее перспективным направлением в поиске маркеров предрасположенности и прогноза является идентификация генетических факторов, ассоциированных с риском развития, вариантом течения и исходом хронического периодонтита.

Развитие и совершенствование молекулярно-генетических методов анализа дали возможность для активного изучения генома человека, что позволило расширить поиск генов-кандидатов, полиморфизм которых может быть связан с вероятностью возникновения, особенностями течения и исходом заболеваний. Гены, кодирующие цитокины (интерлейкины, факторы роста, интерфероны, хемокины и др.), стали первыми генами-кандидатами, изменения в которых попытались связать с патогенезом воспалительных заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний периодонта, так как продукты этих генов являются ключевым звеном иммунного ответа при любых воспалительных реакциях.

**Цель работы** — усовершенствование метода молекулярно-генетической идентификации вариантов генетических детерминант, контролирующих синтез цитокинов, коллагена, металлопротеиназ в эпителиальных клетках полости рта и проведение его апробации на биологическом материале пациентов с заболеванием периодонта.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на базе кафедры общей стоматологии и научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Объектами исследования явились пациенты с заболеваниями периодонта (пародонта). Были выделены следующие нозологические формы: хронический простой и сложный периодонтит, хронический простой маргинальный гингивит. При усовершенствовании метода молекулярно-генетического анализа вариантов генетических детерминант в эпителиальных клетках полости рта исследования проводили с использованием биологического материала от пациентов с хроническим сложным периодонтитом ( $n = 3$ ) и хроническим простым периодонтитом ( $n = 3$ ), а также пациентов с хроническим простым маргинальным гингивитом — контрольная группа ( $n = 4$ ).

В качестве биологического материала у пациентов проводили взятие соскобов эпителиальных клетках полости рта. Для получения соскобного материала использовали стерильные бумажные штифты № 40, полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 200 мкл транспортной среды («ВекторБест», РФ). Пробирки замораживали и оставляли для хранения при температуре  $-18^{\circ}\text{C}$ .

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи компьютерной программы Statistica 10.0. При этом вид распределения переменных определяли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Так как распределение значений переменных было отличным от нормального, а также учитывая малый объем выборки, для их описания использовали медиану и квартили ( $Me (Q_{25}/75)$ ). Для сравнения количественных показателей в исследуемых группах применялся критерий Манна — Уитни. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статистически достоверными.

**Результаты и их обсуждение.** С целью определения оптимального метода для выделения ДНК из соскобов эпителиальных клеток полости рта были использованы наборы для выделения нуклеиновых кислот «Проба-НК» («ДНК-технология», РФ), «Экстракция-100» («ВекторБест», РФ), «ДНК-сорб-В» («АмплиСенс», РФ) и метод классической фенол-хлороформной экстракции.

Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК из образцов биологического материала с использованием различных наборов реагентов проводили спектрофотометрические исследования (NanoDrop 1000, Thermo scientific, США), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм ( $A_{260/280}$ ).

Метод выделения с использованием фенол-хлороформной экстракции был взят в качестве референсного. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Значения  $A_{260/280}$ , полученные при использовании различных наборов реагентов для выделения ДНК ( $Me (Q_{25}/Q_{75})$ )

Набор	$A_{260/280}$
Проба-НК	1,57 (1,51/1,66)
Экстракция-100	1,69 (1,65/1,71)
ДНК-сорб-В	1,34 (1,13/1,61)
Метод классической фенол-хлороформной экстракции	1,71 (1,69/1,73)

Для чистого препарата ДНК с отсутствием примесей белка и других ингибиторов значение  $A_{260/280}$  составляет 1,8. Достоверно более высокие значения  $A_{260/280}$ , близкие к значениям референсного метода (метод фенол-хлороформной экстракции), были установлены при использовании набора реагентов «Экстракция-100» (критерий Манна – Уитни,  $p < 0,05$ ).

После анализа полученных данных был сделан вывод, что для проведения дальнейших исследований по молекулярно-генетической идентификации вариантов генетических детерминант (гены, контролирующие синтез цитокинов, коллагена, металлопротеиназ) в эпителиальных клетках полости рта, оптимальным является использование набора реагентов «Экстракция-100» («ВекторБест», РФ).

На следующем этапе с использованием программного обеспечения Vector NTI и базы данных нуклеотидных последовательностей NCBI BLAST были подобраны пары праймеров — прямой (forward) и обратный (reverse) для изучения нуклеотидных последовательностей генетических детерминант ИЛ-1 $\beta$ , COL2A1, MMP-8.

Подобранные последовательности праймеров представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Последовательности праймеров для изучения генетических детерминант ИЛ-1 $\beta$ , COL2A1, MMP-8

Ген	Последовательность праймера	Фрагмент гена
ИЛ-1 $\beta$ -1-forward	TGGTGTAGGTGGGGCATGTA	21041–22648
ИЛ-1 $\beta$ -1-reverse	AGAATTAGCAAGCTGCCAGGA	
ИЛ-1 $\beta$ -2-forward	GTATGGTGTAGGTGGGGCAT	21038–22647
ИЛ-1 $\beta$ -2-reverse	GAATTAGCAAGCTGCCAGGAG	
ИЛ-1 $\beta$ -3-forward	GGCAACCTCAGTGAAGCCTTA	20777–22648
ИЛ-1 $\beta$ -3-reverse	AGAATTAGCAAGCTGCCAGGAG	
COL2A1-1-forward	CTGTCCTTGTTCCCTCCTTCC	36019–37360
COL2A1-1-reverse	TCCGTAACCTCAAGGCCAAGT	
COL2A1-2-forward	GCGTTTAGCTCTGATTCCTTAGC	35557–37361
COL2A1-2-reverse	ATCCGTAACCTCAAGGCCAAGTG	
COL2A1-3-forward	CTGTCCTTGTTCCCTCCTTCT	36019–37357
COL2A1-3-reverse	CCGTAACCTCAAGGCCAAGTGAT	
MMP-8-1-forward	TCTGCTCATTGCTGGCCTTT	18954–20099
MMP-8-1-reverse	CCAGGGAACATATGTGTGTGA	

Окончание табл. 2

Ген	Последовательность праймера	Фрагмент гена
MMP-8-2-forward	GCTCATTGCTGGCCTTTTGA	18957–20100
MMP-8-2-reverse	GCCAGGGAACATATGTGTGTGAC	
MMP-8-3-forward	CATCCATCCCCACACCAAGA	18751–19813
MMP-8-3-reverse	AGTCTTGGCACTACATCAGAATC	

Для всех генов были выбраны по три пары праймеров с целью найти оптимальные последовательности для достижения наилучшего результата при проведении молекулярно-генетического анализа.

Для выбора гена, который будет использоваться в качестве внутреннего контроля, провели количественный анализ и расчет коэффициента вариации для house-keeping генов человека: *NAGK*, *GAPDH*, *HGUS*,  $\beta$ -актин. House-keeping гены человека присутствуют во всех клетках. Для оценки концентрации house-keeping генов человека использовали плазмидный стандарт, а затем рассчитывали коэффициент вариации (CV) исходя из полученных значений концентраций house-keeping генов [6]. Амплификацию всех проб проводили в дублях, для расчета коэффициента вариации использовали средние значения концентраций, полученные в ходе исследования.

Для генов *GAPDH*, *HGUS* и  $\beta$ -актин рассчитанные значения коэффициентов вариации находились на уровне 6,9; 10,5 и 19,4 % соответственно. В результате анализа полученных данных в качестве внутреннего контроля был выбран ген человека *NAGK*, так как именно для него было установлено самое низкое значение коэффициента вариации — 3,7 %.

В ходе оптимизации состава амплификационной смеси были протестированы различные объемы внесения праймеров (от 1 до 2 мкл), ДНК (от 3 до 10 мкл) и воды.

По результатам исследований был выбран оптимальный состав амплификационной смеси, в который были включены: 15,0 мкл 2X Quick-Load Taq Master Mix; 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямого и обратного) и зонда для идентификации исследуемого гена, 5,6 мкл воды и 8 мкл ДНК.

При оптимизации программы амплификации варьировали длительность горячего старта (от 5 до 15 мин); длительность этапа денатурации (от 10 до 20 с); длительность (от 30 до 60 с) и температуру (от 58 до 63 °С) этапа отжига; количество циклов амплификации (от 35 до 50).

По результатам проведенных исследований был выбран оптимальный вариант программы амплификации: 1 цикл: 95 °С — 5 мин; 45 циклов: 95 °С — 20 с, 60 °С — 40 с.

Для анализа возможности использования подобранных праймеров, оптимизированного состава амплификационной смеси и программы амплификации при изучении нуклеотидных последовательностей генетических детерминант ИЛ-1 $\beta$ , COL2A1, MMP-8 проводили постановку классической ПЦР с дальнейшей визуализацией результата методом электрофореза. Пробы ставили в дублях. Результаты полученные в ходе выполнения данного этапа представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты обнаружения изучаемых участков генетических детерминант в биологическом материале обследованных пациентов ( $n = 10$ )

Ген	Частота выявления, % ( $n$ )
ИЛ-1 $\beta$ -1 (1608 п.о.)	100,00 (10)
ИЛ-1 $\beta$ -2 (1610 п.о.)	70,00 (4)
ИЛ-1 $\beta$ -3 (1872 п.о.)	90,00 (9)
COL2A1-1 (1342 п.о.)	100,00 (10)
COL2A1-2 (1805 п.о.)	40,00 (4)
COL2A1-3 (1341 п.о.)	70,00 (7)
MMP-8-1 (1146 п.о.)	40,00 (4)
MMP-8-2 (1144 п.о.)	90,00 (9)
MMP-8-3 (1063 п.о.)	80,00 (8)

Результат выявления/отсутствия амплификации последовательности таргетного гена в каждом образце считался валидным (положительным или отрицательным) при условии, что для данного образца был установлен факт успешной амплификации для гена внутреннего контроля *NAGK*. В случае

если результат амплификации для гена *NAGK* был отрицательным, образец подвергался повторному анализу начиная с этапа выделения ДНК.

В ходе проведения исследований на биологическом материале пациентов ( $n = 10$ ) во всех пробах была выявлена амплификация референсного гена *NAGK*. При анализе данных об амплификации таргетных генов было установлено, что использование подобранных пар праймеров ИЛ-1 $\beta$ -1 (1608 п.о.) и COL2A1-1 (1342 п.о.) позволяет получать ампликоны таргетных участков генов ИЛ-1 $\beta$  и COL2A1 в 100 % случаев. Поэтому именно эти последовательности были выбраны для проведения дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Для гена MMP-8 последовательности праймеров MMP-8-2 (1144 п.о.) и MMP-8-3 (1063 п.о.) позволяли амплифицировать таргетные участки гена в 90,00 и 80,00 % случаев соответственно, при этом пробы, в которых результат, полученный с использованием праймеров MMP-8-2, был отрицательным, были положительны при использовании праймеров MMP-8-3. Поэтому для дальнейших исследований было решено использовать две пары праймеров: MMP-8-2 — как основную и MMP-8-3 — как дополнительную, при отрицательном результате, полученном с использованием основной пары праймеров.

В ходе выполнения этапа электрофоретического анализа, дополнительно проводили оценку уровня амплификации неспецифических фрагментов ДНК. После проведения электрофореза из геля вырезали фрагменты, содержащие фрагменты изучаемых генов. Затем ДНК извлекали из геля с использованием набора реагентов QIAquick Gel extraction kit (Qiagen, Германия) для проведения секвенирования с целью анализа нуклеотидной последовательности полученных фрагментов ДНК.

Сиквенс-анализ проводили с использованием набора реагентов BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v3.1 (Applied Biosystems, США), отдельно с forward- и revers-праймером для каждого гена, чтобы проанализировать последовательность нуклеотидов в двух направлениях. Отсеквенированные фрагменты ДНК подвергались очистке с использованием набора реагентов DyeEx 2.0 Spin kit (Qiagen, Германия) и последующему сиквенс-анализу на генетическом анализаторе ABI Prism 310 (Applied Biosystems, США).

Полученные данные о нуклеотидной последовательности образцов сравнивали с зарегистрированными последовательностями генов идентифицируемых генов в on-line поисковой системе BLAST ([www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html)) для идентификации принадлежности той или иной последовательности определенному гену [7]. Затем проводили поиск и идентификацию нуклеотидных замен.

В качестве референсных использовали зарегистрированные нуклеотидные последовательности: ИЛ-1 $\beta$  — Human interleukin 1-beta (IL1B) gene, complete cds, GenBank: M15840.1; COL2A1 — Homo sapiens collagen type II alpha 1 chain (COL2A1), RefSeqGene on chromosome 12, GenBank: NG\_008072.1; MMP-8 — Homo sapiens matrix metalloproteinase 8 (MMP8), RefSeqGene on chromosome 11, GenBank: NG\_012101.1.

В ходе изучения нуклеотидных последовательностей генов ИЛ-1 $\beta$ , COL2A1, MMP-8 у обследованных пациентов были выявлены замены одного и двух нуклеотидов в 3 образцах (таблица 4).

Таблица 4 — Нуклеотидные замены в последовательностях ИЛ-1 $\beta$ , COL2A1, MMP-8

Номер образца	Нуклеотидные замены		
	ИЛ-1 $\beta$	COL2A1	MMP-8
2	A21521C	—	G19137T
4	—	C36245A C36271A	—
5	A21521C	—	—

Для гена ИЛ-1 $\beta$  была выявлена замена A21521C в двух образцах. Для гена COL2A1 в одном образце были выявлены замены C36245A и C36271A. Для гена MMP-8 в одном образце была выявлена замена G19137T.

**Заключение.** В результате проведенного исследования был усовершенствован метод молекулярно-генетического анализа детерминант, контролирующих синтез цитокинов, коллагена, металлопротеиназ в эпителиальных клетках полости рта. С использованием подобранных пар праймеров, состава амплификационной смеси, программы амплификации с последующим выполнением сиквенс-

анализа можно проводить изучение нуклеотидных последовательностей генов, контролирующих синтез цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ ), коллагена (COL2A1), металлопротеиназ (ММР-8) в эпителиальных клетках полости рта пациентов.

Проведена апробация усовершенствованного метода на биологическом материале пациентов с заболеваниями периодонта, у которых с использованием метода сиквенирования изучены нуклеотидные последовательности генетических детерминант — ИЛ-1 $\beta$ , COL2A1, ММР-8 в эпителиальных клетках полости рта пациентов. Для гена ИЛ-1 $\beta$  выявлена замена А521С в двух образцах, для гена COL2A1 в одном образце — замены С245А и С271А, для гена ММР-8 в одном образце — замена G137Т.

В человеческой популяции распространены генетические факторы, обуславливающие биологический механизм, с помощью которого у некоторых индивидуумов под воздействием микробного фактора может проявляться более выраженный иммуновоспалительный ответ, что приводит к более тяжелому течению заболевания. Все это определяет необходимость проведения дальнейших научных исследований для выявления и внедрения в практическое здравоохранение объективных генетических маркеров для диагностики, прогноза, течения и исхода заболеваний периодонта.

### Литература

1. Леус, П. А. Заболевания периодонта. Диагностика. Профилактика. Лечение. Современные методы / П. А. Леус, Н. А. Юдина // Энергопресс. — Минск. — 2015. — С. 386.
2. Opposing TNF- $\alpha$ /IL-1 $\beta$ - and BMP-2-activated MAPK signaling pathways converge on Runx2 to regulate BMP-2-induced osteoblastic differentiation / R. Huang [et al.] // Cell Death Dis. — 2014. — Vol. 5.
3. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1- $\beta$  in patients with different periodontal diseases / U. Toyman [et al.] // J. Periodontal. Res. — 2014. — Apr 2. DOI: 10.1111/jre.12179.
4. Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis / J. M. Leppilahti [et al.] // J. Clin. Periodontol. — 2014. — № 41(4). — P. 348–356.
5. Генетические маркеры предрасположенности к воспалительным заболеваниям периодонта (пародонта) / Т. В. Руденкова [и др.] // Стоматологический журнал. — 2019. — № 2. — С. 85–90.
6. Организация системы контроля качества исследований методом полимеразной цепной реакции / Н. А. Бадыгина [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2012. — № 1. — С. 28–38.
7. Руденкова, Т. В. Анализ нуклеотидных замен в генах, кодирующих белки цитоадгезии *Mycoplasma genitalium* / Т. В. Руденкова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 5. — С. 185–188.

## Improvement of the molecular-genetic method of analysis for identification of IL-1 $\beta$ , COL2A1, MMP-8 determinants nucleotide sequences in patients with periodontal diseases

*Rudenkova T. V., Kostiuk S. A., Poluyan O. S., Yudina N. A., Hlinkina T. V., Iakovleva-Malykh M. O.*

*State Institution of Education «Belarusian medical academy of postgraduate education», Minsk, Republic of Belarus*

In modern dentistry, close attention is paid to finding reliable markers to identify a predisposition to diseases. The object of this study was to improve a method of molecular-genetic identification of genetic determinants variants in genes controlling the synthesis of cytokines, collagen, metalloproteinases in the epithelial cells of the oral cavity and to test this method on biological material in patients with periodontal disease. Despite numerous studies, reliable markers that would allow assessing the predisposition of a particular patient to the development of chronic periodontitis, or predicting the severity of the course and outcome of the disease have not yet been established. The development of objective molecular-genetic criteria will allow to



carry out early diagnosis and prescribing adequate and reasonable treatment for patients with chronic periodontitis. The most promising direction in the search for markers of susceptibility and prognosis is the identification of genetic factors associated with the risk of development, the course and outcome of chronic periodontitis.

**Keywords:** chronic periodontitis, genetic markers, cytokines, collagen, metalloproteinases.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 611/612.1/.8:796.06

## Clinical relevance of cardiovascular-hormonal response in competitive athletes

*Maroz-Vadalazhskaya N.<sup>1</sup>, Danilo Neglia<sup>2</sup>, Zakharevich A.<sup>1,3</sup>,  
Ivanchikova N.<sup>3</sup>, Brutskaya-Stempkovskaya E.<sup>1</sup>, Sushynski V.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Fondazione Toscana G. Monasterio, Pisa, Italy;*

*<sup>3</sup>State Institution «Republican Scientific-Practical Center of Sports»,  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The resting electrocardiography in 12 leads (ECG-12) and transthoracic echocardiography (ECHO) are routinely used noninvasive tools to measure the cardiovascular structural and functional response in competitive athletes. The adaptive or maladaptive changes regarding the intensive exercise are associated with the different level of sympathetic-adrenal-medullary (SAM) and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) activity which can be respectively evidenced by changes in the hormonal (cortisol, testosterone) levels. The aim of the present study was to assess the relationship between hormonal status and its possible effects on both cardiac function and sport performance in competitive athletes.

The study was performed in handball male athletes, N=16 during a 2 weeks competition period and in the recovery period. Cortisol/testosterone, electrolytes, blood gas level, 12-lead ECG were analyzed before, daily during and after serial games competition. ECHO was performed soon before the competition period. During the competition period, lower awakening level of cortisol and testosterone were independently associated with lower heart rate variability (HRV) and down sloping ST segment depression at resting ECG as well as with higher prevalence of game mistakes at multivariate analysis ( $p < 0,05$ ). The present study demonstrates the association of a low individual cortisol-testosterone awakening status with a low HRV as a maladaptation of the sympathetic drive during a prolonged competition period in handball athletes.

**Keywords:** intensive exercise, athletes, cardiovascular system, ECG, cortisol, testosterone, ergometry, echocardiography, awakening hormonal status, testosterone, cortisol.

**Background.** A preventive strategy with life style modification, weight losing and regular physical activity is known to reduce the risk of cardiovascular diseases [1] by multiple mechanisms including proinflammatory tissue response attenuation [2], improvement of glucose metabolism and cognitive function [3], myocardial compliance with diastolic and systolic function [4].

On the other hand, the possible favorable or unfavorable effects of intensive exercise during training and competition in athletes is a matter of discussion. In particular, situations such as prolonged sport competition periods, in which an individual anticipates a requirement to react or respond, are typically associated with increased biological activity including increases in neuroendocrine and cardiovascular activity. This biological

up-regulation serves to prepare the individual for the forthcoming perceived demand but in some persons, such physiological responses may be abnormal potentially causing further cardiovascular overload, decreased performance and potential damage [5].

Two key physiological systems may be involved, the sympathetic-adrenal-medullary (SAM) and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis which provide resource to deal with the expected challenge [6]. Nevertheless, the profile of cortisol concentrations does not adapt rapidly to acute stress, although its amplitude might be reduced under some conditions [7]. Acute up-regulation of cortisol, secreted by the HPA axis, increases the release of glucose and stimulates the sympathetic nervous system providing resource to deal with the anticipated physical challenge and maintain homeostasis [8]. Cortisol levels are elevated in athletes prior to competition and that levels are greatest when sampled closer to the start of competition [9]. However, while an increased hormonal secretion during competition may represent an adaptive response to challenge, a reduced or blunted response may express maladaptive response and has been a sign of unfavorable athletic performance. Similarly, an excessive activation of the SAM axis may represent a maladaptive change. As a matter of fact a reduced HRV, known to express prevalent sympathetic over parasympathetic activity, followed high monotony and overall stress with a simultaneous decrease in ST and intermittent running performance [10], but it was not investigated in handball athletes cohort.

The aim of the present study was to assess the reciprocal relationship between adaptive/maladaptive responses of the cortisol/testosterone secretion and SAM activation as expressed by HRV during a prolonged competition period in handball athletes. We also assessed the possible effects of combined individual hormonal response on competitive performance and cardiac function and homeostasis as expressed by ECG derived parameters.

**Methods.** All athletes were underwent two serial recordings and measurements of ECG, blood pressure, heart rate variability, blood hormone cortisol and testosterone, electrolytes and glucose analysis.

*1 — During the competition period:*

Superficial ECG was registered in 12-leads taking time 3 minutes. All the recordings were done in a room at ambient temperature (22–24 °C) in the morning hours just after awakening of athletes. Standard protocol was used to analyze the spectral and time parameters.

Cortisol and testosterone levels were measured in the centrifuged blood plasma after the taking 90 µl from the arm finger in the morning hours (between 7am and 8am) just after wake up. The customized immunofluorescence assay by i-CHROMA Reader analyzer (Boditech Med Inc., South Korea) was done. Reference range of cortisol was 250–700 nmol/l and testosterone in men 8–40 nmol/l.

Anabolic Index (IA) was calculated:  $IA = \text{testosterone (nmol/L)} / \text{cortisol (nmol/L)} \cdot 100$  [11].

Short sport performance test “Distinguishing reaction” with the analysis of wrong respect (mistakes) was estimated in all athletes.

All athletes were assessed by the described methods multiply during competition period: before the start of competition (0 day) and during the serial games (on 3rd, 4th, 7th, 9th, 12th day of serial games competition period).

Additionally before competition transthoracic echocardiography (Toshiba Applio 300, 2Hz probe, Japan) was performed with standardized technique of acquisition, recommended probe positions and analyzed parameters [12].

*2 — During the rest period (after competition):*

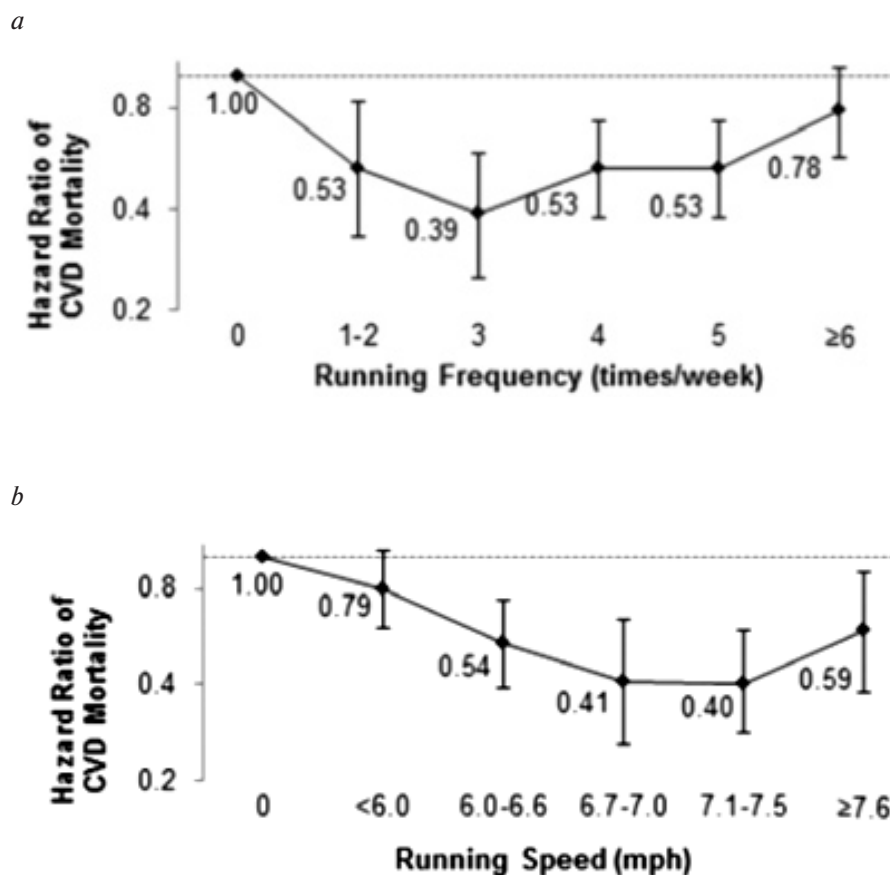
Superficial 12-lead ECG for HRV analysis was registered in the morning hours before ergometry test and assessed as described before.

Ergometry (Shiller, cycling) exhausted protocol with stepwise increasing of load from 125 Wt by 50 Wt every 2 minutes to maintain the anaerobic plateau was done under ECG monitoring.

Statistical analysis was performed using the parametric and nonparametric tests. Dynamics of serial measurements of cortisol, testosterone and ECG was estimated as significant if  $p < 0,05$  by pair t-test and Mann-Whitney analysis.

**Material.** Sixteen man handball players (team) in age 19–21 years old were included in the study. Every athlete from the team was undergone similar serial investigations of ECG, HRV, blood markers, including cortisol and testosterone.

**Results and discussion.** The aerobic conditioning of the regular game sports demonstrated the improvement of aerobic function of the muscle [13]. However the intensive physical exercising is followed by the increasing of the cardiovascular adverse event rate independently on the total energy equivalent of the exercise capacity (figure 1) [14].



**Figure 1 — Cardiovascular mortality (CVM) rate in the different running protocols:  
*a* — ratio between CVM and running frequency; *b* — ratio between CVM and running speed [14]**

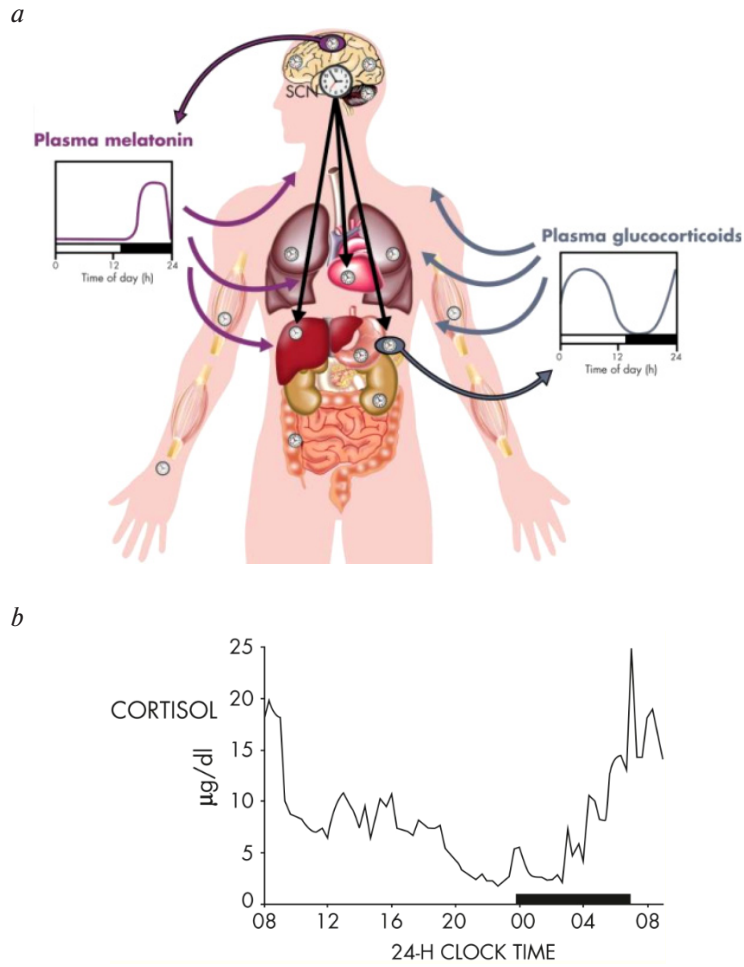
Moreover, high physical exertion and psycho-emotional stress, together with an overtraining, chronic infection lead to chronic stress and impaired adaptation of the cardiovascular system [15, 16]. The situation when the strength of the pathological effect exceeds the level of stress tolerance develops the dissociation of adaptability, which creates conditions for impaired metabolism, function and structure of the myocardium, which can lead to persistent focal damage, and myocardial fibrosis can form in the condition of chronic hypercortisolism [17, 18].

Endogenous glucocorticoids in physiological doses provide an endogenous anti-inflammatory effect dependently to circadian release (figure 2) and binding glucocorticoid or mineralocorticoid receptors [19].

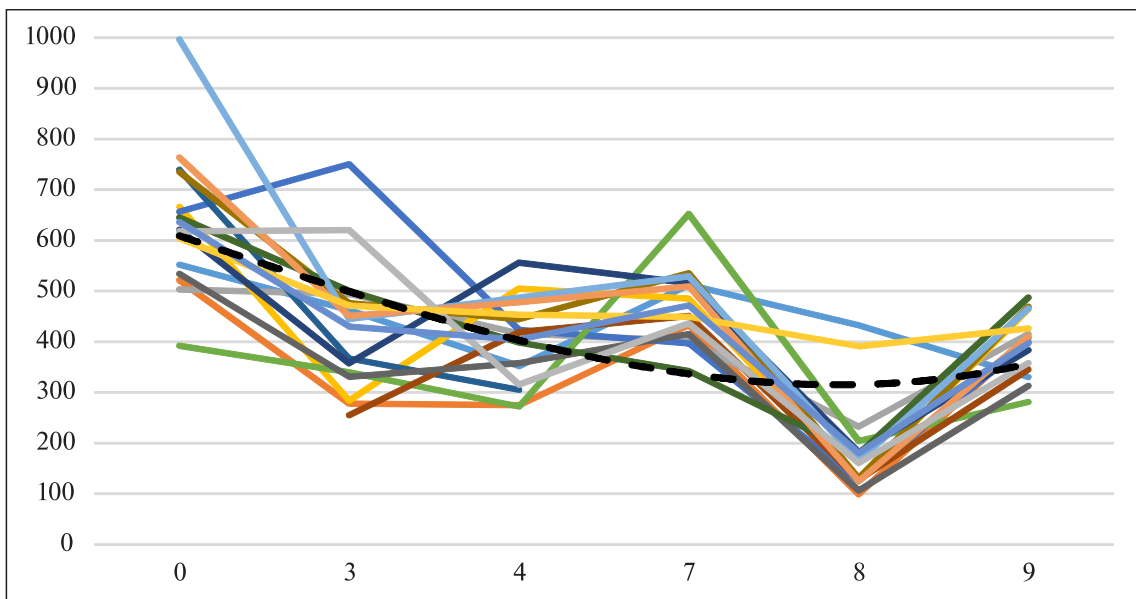
The circadian cortisol rhythm includes three components: (1) the cortisol awakening response (CAR), (2) a decline in cortisol levels during the rest of the day (falling in the morning and a gradual down sloping in the afternoon and early evening); and (3) a fast gradual increase in cortisol levels from the second half of the night until waking. A dysregulation of the CAR with the magnitude reduction post-awakening, independently from the rest of the diurnal HPA-axis activity, has been related to chronic stress, cardiovascular disease, sleep disorders [21].

According to H. Zhang, the dysfunction of the glucocorticoid reception system triggered by stress can produce the glucocorticoid resistance and subsequent heart disease [22, 23]. An increase the level of stress hormones (cortisol, adrenaline) leads to gross structural changes also in red blood cell and attenuation of coronary blood flow [18].

The average morning cortisol level as a reflection of CAR was in normal range throughout the competition period in all handball players. The absolute maximum cortisol level in team of athletes was revealed two days before the competition (figure 3) as it was found by other researchers with suggesting the origination of the phenomena from mental stress before the competition [24]. Other authors describe the increased cortisol level immediately before game as a reflection of an adaptive role of CAR for up-regulation to enable resources immediately prior to demand [9].



**Figure 2 — The 24-hour rhythms of circulating melatonin (released by the pineal gland, represented by a purple circle) and cortisol (released by the adrenals, represented by a blue circle) [Modified and redrawn from P. Pevet and E. Challet [20] with permission. © Elsevier.]:**  
*a* — scheme of melatonin and cortisol release; *b* — 24-hour level of cortisol [19]



**Figure 3 — Athletes individual dynamics of cortisol during the competition. Stripped line shows trend**

The significant decreasing of both cortisol and testosterone with the falling of IA by 23.2 % ( $p = 0,032$ ) was registered on day 4 with positive fluctuation on day 7 and repeat significant cortisol decreasing at 8th day of competition (figure 4).

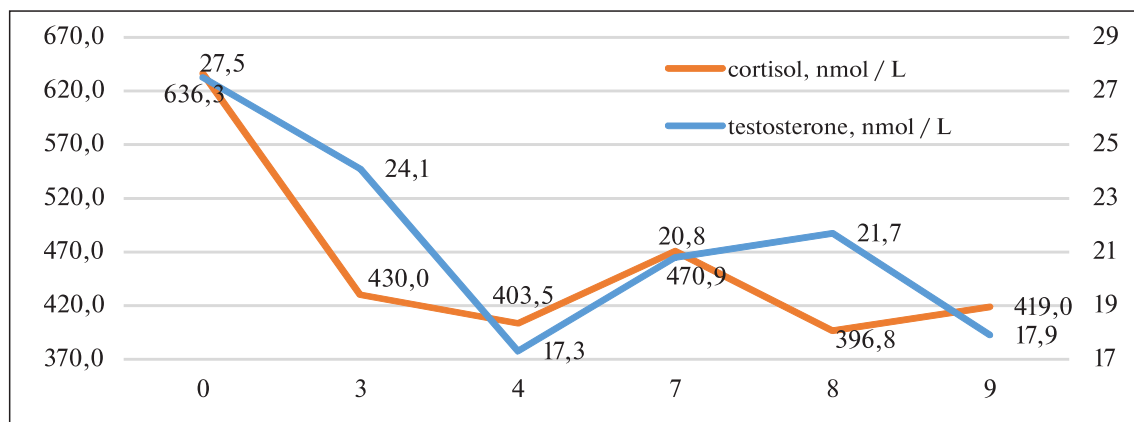


Figure 4 — Awakening response of plasma hormones during the competition period

Described awakening profile of cortisol and testosterone was followed by the changes of homeostasis, predominantly blood partial pressure of oxygen, sodium potassium and lactate, non-significant increasing of extracellular liquid and dramatic decreasing of total body liquid. Revealed severe deficit of intracellular liquid wasn't accompanied by any visible symptoms of hydration (swelling, headache, rising of arterial pressure) (table1) (figure 5).

Table 1 — Early morning level of peripheral blood oxygen, electrolytes and metabolic products in athletes during serial games competition

Parameter	Day						
	0	2	3	4	7	8	9
pO <sub>2</sub>	67,54	64,14*	63,86**	64,0	66,68	64,19	65,70*#
Na	139,53	142,75*	144,25**##	143,3*	143,1	145,7*	143,1*#
K	4,35	4,41	4,72*#	4,56	4,98*#	4,7*	4,88
Glucose	5,18	4,93	4,67*	4,54*	4,6*	4,92	4,66
Lactate	1,45	3,05*	2,3*#	2,51*#	2,21*	2,72*#	3,48*#

\* Difference with day "0"  $p < 0,05$ .  
 ## Difference with day "0"  $p < 0,01$ .  
 # Difference between days  $p < 0,05$ .  
 \*\* Difference between days  $p < 0,01$ .

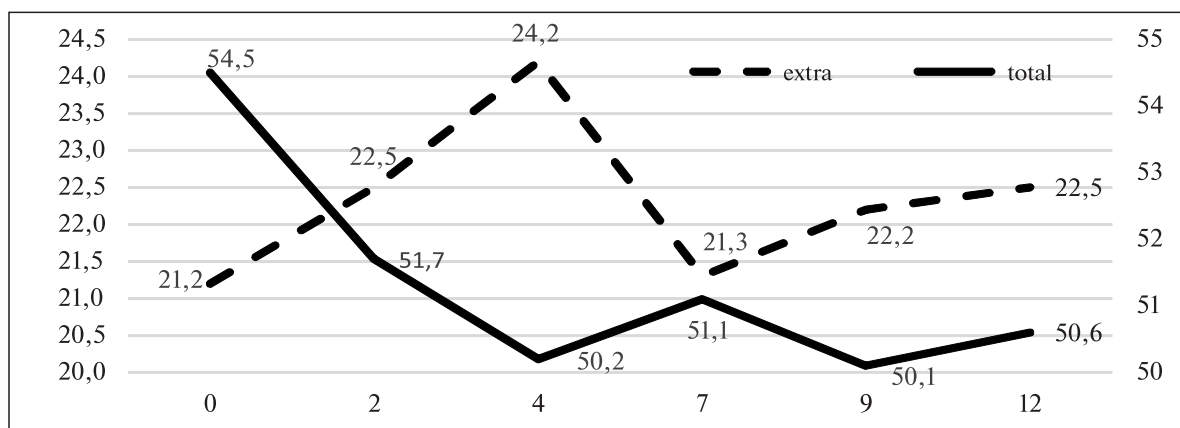
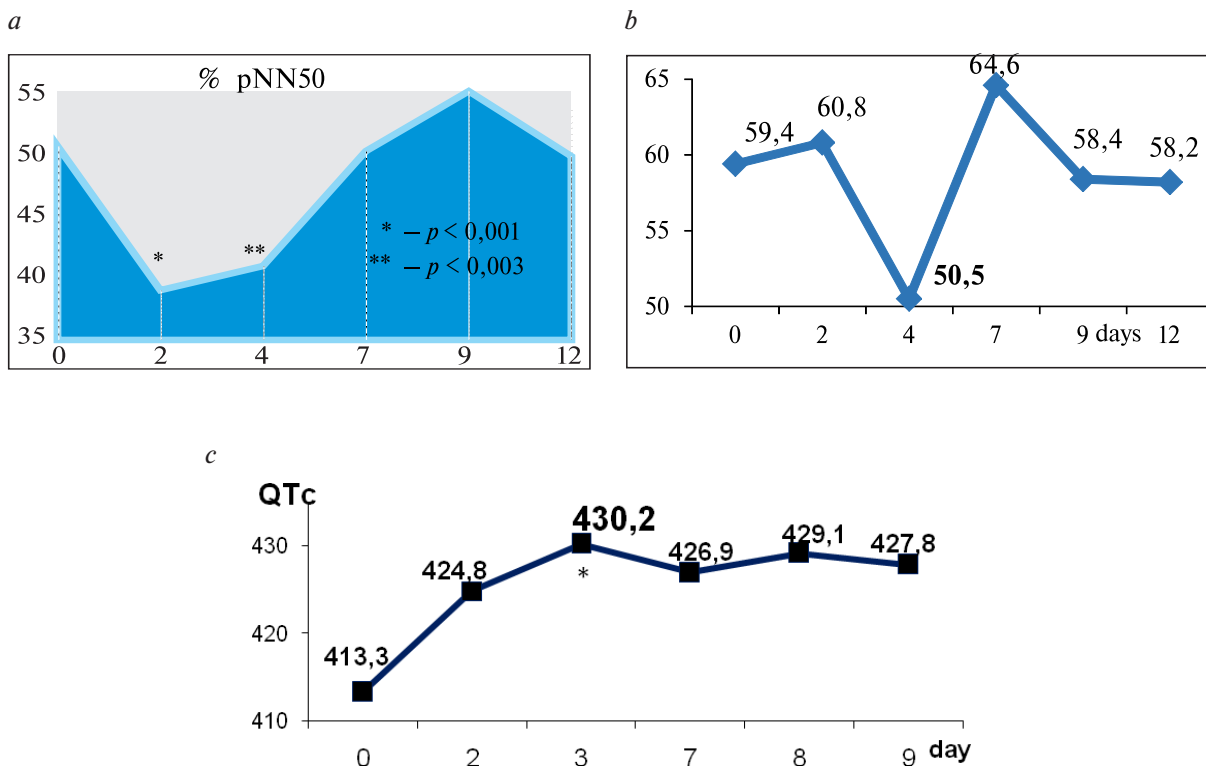


Figure 5 — Total (solid line) and extracellular (striped line) water (liquid) dynamics in kilograms via bio-impedance rheography during serial games competition



Relatively to total the extracellular liquid volume raised significantly from 38,9 % before games to 48,2 % on day 4 ( $p < 0,05$ ) of competition period with simultaneous accumulation of sodium ( $p = 0,01$ ) and falling of the blood concentration of oxygen ( $p = 0,02$ )

The falling of the cortisol and testosterone in the morning hours is followed by the significant depression of HRV on 2<sup>nd</sup> ( $p < 0,001$ ) and 3<sup>rd</sup> ( $p < 0,003$ ) days, sinus bradycardia (HR  $50 \pm 5$  BPM,  $p < 0,002$ ), prolongation of QTc interval ( $p < 0,05$ ) on 3<sup>rd</sup> day of competition (figure 6) which can be explained as a cardiovascular system dysregulation.



**Figure 6 — ECG in athletes during the competition period:**  
**a — Heart rhythm variability (HRV, %pNN50); b — Heart rate; c — QTc dynamics**

As it was shown in the recent publications the most common markers for determining muscle damage are cortisol, testosterone, and the ratio of testosterone to cortisol, which allows assessing the prevalence of anabolic or catabolic processes [25, 26]. But in our study almost synchronous falling of the both level cortisol and testosterone showed the incompetence of this index for the integral evaluation of athlete status (see figure 4).

Cortisol is associated with training stress level in athletes. A decrease of cortisol level is associated with fatigue of athletes [11, 27]. At the same time, in the study of Lautenbach F. 2018, the time of blood analysis was arisen, showing a negative correlation between performance and cortisol levels before the competition and a positive correlation between cortisol during the competition and performance [ab]. Regarding these findings, the cortisol level was analyzed in handball athletes exactly during the serial game competition reflecting the growing disturbance of homeostasis and energy support in athletes.

To assess noninvasively myocardial adaptation, testosterone determination is used [26]. According to K.V. Casto with coauthors (2017), the testosterone level at all measured time points was positively associated with athletes' assessments of their own individual performance as a general mark of cardiovascular function and tissue perfusion. Athletes showed a significant increase of testosterone and cortisol levels during the competition period — the «competition effect» [27], which may indicate a relationship between the cognitive assessment of personal performance and testosterone levels.

An anabolic index (IA) is used for an integral assessment of the metabolic state in athletes. The results of the study by L. E. Panin (2012), showed that a decrease in IA indicated an inability to adequately recover after

resting with overtraining [15]. In our study this index did not work because of simultaneous dynamics of the blood level of both testosterone and cortisol, especially at the fourth day of the competition with higher rate of ECG abnormalities in the team athletes (see figure 3).

In our group of athletes, the estimation of individual performance has been done via short sport performance test «Distinguishing reaction» with the analysis of wrong respect (mistakes). The test showed tendency to the increasing of the mistake number with the stabilization ( $p < 0,05$ ) of psychophysiological status at the end of competition (figure 7).

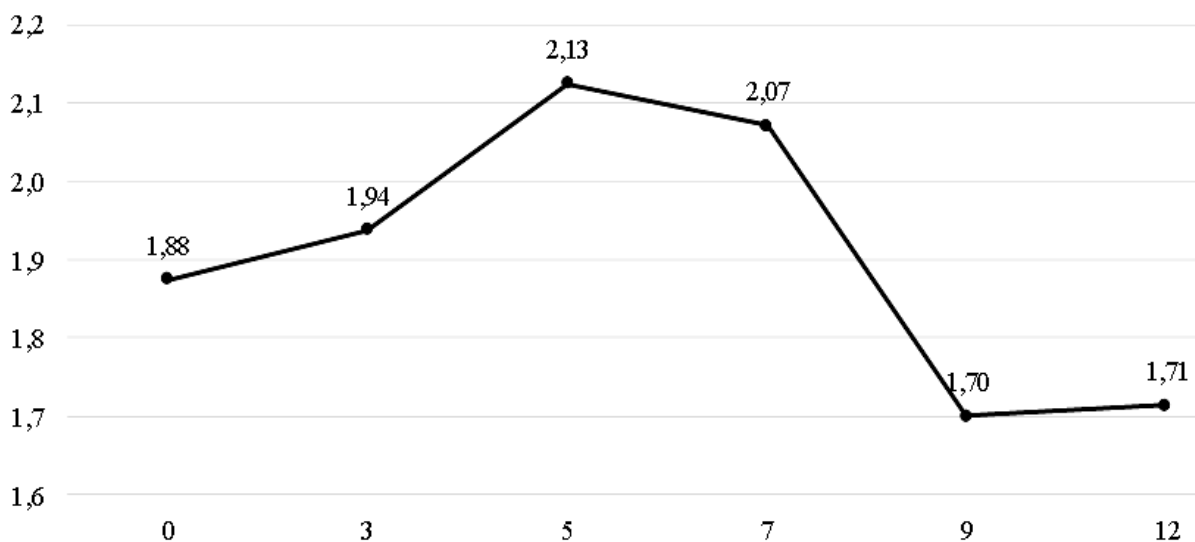


Figure 7 — Mistake score by short performance test «Distinguishing reaction» in athletes in days 0–3–5–7–9–12

**Conclusion.** The widely explored theory of macro and micro adaptation to intensive sport exercises with the transforming of the structural and the enzyme particles was supported by our results. Most important our findings were related to significant reciprocal link between awakening hormonal response and ECG signs of myocardial and autonomous nervous system dysfunction in young handball athletes during serial game competition.

The limitation of the study was component of transatlantic transfer and different psychophysiological condition of players regarding their field positions.

### Literature

1. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / A. Pelliccia [et al.] // *European Heart Journal*. — 2019. — Vol. 40. — P. 19–33.
2. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? / B. K. Pederson [et al.] // *J. Muscle Res Cell Motil*. — 2003. — Vol. 24, № 2–3. — P. 113–119.
3. Exercise training decreases activation of the m mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle / C. E. Fealy [et al.] // *J. Appl Physiol*. — 2014. — Vol. 117, № 3. — P. 239–245.
4. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial / S. Cassidy [et al.] // *Diabetologia*. — 2016. — № 59. — P. 56–66.
5. McDonald, D. Competition Stress Leads to a Blunting of the Cortisol Awakening Response in Elite Rowers / D. McDonald, M. A. Wetherell // *Frontiers in Psychology*. — 2019. — Mode of access: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01684>.
6. Hare, O. A. State anxiety and cortisol reactivity to skydiving in novice versus experienced skydivers / O. A. Hare, M. A. Wetherell, M. A. Smith // *Physiol. Behav*. — 2013. — Vol. 118. — P. 40–44.

7. Amplitude reduction and phase shifts of melatonin, cortisol and other circadian rhythms after a gradual advance of sleep and light exposure in humans / D. J. Dijk [et al.] // *PLoS. One.* — 2012. — Vol. 7, № 2. — P. e30037.
8. Wetherell, M. A. The effects of an anticipated challenge on diurnal cortisol secretion / M. A. Wetherell, B. Lovell, M. A. Smith // *Stress Int. J. Biol. Stress.* — 2015. — Vol. 18. — P. 42–48.
9. The anticipatory stress response to sport competition; a systematic review with meta-analysis of cortisol reactivity / K. N. van Paridon [et al.] // *BMC Open Sport Exercise Med.* — 2017. — Vol. 3. — P. e000261. DOI: 10.1136/bmjsem-2017-000261.
10. Effect of Overload and Tapering on Individual Heart Rate Variability, Stress Tolerance, and Intermittent Running Performance in Soccer Players During a Preseason / D. H. Figueiredo [et al.] // *J. Strength Cond Res.* — 2019. — Vol. 33, N 5. — P. 1222–1231.
11. Casto, K. V. Competition-related testosterone, cortisol, and perceived personal success in recreational women athletes / K.V. Casto, A. Rivell, D. A. Edwards // *Hormones and Behavior.* — 2017. — Vol. 92. — P. 29–36.
12. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lung [et al.] // *J. Am Soc. Echocardiogr.* — 2015. — Vol. 28. — P. 1–39.
13. Stone, N. M. Aerobic conditioning for team sport athletes / N. M. Stone, A. E. Kilding // *Sports Med.* — 2009. — Vol. 39, № 8. — P. 615–642.
14. Lee, D.-C. Leisure-Time Running Reduces All-Cause and Cardiovascular Mortality Risk / D.-C. Lee // *J. Am Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 5, № 64. — P. 472–481.
15. Acute response to endurance exercise stress: focus on catabolic/anabolic interplay between cortisol, testosterone, and sex hormone binding globulin in professional athletes / B. Popovic [et al.] // *J. Med Biochem.* — 2019. — Vol. 38, № 1. — P. 6–12.
16. Anderson, T. The Cortisol Awakening Response: Association With Training Load in Endurance Runners / T. Anderson, A. R. Lane, A. C. Hackney // *Int J. Sports Physiol. Perform.* — 2018. — Vol. 1, № 13(9). — P. 1158–1163.
17. Increased myocardial fibrosis and left ventricular dysfunction in Cushing's syndrome / K. H. Yiu [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 166, № 1. — P. 27–34.
18. The role of endogenous opioid system in the regulation of heart tolerance to stress-induced damage / Y. B. Lishmanov [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2017. — Vol. 163, № 1. — P. 25–27.
19. The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids / P. Oster [et al.] // *Endocr. Rev.* — 2017. — Vol. 1, № 38(1). — P. 3–45.
20. Pevet, P. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network / P. Pevet, E. Challet // *J. Physiol Paris.* — 2011. — Vol. 105. — P. 170–182.
21. Fries, E. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions / E. Fries, L. Dettenborn, C. Kirschbaum // *Int J. Psychophysiol.* — 2009. — Vol. 72, № 1. — P. 67–73.
22. Endogenous glucocorticoids inhibit myocardial inflammation induced by lipopolysaccharide: involvement of regulation of histone deacetylation / H. N. Zhang [et al.] // *J. Cardiovasc Pharmacol.* — 2012. — № 60(1). — P. 33–41.
23. HDAC2 is required by the physiological concentration of glucocorticoid to inhibit inflammation in cardiac fibroblasts / H. Zhang [et al.] // *Can J Physiol Pharmacol.* — 2017. — Vol. 95, № 9. — P. 1030–1038.
24. Heart rate variability, salivary cortisol and competitive state anxiety responses during pre-competition and pre-training moments / R. A. Souza [et al.] // *Biol Sport.* — 2019. — Vol. 36, № 1. — P. 39–46.
25. Anderson, T. Cortisol awakening response: Association with training load in endurance runners / T. Anderson, A. R. Lant, A. C. Hackney // *Int J. Sports Physiol. Perform.* — 2018. — Vol. 1, № 13(9). — P. 1158–1163.
26. Bouts of exercise elicit discordant testosterone: cortisol ratios in runners and non-runners / T. P. B. Luccia [et al.] // *Arch Endocrinol Metab.* — 2018. — Vol. 62, № 3. — P. 325–331.
27. Muscle and intestinal damage in triathletes / Ľ. Tota [et al.] // *PLoS. One.* — 2019. — Vol. 18, № 14(1). — P. e0210651.
28. Lautenbach, F. Cortisol predicts performance during competition: preliminary results of a field study with elite adolescent taekwondo athletes / F. Lautenbach, B. Lobinger // *Psychophysiology and Biofeedback.* — 2018. — Vol. 43, № 4. — P. 275–280.

## Клиническая значимость сердечно-сосудистого и эндокринного реагирования у атлетов, участвующих в соревнованиях

Мороз-Водолажская Н. Н.<sup>1</sup>, Данило Нелия<sup>2</sup>, Захаревич А. А.<sup>1,3</sup>, Иванчикова Н. Н.<sup>3</sup>,  
Бруцкая-Стемпковская Е. В.<sup>1</sup>, Сушинский В. Э.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Клиника фонда Тосканы монастыря Габриэля, Пиза, Италия;

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр спорта»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Изменения в работе сердечно-сосудистой системы атлетов связаны с различным уровнем симпато-адрено-медуллярной и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой активности, что можно выявить при ЭКГ-12, эхокардиографии и оценке уровня гормонов крови.

**Цель работы** – оценить взаимосвязь гормонального статуса и его влияния на функцию сердца и спортивные навыки у спортсменов в период соревнований.

Мужчинам-гандболистам ( $n = 16$ ) в течение 2 недель до игр, во время серии игр (соревнования) и в период восстановления была проведена ежедневная оценка утреннего уровня тестостерона и кортизола, электролитов, газов крови, ЭКГ-12 с анализом вариабельности сердечного ритма с (ВСР). Более низкий уровень кортизола и тестостерона при пробуждении во время соревнований был ассоциирован со снижением ВСР, депрессией сегмента ST и более высокой частотой игровых ошибок (многофакторный анализ,  $p < 0,05$ ). Результаты исследования показали, что у гандболистов с нормальной структурой сердца и функцией по данным эхокардиографии низкий уровень кортизола и тестостерона при пробуждении ассоциирован с низкой ВСР. Это может свидетельствовать о нарушении адаптации симпатической нервной системы в период длительных соревнований.

**Ключевые слова:** спортсмены, ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, кортизол, тестостерон, велоэргометрия, эхокардиография, сердечно-сосудистая система.

Поступила 24.11.2020



Фундаментальная  
наука — медицине

Fundamental  
science — for medicine



УДК 616.24-002.5-084

## Производные 2-изоксазолина: получение и антимикобактериальные свойства

Ковганко Н. Н.<sup>1</sup>, Слабко И. Н.<sup>1</sup>, Ковганко В. Н.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Получены и изучены антимикобактериальные свойства амидов 3-(полифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

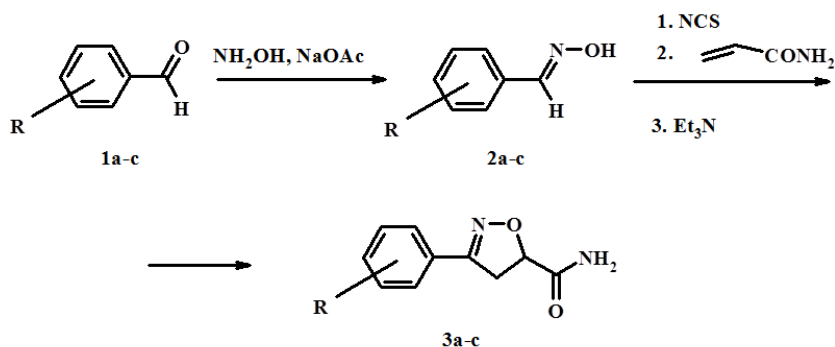
**Ключевые слова:** амид, 2-изоксазолин, антимикобактериальная активность, фтор.

**Введение.** Развитие туберкулеза в организме человека связано с патогенным действием микобактерий [1, 2]. Поэтому основное направление в лечении этого заболевания связано с применением антимикобактериальных препаратов различных классов.

Известно много лекарственных средств, пригодных для терапии туберкулеза. Однако в связи с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей [1–5]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных амидов гетероциклических соединений как аналогов эффективного лекарственного средства пиразинамида [4–6]. Достаточно высокую активность проявляют производные изоксазола и 2-изоксазолина [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе фторсодержащих амидов, содержащих 2-изоксазолиновый цикл в своей структуре [3]. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

**Цель работы** — получение и исследование антимикобактериальных свойств полифторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты.

**Материалы и методы.** Синтез полифторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли по приведенной ниже схеме. На первой стадии исходя из коммерчески доступных полифторзамещенных альдегидов **1a-c** реакцией с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия получили соответствующие оксимы **2a-c**. Дальнейшее хлорирование полученных оксимов **2a-c** с помощью N-хлорсукцинимид и последующее дегидрохлорирование промежуточно образовавшегося хлорангидрида гидроксамовой кислоты под действием триэтиламина привело к генерированию нитрилоксида. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения указанного нитрилоксида к акриламиду получили целевые амиды 3-(полифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a-c**.



R= 2,3,4,5-FFFF (a), 2,3,5,6-FFFF (b), 2,3,4,5,6-FFFFF (c).

**Амид 3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3a.**

К раствору 0,15 г оксима 2,3,4,5-тетрафторбензальдегида **1a** в 10 мл ДМФА добавили порциями 0,115 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение часа внесли 0,083 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,22 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2×15 мл). Объединенный органический слой промыли водой (20 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,058 г продукта **3a**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,055 г продукта.

Выход 55,5 %.

Т.пл. 156–158 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 263, 283.

ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3462, 3206 (N-H), 1673, 1653 (CO-NH<sub>2</sub>), 1541, 1474 (C-C аром.).

Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,71 (1H, дд, J<sub>1</sub> 1,6 Гц, J<sub>2</sub> 6,9 Гц, J<sub>3</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 3,82 (1H, дд, J<sub>1</sub> 1,2 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, J<sub>2</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,53 (1H, уш. с, NH), 7,76 (2H, м, аром. протон и NH).

**Амид 3-(2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3b.**

К раствору 0,15 г оксима 2,3,5,6-тетрафторбензальдегида **1b** в 10 мл ДМФА добавили порциями 0,115 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение часа внесли 0,083 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,22 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2×15 мл). Объединенный органический слой промыли водой (20 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,045 г продукта **3b**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,061 г продукта.

Выход 52,1 %.

Т.пл. 194–196 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 259.

ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3374, 3202 (N-H), 1722 (C=N), 1663, 1618 (CO-NH<sub>2</sub>), 1575, 1494 (C-C аром.).

Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,73 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 3,82 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,7 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 5,29 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,56 (1H, уш. с, NH), 7,82 (1H, уш. с, NH), 7,98–8,07 (1H, м, аром. протон).

**Амид 3-(2,3,4,5,6-пентафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3c.**

К раствору 0,25 г оксима 2,3,4,5,6-пентафторбензальдегида **1c** в 15 мл ДМФА добавили порциями 0,174 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение часа внесли 0,126 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,33 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2×20 мл). Объединенный органический слой промыли водой (2×25 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,178 г продукта **3c**.

Выход 53,6 %.

Т.пл. 207–208 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 258.

ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 3202 (N-H), 1722 (C=N), 1660, 1579 (CO-NH<sub>2</sub>), 1534, 1487 (C-C аром.).

Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,70 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 3,81 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,7 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 5,29 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,56 (1H, уш. с, NH), 7,82 (1H, уш. с, NH).

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и используется в качестве модель-

ного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пипразинамид и изониазид. Для этого был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбука 7Н9 с глицерином для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мкг/мл). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Из данных таблицы видно, что активность нового синтезированного соединения — амида 3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a** оказалась высокой и превосходила активность противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
3a	100
3b	>200
3c	>200
Пипразинамид	200
Изониазид	200

**Заключение.** В результате проведенных экспериментов синтезированы новые соединения ряда амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты и установлено, что некоторые из них обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

### Литература

1. Janin, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. / Y. L. Janin // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, № 7. — P. 2479–2513.
2. Substituted N-Phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation / M. Doleňal [et al.] // *Molecules.* — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // *Весті Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* — 2013. — № 1. — С. 73–77.
4. Synthesis and evaluation of new fluorinated anti-tubercular compounds / M. Esfahanizadeh [et al.] // *Iran. J. Pharm. Res.* — 2014. — Vol. 13, № 1. — P. 115–126.
5. Design, synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some new N-phenylpyrazine-2-carboxamides / J. Zitko [et al.] // *Chem. Pap.* — 2016. — Vol. 70, № 5. — P. 649–657.
6. Chauhan, P. M. Recent advances in the design and synthesis of heterocycles as anti-tubercular agents / P. M. Chauhan, N. Sunduru, M. Sharma // *Future Med. Chem.* — 2010. — Vol. 2, № 9. — P. 1469–1500.
7. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, И. Н. Слабко, В. Н. Ковганко // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. реценз. науч. работ. Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина.* — Минск: ГУ РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 219–220.

## 2-Isoxazoline derivatives: preparation and antimycobacterial properties

*Kauhanka M. M.<sup>1</sup>, Slabko I. N.<sup>1</sup>, Kauhanka U. N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus*

Antimycobacterial properties of some 3-(polyfluorophenyl)-2-isoxazoline-5-carboxamides were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

**Keywords:** amide, 2-isoxazoline, antimycobacterial activity, fluorine.

*Поступила 19.11.2020*

УДК 616.89-008.441.44-052(1-21):575.22]:577.088.7

## Анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей гена COMT у лиц городской популяции, совершивших суицидальную попытку

*Давидовский С. В.<sup>1</sup>, Ибрагимова Ж. А.<sup>2</sup>, Марчук С. И.<sup>2</sup>, Леонов Н. Н.<sup>3</sup>,  
Бабенко А. С.<sup>2</sup>, Микицкий Ю. М.<sup>4</sup>*

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

<sup>2</sup>*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

<sup>3</sup>*Государственное научное учреждение «Институт социологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь;*

<sup>4</sup>*Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ» НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Мета-анализ шести связанных исследований предположил наличие связи полиморфизма гена COMT Val158Met с суицидальным поведением, причем данная взаимосвязь зависела от пола и летальности попытки самоубийства. N. Pivac и соавт. (2011) обнаружили значительные различия в распределении вариантов генотипа COMT Val158Met между жертвами самоубийства и контрольной группой ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,005$ ) и между жертвами насильственного самоубийства и контрольной группой ( $p = 0,026$ ,  $p = 0,042$ ,  $p = 0,010$ ), но только у мужчин.

В настоящее время установлено, что дофаминергическая дисфункция связана не только с суицидальным поведением, но и с депрессией, проявлением ангедонии и алкогольной зависимостью. Алкоголизм в свою очередь, как известно, ассоциирован с повышенной агрессивностью, импульсивностью и суицидальным поведением. Сам суицид можно рассматривать как проявление самонаправленной агрессии. T. Chen и соавт. (2005) выдвинули гипотезу, что патологическая агрессия может быть связана с генетически детерминированной дисфункцией дофаминергической системы, что делает актуальным изучение полиморфизма гена COMT у лиц с суицидальным поведением.

**Ключевые слова:** суицидальное поведение, дофаминергическая дисфункция, ген COMT, зависимость от психоактивных веществ.

**Введение.** Нейромедиатор дофамин, как и норадреналин, относится к катехоламинергическим нейротрансмиттерам. Известно, что нарушения в дофаминергической системе приводят к усилению или формированию агедонии, беспомощности, отсутствию мотивации, депрессии и безотчетного страха. В настоящее время установлено, что дофаминергическая дисфункция связана не только с расстройствами настроения, но и с импульсивностью и алкогольной зависимостью [1]. Алкоголизм в свою очередь, как известно, ассоциирован с повышенной агрессивностью, импульсивностью и суицидальным поведением [2]. Т. Chen и соавт. (2005) выдвинули гипотезу, что патологическая агрессия связана с генетически детерминированной дисфункцией дофаминергической системы [3].

Все сказанное выше делает актуальным изучение генов дофаминергической системы у лиц с суицидальным поведением.

**Цель работы** — анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей гена COMT у лиц городской популяции, совершивших суицидальную попытку.

**Материалы и методы.** На основании данных мониторинга суицидальной активности жителей г. Минска за 10-летний период (с 2004 по 2014 г.) были определены демографические и клинические закономерности, характерные для лиц, совершивших завершённый суицид и парасуицид. Всего было проанализировано 15 996 случаев парасуицидов и 2355 случаев суицидов. На основании полученных данных было установлено, что среди совершивших парасуицид преобладали лица в возрасте 20–39 лет (не менее 60 % от общего количества лиц, совершивших самоповреждение, от 59,7 % в 2011 г. до 65,4 % в 2008 г.), соотношение мужчин к женщинам было 1:1. Среди совершивших завершённый суицид преобладали лица мужского пола в возрастном промежутке 26–60 лет (от 54 % в 2006 г. до 66,6 % в 2013 г.), соотношение мужчин к женщинам 4:1. Наиболее распространенными способами самоповреждения у лиц, совершивших парасуицид, были медикаментозное отравление и поверхностные повреждения вен и кожи, как правило, на фоне алкогольного опьянения. Данные методы самоповреждения отмечались не менее, чем в 65 % случаях, вне зависимости от года наблюдения (от 65 % в 2014 г. до 95 % в 2009 и 2010 гг.). Наиболее распространенным способом ухода из жизни у лиц, совершивших завершённый суицид, было самоповешение (от 95,5 % в 2008 г. до 76,9 % в 2012 г.).

На основании выявленных закономерностей были сформированы две группы респондентов: группа лиц, совершивших самоповреждения различными способами (ГЛССРС), и группа лиц, использовавших высоколетальные способы самоповреждения (ГЛИВС), которые могли привести к смерти при несвоевременном оказании им медицинской помощи. В группу сравнения (ГС) вошли лица, у которых было диагностировано расстройство адаптации (F43.2), но при этом суицидальных попыток и действий не совершавшие. Данная группа по своим демографическим характеристикам соответствовала ГЛИВС.

Всего в исследовании приняли участие 160 человек, в ГЛССРС вошло 80 человек (40 мужчин и 40 женщин, лица в возрасте 20–39 лет составили 62,5 %), ГЛИВС и ГС состояли из 40 человек в каждой, соотношение женщин к мужчинам в данных группах было 1:3,4 (31 лицо мужского пола и 9 женщин, лица в возрасте 26–60 лет составили 65 %), что соответствовало выборке лиц, совершивших суицид. Исследование проводилось на базе отделения токсикологии городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска и государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Минздрава Беларуси в отделениях для лечения кризисных состояний. Пациенты включались в исследование после получения письменного согласия, форма информированного согласия была утверждена на заседании комитета по этике Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» от 13.06.2017 №2.

В процессе проведения исследования была проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей гена COMT, которые рассматриваются в качестве одного из генетических маркеров суицидального поведения (таблица 1).

Таблица 1 — Исследуемый ген и его полиморфизмы

№	Ген	Полиморфизм
1	COMT	Rs4680 (G/A)

Выделение ДНК из венозной крови пациентов проводилось с помощью набора NucleoSpin-Blood (Macherey-Nagel, Germany) согласно протоколу фирмы изготовителя. При проведении молекулярно-генетических исследований ПЦР-реакция проводилась в конечном объеме 25 мкл, содер-



жащем 0,25 мкл 10мМ дНТФ (каждого), 1 мкл 50 мМMgCl<sub>2</sub>, по 500 нМ каждого праймера и зонда, соответствующим полиморфизму, и 1,25 МеТaq ДНК-полимеразы на реакцию. Каждый образец ДНК пациентов анализировался на соответствующий полиморфизм методом аллельной дискриминации с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Исследование и анализ результатов оптических измерений были выполнены на приборе CFX 96 Touch (BioRad, USA). Полученные результаты были обработаны с использованием пакета программ StatisticaforWindows и IBMSPSSStatistics 19.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенное исследование выявило преобладание лиц с генотипом COMT(G/A)в ГЛССРС (таблица 2).

Таблица 2 – Встречаемость генотипов и аллелей гена COMT в исследовательских группах

Показатель	Мужчины			Женщины		
	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество	29	37	30	8	35	9
COMT G/G)	20,7 %	21,6 %	26,7 %	12,5 %	26,5 %	11,1 %
COMT (G/A)	51,7 %	70,3 %*	40,0 %*	62,5 %	52,9 %	55,6 %
COMT (A/A)	27,6 %	8,1 %*	33,3 %*	25,0 %	20,6 %	33,3 %
Аллель G	46,6 %	56,8 %	46,7 %	43,8 %	52,9 %	44,4 %
Аллель A	53,4 %	43,2 %	53,3 %	56,2 %	47,1 %	55,6 %

\* Значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .

Полученные данные сравнивались с исследованием белорусских авторов [4] в которых была дана оценка распространенности как отдельных полиморфных аллелей, так и вариантов генотипов по ряду генов, в том числе по гену COMT в группах спортсменов. Ниже в таблице 3 отражены данные встречаемости генотипов и аллелей гена COMT в исследовательских группах в сравнении с данными исследования 120 клинически здоровых, прошедших психосоматическое обследование, добровольцев мужского пола в возрасте 15–40 лет.

Таблица 3 – Данные сравнения встречаемости генотипов и аллелей гена COMT

Показатель	[4]		Данное исследование		
	ГС	Спортсмены	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество	120	70	29	37	30
COMT G/G)	19,2 %	30,0 %	20,7 %	21,6 %	26,7 %
COMT (G/A)	75,8 %	65,7 %	51,7 %	70,3 %*	40,0 %*
COMT (A/A)	5,0 %	4,3 %	27,6 %	8,1 %*	33,3 %*
Аллель G	62,9 %	57,1 %	46,6 %	56,8 %	46,7 %
Аллель A	37,1 %	42,9 %	53,4 %	43,2 %	53,3 %

\* Значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .

Значимой разницы между группой сравнения и группой спортсменов обнаружено не было. В проводимом нами исследовании значимые различия имеются между ГЛССРС и ГЛИВС по генотипам COMT (G/A) и COMT (A/A). Как и в предыдущем случае, распределение генотипов вГЛССРС является наиболее близким к их распределению в психически здоровой популяции.

В настоящее время установлена связь гена COMT с проблемами алкоголизма [5], в связи с чем был проведен анализ зависимости между генотипами этого гена и наличием у мужчин диагнозов из группы F10 «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя». Вначале было рассмотрено распределение данного диагноза в исследовательских группах (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение диагнозов из группы F10 у мужчин

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество пациентов	31	40	31
Диагноз F10 отсутствует	100,0 %	42,5 %	48,4 %

Окончание табл. 4

Показатель	ГС	ГЛССРС	ГЛИВС
Диагноз F10 есть, в том числе:	—	57,5 %	51,6 %
F10 — единственный или первый диагноз:	—	42,5 %**	22,6 %**
F10,1	—	10,0 %*	0,0 %*
F10,2 и выше	—	32,5 %	22,6 %
F10 — второй диагноз	—	15,0 %	29,0 %
F10,1	—	10,0 %	16,1 %
F10,2 и выше	—	5,0 %	12,9 %

\* Значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .\*\* Значимость на уровне  $p \leq 0,1$ .

Статистика показывает, что более чем у половины мужчин в ГЛССРС и ГЛИВС имеются те или иные проблемы с алкоголем. Доли наличия диагноза F10 близки (соответственно 57,5 и 51,6 %), однако в группе парасуицидов он чаще является единственным или первым (42,5 %), по сравнению с группой суицидов (22,6 %), различие при  $p \leq 0,1$  допускается при проведении поисковых исследований. В ГЛИВС отсутствовали лица с диагнозом F10,1, у всех лиц с выявленным алкоголизмом в данной группе был диагностирован диагноз зависимости от психоактивных веществ, в отличие от ГЛССРС.

В дальнейшем было проанализировано наличие взаимосвязи между генотипами гена COMT и наличием у пациентов диагнозов из группы F10 (таблица 5).

Таблица 5 — Распределение диагнозов из раздела F10 в исследовательских группах для генотипов гена COMT

Показатель	COMT (G/G)		COMT (G/A)		COMT (A/A)	
	ГЛССРС	ГЛИВС	ГЛССРС	ГЛИВС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество пациентов	8	8	26	12	3	10
Диагноз F10 отсутствует	50,0 %	37,5 %	34,8 %**	66,8 %**	66,7 %	30,0 %
F10 есть, в том числе:	50,0 %	62,5 %	65,2 %**	33,2 %**	33,3 %	70,0 %
F10 (один или первый)	50,0 %	25,0 %	46,0 %*	8,3 %*	—	40,0 %
F10,1	12,5 %	25,0 %	11,5 %**	0,0 %**	—	—
F10,2 и выше	37,5 %	—	34,5 %*	8,3 %*	33,3 %	40,0 %
F10 (второй)	—	37,5 %	19,2 %	24,9 %	—	30,0 %
F10,1	—	37,5 %	15,4 %	8,3 %	—	10,0 %
F10,2	—	—	3,8 %	16,6 %	—	20,0 %

\* Значимость на уровне  $p \leq 0,05$ .\*\* Значимость на уровне  $p \leq 0,1$ .

В ГС пациенты с диагнозом F10 отсутствовали, поэтому в дальнейшем анализе не участвовали.

Характер распределения пациентов по генотипам в группах неодинаков. В ГЛССРС преобладали пациенты, имеющие генотип COMT (G/A) (26 человек), 8 имели генотип COMT (G/G) и только 3 человека — генотип COMT (A/A). В ГЛИВС распределение перечисленных генотипов было более однородным (соответственно 8, 12 и 10 человек).

Статистически значимыми различия были выявлены для гетерозиготного генотипа COMT (G/A). Количество пациентов с этим генотипом, имеющих диагноз F10, значимо больше в ГЛССРС, чем в ГЛИВС. И наоборот, количество пациентов с этим генотипом, не имеющих проблем с алкоголем, значимо больше в ГЛИВС, чем в ГЛССРС. Для двух остальных генотипов не удалось получить каких-либо значимых оценок из-за малого количества пациентов в выборках.

Объединение результатов для двух гомозиготных генотипов гена COMT позволило получить статистически значимую разницу по встречаемости в группах суицидального риска лиц с гомозиготным и гетерозиготным генотипом гена COM (таблица 6).

Таблица 6 — Распространенность диагноза F10 в группах суицидального риска в зависимости от гомозиготного или гетерозиготного генотипа

Показатель	Гомозиготные генотипы		Гетерозиготный генотип	
	ГЛССРС	ГЛИВС	ГЛССРС	ГЛИВС
Количество пациентов	11	18	26	12
F10 отсутствует	54,5 %	33,3 %**	34,8 %	66,8 %**
F10 есть	45,5 %	66,7 %**	65,2 %	33,2 %**

\*\* Значимость на уровне  $p \leq 0,1$ .

Количество пациентов в ГЛИВС с диагнозом F10, имеющих гомозиготные генотипы гена COMT, значимо больше количества пациентов, имеющих гетерозиготный генотип. Соответственно, количество пациентов в ГЛИВС, у которых отсутствует зависимость от психоактивных веществ, значимо больше для гетерозиготного генотипа по сравнению с гомозиготными генотипами.

В настоящее время установлено, что Val158Met является функциональным полиморфизмом гена COMT, замена 158A на G приводит к снижению активности фермента в 3–4 раза. Общий SNP, Val158Met в экзоне 4 гена COMT отмечен как фактор, связанный с различными психическими расстройствами, одним из которых является самоубийство [4]. Этот SNP демонстрирует часто встречающийся функциональный полиморфизм, нуклеотидный переход G в A, вызывающий замену аминокислоты с валина (Val) на метионин (Met) в положении 158 COMT Val (108/158) Met (rs4680). В настоящее время различные исследования продемонстрировали ассоциации полиморфизма гена COMT Val158Met с суицидальным поведением [5], хотя также имеются исследования, показавшие противоречивые результаты [6]. Данное исследование подтвердило значение данного полиморфизма для формирования суицидального поведения, что сочетается с фактором наличия зависимости от психоактивных веществ у лиц с суицидальным поведением.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что лица с генотипом COMT (G/A) более склонны к формированию зависимости от психоактивных веществ и менее склонны к жизнеопасному суицидальному поведению. Лица с генотипом COMT(A/A) менее склонны к формированию зависимости от психоактивных веществ, но при этом у них отмечается более жизнеопасное суицидальное поведение. При этом процент лиц, употреблявших алкоголь в момент совершения суицида в исследовательских группах отличается незначительно, что может свидетельствовать о значении состояния алкогольного опьянения, а не зависимости от психоактивных веществ для формирования стремления к совершению суицида, что ранее уже отмечалось в научной литературе [7]. В настоящее время установлено, что среди суицидентов преобладают лица в состоянии алкогольного опьянения, однако среди них отмечается небольшой процент лиц, состоящих на учете у врача-психиатра-нарколога (10–15 %) [7].

В состоянии алкогольного опьянения человек менее критичен к своему поведению, более агрессивен и импульсивен. Снижение критики к своему состоянию в сочетании с наличием психических расстройств депрессивного спектра (согласно данным психологической аутопсии обнаруживается у 88 % лиц, совершивших суицид) по-видимому и является той причиной, которая обуславливает совершение суицида. Ведь в состоянии депрессии будущего нет и во всем виноват только «Я».

На основании изложенного выше можно сделать выводы. Проведенное исследование установило, что ГЛИВС и ГЛССРС, которые различаются по травматичности и жизнеопасности суицидальной попытки, статистически значимо различаются и по частоте встречаемости лиц с генотипом COMT(G/A) и COMT(A/A). В ГЛССРС характерно преобладание лиц с генотипом COMT(G/A), что сочетается с повышенной частотой встречаемости лиц с диагностированной зависимостью от психоактивных веществ.

В ГЛИВС чаще встречаются лица с генотипом COMT(A/A) и реже лица с диагностированной зависимостью от психоактивных веществ.

Исследование показало возможность использования молекулярно-генетических методов для диагностики лиц, склонных к истинному суицидальному поведению среди злоупотребляющих алкоголем.

### Литература

1. Tupala, E. Dopamine and alcoholism neurobiological basis of ethanol abuse / E. Tupala, J. Tiihonen // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. — 2004. — № 28. — P. 1221–47.
2. Sher, L. Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview / L. Sher // Acta. Psychiat. Scand. — 2006. — № 113. — P. 13–22.
3. Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of «super normal controls» in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders // T. J. H. Chen [et al.] // Med. Hypotheses. — 2005. — № 65. — P. 703–707.
4. Полиморфизм генов, ассоциированных с серотонин- и дофаминергетической системой, у спортсменов-единоборцев [Электронный ресурс] / А. С. Козлова [и др.]. — Режим доступа: <https://www.pouessu.by/sites/default/files/sites/default/files/02per/03document/91>. — Дата доступа: 20.10.2020.
5. The association between catechol-O-methyl-transferase Val108/158Met polymorphism and suicide / N. Pivac [et al.] // Genes. Brain. Behav. — 2011. — № 10. — P. 565–9. — DOI:10.1111/j.1601-183X.2011.00695.
6. No association between COMT val158met polymorphism and suicidal behavior: meta-analysis and new data / C. Tovilla-Zarate [et al.] // BMC Psychiatry. — 2011. — № 11. — P. 151. — DOI:10.1186/1471-244X-11-151.
7. Давидовский, С. В. Особенности суицидального поведения жителей г. Минска / С. В. Давидовский // Здравоохранение. — 2016. — № 3. — С. 72–77.

## Analysis of the frequency of occurrence of genotypes and alleles of gene COMT in persons of the urban population who have committed suicidal attempt

*Davidouski S., Ibragimova J.<sup>2</sup>, Leonov N.<sup>3</sup>, Mikitski Y.<sup>4</sup>, Babenka A.<sup>2</sup>, Marchur S.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*State Educational Institution «The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup>*State Scientific Institution «Institute of Sociology, National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>4</sup>*Republican unitary production enterprise «ACADEMPHARM», Minsk, Republic of Belarus*

A meta-analysis of six related studies suggested an association of COMT Val158Met polymorphism with suicidal behavior, and this relationship was dependent on the sex and mortality of the suicide attempt. Pivac et al. (2011) found significant differences in the distribution of COMT Val158Met genotype variants between suicide victims and the control group ( $p = 0,018$ ,  $p = 0,031$ ,  $p = 0,005$ ) and between victims of violent suicide and the control group ( $p = 0,026$ ,  $p = 0,042$ ,  $p = 0,010$ ), but only in men.

It has now been established that dopaminergic dysfunction is associated not only with suicidal behavior, but also with depression, manifestation of anhedonia and alcohol dependence. Alcohol addiction is known to be associated with increased aggressiveness, impulsivity and suicidal behavior. Suicide can be seen as a manifestation of self-directed aggression. T. Chen et al. (2005) hypothesized that pathological aggression may be associated with genetically determined dopaminergic system dysfunction, which makes it relevant to study the COMT gene polymorphism in individuals with suicidal behavior

**Keywords:** suicidal behavior, dopaminergic dysfunction, gen COMT, alcohol addiction.

*Поступила 03.11.2020*

УДК 616.24-036.12:575.174.015.3

## Ассоциация генных полиморфизмов как фактор предрасположенности к развитию хронической обструктивной болезни легких

*Хотько Е. А., Таганович А. Д.*

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

**Реферат.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является мультифакторным заболеванием, в развитии которого определенная роль отводится полиморфизмам в структуре генов, кодирующих патогенетически значимые белковые молекулы. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации полиморфизмов генов белков, участвующих в патогенезе заболевания, с риском развития ХОБЛ в 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  $\chi^2$  с помощью программы SPSS. Анализ межгенного взаимодействия был выполнен с использованием программы GMDR 0.9.

Установлено, что носительство гомозиготного генотипа, содержащих минорную аллель, полиморфного варианта rs1800896 (IL10) связано с повышенным риском формирования ХОБЛ. В отношении исследуемых групп определена ассоциация гетерозиготных генотипов полиморфизмов rs2280788 (CCL5) и rs2234693 (ESR1) с увеличением вероятности развития заболевания. Гомозиготные генотипы полиморфных локусов rs1800795 (IL6) и rs1801275 (IL4R), имеющие мажорные аллели, связаны с пониженной восприимчивостью к ХОБЛ. Анализ межгенных взаимодействий выявил рискованные сочетания генотипов исследуемых генов в отношении возникновения ХОБЛ. Проведенное исследование установило значимость сочетанного влияния полиморфных локусов генов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) для прогнозирования риска развития ХОБЛ.

Полученные данные в ходе настоящего исследования могут помочь в понимании наследственной предрасположенности к ХОБЛ и прогнозировании развития этого заболевания на основе анализа ген-генных взаимодействий.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм, межгенные взаимодействия.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) к настоящему времени занимает по сведениям различных источников 2–6-е место среди ведущих причин заболеваемости и смертности у взрослого населения [1, 2]. По данным ВОЗ, около 3 млн человек ежегодно умирает вследствие ХОБЛ.

Несмотря на распространенность заболевания, патогенетическая картина ХОБЛ остается непонятной. Основным фактором риска в развитии этой патологии считается сигаретный дым. Однако он не всегда приводит к появлению клинических признаков заболевания, а среди лиц, страдающих ХОБЛ, 14,7–68,6 % пациентов никогда не курили [3]. Выдвинуто предположение о том, что среди других причин важное место может принадлежать генетическим изменениям, которые способствуют формированию предрасположенности к ХОБЛ.

Распространение полногеномных ассоциативных исследований в последнее десятилетие способствовало значительному пониманию роли генетических факторов в формировании восприимчивости к ХОБЛ. Доступность секвенирования и разработка новых методов анализа данных привели к возможности получить аргументы в пользу предположения о важной роли структурных изменений генов. У пациентов с ХОБЛ были описаны однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, кодирующих структуру про- и противовоспалительных белков (TNF, CXCR3, CCL5, IL6R), а также в генах, участвующих в регуляции их синтеза (ESR1, VDR) [4, 5].



На сегодняшний день исследователями был определен вклад некоторых полиморфизмов генов в развитие заболевания [4], однако сделанные выводы нередко противоречили один другому [5, 6] и не позволили разработать конкретные рекомендации относительно использования результатов в диагностике и профилактике этого заболевания. Имеющиеся противоречия связаны с генетической неоднородностью анализируемых групп пациентов. Так, большинство исследований, которые проводились среди жителей Западной Европы [5], Африки и Азии, характеризовались противоречивыми результатами в зависимости от изучаемой популяции [4, 6]. К примеру, полиморфный локус rs1800896 гена IL10 связан с повышенным риском развития ХОБЛ у жителей США [5]. Однако согласно данным исследования, проведенного в Китае, статистически значимой ассоциации данного полиморфизма с возникновением ХОБЛ не было установлено [6]. Полученные отличия обусловлены тем, что распространенность тех или иных ОНП исследованных генов варьировала от одной этнической группы к другой.

С другой стороны для раскрытия генетических предикторов заболевания недостаточно оценки одного какого-либо гена. ХОБЛ, как известно, является мультифакторной патологией, а, значит, предрасположенность к ее развитию не может быть объяснена лишь одним вариантом ОНП. Полагают, что анализ межгенных взаимодействий поможет объяснить фенотипические отличия заболевания, лучше понять патогенез ХОБЛ и факторы потенциальной предрасположенности к ее возникновению [4].

**Цель работы** — поиск ассоциации межгенных взаимодействий однонуклеотидных полиморфизмов в структуре генов хемокиновых рецепторов и их лигандов, цитокиновых рецепторов и цитокинов, а также рецептора эстрогенов с развитием ХОБЛ в белорусской популяции и анализ ее прогностической значимости.

**Материалы и методы.** В исследовании было включено 190 человек европеоидной расы — пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц, постоянно проживающих на территории Республики Беларусь. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на базе учреждения здравоохранения «Минский клинический консультативно-диагностический центр» в период с 2016 по 2018 г. В исследуемую группу вошли пациенты, способные правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания и не имеющие в анамнезе бронхиальной астмы, туберкулеза легких или другой патологии бронхолегочной системы. Таким образом в группу пациентов с ХОБЛ было включено 95 человек, среди которых 80 мужчин и 15 женщин. Средний возраст исследуемых составил 64,1 года. Среди пациентов 64,8 % были постоянными курильщиками. Обследуемые классифицировались как нынешние или бывшие курильщики, если в анамнезе было указано, что индекс курения составил не менее 10 пачек/лет.

В контрольную группу вошли 95 здоровых добровольцев, правильно выполнивших тестирование при исследовании функции внешнего дыхания. Из группы здоровых лиц были исключены те, у которых в ходе спирометрии отмечены уровень ОФВ<sub>1</sub> менее 80 % и величина отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менее 70 %. Среди обследованных были отобраны 74 мужчины и 21 женщина. Средний возраст в группе популяционного контроля составил 53,1 года. Из исследования также были исключены пациенты, имеющие симптомы заболеваний бронхолегочной системы или указания на наличие легочной патологии в анамнезе. Так, 62 % обследуемых здоровых лиц были постоянными или бывшими курильщиками с индексом курения свыше 10 пачек/лет.

В работе изучены межгенные взаимодействия 6 полиморфных вариантов генов CCL5 (rs2280788), CXCR4 (rs2228014), IL10 (rs1800896), IL6 (rs1800795), IL4R (rs1801275) и ESR1 (rs2234693), которые удовлетворяли следующим условиям:

- 1) тип маркера — однонуклеотидный полиморфизм (ОНП);
- 2) частота минорной аллели >5 % хотя бы в одной популяции (по данным базы HarMap) [7];
- 3) выявленная значимая ассоциация отдельного полиморфизма, из группы изучавшихся, с повышенным риском развития ХОБЛ.

У всех обследуемых людей из лейкоцитов периферической крови выделяли ДНК с помощью набора реагентов NucleoSpin Blood (MACHERY-NAGEL, Германия). Молекулярно-генетическое исследование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (детектирующий амплификатор BioRad CFX96, «Bio-Rad Laboratories», США). Для типирования аллельного варианта использовались конкурирующие TaqMan-зонды, комплементарные полиморфным участкам ДНК. Конечную флуоресценцию и дискриминацию по генотипу определяли в соответствии с протоколом BioRad CFX96 с использованием программного обеспечения CFX Manager.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS (версия 23.0) Для оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Для сравнительного анализа распределения частот генотипов в группах пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц вычисляли  $\chi^2$ , а для количественной оценки ассоциации использовали показатель отношения шансов (ОШ). Так, ОШ = 1 свидетельствовало об отсутствии связи генотипа с риском развития заболевания; ОШ > 1 указывало на повышенный риск развития заболевания; ОШ < 1 — отрицательная ассоциация ДНК-маркера с развитием патологии. Для ОШ рассчитывался доверительный интервал (ДИ) при 95%-м уровне значимости. Статистически значимыми считали различия при условии, что значение 95 % доверительного интервала для ОШ не пересекали 1.

Оценку межгенных взаимодействий проводили с использованием программного обеспечения GMDR 0.9 (Generalized Multifactor Dimensionality Reduction). Данный метод позволяет проводить одновременный анализ множества полиморфизмов генов, выбирая из них такие комбинации, которые имеют наибольшую патогенетическую значимость для развития болезни. Генотипы при этом группируются по степени риска развития заболевания, что влечет снижение числа рассчитываемых параметров. Многократный перекрестный пересчет первичных данных по различным группам риска позволяет построить модель ген-генного взаимодействия и предсказать на ее основе с высокой точностью наличие предрасположенности к конкретному заболеванию. Для проведения анализа роли межгенных взаимодействий полиморфизмов генов-кандидатов развития ХОБЛ использован алгоритм полного поиска (Exhaustive search algorithm). Среди всех мультилокусных моделей выбирали модель с наименьшей ошибкой предсказания и наивысшей воспроизводимостью. 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 наблюдаемой гетерозиготности ( $\chi^2 = 100,0$ ;  $p < 0,0001$ ). В отношении других полиморфизмов не было выявлено различий между наблюдаемыми распределениями генотипов и ожидаемыми, рассчитанными по уравнению Харди – Вайнберга.

Для полиморфных вариантов генов было проведено сравнение частот генотипов в обследуемой выборке с частотами в группе здоровых лиц (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение частот генотипов у пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	$\chi^2$	p	ОШ	95 % ДИ
<b>IL4R, rs1801275</b>						
A/A	27 (28,4)	44 (46,3)	8,43	<b>0,015</b>	<b>0,46</b>	<b>0,25–0,84</b>
A/G	55 (57,9)	46 (48,4)			1,52	0,83–2,60
G/G	13 (13,7)	5 (5,3)			2,85	0,98–8,35
<b>IL6, rs1800795</b>						
C/C	18 (19,0)	34 (35,7)	6,88	<b>0,03</b>	<b>0,42</b>	<b>0,22–0,82</b>
C/G	50 (55,8)	38 (40,0)			1,66	0,94–2,96
G/G	27 (25,5)	23 (24,3)			1,24	0,65–2,38
<b>IL10, rs1800896</b>						
A/A	40 (42,1)	20 (21,1)	11,80	<b>0,003</b>	<b>2,73</b>	<b>1,44–5,17</b>
A/G	37 (38,9)	41 (42,1)			0,84	0,47–1,50
G/G	18 (19,0)	34 (36,8)			0,42	0,22–0,82
<b>CCL5, rs2280788</b>						
C/C	80 (84,2)	91 (95,8)	7,08	<b>0,008</b>	0,23	0,08–0,74
C/G	15 (15,8)	4 (4,2)			<b>4,27</b>	<b>1,36–13,38</b>
G/G	0 (0,0)	0 (0,0)			–	–
<b>CXCR4, rs2228014</b>						
G/G	80 (84,2)	81 (85,3)	29,01	<b>0,001</b>	0,92	0,42–2,03
G/A	15 (15,8)	0 (0,0)			–	–
A/A	0 (0,0)	14 (14,7)			–	–

Окончание табл. 1

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	$\chi^2$	<i>p</i>	ОШ	95 % ДИ
ESR1, rs2234693						
T/T	39 (41,1)	61 (64,2)	10,3	<b>0,006</b>	0,19	0,05–0,70
T/C	43 (35,8)	27 (28,4)			<b>5,21</b>	<b>1,43–19,02</b>
C/C	13 (23,1)	7 (7,4)			0,95	0,02–48,34

*Примечание.* Жирным шрифтом отмечены статистически значимые результаты распределения генотипов ОНП, рассчитанные для них ОШ и соответствующие 95 % ДИ.

Результаты оценки частот распределения генотипов полиморфизмов rs1801275 (IL4R) и rs1800795 (IL6) выявили статистически значимое ( $p = 0,015$  и  $p = 0,03$  соответственно) увеличение доли генотипов, несущих мажорную аллель, у здоровых лиц по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ХОБЛ (46,3 % против 28,4 % и 35,7 % против 10,0 % соответственно).

В отношении полиморфного локуса rs1800896 (IL10) частота носительства гомозиготного генотипа по мажорной аллели среди пациентов с ХОБЛ статистически значимо превышала таковую по сравнению с частотой встречаемости в контрольной группе (42,1 % против 21,1 %).

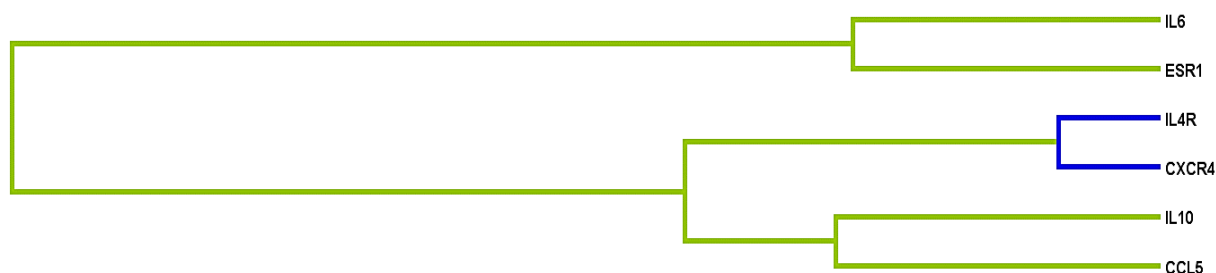
Для полиморфного локуса rs2280788 (CCL5) характерно увеличение частоты носительства гетерозиготного генотипа среди пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами (15,8 % против 4,2 %). В то же время в отношении полиморфизма rs2234693 (ESR1) показано, увеличение доли как гетеро-, так и гомозиготных генотипов, содержащих минорную аллель С, в группе пациентов с ХОБЛ (35,8 % и 23,1 %) по сравнению с контрольной группой (28,4 % и 7,4 % соответственно).

В отношении полиморфного локуса rs2228014 (CXCR4) показано, что среди здоровых лиц 14,7 % являются носителями гомозиготного генотипа с аллелью А, в то время как среди пациентов с ХОБЛ такого носительства не выявлено ( $p = 0,001$ ). Однако лица, имеющие гетерозиготный генотип данного полиморфизма, были выявлены только в группе пациентов, страдающих ХОБЛ (15,8 %).

Дальнейшее определение риска развития ХОБЛ в зависимости от носительства того или иного полиморфного участка проведено на основании показателя ОШ. Так, значения ОШ, рассчитанные для ОНП генов IL10, CCL5 и ESR1, превышающие единицу, указывают на увеличение вероятности возникновения заболевания. Носительство того или иного ОНП вышеназванных генов сопряжено с повышением риском развития ХОБЛ в 2,73–5,21 раз. В то же время ОШ, полученные при анализе носительства гомозиготных генотипов с мажорной аллелью в отношении полиморфных локусов генов IL4R и IL6, равны 0,46 и 0,42 соответственно, что свидетельствует о протективном действии этих ОНП в отношении формирования предрасположенности к ХОБЛ.

Таким образом, полученные нами данные позволили выявить как полиморфные локусы, ассоциированные с повышенным риском развития ХОБЛ, так и полиморфизмы, связанные со снижением вероятности возникновения заболевания.

Для оценки совместного влияния полиморфизмов было использовано построение модели, описывающей силу и характер межгенных взаимодействий анализируемых полиморфных локусов, с использованием программы GMDR. Модель характеризуется образованием двух основных кластеров: 1) rs1800795 (IL6)/rs2234693 (ESR1); 2) rs1801275 (IL4R)/rs2228014 (CXCR4)/rs2280788 (CCL5)/rs1800896 (IL10) (рисунок 1).



**Рисунок 1** — Оценка дистанции связи (эффекта межгенного взаимодействия) между исследуемыми ОНП для пациентов с ХОБЛ (светлая линия — слабый синергизм, темная линия — независимый эффект)

Внутри второго кластера определяются 2 подкластера, характеризующиеся различными типами межгенных взаимодействий. В отношении пары полиморфизмов rs2280788 (CCL5) и rs1800896 (IL10) имеется слабый синергизм. Это указывает на то, что суммарный негативный эффект обоих однонуклеотидных полиморфизмов при одновременном их наличии превосходит вклад каждого из них в случае независимого влияния. В то же время наличие полиморфизмов rs1801275 (IL4R) и rs2228014 (CXCR4) отмечается аддитивное действие не оказывает существенного влияния на ассоциацию с развитием ХОБЛ каждого из них в отдельности.

На уровне кластеров модель также демонстрирует слабое синергичное влияние подкластеров один на другого. Дальнейший анализ был сосредоточен только на тех комбинациях однонуклеотидных полиморфизмов, которые сопряжены с изменением риска предрасположенности к ХОБЛ с тем, чтобы выявить наиболее неблагоприятные сочетания их генотипов. В модели включались лишь те ОНП, для которых на основании рассчитанных значений ОШ имеется статистически значимая ассоциация с повышенным или пониженным риском развития заболевания. Поэтому в модели были включены полиморфные локусы rs1800896 (IL10), rs2280788 (CCL5), rs1800795 (IL6), rs1801275 (IL4R) и rs2234693 (ESR1). Именно их носительство, как показывают результаты исследования, статистически значимо изменяет риск развития ХОБЛ (таблица 1).

Анализ межгенных взаимодействий отобранных полиморфных вариантов позволил идентифицировать статистически значимые модели, обладающие наилучшими диагностическими признаками: воспроизводимость не менее 80 %, сбалансированная точность 67,55–72,27 %, чувствительность 78,34–80,24 %, специфичность 54,86–66,19 %. Критерием выбора наиболее оптимальной модели является определение сбалансированной точности. В случае сравнения качественных показателей, как это имеет место в нашей работе, он является аналогом хорошо известного параметра «диагностическая эффективность», используемого при анализе количественных данных. Сбалансированная точность рассчитывается исходя из значений чувствительности и специфичности, поэтому позволяет определить вероятность риска развития ХОБЛ при сочетанном носительстве генотипов рискованных однонуклеотидных полиморфизмов.

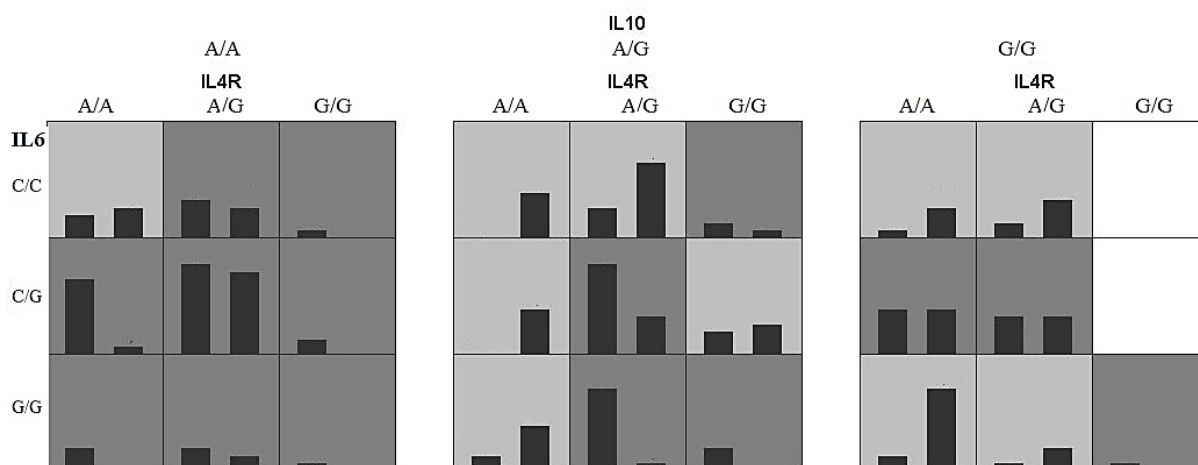
С помощью программы GMDR с использованием алгоритма полного поиска, когда среди *n*-локусных моделей программа отбирает лишь те, которые обладают наилучшими параметрами воспроизводимости, было построено 4 модели, включавших от 2 до 5 возможных предикторов. Модель 1 включала rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R); модель 2 — rs1800795 (IL6)/rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R); модель 3 — rs1800795 (IL6)/rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R)/rs2234693 (ESR1); модель 4 — rs1800795 (IL6)/rs1800896 (IL10)/rs1801275 (IL4R)/rs2234693 (ESR1)/rs2280788 (CCL5). Однако лишь модели 1–2 характеризовались статистически значимой ассоциацией с развитием ХОБЛ, обладали хорошей предсказательной силой и высокими значениями чувствительности и специфичности (таблица 2). При этом число предикторов во всех моделях не превышало трех, что позволило значительно минимизировать возможные риски, связанные с небольшим количеством случаев при большом количестве перекрестных сравнений.

Таблица 2 — Модели анализа межгенных взаимодействий

Параметр	Модель	
	1	2
Сбалансированная точность, %	67,55	72,27
Чувствительность, %	80,24	78,34
Специфичность, %	54,86	66,19
Отношение шансов	4,97 (1,89–13,04)	7,53 (2,80–20,23)
$\chi^2$ (хи-квадрат)	11,29 ( $p = 0,0008$ )	17,55 ( $p < 0,0001$ )
Воспроизводимость	9/10	8/10

Наилучшими показателями сбалансированной точности (72,27 %), чувствительности (78,34 %) обладает модель 2. Для данной модели совокупное рассчитанное значение ОШ составило 7,53, 95 % ДИ — 2,80–20,23,  $p < 0,0001$ . Суммарный эффект (сбалансированная точность) составляющих ее полиморфизмов обосновывает возможность использования результатов их межгенных взаимодействий для прогнозирования риска (параметр ОШ) развития ХОБЛ среди пациентов в рамках данного исследования с вероятностью правильного прогноза 78,34 %.

Результат оценки взаимодействия названных выше ОНП позволил не только построить модель, характеризующуюся наилучшими показателями прогнозирования риска развития ХОБЛ, но и определить неблагоприятные сочетанные носительства генотипов этих полиморфных локусов (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Распределение сочетаний генотипов полиморфных вариантов генов IL-4 и IL-4R в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (темно-серые ячейки — сочетание генотипов повышенного риска ХОБЛ, светло-серые ячейки — сочетание генотипов пониженного риска ХОБЛ; левые столбики — группа пациентов с ХОБЛ, правые столбики — контрольная группа)**

Сочетанное носительство генотипов, имеющих минорную аллель, полиморфных локусов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) в большинстве случаев являлось более сильным фактором риска развития ХОБЛ по сравнению с носительством генотипов с мажорной аллелью данных однонуклеотидных полиморфизмов (рисунок 2). В то же время сочетание диких гомозиготных генотипов названных выше полиморфизмов, а также гетерозиготного генотипа гена IL10 и гомозиготного генотипа IL4R с любым вариантом носительства полиморфизма IL6 сопряжено с вероятностью меньшего риска развития заболевания. В случае наличия гомозиготного генотипа rs1800896 (IL10) с минорной аллелью G носительство любого варианта гомозиготного генотипа rs1800795 (IL6) на фоне присутствия хотя бы одной мажорной аллели rs1801275 (IL4R) также снижает вероятность развития ХОБЛ.

Для сравнительной оценки прогностической значимости анализируемой модели были определены параметры воспроизводимости, сбалансированной точности, чувствительности и специфичности в отношении каждого отдельного локуса. Показано, что все исследуемые полиморфизмы обладают низким предсказательным потенциалом, о чем свидетельствуют соответствующие показатели чувствительности и специфичности (таблица 3). Так, максимальное значение параметра чувствительности было характерно для полиморфизма rs1800795 гена IL6 (75,33 %), при этом данный полиморфный маркер характеризовался низкой специфичностью — 35,78 %. В то же время полиморфный локус rs2280788 гена CCL5 среди всех изучаемых маркеров определения риска развития ХОБЛ имел наилучший параметр специфичности (95,78 %), однако обладал низкой чувствительностью (16,00 %).

**Таблица 3 — Диагностические параметры оценки прогностического потенциала полиморфных локусов генов**

Полиморфизм	Воспроизводимость	Сбалансированная точность	Чувствительность	Специфичность
IL4R, rs1801275	10/10	59,22 %	71,33 %	47,11 %
IL6, rs1800795	10/10	55,56 %	75,33 %	35,78 %
ESR1, rs2234693	10/10	61,44 %	58,67 %	64,22 %
CCL5, rs2280788	10/10	55,89 %	16,00 %	95,78 %
IL10, rs1800896	10/10	55,94 %	53,33 %	58,36 %



**Заключение.** На основании полученных результатов можно сформулировать следующие выводы:

1. Полиморфные локусы rs2280788 (CCL5), rs1800896 (IL10), rs1800795 (IL6), rs2243250 (IL4), rs2234693 (ESR1) и rs1801275 (IL4R) вносят вклад в предрасположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких в белорусской популяции. Однако определение их по отдельности для прогнозирования риска развития ХОБЛ характеризуется низкими значениями чувствительности и (или) специфичности.

2. Межгенная модель взаимодействия полиморфизмов генов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) обладает высоким прогностическим потенциалом определения риска развития ХОБЛ (сбалансированная точность — 72,27 %).

Таким образом, суммируя изложенное выше можно сказать, что полиморфные варианты в генах цитокинов и цитокиновых рецепторов оказывают значительный вклад в суммарный риск развития ХОБЛ у жителей Республики Беларусь, а определение генотипов полиморфизмов генов rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) и rs1801275 (IL4R) может быть использовано для оценки и прогнозирования риска возникновения заболевания с целью проведения адекватных профилактических мероприятий.

### Литература

1. Gayed, Ema E. I. Nicotinic acetylcholine receptors (rs1051730) gene polymorphism and surfactant protein D level in chronic obstructive pulmonary disease / Ema E. I. Gayed, R. H. Elhelbawy, N. G. Elhelbawy // Br. J. Biomed. Sci. — 2020. — Vol. 1, № 1. — P. 1–3.
2. Amerindian Ancestry Influences Genetic Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R. Dnaz-Peca [et al.] // J. Pers. Med. — 2020. — Vol. 10, № 93. — P. 1–13.
3. Salvi, S. S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers / S. S. Salvi, P. J. Barnes // Lancet. — 2009. — № 374. — P. 733–743.
4. Tumor necrosis factor receptor 2 as a possible marker of COPD in smokers and ex-smokers / L. M. O. Caram [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2017. — Vol. 1, № 12. — P. 2015–2021.
5. IL10 polymorphisms are associated with airflow obstruction in severe alpha1-antitrypsin deficiency / D. L. Demeo [et al.] // Am. J. Respir. Cel. Mol. Biol. — 2008. — Vol. 38, № 1. — P. 114–120.
6. Polymorphism of interleukin-10 gene promoter and its association with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Chinese Han people / R.-C. Hu [et al.] // Zhonghua. Yi. Xue. Yi. Chuan. Xue. Za. Zhi. — 2003. — Vol. 20, № 6. — P. 504–507.
7. International HapMap Project [Electronic resource] / National Human Genome Research Institute Home. — Mode of access: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI\\_retiring\\_HapMap/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/news/NCBI_retiring_HapMap/) — Date of access: 16.10.2020.

## Association of gene polymorphisms as a factor of preposition to copd development

*Khotko E. A., Taganovich A. D.*

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

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial disease which is characterized by development on the base of single nucleotide polymorphisms in the structure of genes encoding pathogenetically significant protein molecules. The aim of this study was to investigate the association of gene polymorphisms of proteins involved in the pathogenesis of the disease with the risk of developing COPD in the Belarusian population.

The polymerase chain reaction was used for analysis of gene polymorphism. The statistical significance of differences in the distribution of genotype frequencies between groups of patients with COPD and healthy individuals was evaluated by  $\chi^2$  test in SPSS program. Gene-gene interaction was analyzed by generalized multifactor dimensionality reduction (GMDR).

It has been found that the carriage of genotype containing the minor allele of rs1800896 (IL10) is associated with an increased risk of COPD. The association of heterozygous genotypes of the rs2280788 (CCL5) and rs2234693 (ESR1) polymorphisms with an increase in the likelihood of developing the disease was determined. Homozygous genotypes of the rs1800795 (IL6) and rs1801275 (IL4R) polymorphic loci with major alleles are associated with reduced susceptibility to COPD. The GMDR analysis of gene-gene interactions revealed significant genotype combinations of polymorphic loci that were associated with development of COPD in the studied groups. The study also established important combined effect of the rs1800795 (IL6), rs1800896 (IL10) and rs1801275 (IL4R) polymorphism genes for prognosis of COPD development risk.

The data obtained may help in understanding the hereditary predisposition to COPD and predicting its formation based on the analysis of gene-gene interactions.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, polymorphism, gene-gene interactions.

*Поступила 05.11.2020*

УДК 616-092.9:613.2.038

## **Биохимический статус самок крыс в постлактационном периоде на фоне избыточного потребления модифицированных жиров растительного происхождения**

*Басалай А. А.*

*Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В современном мире остро стоит проблема избыточного потребления продуктов питания с высокой калорийностью и высоким содержанием натуральных и модифицированных жиров. Актуальной данная проблема оказалась и для беременных женщин, поскольку изменения в организме матери, вызванные алиментарными факторами, в дальнейшем могут негативно сказаться на здоровье их детей. В связи с этим целью данной работы явилось определение биохимического статуса самок крыс в постлактационном периоде на фоне избыточного потребления модифицированных жиров растительного происхождения из расчета 20 % от суточной калорийности корма. В процессе работы проводились исследования по изучению влияния на организм самок крыс специализированной жировой диеты, применяемой до беременности, во время беременности и в период лактации. Установлено, что диета с избыточным содержанием модифицированных жиров растительного происхождения приводила к усиленному депонированию висцерального жира в организме самок крыс и значительному изменению целого ряда биохимических показателей в сыворотке крови, характеризующих работу пищеварительной системы, в частности печени и поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** модифицированные жиры растительного происхождения, висцеральное ожирение, биохимический статус, постлактационный период.

**Введение.** В настоящее время существует большое количество исследований, посвященных влиянию высокожировых диет различного состава (используют жиры как растительного, так и животного происхождения) на состояние сердечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и других систем организма [1]. Однако влияние избыточного потребления модифицированных растительных жиров является менее изученным и представляет собой большой интерес.

На сегодняшний день в различных отраслях пищевой промышленности широко применяется маргарин. Он представляет собой эмульсионный жировой продукт, состоящий из натуральных и/или модифицированных растительных масел с добавлением или без добавления животных жиров. Модифицированные растительные масла получают при помощи физической, химической, биохимической трансформации натуральных растительных масел путем их гидрогенизации, переэтерификации или фракционирования.

В последние несколько лет во всем мире наблюдается увеличение потребления продуктов питания с высокой калорийностью и высоким содержанием натуральных и модифицированных жиров, в том числе и женщинами детородного возраста. Это приводит к появлению у них избыточной массы тела, развитию ожирения и других метаболических и эндокринных нарушений [2]. При этом стоит отметить, что рацион матери во время беременности также играет важную роль в развитии и состоянии здоровья будущего поколения.

**Цель работы** — изучение биохимических показателей сыворотки крови у самок крыс в постлактационном периоде на фоне избыточного потребления модифицированных жиров растительного происхождения.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на самках крыс линии Wistar ( $n = 48$ ). Животные содержались в условиях 12/12 часового цикла день/ночь при температуре  $22 \pm 2$  °C и влажности воздуха 60–65 %. Все работы с экспериментальными животными были выполнены с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для лабораторных или иных целей, и согласно разрешению комитета по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси [3].

Для эксперимента были отобраны самки крыс в возрасте 8 недель и распределены с помощью метода рандомизации на две группы: «Контроль» (контрольная группа,  $n = 25$ ) и «Жиры» (опытная группа,  $n = 23$ ). Животные из опытной группы дополнительно к стандартному рациону вивария получали избыточное количество модифицированных жиров растительного происхождения (в виде маргарина с массовой долей жира 82 %) из расчета 20 % от суточной калорийности корма на протяжении 4 месяцев: восемь недель до беременности, во время беременности и в период лактации. Крысы из контрольной группы в те же временные периоды содержались на стандартном рационе питания вивария. В постлактационном периоде самки в возрасте 25 недель были выведены из эксперимента методом декапитации с использованием наркотизирующего средства (тиопентал натрия). По окончании эксперимента оценивали массу тела крыс с использованием электронных весов SATURN (Китай), а также массу некоторых внутренних органов и висцерального жира на лабораторных весах Scout Pro (Китай) с вычислением массового коэффициента органов (процентное отношение массы органа к массе тела).

Биохимический анализ сыворотки крови был выполнен на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 (Китай) с версией программного обеспечения BS-330 с использованием коммерческих наборов «Диасенс» (Республика Беларусь) для определения уровней общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), глюкозы, общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ),  $\alpha$ -амилазы, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Концентрация липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) была определена с помощью наборов реагентов фирмы BioMaxima (Польша) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 7.0. Нормальность распределения определялась с помощью теста Шапиро – Уилка. Для параметрических данных использовали среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего, достоверность различий рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента. Непараметрические данные были представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25; 75]), достоверность различий рассчитывали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Достоверным считали уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По окончании эксперимента масса тела самок крыс, получавших диету с избыточным количеством модифицированных жиров растительного происхождения на протяжении восьми недель до беременности, во время беременности и в период лактации, в среднем составила  $267,00 \pm 8,51$  г, что не давало достоверных отличий от контроля —  $258,00 \pm 4,35$  г. Тем не менее у животных этой группы было обнаружено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение массы висцеральной жировой ткани на 62 % относительно крыс из группы «Контроль». Также было выявлено достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение массы и массового коэффициента печени по сравнению с контролем на 27 % и 33 % соответственно. Изменений масс и массовых коэффициентов почек и сердца обнаружено не было (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели масс и массовых коэффициентов органов самок крыс

Показатель	Группа	
	«Контроль» ( $n = 25$ )	«Жиры» ( $n = 23$ )
Висцеральная жировая ткань, г	2,08 [1,57; 3,08]	3,36* [1,88; 6,79]
Печень, г	9,79 [7,70 11,64]	12,43* [10,20; 14,19]

Окончание табл. 1

Показатель	Группа	
	«Контроль» (n = 25)	«Жиры» (n = 23)
Почки, г	1,80 [1,70; 1,96]	1,91 [1,59; 2,10]
Сердце, г	1,04 [1,00; 1,14]	1,10 [1,01; 1,15]
Массовый коэффициент печени	3,78 [3,25; 4,46]	5,03* [4,26; 5,49]
Массовый коэффициент почек	0,68 [0,64; 0,73]	0,71 [0,63; 0,76]
Массовый коэффициент сердца	0,41 [0,37; 0,43]	0,42 [0,39; 0,44]

*Примечание.* Данные представлены в виде Ме [25; 75].

\* Достоверные отличия от группы «Контроль» ( $p \leq 0,05$ ).

Одной из характерных особенностей применения высокожировых диет у животных является увеличение их массы тела. Однако не всегда избыточные диеты приводят к такому эффекту, возможно, это связано с различным процентным содержанием жиров в рационе (20–60 % от суточной калорийности корма) [4]. В проводимом эксперименте применение диеты с использованием модифицированных растительных жиров из расчета 20 % от суточной калорийности корма не привело к достоверному увеличению массы тела животных.

Тем не менее, в данной работе было обнаружено усиленное депонирование висцерального жира у самок крыс, получавших диету с избыточным количеством модифицированных жиров растительного происхождения на протяжении 4 месяцев, что свидетельствует о развитии у животных висцерального ожирения. В настоящее время известно, что жировая ткань является не только резервуаром для хранения энергии, но и представляет собой эндокринный орган, который секретирует целый ряд биологически активных веществ (адипокинов), обладающих разнообразными метаболическими эффектами на организм. Так адипокины, поступая в общий кровоток, оказывают влияние на работу многих органов и систем организма: печень, почки, поджелудочную железу, мышцы, головной мозг, иммунную систему [5]. Таким образом, изменение массы жировой ткани может привести к нарушению секреции адипокинов, что в дальнейшем может оказать негативное влияние на весь организм.

Увеличение массы и массового коэффициента печени у животных из группы «Жиры» указывает на развитие патологии данного органа на фоне длительного потребления избыточного количества модифицированных жиров растительного происхождения.

Также в эксперименте было выявлено изменение некоторых биохимических показателей в сыворотке крови самок крыс из группы «Жиры». Наблюдалось достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение уровней ОХ (на 32 %), ЛПВП (на 25 %), ТГ (на 35 %), глюкозы (на 20 %), общего билирубина (на 37 %), АЛТ (на 34 %),  $\alpha$ -амилазы (на 43 %), ЩФ (на 81 %), ГГТ (на 140 %) в сыворотке крови крыс, находившихся на диете с избыточным содержанием модифицированных жиров растительного происхождения, относительно животных из группы «Контроль» (таблица 2).

Таблица 2 — Показатели биохимического статуса самок крыс

Показатель	Группа	
	«Контроль» (n = 25)	«Жиры» (n = 23)
ОХ, ммоль/л	1,73 [1,64; 2,02]	2,29* [1,96; 2,54]
ЛПВП, ммоль/л	1,21 [1,12; 1,48]	1,51* [1,4; 1,75]
ЛПНП, ммоль/л	0,53 [0,49; 0,64]	0,60 [0,48; 0,75]
ТГ, ммоль/л	0,75 [0,65; 0,94]	1,01* [0,73; 1,36]
Глюкоза, ммоль/л	6,10 [5,30; 6,80]	7,30* [6,70; 8,00]
Общий билирубин, мкмоль/л	4,30 [3,80; 5,30]	5,90* [4,30; 8,70]
АЛТ, Ед/л	65,50 [50,50; 81,50]	88,00* [70,00; 103,00]
$\alpha$ -амилаза, Ед/л	1683,50 [1502,50; 2127,50]	2399,00* [1862,00; 2718,00]
ЩФ, Ед/л	258,30 [155,70; 304,40]	726,10* [357,70; 798,40]
ГГТ, Ед/л	1,00 [0,30; 1,00]	2,40* [1,30; 4,00]

*Примечание.* Данные представлены в виде Ме [25; 75].

\* Достоверные отличия от группы «Контроль» ( $p \leq 0,05$ ).

Наблюдаемое изменение показателей липидного обмена (увеличение уровня ОХ и ЛПВП в сыворотке крови) у самок крыс из группы «Жиры», возможно, носит адаптивный характер и может быть обусловлено снижением скорости фракционного катаболизма ЛПВП и повышением их транспортной функции на фоне чрезмерного потребления жиров. Повышение уровня ТГ в сыворотке крови у животных опытной группы связано с избыточным поступлением свободных жирных кислот с пищей.

Увеличение концентрации общего билирубина, АЛТ, ЩФ, ГГТ в крови самок крыс из группы «Жиры» указывает на изменение метаболического состояния гепатоцитов, а, следовательно, и на нарушение функции печени [6].

Кроме того, на фоне потребления избыточного количества модифицированных жиров растительного происхождения наблюдали увеличение уровней  $\alpha$ -амилазы и глюкозы в сыворотке крови крыс, что свидетельствует о нарушении работы поджелудочной железы.

Данные изменения в организме самок крыс могут повышать риск развития сосудистой и эндокринной патологии. Также такое нарушение метаболизма у самок во время беременности и в лактационный период может быть причиной развития различных патологий у потомства.

**Заключение.** Таким образом, длительное потребление избыточного количества модифицированных жиров растительного происхождения самками крыс до беременности, во время беременности и в период лактации приводит к развитию висцерального ожирения, а также метаболических нарушений, о чем свидетельствует значительное изменение целого ряда биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени и поджелудочной железы.

### Литература

1. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы) / Д. В. Лешенко [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 34–39.
2. Obesity and overweight [Electronic resource] // World Health Organization. — Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. — Date of access: 20.10.2020.
3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. — Strasbourg, 1986. — 52 p.
4. Experimental models of metabolic syndrome in rats / S. Gancheva [et al.] // Scripta Scientifica Medica. — 2015. — Vol. 47, № 2. — P. 14–21.
5. Дедов, И. И. Жировая ткань как эндокринный орган / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, С. А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 1. — С. 1–13.
6. Показатели метаболического статуса печени крыс при хронической алкогольной интоксикации и применении гепатопротекторных препаратов / В. В. Климович [и др.] // Журнал ГрГМУ. — 2007. — № 2. — С. 23–24.

## Biochemical status of female rats during the POST-lactation period on the background of excessive consumption of modified fats of plant origin

*Basalay A. A.*

*State Scientific Institution «The Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic Belarus*

In the modern world there is an acute problem of excessive consumption of foods with high calorie content and high content of natural and modified fats. This problem is relevant for pregnant women, because changes in the mother's body caused by nutritional factors can negatively affect the health of their children. In this regard, the aim of this research was to determine the biochemical status of female rats in the post-lactation



period against the background of excessive consumption of modified vegetable fats at the rate of 20 % of the daily caloric content of feed. Studies have been carried out on the effect of a special fat diet before pregnancy, during pregnancy and during lactation on the body of female rats. It was found that a diet with an excessive content of modified vegetable fats led to an increased deposition of visceral fat in the body of female rats and a significant change in a number of biochemical parameters in the blood serum that characterize the functioning of the digestive system, in particular the liver and pancreas.

**Keywords:** modified vegetable fats, visceral obesity, biochemical status, post-lactation period.

*Поступила 30.10.2020*

УДК 615.874.25:612.398.145:616.441-092.9

## **Влияние гиподинамии на состояние тиреоидного статуса у крыс, получающих высококалорийную диету**

*Чудилова Е. Н., Басалай А. А., Мигалевич А. С., Митюкова Т. А.*

*Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В современном мире нарастают проблемы, связанные с нездоровым образом жизни, который формируется в условиях высококалорийного питания и гиподинамии. Цель работы — изучить состояние тиреоидного статуса у крыс под влиянием таких факторов, как избыточное высококалорийное питание и гиподинамия при их отдельном либо сочетанном воздействии. Опыты проводились на половозрелых самцах крыс линии Вистар и включали изучение показателей тиреоидного статуса у животных четырех групп: 1) контроль; 2) контроль-гиподинамия; 3) высококалорийная диета (ВКД); 4) ВКД в сочетании с гиподинамией. Длительность эксперимента составляла 4 месяца. Высококалорийная диета вызывала повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови и усиленный выброс тиреоидных гормонов в кровь. Сочетанное воздействие «ВКД-гиподинамия» способствовало более выраженному повышению уровня ТТГ, однако при этом отсутствовал эффект стимуляции выброса Т4 и Т3 в периферический кровоток. У крыс групп «ВКД» и «ВКД-гиподинамия» отмечалось достоверное снижение активности ТПО в ткани щитовидной железы (ЩЖ).

**Ключевые слова:** высококалорийная диета, гиподинамия, ожирение, тиреоидный статус.

**Введение.** В настоящее время во всем мире нарастают проблемы здоровья, связанные с избыточным несбалансированным питанием, а также с малоподвижным образом жизни. Основными причинами ожирения среди населения являются генетическая отягощенность и образ жизни. Показано, что ожирение относительно чаще встречается у жителей крупных городов, для которых характерна низкая физическая активность, по сравнению с населением сельской местности, которое занято физическим трудом. Известно, что тиреоидные гормоны контролируют основной обмен, термогенез, уровень глюкозы в крови и обмен липидов, поэтому оценка тиреоидного статуса и его вклада в патогенез ожирения привлекает большое внимание эндокринологов. У пациентов с ожирением, как правило, наблюдается тенденция к повышению уровня тиреотропного гормона (ТТГ), зачастую с выходом за пределы нормы в рамках субклинического гипотиреоза. Показано, что ожирение часто ассоциируется с субклиническим гипотиреозом. Выявлена положительная корреляция между уровнем лептина и уровнем ТТГ в сыворотке крови у лиц с ожирением [1]. При этом данные об уровнях периферических гормонов щитовидной железы являются неоднозначными — от сни-

женных до повышенных значений на фоне избыточной массы тела и ожирения [1]. Большинство исследований регистрирует умеренно повышенные уровни общего либо свободного трийодтиронина (Т3), а также нормальные либо сниженные концентрации свободного тироксина (Т4), в сочетании с нарастанием уровня ТТГ. Таким образом, существуют многочисленные, хотя и зачастую противоречивые данные, характеризующие особенности тиреоидного статуса при ожирении, однако, что касается гиподинамии, то вклад этого важного фактора остается практически не изученным.

**Цель работы** — изучение состояния тиреоидного статуса у крыс под влиянием таких факторов, как избыточное высококалорийное питание и гиподинамия при их отдельном либо сочетанном воздействии.

**Материалы и методы.** Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах линии Вистар с соблюдением правил биоэтики. Животные вводились в эксперимент в возрасте 2 месяцев, масса тела составляла 180–200 г. Крысы были разделены на 4 группы: 1) «контроль» на стандартном рационе вивария и в стандартных условиях содержания, 6–7 животных в общей клетке ( $n = 10$ ); 2) «контроль-гиподинамия» на стандартном рационе вивария при содержании в одиночных клетках ( $n = 8$ ); 3) «ВКД» в стандартных условиях содержания на высококалорийной диете ( $n = 14$ ); 4) «ВКД-гиподинамия» — содержание в одиночных клетках на высококалорийной диете ( $n = 17$ ). При всех условиях содержания учитывались рекомендации Европейской конвенции об охране позвоночных животных, используемых для экспериментов и в других научных целях (статья № 5, 2014; ETS № 123). При содержании в клетках площадь пола на одну половозрелую крысу должна составлять около 250–350 см<sup>2</sup> в зависимости от массы тела (ETS № 123). Рацион ВКД включал дополнительно к стандартной диете вивария свиное сало 45 % от суточной калорийности и 10%-й раствор фруктозы на воде вместо питьевой воды. Общая длительность эксперимента составила 4 месяца. По окончании этого срока оценивали массу тела крыс, а также массу висцерального жира на весах Scout Pro (Китай).

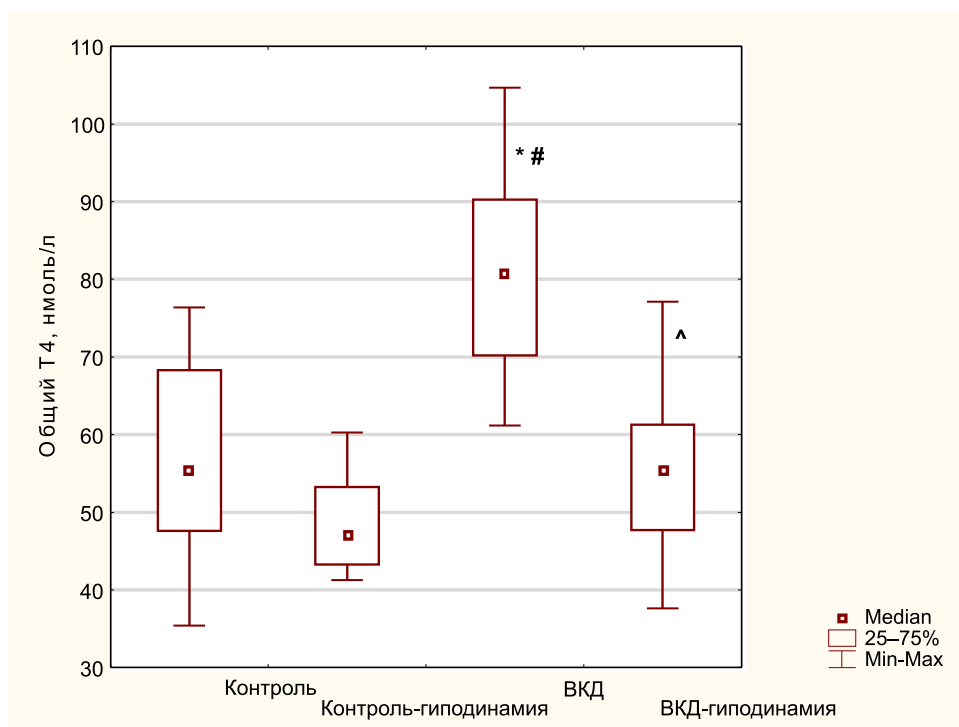
Уровни тиреоидных гормонов: свободные Т3 и Т4, общий Т4 определяли с использованием ИФА-наборов «ХЕМА» (Россия), общий Т3 — с использованием ИФА-набора «Диагностические системы» (Россия). Определение ТТГ проводили с использованием ИФА-набора Fine Test (Китай).

Определение ТПО проводили по оригинальной методике, разработанной на основе прототипа Alexander (1962) [2]. Гомогенат ткани щитовидной железы (ЩЖ) готовили с использованием 0,05 М фосфатного буфера, рН 7,4 (гомогенизатор IKAT10 basicUltra-Turrax (Германия) в разведении 1:80; содержание белка в пробе составляло 0,3–0,5 мг в объеме инкубационной смеси (3 мл); концентрация H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> составляла 0,13 ммоль/л, концентрация KI — 15 ммоль/л. Реакцию проводили в кинетическом режиме в 1 см кювете (после введения в инкубационную среду H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Нарастание оптической плотности ( $\Delta A$ ) регистрировали в течение 1 мин при 353 нм на спектрофлуориметре SOLAR CM 2203 (Беларусь, Минск) при температуре 25 °С. Результаты выражали в международных единицах (МЕ) на 1 мг белка. 1 МЕ соответствует  $\Delta A_{353}/\text{мин} = 1$ . Содержание белка в гомогенатах ЩЖ определяли биуретовым методом с использованием наборов «Диасенс» (Беларусь) на автоматическом анализаторе Mindrey BS 200 (Китай). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием ППП Statistica 7.0, применяли непараметрические методы, так как распределение величин отличалось от нормального. Результаты представлены в виде медиан и процентилей (Me [25; 75]). Достоверность отличий подтверждали с помощью критерия Манна – Уитни при  $p \leq 0,05$ .

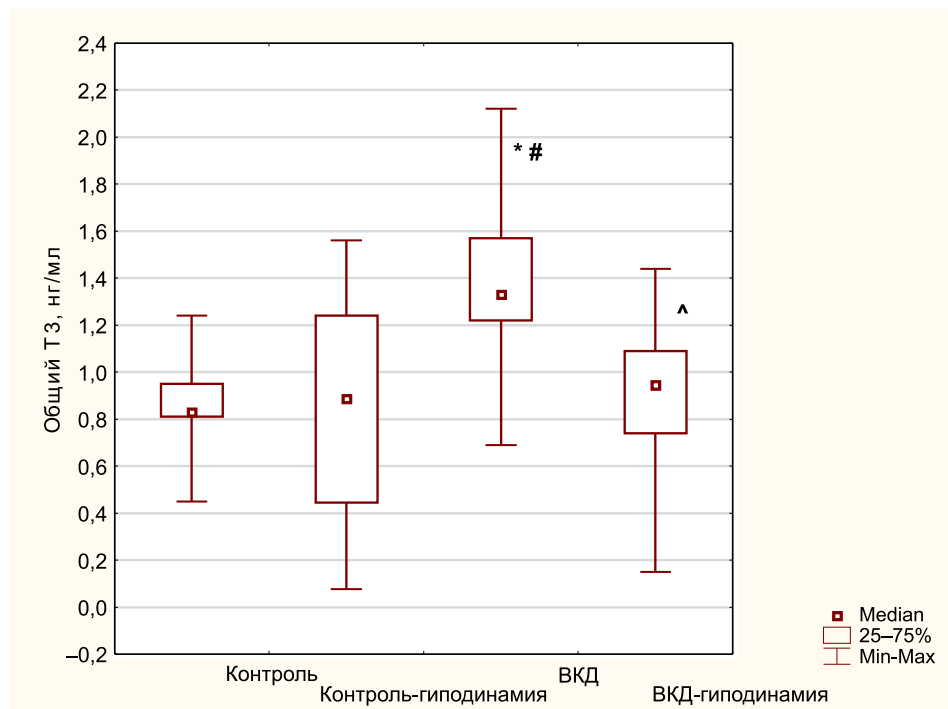
**Результаты и их обсуждение.** По окончании эксперимента масса тела крыс, получающих высококалорийную диету и находящихся в условиях ограничения подвижности, достоверно нарастала в среднем на 12 % по сравнению с животными контрольной группы и группы «контроль-гиподинамия». У крыс группы «ВКД» масса тела нарастала в среднем на 17 %, но это изменение не достигало статистической значимости. Масса висцерального жира у крыс группы «ВКД» достоверно увеличивалась в 3,9 раз в сравнении с таковой у контрольных животных. В группе «ВКД-гиподинамия» отмечалось достоверное нарастание массы висцерального жира в 1,8 раз по сравнению с группой «контроль-гиподинамия».

Как видно из представленных ниже данных, содержание общего Т4 достоверно нарастало при высококалорийном питании, однако выброс гормона в кровь в условиях гиподинамии был менее значимым. Аналогичная тенденция наблюдалась и в динамике уровня общего Т3 (рисунок 1).

а



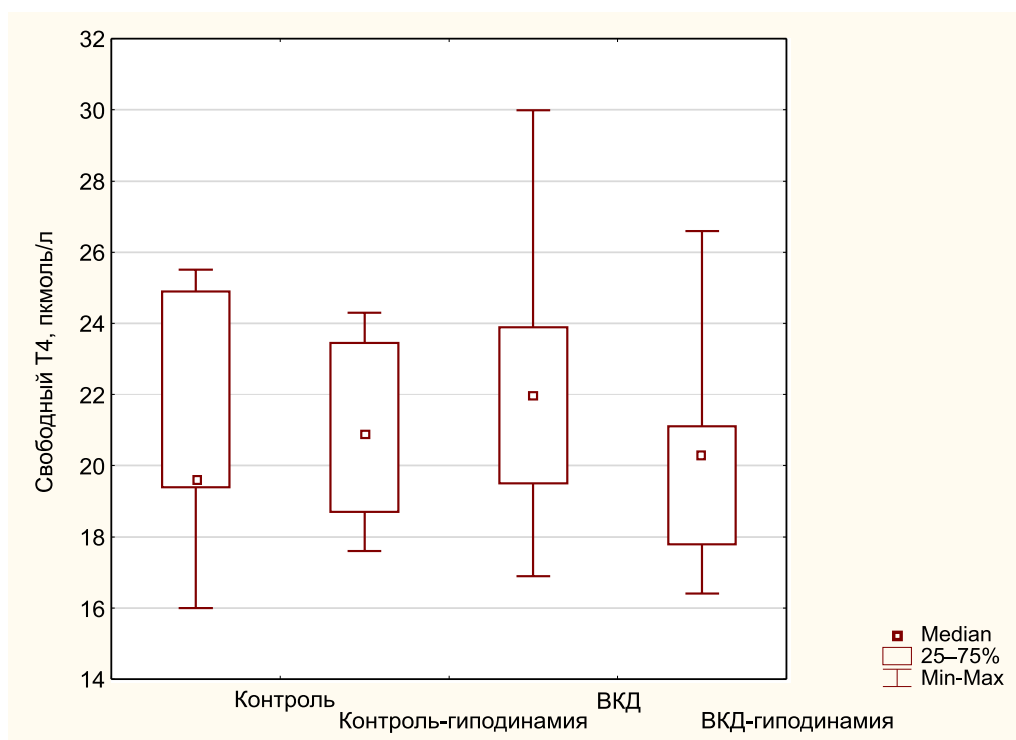
б



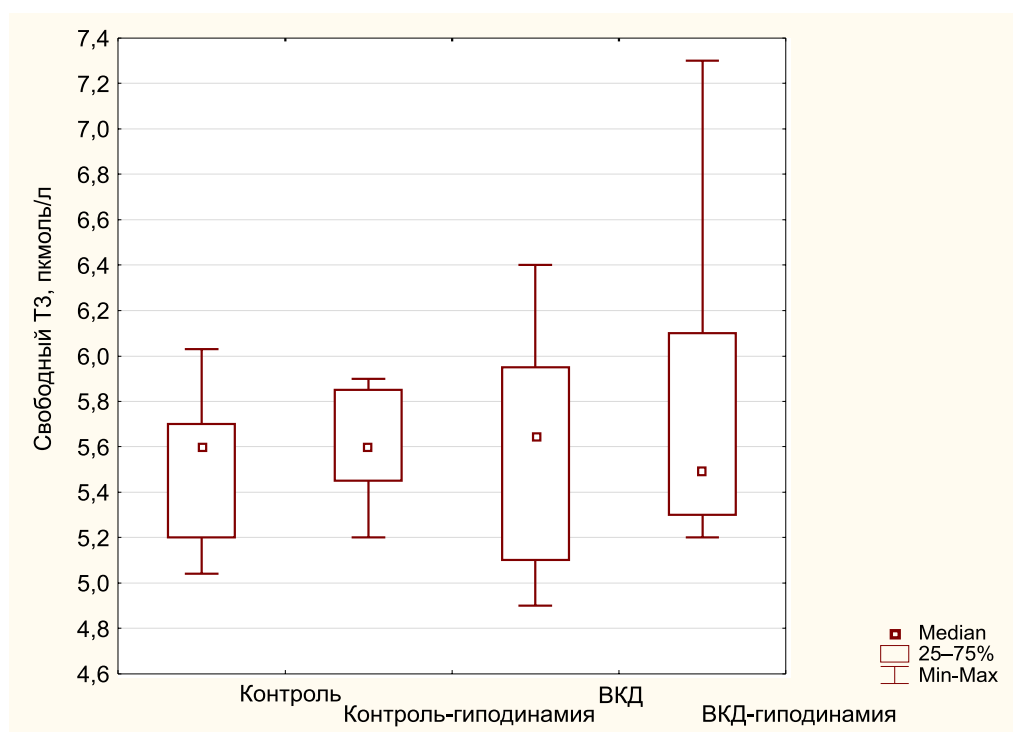
**Рисунок 1 — Содержание общего Т4 (а) и общего Т3 (б) в сыворотке крови экспериментальных крыс:  
\* — достоверные отличия от группы «контроль»; # — достоверные отличия от группы «контроль-гиподинамия»; ^ — достоверные отличия от группы «ВКД»**

Что касается свободных фракций гормонов, то их содержание в сыворотке крови не отличалось от контроля (рисунок 2).

а

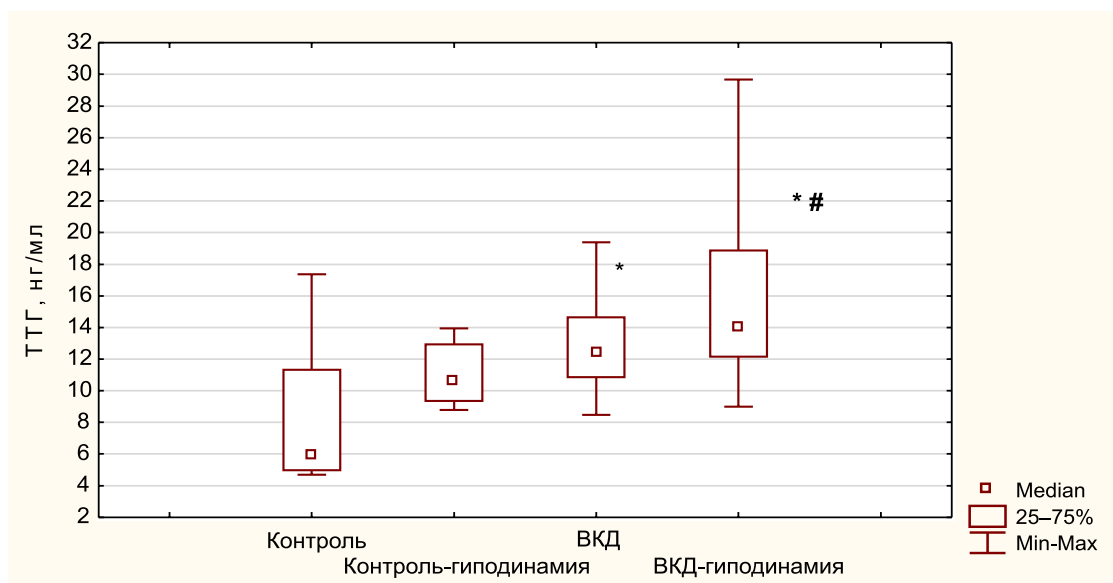


б



**Рисунок 2 — Содержание свободного Т4 (а) и свободного Т3 (б) в сыворотке крови экспериментальных крыс**

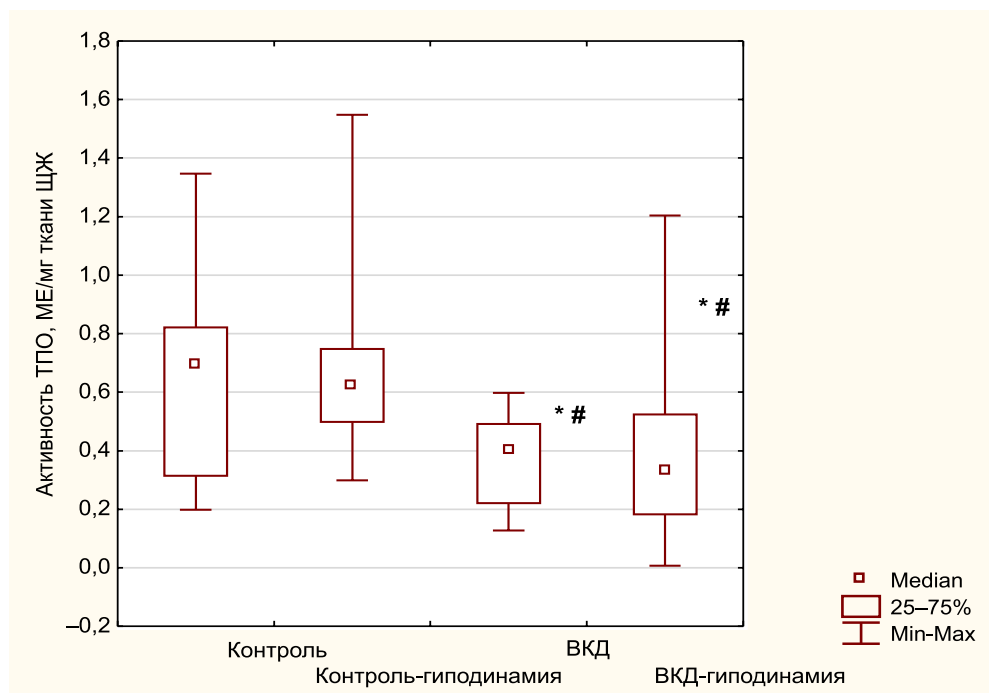
Определение уровня ТТГ продемонстрировало его достоверное нарастание в группе «ВКД-гиподинамия» и тенденцию к нарастанию в группе «ВКД» (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Содержание ТТГ в сыворотке крови экспериментальных крыс:**  
 \* — достоверные отличия от группы «контроль»; # — достоверные отличия от группы «контроль-гиподинамия»

Выявленное нами нарастание уровня ТТГ при высококалорийном питании соответствует литературным данным. На этом фоне наблюдается усиленный выброс тиреоидных гормонов в кровь, что, по-видимому, носит адаптивный характер, направленный на активацию основного обмена при повышенной калорийности питания.

Неожиданными были полученные нами данные, констатирующие существенное и достоверное снижение активности ТПО в группах животных, получающих высококалорийную диету и при сочетании ВКД с гиподинамией (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Активность ТПО в ткани ЩЖ у экспериментальных крыс:**  
 \* — достоверные отличия от группы «контроль»; # — достоверные отличия от группы «контроль-гиподинамия»



Эти результаты можно объяснить с точки зрения феномена липотоксичности. Показано, что в ЩЖ крыс, получавших свиное сало, наблюдается повышение содержания триглицеридов и существенное снижение уровня белков, связанных с синтезом тиреоидных гормонов — ТТФ-1 (тиреоидный фактор транскрипции) и NIS (sodium iodide symporter — транспортер ионов  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ ) [3]. В литературе также есть данные о влиянии различных по составу жиров на активность ТПО в ткани ЩЖ. Например, авторы работы [4] изучали влияние высокожировой диеты (20 % жира) на активность фермента у крыс линии Вистар, причем в рацион животных вводились пищевые жиры различного состава (подсолнечное, рапсовое и пальмовое масла).

Показано, что активность ТПО в ЩЖ крыс снижалась при добавлении в пищу подсолнечного и пальмового масла. По-видимому, органификация йодида в ЩЖ зависит не только от количества, но и от типа потребляемых жирных кислот.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что высококалорийная диета и таковая в сочетании с гиподинамией приводят к висцеральному ожирению у крыс.

Высококалорийная диета вызывает ряд адаптивных сдвигов тиреоидного статуса, к которым можно отнести повышение уровня ТТГ в сыворотке крови и усиленный выброс тиреоидных гормонов в кровь.

Сочетанное воздействие «ВКД-гиподинамия» приводит к более выраженному повышению уровня ТТГ, однако при этом наблюдается нивелирование первоначального эффекта — стимуляции выброса Т4 и Т3 в периферический кровоток. При сочетанном воздействии содержание периферических гормонов в сыворотке крови остается на исходном уровне, близком к контролю.

У крыс, получающих ВКД, отмечается достоверное снижение активности ТПО в ткани ЩЖ, которое усугубляется при сочетанном воздействии «ВКД-гиподинамия».

Таким образом, гиподинамия искажает адаптивные сдвиги показателей тиреоидного статуса, вызванные высококалорийной диетой. При сочетанном влиянии ВКД и гиподинамии нарастает эффект липотоксичности, приводящий к снижению активности ТПО в ткани щитовидной железы.

### Литература

1. Biondi, B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship / B. Biondi // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, № 8. — P. 3614–3617.
2. Митюкова, Т. А. Определение активности тиреопероксидазы в ткани щитовидной железы (экспериментальное исследование) / Т. А. Митюкова, Е. Н. Чудилова, А. С. Мигалевич // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 285–293.
3. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats / Sh. Shao [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. — 2014. — Vol. 35, № 11. — P. 1411–1420.
4. Thyroid hormone metabolism may depend on dietary fat / K. Lachowicz [et al.] // J. Anim. Feed Sci. — 2008. — Vol. 17, № 1. — P. 110–119.

## The influence of hypodynamia on the state of thyroid status in rats receiving a high-calorie diet

*Chudilovskaya E. N., Basalai A. A., Mihalevich A. S., Mityukova T. A.*

*State Scientific Institution «The Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic Belarus*

In the modern world there are growing problems associated with an unhealthy lifestyle, which is formed in conditions of high-calorie nutrition and physical inactivity. The aim of this research is to study the state of the thyroid status in rats under the influence of such factors as excessive high-calorie nutrition and physical inactivity under their separate or combined effects. The experiments were carried out on sexually mature male Wistar rats and included the study of indicators of thyroid status in animals of four groups: 1) control, 2) control-hypodynamia, 3) high-calorie diet (HCD), 4) HCD in combination with hypodynamia. The experiment lasted 4 months. A high-calorie diet caused an increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in the blood serum and an increased release of thyroid hormones into the blood. The combined effect of «HCD-hy-

podynamia» contributed to a more pronounced increase in the level of TSH, but there was no effect of stimulating the release of T4 and T3 into the peripheral bloodstream. In rats of the «HCD» and «HCD-hypodynamia» groups, a significant decrease in TPO activity in the thyroid tissue was noted.

**Keywords:** high-calorie diet, physical inactivity, obesity, thyroid status.

Поступила 19.10.2020

УДК 577.18:579.8

## Влияние остаточных количеств антибиотиков на возникновение устойчивости у бактерий

Тонко О. В.

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

**Реферат.** На основании проведенных экспериментальных исследований разработан алгоритм изучения *in vitro* влияния остаточных количеств антибиотиков на культуры грамположительных микроорганизмов (*Listeria monocytogenes*). Методом агаровых пластинок предложено тестирование штаммов, подвергающихся *in vitro* воздействию остаточных количеств антибиотиков. Показано, что под влиянием остаточных количеств антибиотиков ранее чувствительные штаммы способны демонстрировать возникновение устойчивости к антимикробному препарату.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, пищевые продукты, *Listeria monocytogenes*, антимикробные препараты.

**Введение.** Антибиотикорезистентность является растущей международной проблемой для общественного здравоохранения. К значимым причинам возникновения и распространения антибиотикорезистентности среди микроорганизмов относят различные варианты использования антимикробных препаратов (АМП) в животноводстве (в качестве стимуляторов роста) и ветеринарии [1]. Неконтролируемое применение ветеринарных лекарственных средств с противомикробным действием способствует появлению резистентных штаммов и распространению генов антибиотикорезистентности, которые могут передаваться другим штаммам бактерий. Трансфер антибиотикорезистентных микроорганизмов обычно происходит при употреблении пищевых продуктов, а также может осуществляться при непосредственном контакте с животными. Формирование новых возбудителей в объектах окружающей среды путем трансмиссивной антибиотикорезистентности населяющих их микроорганизмов является угрозой для здоровья населения [2].

Надзор за антимикробной резистентностью патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от людей, животных и из продуктов питания, является необходимым источником для создания и осуществления стратегии пищевой безопасности, выявления факторов риска и предотвращения вспышек инфекций. Для достижения этих целей необходимо взаимодействие в различных сферах — в здравоохранении, животноводстве, производстве и сбыте продуктов питания. Важными данными для проведения мониторинга являются характеристики этиологических агентов инфекционных заболеваний и потреблению АМП в ветеринарии и медицине [3, 4, 5].

Существуют международные рекомендации WHO (Всемирная организация здравоохранения), FAO (Продовольственная и сельскохозяйственная организация) и OIE (Всемирная организация охраны здоровья животных) по созданию страновых программ за применением антибиотиков и устойчивостью микроорганизмов. Изучение проблемы антимикробной резистентности имеет большое значение для разработки мероприятий национального и международного масштаба, направленных на сдерживание устойчивости к антибиотикам [3].

По мнению экспертов WHO и OIE, программы надзора за резистентностью необходимы для установления связи между применением АМП и распространением устойчивых штаммов среди лю-

дей, животных, в продукции растениеводства, животноводства и продуктах в целом, в кормах и их ингредиентах, биологических отходах, сточных водах, навозе и других объектах внешней среды. Система надзора за резистентностью должна проводить оценку чувствительности/резистентности микроорганизмов следующих групп: передающихся через пищевые продукты, выделенных от животных; передающихся через пищевые продукты, выделенных от людей; изолированных из проб продуктов, взятых в торговой сети [3].

Так как микроорганизмы делятся с большой скоростью, резистентные клоны могут быстро стать доминирующими в бактериальной популяции конкретного биотопа организма животного, поскольку имеют преимущество перед конкурентной чувствительной флорой. Носителями резистентных микроорганизмов могут быть даже клинически здоровые животные, получавшие антимикробные препараты для профилактики инфекционных болезней. Устойчивые микроорганизмы могут быть переданы людям при непосредственном контакте с животными, через пищевые продукты и объекты внешней среды [6].

Наибольшее эпидемиологическое значение имеет увеличение количества резистентных штаммов бактерий — возбудителей инфекционных заболеваний, общих для человека и животных. Такими микроорганизмами являются в первую очередь представители родов *Listeria*, *Salmonella*, *Campylobacter*, а также патогенные штаммы *E.coli*, обладающие различными факторами вирулентности, которые обуславливают развитие патологического процесса в организме. Листерии природно чувствительны к производным пенициллина и устойчивы к цефалоспорином. Большинство макролидовдолжны быть эффективны против *Listeria monocytogenes*, за исключением азитромицина и особенно спирамицина. Высокой активностью против листерий обладают аминогликозиды. Для большинства антибиотиков при действии на листерии *in vitro* характерен бактериостатический, а не бактерицидный эффект. Это относится к  $\beta$ -лактамным антибиотикам, макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, рифампицину. У хинолонов бактерицидное действие против листерий выражено слабо. Антибактериальной активностью обладают аминогликозиды, тейкопланин, ко-тримоксазол в сочетании с триметопримом [7].

Учитывая возможность контаминации продуктов, в том числе мясных и продуктов из птицы, реализуемых населению, бактериями *L. amonocytogenes*, наличие у данных бактерий выраженных патогенных свойств и возрастающее влияние на возникновение патологии у человека, мониторинг антибиотикорезистентности этих микроорганизмов, выделенных из пищевых продуктов, является актуальным.

Использование антибиотиков у животных может привести к образованию остатков антибиотиков в пищевых продуктах, таких как молоко, яйца и мясо. Наиболее важным побочным эффектом остатков антибиотиков является перенос бактерий, устойчивых к антибиотикам, на человека благодаря подвижным свойствам устойчивости. Из-за этих нежелательных эффектов важно регулировать использование антибиотиков у пищевых животных.

Для научного обоснования допустимых суточных доз, нормирования величин остатков антибиотиков в пище и ограничения рисков для потребителей, связанных с возможностью передачи генов антибиотикорезистентности различным группам микроорганизмов через потребление человеком пищевых продуктов, необходим не только контроль выполнения правил адекватного использования антибиотиков, но и разработка методологии оценки взаимосвязей распространения резистентности между клиническими изолятами бактерий и бактериями, выделенными из объектов окружающей среды, включая пищевые продукты.

**Цель работы** — разработка алгоритма изучения *in vitro* влияния остаточных количеств антибиотиков на культуры грамположительных микроорганизмов.

**Материалы и методы.** Проведены исследования продуктов животного происхождения (мясо, рыба, птица) и других групп продуктов с целью изучения состава микробиоты непосредственно в пищевых продуктах.

Отбор проб пищевых продуктов проводился в соответствии с требованиями ГОСТ 31904-2012 «Продукты пищевые. Методы отбора проб для микробиологических испытаний». После доставки образцов пищевых продуктов их исследование по микробиологическим показателям проводилось в течение 24 ч в соответствии с требованиями ГОСТ ISO 7218-2011 «Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Общие требования и рекомендации по микробиологическим исследованиям» с выполнением правил посева и методов определения патогенных микроорганизмов и показателей гигиены процесса в соответствии с ГОСТ 32031-2012 «Продукты пищевые. Методы выявления бактерий *Listeria monocytogenes*». Бактерии вида *L. monocytogenes* не должны определяться в 25 г про-

дукта. Исследование проводилось после предварительного обогащения продукта с использованием бульона Фрейзера. Выросшая культура пересевалась поверхностным методом на чашки Петри содержащие Алое–агар, Палкам-агар и Оксфорд-агар. Рост колоний учитывался после выдерживания чашек в течение 24–48 ч в термостате при температуре  $37 \pm 1$  °С. Характерные колонии (оливково-зеленые с черным центром диаметр 0,5–1,0 мм с почернением среды на Палкам-агаре, сероватые, мелкие, с почернением среды — на Оксфорд-агаре, изумрудного цвета — на Алое–агар) пересевали на Триптон-соевый агар с дрожжевым экстрактом для получения изолированных колоний. Посевы инкубировали при температуре  $30 \pm 1$  °С в течение  $24 \pm 2$  ч. Дальнейшую идентификацию суточной культуры бактерий проводили с использованием наборов для биохимической идентификации листерий APIListeria (Biomerieux).

Определение чувствительности микроорганизмов к АМП осуществляли одним из стандартных методов определения — с помощью диско-диффузионного метода и метода серийных разведений с использованием Е-тестов. Использовали Мюллер – Хинтонагар с добавлением 5%-й лизированной крови, инокулят *L. monocytogenes*  $5 \cdot 10^5$  КОЕ/мл. Инкубировали посевы при  $35 \pm 1$  °С в течение  $18 \pm 2$  ч.

Статистическая обработка цифрового материала с целью определения удельного веса и структуры первичных данных с достоверностью  $p < 0,05$  проводилась с использованием программы EPI INFO.

**Результаты и их обсуждение.** Проведены исследования спектра патогенных микроорганизмов, выделенных из пищевых продуктов классическим микробиологическим методом. Идентификация выделенных штаммов выполнялась на анализаторе VitekCompact 2. Установлено, что данные изученные образцы пищевых продуктов не соответствовали санитарно-эпидемиологическим требованиям. Так, частота обнаружения *L. monocytogenes* составила 41,1 %, *Salmonella Enteritidis* — 29,4 %, *Salmonella Typhimurium* — 17,6 %, *Salmonella London* — 11,8 %.

Проанализировав антибиотикограммы грамположительных представителей транзитной и резидентной микробиоты пищевой продукции животного происхождения, необходимо отметить выявленную устойчивость к клиндамицину и эритромицину, умеренную устойчивость к эритромицину. Единичные случаи устойчивости были выявлены к оксациллину, ванкомицину, нитрофурантоину, хинупристину.

Нами изучен профиль резистентности к antimicrobным препаратам штаммов *L. monocytogenes*, выделенных из различных из пищевых продуктов животного происхождения (таблица 1).

Таблица 1 — Профиль чувствительности штаммов *L. monocytogenes* к антибактериальным препаратам, выделенных из пищевых продуктов животного происхождения

Антибактериальные препараты	Число штаммов <i>L. monocytogenes</i>			
	устойчивых		чувствительных	
	абс.	%	абс.	%
Пенициллин	0	0	54	100
Ампициллин	0	0	54	100
Меропенем	0	0	54	100
Эритромицин	18	33,3	36	66,7
Триметоприм/сульфаметоксазол	46	85,2	8	14,8

Установлено, что из 54 протестированных культур устойчивыми к эритромицину являются 33,3 %, к триметоприм/сульфаметаксозолу — 85,2 % штаммов *L. monocytogenes*. При этом, все штаммы были чувствительны к пенициллину, ампициллину и меропенему.

С целью изучения в лабораторных условиях влияния остаточных количеств антибиотиков на микроорганизмы была проведена серия различных экспериментов по воздействию антибактериальных препаратов на штаммы бактерий.

В результате был разработан алгоритм изучения *in vitro* влияния остаточных количеств антибиотиков на культуры грамположительных микроорганизмов. Предложено тестировать штаммы, подвергая их контактам с антибактериальными препаратами последовательно на нескольких этапах опыта и оценивая их резистентность (чувствительность) методом «агаровых пластинок».

Алгоритм апробирован на 4 штаммах *L. monocytogenes*, выделенных из продукции животного происхождения. Учет устойчивости к антибактериальным препаратам был проведен согласно

рекомендациям Европейского комитета по тестированию к антимикробным препаратам (EUCAST).

Прежде чем оценить результаты воздействия антибактериальных препаратов на рост микроорганизмов? была проведена оценка исходного уровня устойчивости тестируемых штаммов к рекомендуемым противомикробным препаратам (таблица 2).

Таблица 2 — Диаметр зоны задержки роста *L. monocytogenes* до воздействия антибактериальных препаратов

Штамм микроорганизмов	Референсные значения и интерпретация результатов к антибактериальным препаратам							
	Pen.		Amp.		Er.		Trim./sulf.	
	S ≥ 13	R < 3	S ≥ 16	R < 16	S ≥ 25	R < 25	S ≥ 29	R < 29
<i>L. monocytogenes</i> № 6	32		34		30		33	
<i>L. monocytogenes</i> № 12	30		33		28		30	
<i>L. monocytogenes</i> № 16	30		25		25		28 R	
<i>L. monocytogenes</i> № 17	30		32		28		30	
<i>L. monocytogenes</i> ATCC	30		30		29		30	
Среднее значение	30,5		31		27,8		30,3	

Примечание. Pen. — пенициллин, Amp. — ампициллин, Er. — эритромицин, Trim./sulf. — триметоприм/сульфаметоксазол; категории чувствительности (S), устойчивости (R).

Таким образом, 3 штамма *L. monocytogenes* были чувствительны до контакта с остаточными количествами антибиотиков *in vitro* ко всем тестируемым антибактериальным препаратам — бензилпенициллину, ампициллину, эритромицину и триметоприм/сульфаметаксозолу и 1 штамм *L. monocytogenes* был чувствителен к бензилпенициллину, ампициллину, эритромицину и устойчив к триметоприм/сульфаметаксозолу. Исследования проводились в 3 повторностях для каждого штамма на всех этапах исследования, учитывался среднеарифметический результат зоны задержки роста.

Проведение исследования состояло из нескольких этапов, составивших алгоритм. Для исследуемых культур были подготовлены суспензии микроорганизмов 0,5 единиц по МакФарланду. В питательном агаре были проделаны лунки и внесены подготовленные суспензии микроорганизмов в количестве 15 мкл. Поверх лунки, содержащей суспензию микроорганизма, укладывали микробиологические диски с антибиотиками с дальнейшим культивированием в термостате при температуре 35 ± 1 °С в течение 18 ± 2 ч в микроаэрофильных условиях с содержанием 5 % CO<sub>2</sub>. На культуры в лунках накладывали следующие диски: пенициллин, ампициллин, эритромицин, триметоприм/сульфаметоксазол.

После культивирования проводили оценку жизнеспособности микроорганизмов после воздействия антибактериальных препаратов, удаляли диски с антибиотиками, забирали тампоном мазок с пластинки агара над лунками после диска с антибиотиком и помещали в 3 мл бульона для обогащения—триптиказо-соевый бульон (ТСБ), затем посеы инкубировали при 36 ± 1 °С в течение 24 ± 2 ч. Проведение оценки жизнеспособности проводили по помутнению бульона. Образование помутнения бульона свидетельствовало о росте микроорганизма, прозрачный бульон — об отсутствии роста микроорганизма (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты учета жизнеспособности *L. monocytogenes* в ТСБ после воздействия антибиотиков

Штамм микроорганизмов	Антибактериальные препараты			
	Pen.	Amp.	Er.	Trim./sulf.
<i>L. monocytogenes</i> № 6	м	м	м	Роста нет
<i>L. monocytogenes</i> № 12	Роста нет	Роста нет	м	м
<i>L. monocytogenes</i> № 16	м	м	м	Роста нет
<i>L. monocytogenes</i> № 17	м	м	м	м

Примечание. Pen. — пенициллин, Amp. — ампициллин, Er. — эритромицин, Trim./sulf. — триметоприм/сульфаметоксазол; м — образование мутности/



В результате рекультивации штаммов в ТСБ после их контакта с антибиотиками отсутствовал рост *L. monocytogenes* № 6, отобранный под диском с триметоприм/сульфаметоксозолом, *L. monocytogenes* № 12 под дисками с пенициллином и ампициллином, *L. monocytogenes* № 16 под диском с триметоприм/сульфаметоксозолом. Штамм *L. monocytogenes* № 17 выжил после контакта со всеми тестируемыми антибиотиками.

Подтверждение жизнеспособности и подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) проводили путем подтверждения роста *L. monocytogenes* на твердых питательных средах, для этого после образования учета роста культуры в ТСБ производили высев на агар со средой общего назначения — кровяной агар, с дальнейшим культивированием посевов в термостате при  $36 \pm 1$  °С в течение  $24 \pm 2$  ч. Учет результатов представлен в таблице 4.

Таблица 4 — Количество *L. monocytogenes* (КОЕ/мл) на кровяном агаре после контакта с антибиотиком и культивирования в ТСБ

Штамм микроорганизмов	Антибактериальные препараты			
	Pen.	Amp.	Er.	Trim./sulf.
<i>L. monocytogenes</i> № 6	$>10^8$	$>10^8$	$>10^8$	Роста нет
<i>L. monocytogenes</i> № 12	Роста нет	Роста нет	$5,0 \cdot 10^7$	$>10^8$
<i>L. monocytogenes</i> № 16	$2,0 \cdot 10^8$	$5,0 \cdot 10^6$	$5,0 \cdot 10^6$	$1,0 \cdot 10^5$
<i>L. monocytogenes</i> № 17	$2,0 \cdot 10^8$	$>10^8$	$3,0 \cdot 10^8$	$2,0 \cdot 10^8$

Примечание. Pen. — пенициллин, Amp. — ампициллин, Er. — эритромицин, Trim./sulf. — триметоприм/сульфаметоксозол.

Установлено, что посеы после контакта с антибиотиком и рекультивированием в ТСБ содержали высокие значения *L. monocytogenes*, представленные от  $1,0 \cdot 10^5$  КОЕ/мл до сливного роста на кровяном агаре (более  $10^8$  КОЕ/мл).

После проведения подсчета выросших колоний, отсеивали и получали культуры *L. monocytogenes* в логарифмической фазе роста. Проведение исследования чувствительности к антимикробным препаратам *L. monocytogenes* (инокулят — 0,5 McF). Результаты тестируемых штаммов к противомикробным препаратам представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов после контакта *L. monocytogenes* с антибактериальными препаратами (культуры, отобранный под диском и рекультивированные в ТСБ)

Штамм микроорганизмов	Антибактериальные препараты			
	Pen.	Amp.	Er.	Trim./sulf.
<i>L. monocytogenes</i> № 6, извлеченная из-под диска: с пенициллином ампициллином эритромицином триметоприм/сульфаметоксозолом	29	27	25	24 R
	28	28	26	30
	29	27	25	27 R
	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
Среднее значение	28,6	27,3	25,3	27 R
<i>L. monocytogenes</i> № 12, извлеченная из-под диска: с пенициллином ампициллином эритромицином триметоприм/сульфаметоксозолом	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
	28	29	25	30
	25	28	25	21 R
Среднее значение	26,5	28,5	25	25,5 R
<i>L. monocytogenes</i> № 16, извлеченная из-под диска с пенициллином ампициллином эритромицином триметоприм/сульфаметоксозолом	35	31	26	30
	26	30	23 R	25 R
	25	28	28	25 R
	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
Среднее значение	28,7	29,7	25,6	26,6 R

Окончание табл. 1

Штамм микроорганизмов	Антибактериальные препараты			
	Pen.	Amp.	Er.	Trim./sulf.
<i>L. monocytogenes</i> №17, извлеченная из-под диска с пеницилином	30	30	27	30
ампициллином	27	28	30	32
эритромицином	30	33	28	30
триметоприм/сульфаметоксазолом	26	30	28	26 R
Среднее значение	28,3	30,25	28,25	29,5
Среднее суммарное значение для всех штаммов	28	28,9	26	27,1

Примечание. Pen. — пенициллин, Amp. — ампициллин, Er. — эритромицин, Trim./sulf. — триметоприм/сульфаметоксазол; категории устойчивости (R).

В пробирку с ТСБ, где был отмечен рост культур, вносили диски с антибактериальными препаратами. Инкубирование проводили при  $36 \pm 1$  °С в течение  $24 \pm 2$  ч, затем проводили оценку жизнеспособности по помутнению бульона с измерением оптической плотности и высевом на кровяной агар для подсчета КОЕ/мл.

Для получения культуры *L. monocytogenes* в логарифмической фазе роста отсеивали и накапливали суточные культуры (инокулят — 0,5 McF). Определение чувствительности культур после двойного воздействия антибактериальных препаратов производился на агаре Мюллер-Хинтон с добавлением крови (таблица 6).

Таблица 6 — Диаметр зоны задержки роста микроорганизмов после двойного контакта *L. monocytogenes* с антибактериальными препаратами (культуры, отобранный под диском, рекультивированные в ТСБ, культивированные в бульоне с добавлением диска антибиотика)

Штамм микроорганизмов	Антибактериальные препараты			
	Pen.	Amp.	Er.	Trim./sulf.
<i>L. monocytogenes</i> № 6, культивирование:	22	20	20 R	19 R
с пеницилином	27	25	26	29
ампициллином	25	26	24 R	25 R
эритромицином	28	30	28	30
триметоприм/сульфаметоксазолом				
Среднее значение	25,5	25,3	24,5 R	25,8 R
<i>L. monocytogenes</i> № 12, культивирование:				
с пенициллином	Роста нет	Роста нет	Роста нет	Роста нет
ампициллином	Роста нет	Ростанет	Роста нет	Ростанет
эритромицином	30	30	26	25R
триметоприм/сульфаметоксазолом	27	28	28	25 R
Среднее значение	28,5	29	27	25 R
<i>L. monocytogenes</i> № 16, культивирование:				
с пенициллином	30	28	27	29
ампициллином	28	27	24 R	26 R
эритромицином	30	29	27	26 R
триметоприм/сульфаметоксазолом	28	27	25	28 R
Среднее значение	29	27,8	25,8	30
<i>L. monocytogenes</i> № 17, культивирование:				
с пенициллином	28	28	30	30
ампициллином	23	24	23 R	21 R
эритромицином	25	24	26	28 R
триметоприм/сульфаметоксазолом	30	28	28	30
Среднее значение	26,5	26	26,8	27,3 R
Среднее суммарное значение для всех штаммов	27,4	27	26	27

Примечание. Pen. — пенициллин, Amp. — ампициллин, Er. — эритромицин, Trim./sulf. — триметоприм/сульфаметоксазол; категории устойчивости (R).

Таким образом, в серии опытов было получено, что под влиянием остаточных количеств антибиотиков 3 ранее чувствительных к триметоприм-сульфаметоксазолу штамма приобрели к препарату устойчивость, еще у 2 из 4 штаммов *L. monocytogenes* возникла устойчивость к эритромицину. Кроме того, в результате проведенного эксперимента было получено уменьшение зон задержки роста вокруг всех исследуемых антибиотиков у 4 тестируемых штаммов (таблица 7).

Таблица 7 — Диаметр зоны задержки роста штаммов *L. monocytogenes*, подвергнувшихся *in vitro* влиянию остаточных количеств антибиотиков (культуры, отобранные под диском, рекультивированные в ТСБ, культивированные в бульоне с добавлением диска антибиотика)

Штамм микроорганизмов	Антибактериальные препараты			
	Pen	Amp.	Er.	Trim./sulf.
<i>L. monocytogenes</i> № 6:				
до контакта с антибиотиком	32	34	30	33
после контакта с антибиотиком	28,6	27,3	25,3	27 R
после двойного контакта с антибиотиком	25,5	25,3	24,5 R	25,8 R
<i>L. monocytogenes</i> № 12:				
до контакта с антибиотиком	30	33	28	30
после контакта с антибиотиком	28,5	29	27	25 R
после двойного контакта с антибиотиком	26,5	28,5	25 R	25,5 R
<i>L. monocytogenes</i> № 16				
до контакта с антибиотиком	30	25	25	28 R
после контакта с антибиотиком	29	27,8	25,8	30
после двойного контакта с антибиотиком	28,7	29,7	25,6	26,6 R
<i>L. monocytogenes</i> № 17				
до контакта с антибиотиком	30	32	28	30
после контакта с антибиотиком	28,3	30,25	28,25	29,5
после двойного контакта с антибиотиком	26,5	26	26,8	27,3 R
<i>L. monocytogenes</i> ATCC19115	30	30	29	30

Примечание. Pen. — пенициллин, Amp. — ампициллин, Er. — эритромицин, Trim./sulf. — триметоприм/сульфаметоксазол; категории устойчивости (R).

**Заключение.** Из пищевой продукции животного происхождения выделены и изучены патогенные микроорганизмы. Установлено, что основными патогенными микроорганизмами являлись *L. monocytogenes* и *Salmonella enterica* сероваров *Typhimurium*, *Enteritidis* и *London*. Частота обнаружения *L. monocytogenes* составила 41,1 %, *Salmonella Enteritidis* — 29,4 %, *Salmonella Typhimurium* — 17,6 %, *Salmonella London* — 11,8 %.

Установлено, что из протестированных 54 культур *L. monocytogenes* устойчивыми к эритромицину являются 33,3 %, к триметоприм/сульфаметаксазолу — 85,2 % штаммов *L. monocytogenes*. Полная чувствительность отмечена к пенициллину, ампициллину и меропенему. В ходе проведения серии экспериментов на основе разработанного алгоритма изучения *in vitro* влияния остаточных количеств антибиотиков на культуры грамположительных микроорганизмов, установлена возможность влияния остаточных количеств антибиотиков на чувствительные штаммы *L. monocytogenes*, которые приобрели устойчивость к эритромицину и триметоприм/сульфаметаксазолу.

## Литература

1. Golding, S. E. Shared Goals, Different Barriers: A Qualitative Study of UK Veterinarians' and Farmers' Beliefs About Antimicrobial Resistance and Stewardship / S. E. Golding, J. Ogden, H. M. Higgins // Front Vet Sci. [Electronic resource]. — 2019. — Mode of access: <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00132>. — Date of access: 10.09.2020.
2. Короткевич, Ю. В. Анализ резистентности к антибиотикам энтеробактерий и энтерококков, выделяемых из пищевых продуктов / Ю. В. Короткевич // Вопросы питания. — 2016. — Т. 85, № 2. — С. 5–13.
3. Acar, J. F. Integrating animal health surveillance and food safety: the issue on antimicrobial resistance / J. F. Acar, G. Moulin // Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics). — 2013. — Vol. 32, № 2. — P. 383–392.

4. Silley, P. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic consumption in humans and animals / P. Silley, S. Simjee, S. Schwarz // *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*. — 2012. — Vol. 31, № 1. — P. 105–120.
5. Springer, B. Letter to the Editor: Salmonella Stanley outbreaks — a prompt to reevaluate existing food regulations / B. Springer, F. Allerberger, C. Kornschober // *Eurosurveillance*. — 2014. — Vol. 19. — P. 22–23.
6. Забровская, А. В. Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства / А. В. Забровская // *Vet. Pharma*. — 2013. — № 1. — С. 78–83.
7. Ulusoy, B. H. Two perspectives of *Listeria monocytogenes* hazards in dairy products: the prevalence and the antibiotic resistance / B. H. Ulusoy, K. Chirkena // *Food Quality and Safety*. — 2019. — Vol. 3, № 4. — P. 233–241. doi:10.1093/fqsafe/fyz035.

## The impact of residual quantities of antibiotics on the emergence of resistance in bacteria

*Tonko O. V.*

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

Experimental studies have been carried out and an algorithm has been developed for studying in vitro the effect of residual amounts of antibiotics on the culture of gram-positive microorganisms (*Listeria monocytogenes*). Strains of *Listeria monocytogenes* were tested by the method of «agar plates». It was found that under the influence of residual amounts of antibiotics, resistance to the antimicrobial drug develops.

**Keywords:** antibiotic resistance, food products, *Listeria monocytogenes*, antimicrobial drugs.

*Поступила 20.10.2020*

УДК 599.323:616.716.4-001.5]:616.441-002:612.017.2

## ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ПРОЦЕСС ЖЕВАНИЯ ПРИ ПЕРЕЛОМЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

*Городецкая И. В., Маркевич Т. Н.*

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

**Реферат.** Наименее исследованным аспектом стресс-протекторного эффекта йодсодержащих тиреоидных гормонов остается их влияние на функцию челюстно-лицевой области. Наиболее значимый фактор, вызывающий ее нарушение, — травматический. Цель настоящего исследования — установить значение тиреоидного статуса в постфрактурных изменениях жевательной функции нижней челюсти, развивающихся без и на фоне стресса. В опытах на 130 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 180–230 г показано, что стресс («свободное плавание в клетке») сам по себе вызывает снижение функции нижней челюсти (оценивалось по скорости обработки пищи различной степени жесткости) и отягощает его после перелома (создание в теле мандибулярной кости отверстия диаметром около 2,0 мм).

Гипотиреоз (25 мг/кг мерказолила внутривенно в течение 20 дней) снижает эффективность функционирования нижней челюсти после изолированного и комбинированного воздействия стресса и перелома, тогда как L-тироксин (1,5–3,0 мкг/кг внутривенно в течение 28 дней), напротив, способствует ее сохранению.

**Ключевые слова:** йодсодержащие гормоны щитовидной железы, стресс, перелом нижней челюсти.

**Введение.** Стресс часто сочетается с другими формами патологии, в том числе травматического генеза. На долю переломов нижней челюсти приходится около 75 % от общего числа травм челюстно-лицевой области [1]. Установлена роль йодсодержащих гормонов щитовидной железы в антистресс-системе — доказано, что они повышают устойчивость организма к стрессу различной природы [2]. Однако их влияние на изменения функции нижней челюсти, вызванные ее переломом, в том числе в условиях стресса, не исследовано.

**Цель работы** — установление значения тиреоидного статуса в постфрактурных изменениях жевательной функции нижней челюсти, развивающихся без и на фоне стресса.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на 130 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 180–230 г в осенне-зимний период. Животные содержались на диете вивария с соблюдением стандартных условий. При проведении экспериментов соблюдались требования гуманного обращения с экспериментальными животными. Стресс воспроизводили «свободным плаванием в клетке», для чего крыс по 5 особей помещали в пластиковую клетку, заполненную водой на высоту 15 см, на 30 мин в течение 14 дней. Для создания перелома под эфирным наркозом шаровидным бором производили дефект (диаметром около 2,0 мм) в теле нижней челюсти. Гипотиреоз вызывали внутривенным введением мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания "Здоровье"», Украина) в дозе 25 мг/кг в 1%-м крахмальном клейстере с помощью зонда в течение 20 дней. Близкие к физиологическим дозы L-тироксина (L-T<sub>4</sub>) (1,5–3,0 мкг/кг) (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) вводили аналогичным способом в течение 28 дней.

Общую устойчивость организма исследовали по изменениям относительной массы надпочечников (ОМН), селезенки (ОМС) и тимуса (ОМТ), рассчитываемой как отношение их абсолютной массы к массе тела. Для исследования слизистой оболочки желудка (СОЖ) животных за сутки до эксперимента лишали пищи. Изучали частоту поражения (ЧП) СОЖ (отношение числа животных, имевших кровоизлияния в слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в процентах); тяжесть поражения (ТП) (в баллах: 0 — отсутствие кровоизлияний; 0,5 — гиперемия; 1 — единичные (1 или 2) точечные кровоизлияния; 2 — множественные (более 3) незначительные (площадью около 1 мм<sup>2</sup>) кровоизлияния; 3 — множественные значительные (площадью более 1 мм<sup>2</sup>) кровоизлияния; 4 — массивные кровоизлияния, охватывающие практически всю поверхность слизистой [3]). Индекс поражения (ИП) СОЖ рассчитывали, как произведение частоты и средней тяжести поражения (общее число баллов в группе, деленное на количество животных в ней) в группе, деленное на 100. Жевательную функцию нижней челюсти оценивали по скорости обработки пищи средней жесткости и жесткой — по разнице веса меловой палочки и ореха до и после пробы, проводимой в течение 2 мин.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftinc., STA999K347156-W). Для межгруппового сравнения и проведения анализа различий по количественным параметрам использовали U-критерий Манна — Уитни. Данные по частоте поражения СОЖ обрабатывали с использованием модулей «Непараметрические статистики», «Таблицы 2×2» (использовали точный критерий Фишера). Критическим уровнем значимости был принят  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У интактных животных ОМН составила 0,23 (0,16; 0,30) мг/г, ОМС 4,01 (3,66; 4,58) мг/г, ОМТ 3,03 (2,64; 3,50) мг/г. Поражение СОЖ отсутствовало. Скорость обработки ореха была равна 0,73 (0,72; 0,84) г/мин, мела 0,76 (0,61; 0,86) г/мин. Введение 1%-го крахмального клейстера контрольным крысам не оказало влияния на изученные нами показатели (у 10 % животных в СОЖ наблюдались незначительные единичные кровоизлияния с ТП 1 балл, вероятно, вызванные самой процедурой введения крахмального клейстера).

«Свободное плавание в клетке» вызвало появление у крыс характерных для стресса изменений исследованных нами параметров: ОМН увеличилась на 79 %, а ОМС и ОМТ уменьшились на 23 и 27 % (таблица 1).



Таблица 1 — Влияние тиреоидного статуса на изменения относительной массы стресс-сенситивных органов, вызванные стрессом, переломом и их комбинацией

Группа животных	Относительная масса, мг/г		
	надпочечников	селезенки	тимуса
1. Контроль (n = 6)	0,24 (0,18; 0,29)	4,01 (3,63; 4,67)	3,01 (2,61; 3,43)
2. Стресс (n = 6) <i>p</i> <sub>1-2</sub>	0,43 (0,34; 0,45) <i>p</i> < 0,025	3,07 (2,81; 3,12) <i>p</i> < 0,01	2,21 (2,12; 2,35) <i>p</i> < 0,025
3. Перелом (n = 6) <i>p</i> <sub>2-3</sub> <i>p</i> <sub>1-3</sub>	0,37 (0,29; 0,44) <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,025	3,00 (2,74; 3,21) <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	2,20 (1,93; 2,27) <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01
4. Стресс + перелом (n = 6) <i>p</i> <sub>2-4</sub> <i>p</i> <sub>3-4</sub> <i>p</i> <sub>1-4</sub>	0,50 (0,46; 0,56) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01	2,59 (2,53; 2,64) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01	1,83 (1,73; 2,17) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01
5. Мерказолил (n = 6) <i>p</i> <sub>1-5</sub>	0,17 (0,15; 0,22) <i>p</i> < 0,05	3,49 (3,19; 3,62) <i>p</i> < 0,05	2,29 (1,89; 2,51) <i>p</i> < 0,05
6. Мерказолил + стресс (n = 6) <i>p</i> <sub>5-6</sub> <i>p</i> <sub>1-6</sub> <i>p</i> <sub>2-6</sub>	0,29 (0,18; 0,32) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,025	2,73 (2,25; 3,03) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05	1,74 (1,63; 1,95) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025
7. Мерказолил + перелом (n = 6) <i>p</i> <sub>5-7</sub> <i>p</i> <sub>6-7</sub> <i>p</i> <sub>1-7</sub> <i>p</i> <sub>3-7</sub>	0,26 (0,19; 0,29) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05	2,57 (2,12; 2,89) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05	1,71 (1,64; 1,89) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025
8. Мерказолил + стресс + перелом (n = 6) <i>p</i> <sub>5-8</sub> <i>p</i> <sub>6-8</sub> <i>p</i> <sub>7-8</sub> <i>p</i> <sub>1-8</sub> <i>p</i> <sub>4-8</sub>	0,36 (0,29; 0,42) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,025 <i>p</i> < 0,025	2,30 (2,26; 2,39) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01	1,56 (1,52; 1,67) <i>p</i> < 0,025 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05
9. Тироксин (n = 6) <i>p</i> <sub>1-9</sub>	0,22 (0,18; 0,27) <i>p</i> > 0,05	4,24 (4,12; 4,91) <i>p</i> > 0,05	3,11 (2,78; 3,19) <i>p</i> > 0,05
10. Тироксин + стресс (n = 6) <i>p</i> <sub>9-10</sub> <i>p</i> <sub>1-10</sub> <i>p</i> <sub>2-10</sub>	0,31 (0,21; 0,34) <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05	3,97 (3,25; 4,12) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	2,84 (2,31; 2,94) <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05
11. Тироксин + перелом (n = 6) <i>p</i> <sub>9-11</sub> <i>p</i> <sub>10-11</sub> <i>p</i> <sub>1-11</sub> <i>p</i> <sub>3-11</sub>	0,26 (0,16; 0,28) <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05	3,70 (3,41; 3,78) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	2,76 (2,28; 2,89) <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05

Окончание табл. 1

Группа животных	Относительная масса, мг/г		
	надпочечников	селезенки	тимуса
12. Тироксин + стресс + перелом ( <i>n</i> = 6)	0,40 (0,29; 0,43)	3,32 (2,97; 3,41)	2,28 (2,07; 2,31)
<i>p</i> <sub>9-12</sub>	<i>p</i> < 0,025	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
<i>p</i> <sub>10-12</sub>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05
<i>p</i> <sub>11-12</sub>	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,025	<i>p</i> > 0,05
<i>p</i> <sub>1-12</sub>	<i>p</i> < 0,025	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,025
<i>p</i> <sub>4-12</sub>	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05

Примечания. Здесь и в следующей таблице:

1) *n* — число животных в экспериментальной группе;

2) *p* — обозначение статистической значимости различий.

Поражение СОЖ возникало у 60 % крыс и характеризовалось ТП: 1 балл у 20 % особей, 2 — у 30 %, 3 — 10 %, ИП 0,66 (таблица 2).

Таблица 2 — Повреждение СОЖ, вызванное стрессом, переломом и их сочетанием, у животных без и на фоне изменения тиреоидного статуса организма

Группа животных	Частота поражения, %	Тяжесть поражения, балл/%	Индекс поражения
1. Контроль	10 %	1 / 10 %	0,01
2. Стресс <i>p</i> <sub>1-2</sub>	60 % <i>p</i> < 0,01	1 / 20 %, 2 / 30 %, 3 / 10 % <i>p</i> < 0,025	0,66
3. Перелом <i>p</i> <sub>2-3</sub> <i>p</i> <sub>1-3</sub>	70 % <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	1 / 20 %, 2 / 30 %, 3 / 20 % <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	0,98
4. Стресс + перелом <i>p</i> <sub>2-4</sub> <i>p</i> <sub>3-4</sub> <i>p</i> <sub>1-4</sub>	90 % <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	2 / 20 %, 3 / 70 % <i>p</i> < 0,025 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01	2,25
5. Мерказолил <i>p</i> <sub>1-5</sub>	60 % <i>p</i> < 0,01	1 / 40 %, 2 / 20 % <i>p</i> < 0,025	0,48
6. Мерказолил + стресс <i>p</i> <sub>5-6</sub> <i>p</i> <sub>1-6</sub> <i>p</i> <sub>2-6</sub>	80 % <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05	2 / 20 %, 3 / 60 % <i>p</i> < 0,025 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025	1,76
7. Мерказолил+перелом <i>p</i> <sub>5-7</sub> <i>p</i> <sub>6-7</sub> <i>p</i> <sub>1-7</sub> <i>p</i> <sub>3-7</sub>	90 % <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05	2 / 20 %, 3 / 60 %, 4 / 10 % <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05	2,34
8. Мерказолил + стресс + перелом <i>p</i> <sub>5-8</sub> <i>p</i> <sub>6-8</sub> <i>p</i> <sub>7-8</sub> <i>p</i> <sub>1-8</sub> <i>p</i> <sub>4-8</sub>	100 % <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,025 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> > 0,05	3 / 70 %, 4 / 30 % <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05	3,3
9. Тироксин <i>p</i> <sub>1-9</sub>	10 % <i>p</i> > 0,05	0,5 / 10 % <i>p</i> > 0,05	0,005
10. Тироксин + стресс <i>p</i> <sub>9-10</sub> <i>p</i> <sub>1-10</sub> <i>p</i> <sub>2-10</sub>	20 % <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	1 / 20 % <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05	0,04

Окончание табл. 2

Группа животных	Частота поражения, %	Тяжесть поражения, балл/%	Индекс поражения
11. Тироксин + перелом <i>p</i> <sub>9-11</sub> <i>p</i> <sub>10-11</sub> <i>p</i> <sub>1-11</sub> <i>p</i> <sub>3-11</sub>	40 % <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,01	0,5 / 10 %, 1 / 30 % <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,05	0,14
12. Тироксин + стресс + перелом <i>p</i> <sub>9-12</sub> <i>p</i> <sub>10-12</sub> <i>p</i> <sub>11-12</sub> <i>p</i> <sub>1-12</sub> <i>p</i> <sub>4-12</sub>	60 % <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025	1 / 50 %, 2 / 10 % <i>p</i> < 0,025 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> < 0,025 <i>p</i> < 0,01	0,42

Наблюдалось снижение жевательной эффективности, в связи с чем время обработки как твердой пищи, так и пищи средней жесткости упало на 19 и 29 % (таблица 3). Следовательно, «свободное плавание в клетке» вызвало появление классической «триады» стресса: увеличение ОМН, уменьшение ОМС и ОМТ, поражение СОЖ. Вместе с тем стресс вызвал снижение жевательной функции нижней челюсти, в связи с чем снизилась скорость обработки пищи разной степени жесткости.

Таблица 3 — Влияние тиреоидного статуса на изменение жевательной эффективности при стрессе, переломе и их комбинации

Группа животных	Скорость обработки пищи, г/мин	
	Орех	Мел
1. Контроль ( <i>n</i> = 6)	0,75 (0,71; 0,81)	0,78 (0,63; 0,87)
2. Стресс ( <i>n</i> = 6) <i>p</i> <sub>1-2</sub>	0,61 (0,56; 0,68) <i>p</i> < 0,05	0,55 (0,49; 0,68) <i>p</i> < 0,05
3. Перелом ( <i>n</i> = 6) <i>p</i> <sub>2-3</sub> <i>p</i> <sub>1-3</sub>	0,41 (0,29; 0,45) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01	0,45 (0,35; 0,49) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01
4. Стресс + перелом ( <i>n</i> = 6) <i>p</i> <sub>2-4</sub> <i>p</i> <sub>3-4</sub> <i>p</i> <sub>1-4</sub>	0,27 (0,19; 0,32) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01	0,32 (0,23; 0,37) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01
5. Мерказолил ( <i>n</i> = 6) <i>p</i> <sub>1-5</sub>	0,59 (0,51; 0,71) <i>p</i> < 0,05	0,53 (0,47; 0,68) <i>p</i> < 0,05
6. Мерказолил + стресс ( <i>n</i> = 6) <i>p</i> <sub>5-6</sub> <i>p</i> <sub>1-6</sub> <i>p</i> <sub>2-6</sub>	0,44 (0,37; 0,51) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025	0,40 (0,36; 0,45) <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025
7. Мерказолил + перелом ( <i>n</i> = 6) <i>p</i> <sub>5-7</sub> <i>p</i> <sub>6-7</sub> <i>p</i> <sub>1-7</sub> <i>p</i> <sub>3-7</sub>	0,22 (0,19; 0,29) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025	0,27 (0,24; 0,31) <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> < 0,025

Окончание табл. 3

Группа животных	Скорость обработки пищи, г/мин	
	Орех	Мел
8. Мерказолил+стресс+перелом ( <i>n</i> = 6)	0,16 (0,11; 0,18)	0,21 (0,15; 0,23)
<i>p</i> <sub>5-8</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
<i>p</i> <sub>6-8</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
<i>p</i> <sub>7-8</sub>	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05
<i>p</i> <sub>1-8</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
<i>p</i> <sub>4-8</sub>	<i>p</i> < 0,025	<i>p</i> < 0,05
9. Тироксин ( <i>n</i> = 6)	0,82 (0,73; 0,85)	0,80 (0,72; 0,86)
<i>p</i> <sub>1-9</sub>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05
10. Тироксин + стресс ( <i>n</i> = 6)	0,76 (0,69; 0,84)	0,72 (0,69; 0,78)
<i>p</i> <sub>9-10</sub>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05
<i>p</i> <sub>1-10</sub>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05
<i>p</i> <sub>2-10</sub>	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05
11. Тироксин + перелом ( <i>n</i> = 6)	0,58 (0,43; 0,61)	0,63 (0,49; 0,69)
<i>p</i> <sub>9-11</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,025
<i>p</i> <sub>10-11</sub>	<i>p</i> < 0,025	<i>p</i> > 0,05
<i>p</i> <sub>1-11</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> > 0,05
<i>p</i> <sub>3-11</sub>	<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05
12. Тироксин + стресс + перелом ( <i>n</i> = 6)	0,45 (0,36; 0,51)	0,50 (0,38; 0,55)
<i>p</i> <sub>9-12</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
<i>p</i> <sub>10-12</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
<i>p</i> <sub>11-12</sub>	<i>p</i> > 0,05	<i>p</i> > 0,05
<i>p</i> <sub>1-12</sub>	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,01
<i>p</i> <sub>4-12</sub>	<i>p</i> < 0,025	<i>p</i> < 0,05

Экспериментальное моделирование перелома нижней челюсти само по себе привело к падению общей устойчивости организма, степень которого практически не отличалась от таковой при стрессе: ОМН выросла на 54 %, ОМС и ОМТ снизились на 25 и 27 % соответственно. Поражение СОЖ наблюдалось у 70 % крыс с ТП 1 балл у 20 % животных, 2 у 30 %, 3 у 20 % и ИП 0,98. Эффективность работы жевательных мышц уменьшилась более выражено, чем в группе «Стресс»: вес ореха, обработанного за одну минуту, снизился на 45 %, мела — на 42 %.

Следовательно, экспериментальный перелом тела нижнечелюстной кости вызывает характерную для стресса общую реакцию организма и вполне ожидаемо приводит к снижению жевательной эффективности.

Комбинация стресса и перелома нижнечелюстной кости сопровождалась более существенными по сравнению с таковыми у крыс, подвергнутых их изолированному воздействию, изменениями со стороны изученных нами показателей: ОМН выросла на 108 %, ОМС и ОМТ снизились на 35 и 39 %. Поражение СОЖ развивалось у 90 % крыс с ТП 2 балла у 20 % животных, 3 — у 70 % и ИП 2,25. Скорость обработки жесткой пищи упала на 64 %, пищи средней жесткости на 59 %. По отношению к их значениям у животных, перенесших только стресс, изменение всех параметров было большим: ОМН была выше на 29 %, ЧП — на 30 %, ИП в 3,4 раза, а ОМС и ОМТ, наоборот, меньшими — на 12 % в обоих случаях. Скорость разгрызания ореха была ниже на 45 %, мела — на 30 %. По сравнению с таковым у животных группы «Перелом» у крыс, перенесших сочетанное воздействие перелома и стресса, падение общей резистентности организма и жевательной эффективности также было более выраженным: ОМН была выше на 54 %, а ОМС и ОМТ, напротив, ниже на 10 и 12 %. ТП, как и ИП, были выше (ИП в 2,3 раза). Скорость обработки ореха была меньше на 19 %, мела — на 17 %. Следовательно, стресс усугубляет вызванное переломом нижней челюсти снижение жевательной эффективности, что сочетается с большим падением общей устойчивости организма таких животных.

Введение мерказолила вызвало уменьшение ОМН, ОМС и ОМТ на 29, 13 и 24 % (см. таблицу 1). У гипотиреоидных крыс наблюдалось поражение СОЖ: ЧП составила 60 %, ТП 1 балл у 40 % крыс, 2 — у 20 %, ИП 0,48 (см. таблицу 2). Скорость обработки как твердой пищи, так и пищи средней жесткости уменьшилась на 19 и 32 % (таблица 3). Следовательно, гипотиреоз *per se* вызывает снижение общей устойчивости организма и эффективности работы жевательного аппарата.

Стресс у животных, получавших мерказолил, вызвал большие по отношению к таковым после стресса у эутиреоидных крыс изменения со стороны изученных нами показателей: ОМН выросла на 50 % (по отношению к группе «Мерказолил»), а ОМС и ОМТ снизились на 19 и 18 %. Поражение СОЖ возникало у 80 % крыс и характеризовалось ТП 2 балла у 20 % животных, 3 — у 60 %, ИП 1,76. Скорость обработки ореха снизилась на 22 %, мела — на 17 %. В результате описанных изменений по сравнению с их значениями в контроле ОМС и ОМТ были ниже на 32 и 42 %, ОМН такой же. ЧП СОЖ была выше на 70 %, как и ТП, и ИП. Скорость измельчения жесткой пищи была меньше на 41 %, пищи средней жесткости на 49 %. По отношению к аналогичным параметрам в группе «Стресс» ОМН, ОМС и ОМТ были меньше на 58, 9 и 15 %. ЧП поражения СОЖ была такой же, однако ТП и ИП были большими (ИП в 2,7 раза). Скорость обработки твердой пищи была ниже на 22 %, пищи средней жесткости — на 20 %. Следовательно, экспериментальный гипотиреоз потенцирует снижение общей устойчивости организма и эффективности работы жевательных мышц, вызванное стрессом.

После моделирования перелома мандибулярной кости у гипотиреоидных животных, как это имело место и у эутиреоидных, произошло выраженное в такой же степени, как и в группе «Мерказолил+стресс», падение общей резистентности организма. Однако по сравнению с последствиями перелома нижней челюсти у эутиреоидных крыс изменение всех изученных нами параметров было более существенным: ОМН увеличилась на 37 % (по отношению к группе «Мерказолил»), ОМС и ОМТ уменьшились на 20 и 19 %. Поражение СОЖ наблюдалось у 90 % крыс с ТП 2 балла у 20 % животных, 3 — у 60 %, 4 — у 10 % и ИП 2,34. Падение эффективности функционирования жевательных мышц, было также более выражено: скорость измельчения ореха уменьшилась на 52 %, мела — на 33 %. По сравнению с величиной соответствующих показателей у крыс, перенесших стресс, скорость измельчения твердой пищи была меньше на 30 %, пищи средней жесткости на 16 %. В результате описанных изменений значения практически всех изученных параметров отличались от контрольных животных: ОМС и ОМТ были ниже на 36 и 43 %. ЧП СОЖ была выше на 80 %, как и ТП, и ИП. Скорость обработки твердой пищи была меньше на 71 %, пищи средней жесткости на 65 %. По отношению к величине аналогичных показателей в группе «Перелом» ОМН, ОМС и ОМТ были меньше — на 46, 11 и 16 %, ЧП СОЖ такой же, тогда как ТП и ИП были большими (ИП в 2,4 раза). Скорость разгрызания ореха была меньше на 26 %, мела — на 23 %. Следовательно, гиподисфункция щитовидной железы отягощает вызванное переломом нижней челюсти падение общей резистентности организма и жевательной эффективности.

При сочетании перелома нижнечелюстной кости со стрессом у животных, получавших мерказолил, в отличие от аналогичного воздействия у эутиреоидных крыс, были большими изменения не всех изученных нами параметров. Однако их выраженность по сравнению с таковой в группе эутиреоидных животных после комбинированного применения перелома и стресса была существенно большей: ОМН выросла на 79 % (по отношению к группе «Мерказолил»), ОМС и ОМТ снизились на 30 и 27 %. Поражение СОЖ развивалось у всех крыс и характеризовалось ТП 3 балла у 70 % животных, 4 — у 30 % и ИП 3,3. Скорость разжевывания ореха снизилась на 60 %, мела — на 40 %. По сравнению с аналогичными значениями у животных с недостаточностью тиреоидной функции, подвергнутых только стрессу, ОМН, ОМС и ОМТ были такими же. ЧП СОЖ была выше на 20 %, как и ТП, и ИП — в 1,9 раза. Скорость измельчения ореха была меньше на 38 %, мела — на 24 %. По отношению к таковым в группе «Мерказолил+перелом» ОМН была выше на 42 %, тогда как ОМС и ОМТ такими же. Несмотря на то что ЧП СОЖ была такой же, ТП, как и ИП, были выше (ИП в 1,4 раза). Скорость обработки как жесткой пищи, так и пищи средней жесткости, была ниже — в обоих случаях на 8 %. По сравнению с их значениями у контрольных крыс ОМН была больше на 50 %, а ОМС и ОМТ — меньше на 43 и 48 %. ЧП СОЖ была выше на 90 %, как и ТП, и ИП. Скорость измельчения жесткой пищи была ниже на 79 %, пищи средней жесткости на 73 %. По отношению к величине таковых у эутиреоидных животных, подвергнутых аналогичному воздействию, ОМН, ОМС и ОМТ были меньше на 58, 8 и 9 %. ЧП СОЖ была такой же, тогда как ТП и ИП выше (ИП в 1,5 раза). Скорость обработки ореха была ниже на 15 %, мела — на 14 %. Следовательно, гипотиреоз усугубляет последствия сочетанного воздействия перелома мандибулярной кости и стресса, что определяет значительно большие изменения всех изученных нами показателей.



Введение малых доз L-T<sub>4</sub> само по себе не привело к изменению изученных нами параметров (таблицы 1–3). При последующем стрессе введение близких к физиологическим доз L-T<sub>4</sub> предупредило изменения ОМН и ОМТ и ограничило падение ОМС, которая снизилась лишь на 8 %. Кроме того, L-T<sub>4</sub> устранил развитие поражения СОЖ при стрессе. Снижение жевательной эффективности не развивалось. В результате величина всех исследованных нами показателей не отличалась от таковой в группе «Контроль». По отношению к значениям аналогичных параметров в группе «Стресс» ОМН была меньше на 50 %, а ОМС и ОМТ больше на 22 и 21 %. ЧП СОЖ была ниже на 40 %, ТП и ИП были меньшими (ИП в 16 раз). Скорость обработки твердой пищи была выше на 20 %, пищи средней жесткости на 21 %. Следовательно, малые дозы тироксина существенно снижают интенсивность общей реакции организма, вызванной эмоциональным стрессом, и предупреждают падение эффективности работы жевательных мышц в этих условиях. Практически в такой же степени этот эффект был выражен и у крыс группы «Тироксин+перелом»: ОМС выросла лишь на 14 %, ОМН и ОМТ были такими же. Повреждение СОЖ не наблюдалось. Скорость измельчения ореха уменьшилась лишь на 32 %, мела — на 22 %. По сравнению с таковой у животных, получивших курс препарата и перенесших стресс, скорость измельчения твердой пищи была меньше на 24 %, тогда как пищи средней жесткости такой же. Как и в группе «Тироксин+стресс», все параметры общей устойчивости организма не имели отличий от их величины у контрольных животных. Скорость обработки твердой пищи, была ниже на 23 %, пищи средней жесткости такой же. По отношению к их значениям в группе «Перелом» ОМН была меньше на 46 %, а ОМС и ОМТ, напротив, больше на 17 и 19 %. ЧП СОЖ была ниже на 30 %, как и ТП, и ИП (ИП в 7 раз). Скорость разгрызания ореха была выше на 22 %, мела на 23 %. Следовательно, близкие к физиологическим дозы тироксина ограничивают негативное воздействие экспериментального перелома тела нижней челюсти на общую резистентность организма и работу жевательного аппарата.

Малые дозы L-T<sub>4</sub> оказали защитное действие и при сочетании перелома нижнечелюстной кости со стрессом: ОМН выросла на 75 % (по отношению к группе «Тироксин»), ОМС и ОМТ снизились лишь на 23 и 27 %. Поражение СОЖ развивалось у 60 % крыс и характеризовалось ТП 1 балл у 50 % животных и 2 у 10 % и ИП 0,42. Скорость разжевывания ореха снизилась на 49 %, мела — на 39 %. По сравнению с таковыми у животных, получавших L-T<sub>4</sub> и подвергнутых только стрессу, ОМН, ОМС и ОМТ были такими же, ЧП СОЖ выше на 40 %, ИП в 10,5 раз. Скорость измельчения ореха была меньше на 41 %, мела на 28 %. По отношению к аналогичным параметрам в группе «Тироксин+перелом» ОМН была выше на 59 %, ОМС ниже на 9 %, тогда как ОМТ такой же, ЧП СОЖ была больше на 20 %, ИП в 1,4 раза. Скорость обработки как жесткой пищи, так и пищи средней жесткости была такой же. По сравнению с их значениями у контрольных крыс ОМН была больше на 67 %, а ОМС и ОМТ меньше на 17 % и 24 %. ЧП СОЖ была выше на 50 %, как и ТП, и ИП. Скорость измельчения жесткой пищи была меньше на 40 %, пищи средней жесткости на 36 %. По отношению к величине параметров стресс-реакции у эутиреоидных животных, подвергнутых комбинированному воздействию перелома и стресса, ОМН была ниже на 41 %, а ОМС и ОМТ, напротив, больше на 18 и 15 %. ЧП СОЖ была меньше на 30 %, как и ТП, и ИП (в 5,4 раза). Скорость обработки ореха была выше на 24 %, мела — на 23 %. Следовательно, малые дозы тироксина значительно минимизируют общую реакцию организма и падение жевательной функции нижней челюсти при комбинированном воздействии перелома и стресса.

**Заключение.** Нами установлено, что как стресс, так и перелом нижней челюсти вызывают снижение резистентности организма и падение жевательной эффективности. Сочетанное воздействие указанных факторов приводит к более выраженным изменениям.

Возможными механизмами отягощающего влияния стресса на постфрактурное нарушение функции нижней челюсти являются изменение концентрации кальция, фосфора, железа, цинка и магния, интенсификация перекисного окисления липидов в крови, сдвиги содержания коллагена, повышение коллагенолитической активности, активация кислой фосфатазы, нарушение микроциркуляции в костной ткани [4, 5].

Экспериментальный гипотиреоз сам по себе вызывает изменения со стороны изученных нами стресс-сенситивных органов и уменьшает жевательную функцию нижней челюсти. При последующем воздействии как перелома, так и стресса, гипофункция щитовидной железы определяет значительно большее падение общей резистентности организма и жевательной эффективности. Малые дозы L-тироксина, не влияя сами по себе на изученные нами параметры, повышают устойчивость организма и способствуют сохранению жевательной функции нижней челюсти в условиях всех примененных воздействий. Возможные механизмы влияния йодсодержащих гормонов щитовидной

железы на развитие постфрактурных изменений жевательной функции нижней челюсти связаны с их воздействием на метаболические процессы в костной ткани, активность остеокластов и остеобластов, концентрацию холекальциферола, кальция, фтора и магния в крови [6].

В целом, полученные результаты указывают на важную роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в формировании эффективности функционирования нижней челюсти в условиях ее перелома — изолированного и комбинированного со стрессом.

Практический аспект проведенного нами исследования заключается в обосновании целесообразности и при необходимости коррекции тиреоидного статуса у пациентов стоматологического стационара с переломами костей челюстно-лицевой области, входящих в группу риска, с наличием в анамнезе стрессорных воздействий и заболеваний щитовидной железы.

### Литература

1. Малышев, В. А. Переломы челюстей / В. А. Малышев, Б. Д. Кабаков. — СПб.: СПЕЦЛИТ, 2005. — 330 с.
2. Городецкая, И. В. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы / И. В. Городецкая, Е. А. Гусакова // Вестн. ВГМУ. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 7–15.
3. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
4. Влияние окислительного стресса на гистоархитектонику и элементный состав костной ткани тела позвонка крыс / С. Н. Луканина [и др.] // Бюл. сиб. мед. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 33–40.
5. Иванов, Д. Г. Метаболизм коллагена и показатели минерального обмена у крыс при эмоциональном стрессе / Д. Г. Иванов, В. Г. Подковкин // Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. — 2011. — № 1. — С. 105–109.
6. Влияние экспериментального гипотиреоза на метаболизм костной ткани и минеральный обмен / Ф. Х. Камиллов [и др.] // Казан. мед. журн. — 2017. — Т. 98, № 6. — С. 971–975.

## Effect of thyroid status on changes in the masticatory function of the lower jaw of rats caused by its fracture at stress

*Gorodetskaya I. V., Markevich T. N.*

*Vitebsk state order of peoples 'Friendship medical University,  
Vitebsk, Republic of Belarus*

The least studied aspect of the stress-protective effect of iodine-containing thyroid hormones is their effect on the function of the maxillofacial region. The most significant factor causing its violation is traumatic. The purpose of this study is to determine the significance of thyroid status in postfractural changes in the masticatory function of the lower jaw that develop without and at stress. In experiments on 130 outbred sexually mature white male rats weighing 180–230 g it was shown that stress («free swimming in a cage») itself causes reduction of the function of the lower jaw (was assessed by speed of processing of food of different hardness) and provokes its decrease after a fracture (creation of the defect in the body of the mandibular bone with a diameter about 2,0 mm). Hypothyroidism (25 mg/kg of mercazolil intragastrically for 20 days) reduces the effectiveness of functioning of the lower jaw after isolated and combined action of stress and fracture, while L-thyroxine (1,5–3,0 mcg/kg intragastrically for 28 days), on the contrary, provides its preservation.

**Keywords:** iodine-containing thyroid hormones, stress, fracture of the lower jaw.

*Поступила 18.11.2020*

УДК 577.164.17:[577.112.386:612.11] — 092.9

## Изменения в фонде серосодержащих соединений плазмы крови и печени крыс при ингибировании фолатного цикла метотрексатом

Новгородская Я. И., Курбат М. Н.

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

**Реферат.** Однократное и повторяющееся введение метотрексата (MTX) вызывает дисбаланс уровней серосодержащих аминокислот и аминоктиолов, а также серина и глицина в плазме крови и печени крыс. Однократное введение MTX только через 24 ч вызывает снижение концентрации цистеина и повышение — глутатиона, но не таурина в печени крыс. Последствиями введения однократной дозы MTX является гипергомоцистеинемия и нарушение соотношений уровней серина и глицина в печени крыс через 7 сут. Введение MTX через день в течение 7 и 21 сут вызывает обеднение пула аминоктиолов плазмы крови и обогащение их пула в печени крыс. На 7-е и 21-е сут в печени крыс повышается концентрация гомоцистеина и основных продуктов  $\gamma$ -глутамильного цикла (цистеинилглицина,  $\gamma$ -глутамилцистеина и глутатиона), однако уровень таурина повышается только на 7-е сут. Таким образом, ингибирование фолатного цикла изменяет соотношения метаболических путей в обмене низкомолекулярных серосодержащих соединений, не содержащих фолатзависимых реакций: превращения цистеина, конечные этапы синтеза таурина.

**Ключевые слова:** серосодержащие аминокислоты, печень, плазма крови, метотрексат.

**Введение.** Интерес к изучению метаболизма серосодержащих аминокислот при патологии, в том числе при дефиците фолатов, на протяжении последних лет постоянно растет. Антагонисты фолиевой кислоты нарушают не только синтез пуринов, пиримидинов, но и взаимопревращения гомоцистеина и метионина, серина и глицина. В то же время остаются неизученными механизмы формирования пула гомоцистеина (Hcy) и других серосодержащих соединений в тканях крыс в условиях фолатного дефицита. Пул Hcy тесно связан с доступностью или скоростью образования его предшественников, а также со скоростью его расходования в процессе транссульфурирования. Доступность цистеина для транспорта аминокислот в клетку  $\gamma$ -глутамильным циклом определяется полностью или частично формированием и доступностью фонда Hcy в соответствующей ткани. Это может играть существенную роль в формировании метаболического дисбаланса в тканях при патологии печени, учитывая ключевую роль печени в превращениях серосодержащих аминокислот.

**Цель работы** — сравнительный анализ влияния различной кратности и сроков введения ингибитора фолатного цикла метотрексата на уровни низкомолекулярных серосодержащих соединений (HCC), а также серина и глицина в плазме крови и печени крыс.

**Материалы и методы.** Эксперимент выполнен на 48 крысах-самцах. В первой серии экспериментов животным опытных групп вводили метотрексат (MTX) через день в дозе 0,1 мг/кг в течение 7 и 21 сут, во второй серии опытов MTX вводили однократно в той же дозе на сроки 24 ч и 7 сут. Животные контрольных групп получали эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl. После декапитации извлекали печень, плазму крови отделяли центрифугированием при 2000 g. Методом обращенно-фазной ВЭЖХ в тканях определяли концентрации цистеиновой (CA) и цистеинсульфиновой кислот (CSA), серина (Ser), глицина (Gly), гипотаурина (HrTau), таурина (Tau), метионина (Met), цистатионина (Ctn), гомоцистеиновой кислоты (HCA) [1], цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy), цистеинилглицина (CysGly),  $\gamma$ -глутамилцистеина (gGluCys) и глутатиона (GSH) [2].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики с учетом контроля нормальности распределения с использованием критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллифорса: в случае нормального распределения, отличия между независимыми выборками оценивали с исполь-

зованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок и данные представлены в виде среднего и средней ошибки среднего ( $M \pm m$ ); при отклонении распределения от нормального применяли медианный тест Манна — Уитни, данные выражали в виде медианы, нижней и верхней квартили ( $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В плазме крови контрольной группы крыс в наибольших концентрациях присутствовали Ser, Gly и Tau, в наименьших — CA, CSA, HCA, Ctn и HpTau (таблица 1). При 7 и 21 сут ингибирования фолатного цикла наблюдалось повышение уровней Gly, Met и Tau, а также снижение — Ctn в плазме крови, что может указывать на торможение транссульфурирования Hcy. На основании того, что МТХ может ингибировать не только фолатзависимые реакции, но и другие ферменты, например, метионинадензилтрансферазу (МАТ), можно предположить, что повышение уровня Met связано именно с ингибированием МАТ. В синтезе Met из Hcy существенную роль играют также фолатнезависимые реакции реметилирования Hcy из бетаина и метилметионина. Уровень Tau повысился в 2,5 раза по сравнению с контролем, а уровень Met — в 1,5 раза, что указывает на более значимую роль транссульфурирования Hcy, чем реметилирования.

Таблица 1 — Содержание НСС и их дериватов в плазме крови крыс первой серии экспериментов, мкмоль/л

Показатель	Контроль	МТХ через день в течение 7 сут	МТХ через день в течение 21 сут
CA	0,15 ± 0,036	0,22 ± 0,036	0,32 ± 0,042*
CSA	0,12 ± 0,013	0,27 ± 0,078	0,20 ± 0,037
HCA	0,11 ± 0,044	0,07 ± 0,011	0,05 ± 0,009
Ser	157,1 ± 13,57	238,2 ± 21,00*	194,6 ± 11,75
Gly	156,4 ± 11,64	485,73 ± 33,855*	379,6 ± 19,56*
HpTau	1,03 ± 0,234	0,81 ± 0,125	0,60 ± 0,065
Tau	108,5 ± 6,19	275,7 ± 12,04*	270,2 ± 25,01*
Met	29,4 ± 0,89	44,1 ± 2,66*	42,0 ± 2,26*
Ctn	0,79 ± 0,138	0,40 ± 0,031*	0,38 ± 0,034*

\* Статистически достоверные различия в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ).

При 7-суточном ингибировании фолатного цикла, кроме указанных выше изменений, повышался уровень Ser, а через 21 сут наблюдалась лишь тенденция к его повышению, что может указывать на активацию также серинсульфгидразной реакции. С другой стороны для синтеза тимина из урацила необходим  $N^5, N^{10}$ -метилентетрагидрофолат, уровень которого зависит от активности дегидрофолатредуктазы, а также от активности серингидроксиметилтрансферазы, которая переносит одноуглеродный фрагмент от Ser на тетрагидрофолат с образованием Gly, но МТХ может ингибировать и метилен тетрагидрофолатредуктазу [3]. Это объясняет одновременное повышение уровней Ser и Gly на 7-е и 21-е сут в плазме крови. На фоне повышения уровня Met уровень Hcy снижался.

Нами ранее установлено, что плазма крови интактных крыс богата Cys и GSH, а длительное введение МТХ вызывает снижение в плазме крови уровней интермедиатов  $\gamma$ -глутамильного цикла. Степень выраженности дисбаланса SH-содержащих соединений коррелировала с длительностью введения МТХ. При введении МТХ через день в течение 7 и 21 сут в плазме крови снижались уровни Cys, gGluCys, CysGly и GSH, а через 21 сут, кроме этого, снижался уровень Hcy [4].

Печень и плазма крови контрольной группы содержала в достаточно высоких концентрациях Ser, Gly и Tau (таблица 2).

Таблица 2 — Содержание НСС и их дериватов в печени крыс первой серии экспериментов, нмоль/г ткани

Показатель	Контроль	МТХ через день в течение 7 сут	МТХ через день в течение 21 сут
CA	9,6 ± 1,16	11,0 ± 1,18	14,5 ± 1,06*
CSA	7,9 ± 0,90	7,9 ± 0,86	9,0 ± 1,66
HCA	54,0 ± 6,26	56,5 ± 9,56	44,1 ± 4,86
Ser	1172,6 ± 196,48	1041,3 ± 92,04	860,6 ± 192,15

Окончание табл. 2

Показатель	Контроль	MTX через день в течение 7 сут	MTX через день в течение 21 сут
Gly	4391,1 ± 297,03	4219,3 ± 383,66	4095,9 ± 270,98
HpTau	145,5 ± 14,90	103,3 ± 9,61	75,9 ± 13,20*
Tau	1865,7 ± 154,14	4227,1 ± 807,11*	1688,7 ± 128,84
Met	44,7 ± 2,62	42,8 ± 3,64	38,5 ± 3,55
Ctn	6,7 ± 1,14	10,3 ± 1,05*	8,0 ± 1,36
Cys	404,1 ± 28,42	444,9 ± 54,66	547,8 ± 52,06*
Hcy	1,4 ± 0,17	1,8 ± 0,25*	2,5 ± 0,40*
CysGly	102,3 ± 5,87	157,4 ± 18,46*	194,0 ± 16,29*
gGluCys	31,8 ± 1,20	71,2 ± 11,66*	73,1 ± 7,12*
GSH	4004,3 ± 183,03	7566,6 ± 891,64*	7744,5 ± 613,04*

\* Статистически достоверные различия в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ).

Концентрации CA, CSA, HCA, Ctn и Met были относительно низкими по сравнению с другими исследованными соединениями. Уровень Hcy в печени крыс контрольной группы был низок по сравнению с его уровнем в плазме крови. Введение MTX на протяжении 7 сут вызывало в печени крыс повышение уровней Ctn и Hcy, а также продуктов  $\gamma$ -глутамильного цикла. У крыс, получавших MTX 21 сут, наблюдалось значимое повышение уровня CA и снижение уровня HpTau в печени крыс, что также указывает на ингибирование заключительной реакции синтеза Tau. Уровни низкомолекулярных аминокислот продолжали расти. Плазменный уровень GSH может зависеть от его уровня в печени, а его транспорт могут регулировать гормоны [5]. В нашем исследовании наблюдался высокий уровень GSH в печени и низкий — в плазме, что может указывать на нарушение транспорта последнего из клетки.

Во второй серии экспериментов установлено, что однократное введение MTX через 24 ч вызывает повышение уровней Ser и GSH, а также снижение уровней Cys и CysGly в печени крыс (таблица 3).

Таблица 3 — Содержание НСС и их дериватов в печени крыс второй серии экспериментов, нмоль/г ткани

Показатель	Контроль	Однократно MTX на 24 ч	Однократно MTX на 7 сут
CA	11,45 ± 1,579	9,70 ± 1,139	11,00 ± 1,62
CSA	7,94 ± 1,271	8,39 ± 1,109	5,33 ± 0,566
HCA	75,3 ± 7,96	76,2 ± 3,36	75,0 ± 5,59
Ser	1509,2 ± 186,31	2142,0 ± 146,86*	911,7 ± 78,11*
Gly	4525,9 ± 127,34	4936,6 ± 301,13	3560,9 ± 114,41*
HpTau	138,0 ± 17,68	162,1 ± 8,07	151,3 ± 21,8
Tau	2516,9 [1768,8; 3249,0]	1699,2 [1573,1; 1893,7]	3494,2 [2753,6; 3946,4]
Met	41,3 ± 1,46	41,86 ± 2,997	35,2 ± 2,27
Ctn	20,8 ± 2,55	19,5 ± 2,73	25,2 ± 2,39
Cys	249,4 ± 46,44	130,1 ± 14,20*	222,8 ± 17,84
Hcy	1,04 ± 0,087	1,27 ± 0,152	1,09 ± 0,110
CysGly	67,8 ± 6,05	52,1 ± 3,53*	71,7 ± 2,44
gGluCys	26,0 ± 1,66	25,4 ± 1,44	32,0 ± 1,69*
GSH	2755,4 ± 104,08	3561,7 ± 98,36*	2929,7 ± 155,77

\* Статистически достоверные различия в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ).

Уровни Hcy и Gly значимо не изменялись, но при этом повышался уровень Ser и снижался уровень Cys, поэтому можно предположить, что MTX при данном режиме дозирования не нарушает транссульфурирование Hcy, а активизирует синтез Ser из Cys в обратной серинсульфидразной реакции.



Снижение концентрации Cys также может быть обусловлено его расходом на синтез GSH, поддерживающего и регулирующего окислительно-восстановительный статус клетки. В пользу этого свидетельствует то, что повышение уровня GSH сопровождалось истощением CysGly. Через 7 сут после однократного введения MTX снижались уровни Ser и Gly, но повышался уровень gGluCys. Это может быть связано с восстановлением активности транссульфурирования. Уровни конечных продуктов метаболизма Met (Cys, Tau и GSH) на этом сроке соответствовали контролю, но повышался также уровень промежуточного дипептида в синтезе GSH — gGluCys — тиол-редокс-регулятора, который выполняет антиоксидантную, противовоспалительную, нейро- и гепатопротекторную функции [6, 7].

В плазме крови через 24 ч после однократного воздействия антагониста фолиевой кислоты статистически значимых изменений не наблюдалось, кроме повышения уровня HpTau ( $1,20 \pm 0,262$  до  $1,92 \pm 0,159$  мкмоль/л, здесь и далее  $p < 0,05$ ). В печени последний имел лишь тенденцию к повышению. Через 7 сут после однократного введения MTX в плазме крови значительно повышались уровни Hcy ( $14,0 \pm 2,14$  до  $25,2 \pm 3,19$  мкмоль/л) и gGluCys ( $4,2 [3,6; 5,3]$  до  $5,3 [5,2; 5,6]$  мкмоль/л), что также указывает на вовлечение MTX в нарушение реметилирования либо транссульфурирования, а также функционирования  $\gamma$ -глутамильного цикла.

**Заключение.** Однократное и повторяющееся введение метотрексата вызывает дисбаланс уровней серосодержащих аминокислот и аминотиолов, а также серина и глицина в плазме крови и печени крыс. Однократное введение метотрексата только через 24 ч вызывает снижение концентрации цистеина и повышение — глутатиона, но не таурина в печени крыс. Последствиями введения однократной дозы метотрексата является гипергомоцистеинемия и нарушение соотношений уровней серина и глицина в печени крыс через 7 сут.

Введение метотрексата через день в течение 7 и 21 сут вызывает обеднение пула аминотиолов плазмы крови и обогащение их пула в печени крыс. На 7-е и 21-е сутки в печени крыс повышается концентрация гомоцистеина и основных продуктов  $\gamma$ -глутамильного цикла (цистеинилглицина,  $\gamma$ -глутамилцистеина и глутатиона), однако уровень таурина повышается только в сроке 7 сут. Таким образом, ингибирование фолатного цикла способно изменять соотношения метаболических путей в обмене ССА, не содержащих фолатзависимых реакций: превращения цистеина, конечные этапы синтеза таурина.

## Литература

1. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. — 2017. — Т. 15, № 5. — С. 552–553.
2. Дорошенко, Е. М. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминотиолов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е. М. Дорошенко, Я. И. Новгородская // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2020. — Т. 9, № 1–2. — С. 135–143.
3. PharmGKB summary: methotrexate pathway / T. S. Mikkelsen [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. — 2011. — Vol. 21, № 10. — P. 679–686.
4. Новгородская, Я. И. Влияние антагониста фолиевой кислоты метотрексата на концентрации серосодержащих соединений в плазме крови крыс / Я. И. Новгородская, М. Н. Курбат // Весн. Гродз. дзярж. ўн-та імя Янкі Купалы. Серыя 5. Эканоміка. Сацыялогія. Біялогія. — 2018. — Т. 8, № 2. — С. 133–140.
5. Sies, H. Hepatic thiol and glutathione efflux under the influence of vasopressin, phenylephrine and adrenaline / H. Sies, P. Graf // Biochem. J. — 1985. — Vol. 226, № 2. — P. 545–549.
6. Gamma-glutamylcysteine detoxifies reactive oxygen species by acting as glutathione peroxidase-1 cofactor / R. Quintana-Cabrera [et al.] // Nat. Commun. — 2012. — Vol. 3. — P. 718.
7.  $\gamma$ -glutamylcysteine exhibits anti-inflammatory effects by increasing cellular glutathione level / Y. Yang [et al.] // Redox Biology. — 2019. — Vol. 20. — P. 157–166.

## Changes in the pool of sulfur-containing compounds of blood plasma and liver of rats at inhibition of the folate cycle by methotrexate

*Novogrodskaya Ya. I., Kurbat M. N.*

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

We found both single and repeated administration of methotrexate (MTX) to cause an imbalance of the levels of sulfur-containing amino acids and aminothiols, as well as serine and glycine, in the blood plasma and liver of rats. A single administration of MTX only for 24 hours causes a decreased level of cysteine and increased level of glutathione, but not taurine in rat liver. The consequences of the single administration of MTX are hyperhomocysteinemia and impaired interconversion of serine and glycine in rat liver after 7 days. Administration of MTX every other day for 7 and 21 days causes a depletion of the pool of blood plasma aminothiols and enrichment of their pool in the liver of rats. On 7th and 21 day increase concentration of homocysteine and the main products of the  $\gamma$ -glutamyl cycle (cysteinylglycine,  $\gamma$ -glutamylcysteine and glutathione) in the rat liver, while the level of taurine increased only at 7 days. Thus, inhibition of the folate cycle is able to change the ratio of metabolic pathways in the metabolism of low molecular weight sulfur-containing compounds not containing folate-dependent reactions: cysteine conversion pathways, final stages of taurine synthesis.

**Keywords:** sulfur-containing amino acids, liver, blood plasma, methotrexate.

*Поступила 18.11.2020*

УДК 616.5-002-02:616-018.46-089.843

## Изучение эффективности воздействия аллогенных мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальных моделях atopического дерматита

*Черношей Д. А., Хватова Л. А., Павлов К. И., Лагода О. Ю., Кундельская Л. М.  
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Объектом исследования являлись экспериментальные животные (линейные мыши C57BL/6), аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, клетки иммунной системы, задействованные в патогенезе atopического дерматита (АД). В ходе выполнения исследования на двух моделях АД с использованием в качестве аллергена в 1-й модели овальбумина, во 2-й — 1-фторо-2,4-динитробензол (DNFB) манифестация клинических проявлений была более выражена в модели DNFB.

Локальное введение аутологических МСК привело к разрешению клинических проявлений дерматита в обеих моделях АД с уменьшением толщины складки поврежденной кожи, снижению зуда и расчесов. Применение аутологических МСК мышей на модели пассивной анафилаксии также приводило к значительному уменьшению зоны воспаления.

**Ключевые слова:** аллергия, экспериментальная модель, atopический дерматит, мезенхимальные стволовые клетки, пассивная анафилаксия, воспаление.

**Введение.** Atopический дерматит (АД, L20, шифр по МКБ-10), несмотря на свою аллергическую природу, представляет собой многофакторное заболевание, которое проявляется, как правило, в ран-

нем детском возрасте. Для АД характерно дальнейшее прогрессирование (30–50 % пациентов с АД) с развитием так называемой аллергической триады: помимо кожных проявлений, появляются аллергический ринит и бронхиальная астма.

Лечение пациентов с АД многокомпонентное и включает: лечебное питание (с исключением пищевых аллергенов); контроль за окружающей средой пациента; системную фармакотерапию; наружную терапию; лечение сопутствующих аллергических, системных и органических заболеваний [1]. Подобный подход позволяет улучшить состояние пациентов, однако в целом терапия носит симптоматический характер и не влияет на патогенетические звенья данного заболевания.

Одним из наиболее перспективных направлений лечения АД является применение стволовых клеток, а именно мезенхимальных стволовых клеток. Мезенхимальные стволовые клетки (далее МСК), согласно литературным данным, нашли широкое применение в регенеративной медицине, а также в терапии иммуноопосредованных заболеваний, что делает обоснованным применение данного вида терапии у пациентов с АД.

Применение экспериментальных моделей АД позволяет не только изучать патогенез данного заболевания (и в частности его отдельные звенья), но также является неотъемлемым этапом разработки инновационных подходов к его лечению.

В настоящее время применяются экспериментальные модели АД *in vitro* и *in vivo*. Выбор модели напрямую зависит от поставленных целей и задач исследования, например, модели АД *in vitro* позволяют изучать вклад отдельных популяций/субпопуляций клеток в патогенез данного заболевания.

Существуют различные экспериментальные модели АД *in vivo*: спонтанно возникший (NC/Nga мыши, Flakytail, DS-Nh и др.), модели с использованием трансгенных животных (с повышенной или пониженной экспрессией селективных молекул), гаптен-индуцированный, АД HR-1 мышей, вызванный диетой с низким содержанием магния и цинка, витамин D3-индуцированная модель, а также аллергические модели (с применением овальбумина, ИЛ-23, аллергенов пылевых клещей) и комбинированные аллергические модели АД. Гаптен-индуцированная модель (также используется NC/Nga линия мышей) была получена с помощью 9–10-кратных аппликаций низкомолекулярного гаптена, например, оксазолон, 1-флуоро-2,4-динитробензен (DNFB), 2,4,6-тринитрохлоробензена (TNCB) [3]. При этом наблюдаются повреждение кожного барьера, клеточная инфильтрация, увеличение сывороточного содержания IgE. На настоящий момент данную модель довольно часто используют для исследований АД, а также аллергического контактного дерматита. Наличие атопического дерматита у животного подтверждается сходной клинической картиной, повышением сывороточных концентраций ИЛ-4, IFN- $\gamma$ , а также IgE общего и специфического к какому-либо аллергену в сыровотке крови. Большинство представленных моделей не отражают патогенез данного заболевания, поскольку описывают отдельные звенья, либо полученная модель *in vivo*, более сходна с другими иммуно-опосредованными кожными заболеваниями. Например, индукция атопического дерматита с помощью введения цитокинов, например, ИЛ-23 приводит к появлению кожных изменений воспалительного характера, более сходных с псориазом, чем с данным заболеванием.

В качестве модели *in vitro* может быть использована как отдельно взятая культура клеток, так и несколько, объединенных в систему. Один из примеров: совместное культивирование иммунокомпетентных клеток (базофилов или эозинофилов) с интактными клетками (монослойной культурой фибробластов). Помимо клеточной линии HaCaT, для исследований *in vitro* также используют первичные культуры кератиноцитов, полученные от пациентов с АД. Более сложные модели *in vitro* предполагают применение нескольких культур. Например, эквивалент кожи или 3D-модель кожи *in vitro* схожа по своему строению с предыдущей моделью, однако в данном случае в качестве подложки используют либо дерму, либо содержащий фибробласты матрикс (например, коллагеновый или фибриновый гели).

Таким образом, именно экспериментальная аллергическая модель *in vivo* является наиболее приближенной по клинической картине и по механизмам патогенеза к данному заболеванию, наблюдаемому у людей. Для разработки экспериментальной модели в качестве алергизирующих веществ были выбраны овальбумин, а также гаптен DNFB.

**Цель работы** — определение эффективности местной терапии аллогенными мезенхимальными стволовыми клетками в моделях атопического дерматита у линейных лабораторных животных (мыши).

**Материалы и методы.** *Моделирование атопического дерматита у мышей.* Исследования с использованием лабораторных животных были одобрены этическим комитетом БГМУ и выполнялись в соответствии с международными и принятыми в Республике Беларусь принципами и требованиями биоэтики. Характеристика исследованных мышей представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика экспериментальных лабораторных животных

Вид	Musmusculus
Линия	C57BL/6
Пол	Самки
Источник	Виварий БГМУ
Возраст к введению	4–6 мес.
Вес тела к введению	20–30 г
Количество животных в группе	6

В течение эксперимента животные содержались в соответствии с нормативами индивидуально-го размещения. Температура и влажность воздуха регистрировались ежедневно. Животные получали стандартный рацион в количестве, определенном действующими нормами [4]. Наблюдение за животными проводили непрерывно в течение всего времени исследования.

Для индентификации у мышей атопического дерматита использовались 2 модели (рисунок 1):

1) сенсibilизация с последующим внутрикожным введением овоальбумина, адсорбированного на гидроксидалюминия;

2) сенсibilизация с последующим накожным введением 1-фторо-2,4-динитробензола (DNFB).

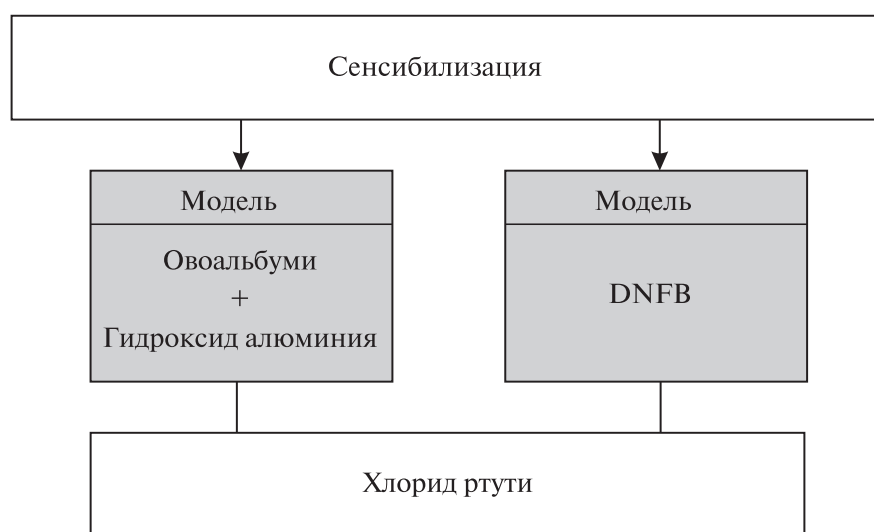


Рисунок 1 — Схема опыта по сенсibilизации мышей с целью моделирования атопического дерматита

Для активизации продукции IgE животным обеих групп внутрибрюшинно вводился хлорид ртути в концентрации 50 мкг/мл. Для сенсibilизации овоальбумином раствор готовился следующим образом. Раствор овоальбумина (1 мкг/мл) производства Cusabio (США) смешивался с раствором гидроксида алюминия (20 мг/мл) из расчета 1 : 1. Полученный раствор перемешивался на магнитной мешалке 6 ч для адсорбции овоальбумина на гидроксида алюминия. Животным внутрибрюшинно вводили 0,5 мл данного раствора. Для сенсibilизации DNFB (производство Glentham, Великобритания) использовался 2%-й раствор. Животным накожно наносили 0,5 мл. Сенсibilизация выполнялась шестикратно в течение 2 недель. Хлорид ртути вводился 3 раза в неделю в течение 2 недель. Для каждой из моделей выполнено 6 сенсibilизаций в течение 2 недель. На 22-е сутки с момента первой сенсibilизации выполнялось введение аллергена с целью индуцирования дермати-

та. Для индуцирования дерматита в модели 1 (Овальбумин + Гидроксид алюминия) животным на спине выбривался фрагмент 2×2 см и внутрикожно вводили 0,5 мл раствора овоальбумина (1 мкг/мл). Для индуцирования дерматита в модели 2 (DNFB) на уже выбритый при сенсibilизации участок кожи спины 2×2 см наносили 0,5 мл 2%-го раствора DNFB.

У животных оценивались клинические проявления, связанные с поведением, питанием. Сенсibilизация количественно оценивалась по шкале Магнуссона — Клигмана для оценки реакции в провокационном тесте [5]. Баллы выставлялись следующим образом: 0 — никаких видимых изменений; 1 — разрозненная или неоднородная эритема; 2 — умеренная и сплошная эритема; 3 — интенсивная эритема и отек.

*Моделирование пассивной анафилаксии у мышей.* Оценка сенсibilизации мышей (продукции IgE) методом пассивной анафилаксии выполнялась с использованием белых беспородных мышей. Шерсть на спинке животного удаляли с помощью депилирующего крема. Крем осторожно втирали в волосяной покров, выдерживали животное в индивидуальной клетке 30 мин, после чего подходящим скребком и губкой легко снимали шерсть. Далее кожу обрабатывали косметическим защитным кремом. Животному давали отдохнуть сутки. Никаких признаков раздражения, мацерации и других повреждений обычно не регистрируется. Животное аккуратно фиксировали за холку и хвост. На кожу мыши несмываемым красным маркером (на основе нитрокрайки) наносили маркеры (точки в 2 мм) в месте будущего введения исследуемой сыворотки. Далее с соблюдением асептики подкожно вводили 50 мкл цельной сыворотки строго под маркерную точку. Через 24 ч внутривенно в объеме 200 мкл 0,5%-й синьки Эванса вводили 0,4 мг овоальбумина. Через 20–30 мин проводили учет реакции. Локальное посинение кожи в области маркерной точки свидетельствует о наличии алерген-специфической реакции.

*Получение культур МСК и выполнение исследований по лечению.* Для получения культур МСК были использованы лабораторные мыши линии C57BL/6. Ведение культур МСК, полученных из костного мозга и компактного вещества трубчатых костей мыши, выполняли следующим образом: полученные клетки из костного мозга и из компактного вещества трубчатых костей мыши инкубировали в питательной среде не менее 3 суток, смена питательной среды была осуществлена на 4-е сутки и далее смена среды осуществлялась раз в 3 дня. При накоплении достаточного количества клеточного материала (более  $2-3 \cdot 10^6$  кл/мл) для получения чистой культуры применяли метод сортировки по CD90 и CD45 на проточном цитофлуориметре с сортером. Для оценки морфологии полученных культур использовали как световую микроскопию, так и флуоресцентную микроскопию. Для фенотипирования клеток были использованы моноклональные антитела для проточной цитометрии к таким поверхностным маркерам, как CD44, CD45 и CD90.

Иммунизация МСК мышам выполнялась троекратно в течение недели на 1, 3 и 5-е дни. В предварительно выбритый на спине прямоугольный участок кожи площадью 2×2 см вводили 1 млн МСК, полученных из костного мозга мыши. Клетки суспендировались в 1 мл физиологического раствора и делились на 5 частей: 4 вводились в углы многоугольника, одна — в центр. Через 7 дней после последней иммунизации животные подвергались некропсии.

Полученные качественные и количественные данные экспериментов обрабатывали методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows (версия 6.1). В выборках мышей (модель 1 и модель 2) для подтверждения гипотезы о наличии различий между двумя независимыми выборками применяли групповой тест Стьюдента и *U*-критерий Манна — Уитни. Для сравнения двух независимых групп по качественному признаку использован точный критерий Фишера. Статистическую значимость изменений исследуемых параметров устанавливали при 5%-м уровне вероятности ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** Клинические проявления АД после 1-й сенсibilизации носили различный характер в двух экспериментальных моделях. Кожные проявления в модели 1 проявились через 30 мин и характеризовались слабо выраженной эритемой и незначительной отеком. Для модели 2 было характерно более позднее наступление кожных проявлений (1–1,5 ч), выраженная эритема, папулы, нарывы (рисунок 2).

Дальнейшее поведение животных в двух моделях также выражено отличалось. У мышей, сенсibilизированных к овоальбумину, наблюдалось обычное поведение. Кожный зуд и расчесывание в месте введения алергена были не характерны. Напротив, мыши сенсibilизированные к DNFB, интенсивно расчесывали место введения, проявляли беспокойство, которое быстро переходило в противоположное состояние: пассивность, заторможенность, слабость защитных реакций (таблица 2).





Рисунок 2 — Кожные проявления atopического дерматита

Таблица 2 — Характеристика моделей atopического дерматита

Признак	Модели atopического дерматита	
	Модель 1	Модель 2
Аллерген	Овальбумин	DNFB
Адьювант	Гидрооксид алюминия	Нет
Усиление продукции IgE	Хлорид ртути	Хлорид ртути
Поведение животных	Естественное поведение животных	Беспокойство, перемежающееся с угнетенным состоянием
Кожный зуд	Слабо выражен	Интенсивный зуд
Макроскопическая характеристика проявлений дерматита	Эритема, незначительная отечность	Эритема, папулы, нарывы
Балл по шкале Магнуссона – Клигмана	1	2

Определение развития сенсibilизации (циркуляции специфических IgE в крови) методом пассивной анафилаксии (рисунок 3).



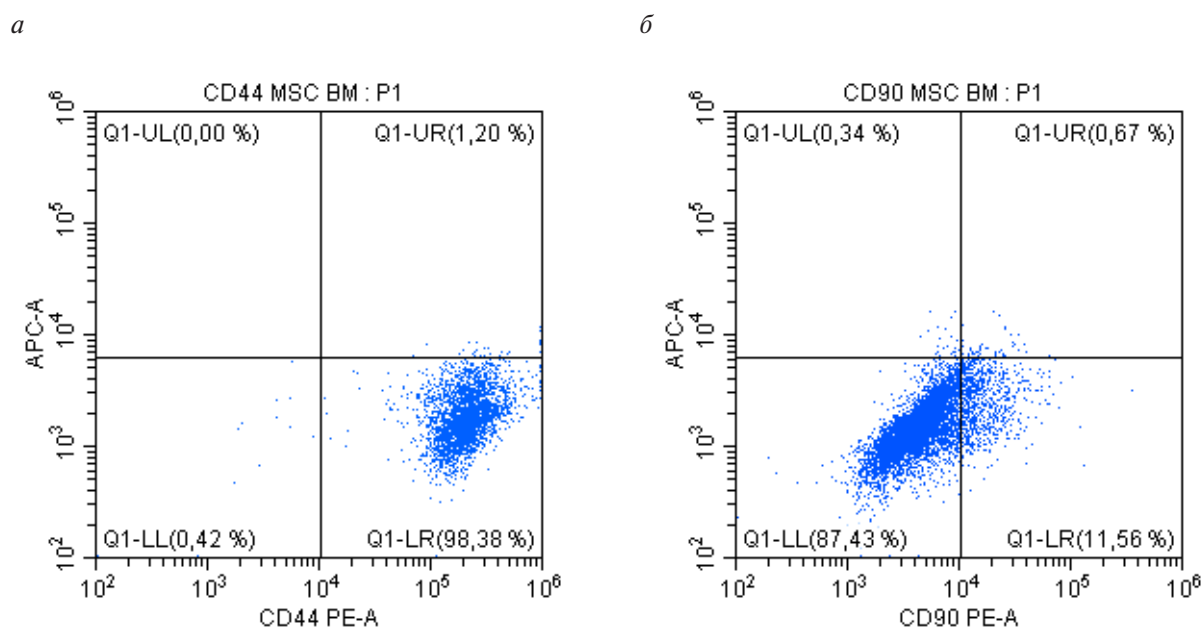
Отрицательный контроль

Положительная реакция

Рисунок 3 — Учет реакции пассивной анафилаксии на мышях

Всего исследовали 6 сывороток сенсibilизированных животных. Специфические IgE обнаружены в 5 сыворотках. Типичные проявления пассивной анафилаксии и учет реакций представлены на рисунке 3. Необходимо отметить, что у мышей тучные клетки могут активироваться иммунными комплексами с IgG. Однако в отличие от них IgE способны длительно (недели) оставаться на поверхности тучных клеток. Кроме того, описанный метод позволяет оценить и интенсивность поздней фазы аллергической реакции, в том числе интенсивность ГЗТ, что может иметь значение при моделировании атопического дерматита на мышах.

МСК выделяли из костного мозга трубчатых костей и компактного вещества трубчатых костей мыши. Смешанные культуры при оценке экспрессии таких маркеров как CD44, CD90 показали высокое содержание CD44+клеток и небольшой процент CD90+клеток (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Результаты фенотипирования культуры МСК, полученной из костного мозга трубчатых костей мыши (1 пассаж):**  
**а — экспрессия CD44 ( %); б — экспрессия CD90+ ( %)**

Согласно литературным данным и полученным результатам методом адгезии к пластику можно получить смешанную культуру с невысоким содержанием CD90+клеток. МСК костного мозга трубчатых костей мыши обладают сниженной адгезивной активностью, а также невысоким процентом содержания в костном мозге. Стандартным методом, а именно методом адгезии получить чистую культуру не представляется возможным.

При разовой иммунизации предварительно выбритый на спине прямоугольный участок кожи площадью 2×2 см вводили 1 млн МСК, полученных из костного мозга мыши. Всего в течение недели было выполнено 3 иммунизации (1-й, 3-й, 5-й день). Систематическое наблюдение за контрольными и опытными животными не выявило каких-либо отклонений от нормы в поведении за период эксперимента. Все животные были одинаково подвижными, активно передвигались по клетке в поисках «лучшего места в группе», при незначительных болевых и тактильных раздражителях наступала «настороженно-ожидательная» поза с избеганием, голосовой и оборонительной реакциями, царапающими и кусающими движениями. Кожный зуд и расчесывание у животных опытной группы наблюдалось в течение 2 ч в области образовавшегося волдыря на месте введения МСК. Животные контрольной (интактные мыши) и опытной (3 иммунизации МСК) групп охотно поедали корм и имели гладкий блестящий шерстяной покров.

Локальное введение аутологических приводило к разрешению клинических проявлений дерматита на моделях с овоальбумина и DNFB: происходило уменьшение отечности (уменьшение толщины

складки поврежденной кожи), снижению зуда и расчесов. Взяты образцы тканей для последующего анализа экспрессии цитокинов воспаления.

Применение аутологических МСК мышей на модели пассивной анафилаксии (локальное подкожное введение 1 млн МСК за 2 дня до постановки пассивной анафилаксии) приводило к значительному уменьшению зоны воспаления ( $с\ 7,1 + 0,87$  до  $4,52 + 1,0\ \text{см}^2$ ) и ускорению резорбции крастителя из кожи мышей.

В отношении таких трансгенных линий, как, например, C57BL/6 и BALB/c, некоторые исследователи отмечают отсутствие возникновения АД в свободных от патогенов условиях [6]. Имеются также данные об отсутствии признаков АД при стимуляции антигенами пылевого клеща при использовании линии мышей BALB/c, в связи с чем был сделан вывод о предрасположенности к развитию АД лишь у NC/Nga линии (развитие заболевания в ответ на стимуляцию гаптенами или аллергенами). Известно также, что В-лимфоциты NC/Nga линии мышей являются более чувствительными в ответ на стимуляцию (например, введение ИЛ-4) чем линия мышей BALB/c [7]. Также В-лимфоциты, полученные от NC/Nga, сохраняют способность к продукции иммуноглобулина Е (IgE) даже при воздействии высоких доз ИФН- $\gamma$  при совместном культивировании *in vitro* [7]. Таким образом, в отношении трансгенных линий также существуют значительные отличия в предрасположенности к атопии. Наиболее чувствительными в этом отношении, как и наиболее широко применимыми с целью разработки экспериментальных моделей, являются NC/Nga мыши.

**Заключение.** В ходе выполнения исследования была оценена эффективность местной терапии аутологичными мезенхимальными стволовыми клетками с низким содержанием CD90+у мышей в двух моделях АД, вызванного сенсibilизацией к овалбумину (модель 1) и 1-фторо-2,4-динитробензолу (модель 2).

Проявления дерматита в использованных экспериментальных моделях носили различный характер. Атопический дерматит, вызванный сенсibilизацией к овалбумину, характеризовался слабым кожным зудом, эритемой, отеком и оценивался в 1 балл по шкале Магнуссона – Клигмана. Для модели атопического дерматита, индуцированного DNFB, было характерно угнетенное состояние животных, кожный зуд, эритема, папулы, нарывы. По шкале Магнуссона – Клигмана воспаление соответствовало 2 баллам.

Разрешение клинических проявлений АД в моделях с использованием овоальбумина и DNFB, проявляющееся уменьшением воспалительного синдрома в ответ на локальное введение аутологических МСК, свидетельствует об уменьшении активности воспалительной реакции при индукции пассивной анафилаксии у мышей и обоснованности применения МСК при атопическом дерматите.

## Литература

1. Клинический протокол диагностики, лечения и профилактики атопического дерматита. — Минск: БелМАПО, 2009. — 32 с.
2. Evolution of three dimensional skin equivalent models reconstructed *in vitro* by tissue engineering / C. Auxenfans [et al.] // Eur. J. Dermatol. — 2009. — Vol. 19, № 2. — P. 107.
3. Martel, C. B. Translational animal models of atopic dermatitis for preclinical studies / C. B. Martel // Yale J. Biol. Med. — 2017. — Vol. 90, № 3. — P. 389–402.
4. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами: ГОСТ 33216-2014. Введ. 01.05.2017. — М.: Стандартинформ, 2016. — 10 с.
5. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Испытания по оценке кожной сенсibilизации: ГОСТ 32375-2013. Введ. 18.01.2013. — М.: Стандартинформ, 2016. — 7 с.
6. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice / H. Kawasaki [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 129, № 6. — P. 1538–1546.
7. Tanaka, A. Animal models of atopic eczema / A. Tanaka, H. Matsuda // Handbook of atopic eczema. — Springer Science and Business Media. — 2006. — P. 410–416.

## Evaluation of the efficiency of allogenic mesenchymal stem cells in experimental models of atopic dermatitis

*Chernoshei D. A., Khvatova L. A., Pavlov K. I., Lagoda O. Yu., Kundelskaya L. M.*

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

In the course of the research, two models of atopic dermatitis were obtained. The first model was to use ovalbumin as an allergen, the second — 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB) as an allergen. Atopic dermatitis caused by sensitization to ovalbumin was characterized by mild pruritus, erythema, and edema. The model of atopic dermatitis induced by DNFB is characterized by depression of animals, pruritus, erythema, papules, abscesses. Methods have been developed to control the sensitization of mice to the allergens used, based on the phenomenon of passive anaphylaxis. The method allows to determine the presence of specific antibodies (IgE and IgG) in the blood serum of sensitized mice, which provide the atopic component of the developed models.

Local injection of autologous MSCs led to a relief of dermatitis symptoms in models with ovoalbumin and DNFB: the decreasing of an edema and a thickness of the damaged skin folds. The use of autologous MSCs in a micemodel of passive anaphylaxis also led to a significant reduction of the inflammation area.

**Keywords:** allergy, experimental model, atopic dermatitis, mesenchymal stem cells.

*Поступила 16.11.2020*

УДК 575.174.015.3: 616.72-007.248

## Метод высокопроизводительного секвенирования нового поколения для изучения полного генома *Staphylococcus* spp

*Слизень В. В., Горецкий Д., Гудкова Е. И.*

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

**Реферат.** В работе представлены результаты первого полногеномного секвенирования *Staphylococcus aureus* в Республике Беларусь. Исследован штамм *Staphylococcus aureus* BLR-DV, выделенный из мочи 73-летнего пациента с урологическим сепсисом. Высокопроизводительное секвенирование генома выполняли с использованием технологии MiSeq, Illumina и MiniOn, Nanopore. Сборка осуществлена 25 июня 2020 г. программами SPAdes v. 3.14; A5-miseq v. 20160825; Flye v. 2.7b; Canu v. 1.8. Покрытие генома составляло 400.0x. Секвенированный геном изолята *Staphylococcus aureus* BLR-DV размером 2,969,706 пар нуклеотидов загружен в генетический банк Gen Bank; код доступа CP058312.1. Данный изолят также содержит две плазмиды — pSTA-BLR-MRSA-DV-1 (код доступа Gen Bank — CP058313.1) и pSTA-BLR-MRSA-DV-2 ((код доступа Gen Bank CP058314.1) размером 2979 п. о. и 2348 п. о. Содержание G+C составляло 32,9 %. В функциональной организации генома установлено наличие 278 субсистем, которые кодируют 2839 белков, 77 молекул РНК.

Полученные экспериментальные данные по структуре полного генома *Staphylococcus aureus* sBLR-DV позволяют оценивать резистентность изолята к противомикробным лекарственным средствам, а также выявлять генетические особенности, важные для эпидемиологического типирования.

**Ключевые слова:** полный геном, *Staphylococcus aureus*, анализ полного генома.

**Введение.** Геном *Staphylococcus aureus* сложен и пластичен, что позволяет стафилококкам быстро приспосабливаться к внешним условиям, включая больничные, формировать устойчивость к противомикробным лекарственным средствам за счет мутаций и горизонтального переноса генов в составе



плазмид и стафилококковых хромосомных генетических кассет, которые могут содержать ген *mecA* или *mecC* и другие гены устойчивости [1].

Множественно лекарственно устойчивые стафилококки представляют угрозу для здоровья пациентов особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Определенные генетические клоны стафилококков могут получать эпидемическое распространение, что диктует необходимость углубленной генетической характеристики стафилококков и сравнения изолятов, выделяемых из разных источников и в разных географических регионах. Из-за ограничений типизирующей способности большинства генетических методов они часто не позволяют различить близкородственные штаммы и выявить существующее различие/сходство, в то время как полногеномное секвенирование обеспечивает получение полной генетической характеристики микроорганизма и выявление различий даже между близкородственными штаммами [2].

Высокопроизводительное секвенирование нового поколения активно используется в клинической практике в США, Нидерландах, Германии, Великобритании и Дании. Оно имеет важное значение в эпидемиологических исследованиях — выявлении источников инфекции, путей распространения возбудителей [3]. Высокопроизводительное секвенирование нового поколения позволяет выявлять у стафилококков новые генетические островки, несущие гены вирулентности — продукции токсинов и резистентности, более полно характеризовать патогеном [4].

В Российской Федерации впервые геном энтеротоксигенного *S. aureus* был секвенирован в 2014 г. [5]. Этот штамм вызвал массовую вспышку пищевой токсикоинфекции в 2013 г., в дальнейшем его использовали в качестве типового штамма при анализе эпидемических вспышек на территории России.

В Великобритании высокопроизводительное секвенирование нового поколения [6] *Staphylococcus* spp. используют для обнаружения путей заражения стафилококком пациентов в реанимации. Во Франции [7] с помощью полногеномного секвенирования были определены четыре линии *S. aureus*, причастные к вспышкам и спорадическим инфекциям в больницах Франции, и обнаружены их эволюционное происхождение.

Таким образом, существует необходимость в оптимизации технологии полногеномного секвенирования *Staphylococcus* spp. и внедрении ее в клиническую практику.

**Цель работы** — проведение первого полногеномного секвенирования *Staphylococcus aureus* в Республике Беларусь.

**Материалы и методы.** Был исследован штамм *Staphylococcus aureus* BLR-DV, выделенный из мочи 73-летнего пациента с урологическим сепсисом. Изолят был устойчив к бета-лактамам антибиотикам (амоксциллину, ампициллину, ампициллину-клавулановой кислоте, цефепиму, цефиксиму, цефотаксиму, цефокситину, цефтазидиму, эртапенему, имипенему, меропенему, пиперациллину), аминогликозидам (амикацину, гентамицину, тобрамицину), фторхинолонам, эритромицину, триметоприм-сульфаметоксазолу. Определение устойчивости проводили диско-диффузионным методом согласно стандарту Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) [8].

С использованием описанного ранее метода мульти-праймерной ПЦР [9] установлено наличие *mecA* гена у данного изолята, что позволяет его отнести к варианту, резистентному к метициллину.

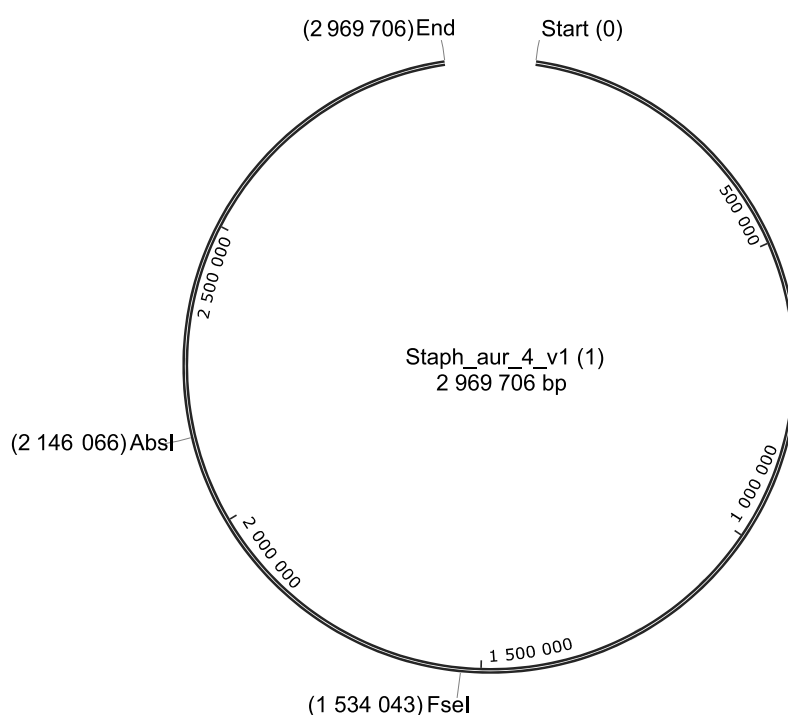
**Выделение ДНК.** Культуру *S. aureus* BLR-DV, выросшую на желточно-солевом агаре, суспендировали в 1xTAE буфере или суспензирующем буфере. Выделение ДНК проводили набором QIAGEN Blood&Cell Culture DNA Maxi Kit (CatNo./ID: 13362), который содержал кремниевые колонки, лизирующий раствор, протеиназу K, суспензирующие и отмывающие буферы. Оценку качества выделенной ДНК проводили спектрометрией и флуориметрией. В дальнейшие исследования включали ДНК с соотношением адсорбции на длинах волн 260 и 280 и 260 и 230 ( $A_{260}/A_{280}$ ,  $A_{260}/A_{230}$ ) в пределах 1,8–2,0 и 2,0–2,2. Определяли концентрацию ДНК и разводили исследуемую ДНК до концентрации — 1 нг с помощью 10мМ Tris-HCl (pH 7,5–7,8), либо воды.

**Высокопроизводительное секвенирование нового поколения.** Высокопроизводительное секвенирование генома *S. aureus* BLR-DV выполняли с использованием технологии MiSeq, Illumina и MiniOn, Nanopore. Все этапы подготовки проводили в соответствии с инструкцией фирмы-производителя с использованием наборов MiSeq, Illumina и MiniOn, Nanopore. Сборка осуществлена 25 июня 2020 г. с использованием программ SPAdes v. 3.14; A5-miseq v. 20160825; Flyev. 2.7b; Canu v. 1.8. Покрытие генома — 400.0x. Использовали приборы для полногеномного секвенирования: Illumina MiSeq; Oxford Nanopore MiniION. Для аннотирования использован подход Best-placed reference protein, программа GeneMarkS-2+, версия 4.11. и SeedViewer, версия 2.2.4. В ходе исследования использовали программу анализа геномов, фрагментов UniproUGEN v. 34



**Результаты и их обсуждение.** Изолят *S. aureus BLR-DV* с помощью ПЦР был идентифицирован как относящийся к MRSA в связи с присутствием гена *mecA*. Согласно результатам анализа полной нуклеотидной последовательности ДНК *S. aureus BLR-DV* было установлено, что геном штамма является уникальным и представлен одной кольцевой хромосомой размером 2,969,706 пар нуклеотидов (рисунок 1), а также данный изолят содержал две плазмиды — pSTA-BLR-MRSA-DV-1 и pSTA-BLR-MRSA-DV-2 размером 2979 п. о. и 2348 п. о. соответственно.

Нуклеотидные последовательности секвенированного генома и плазмид загружены в генетический банк GenBank, код доступа CP049108.1 [10], CP058313.1 [11], CP058314.1[12] соответственно. Содержание G+C составляет 32,9 %. В функциональной организации генома установлено наличие 278 субсистем, которые кодируют 2839 белков, 77 молекул РНК. На рисунке приведена кольцевая молекула ДНК секвенированного *S. aureus BLR-DV*.



**Рисунок — Полный геном секвенированного *S. aureus BLR-DV***

Геном *S. aureus* имеет невысокое содержание G+C, содержание аденина и тимина в два раза больше, чем гуанина и цитозина, при этом в геноме часто встречаются динуклеотиды AA, TT, TA, AT — 12,36, 12,21, 9,53, 11,21 % соответственно, в то время как удельный вес других динуклеотидов варьировал в пределах — 2,56 — 6,48 % (таблица 1).

**Таблица 1 — Количество динуклеотидов, встречающихся в геноме *S. aureus BLR-DV***

№	Нуклеотиды	Повторы	Процент	№	Нуклеотиды	Повторы	Процент
1	A	1 000 016	33,7	1	CG	76 016	2,56
2	C	489 320	16,5	2	CT	144 058	4,85
3	G	487 059	16,4	3	GA	157 468	5,3
4	T	993 311	33,4	4	GC	99 998	3,37
5	AA	366 955	12,36	5	GG	75 821	2,55
6	AC	156 356	5,27	6	GT	153 772	5,18
7	AG	143 794	4,84	7	TA	283 074	9,53
8	AT	332 911	11,21	8	TC	156 238	5,26
9	CA	192 518	6,48	9	TG	191 428	6,45
10	CC	76 726	2,58	10	TT	362 570	12,21

В геноме секвенированного *S. aureus* BLR-DV найдены детерминанты устойчивости к противомикробным лекарственным средствам. В положении 46 909–47 817 выявлена кассета — ant(6)-Ia, обеспечивающая устойчивость к стрептомицину, в положении 48 437–49 231 обнаружена кассета arh(3')-III\_1, обеспечивающая устойчивость к амикацину. В положении 82 423–83 802 определено присутствие гена tet(K), детерминирующего устойчивость к доксициклину и тетрациклину, а также в положении 502 261–504 180 присутствует ген tet(M) размером 1920 нуклеотидов, который также контролирует устойчивость к тетрациклину. В положении 90 130–92 136 у секвенированного изолята присутствует ген mecA, обеспечивающий устойчивость ко всем бета-лактамным антибиотикам (исключая цефалоспорины 5 поколения). Также в геноме стафилококка присутствовали гены aac(6')-arh(2''), обеспечивающие устойчивость к амикацину, гентамицину, тобрамицину, а также ген blaZ (размером 888 нуклеотидов), связанный с устойчивостью к амоксициллину, ампициллину, пенициллину, пиперациллину (таблица 2). У изолята найдены детерминанты устойчивости к фторхинолонам, эритромицину, триметоприму-сульфаметоксазолу.

Функциональные группы генов, которые присутствуют в геноме *S. aureus*, и их количество приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Функциональные группы генов в геноме *S. aureus*

Группа	Количество
Кофакторы, витамины, протезы, пигменты	185
Клеточная стена и капсула	105
Вирулентность, болезни и защита	92
Метаболизм калия — без подкатегории	9
Фаги, профаги, переносимые элементы, плазмиды	38
Мембранный транспорт	73
Приобретение железа и обмен веществ	41
Метаболизм рнк	118
Нуклозиды и нуклеотиды	101
Метаболизм белков	207
Деление клетки и клеточный цикл	40
Подвижность и хемотакси	1
Регуляция и клеточная сигнализация	48
Вторичный метаболизм	6
Метаболизм ДНК	92
Жирные кислоты, липиды, изопреноиды	100
Метаболизм азота	26
Покоящиеся формы	11
Дыхание	34
Ответ на стресс	73
Метаболизм ароматических соединений	5
Аминокислоты и производные	322
Метаболизм серы	16
Метаболизм фосфора	23
Углеводы	251
Всего	2017

**Заключение.** В ходе исследований отработана технология проведения полногеномного секвенирования *S. aureus* BLR-DV и алгоритм сборки и анализа генома, проведен подбор биоинформационных ресурсов, которые позволяют получать клинически значимую информацию (выявление маркеров устойчивости к противомикробным лекарственным средствам). Впервые секвенированный в стране геном штамма *S. aureus* BLR-DV имел размер 2,969,706 пар нуклеотидов, данный изолят содержал две плазмиды — pSTA-BLR-MRSA-DV-1 и pSTA-BLR-MRSA-DV-2 размером 2979 п. о. и 2348 п. о. Нуклеотидные последовательности секвенированного генома и плазмид загружены в генетический банк GenBank, код доступа CP049108.1 [10], CP058313.1 [11], CP058314.1 [12] соответственно.

## Литература

1. Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / M. Kuroda [et al.] // *The Lancet*. — 2001. — Т. 357, № 9264. — С. 1225–1240.
2. Whole-genome sequencing of bacterial pathogens: the future of nosocomial outbreak analysis / S. Quainoo [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. — 2017. — Т. 30, № 4. — С. 1015–1063.
3. Whole-genome sequencing for high resolution investigation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and genome plasticity / D. J. SenGupta [et al.] // *J. Of clinical Microbiology*. — 2014. — Т. 52, № 8. — С. 2787–2796.
4. Whole genome sequencing of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* / M. Kuroda [et al.] // *The Lancet*. — 2001. — Т. 357, № 9264. — С. 1225–1240.
5. Молекулярно-генетическая идентификация штамма *Staphylococcus aureus* — возбудителя пищевой токсикоинфекции при вспышке в Санкт-Петербурге в 2013 г. / Г. Г. Онищенко [и др.] // *Вестник РАМН*. — 2014. — № 9–10.
6. Whole-genome sequencing shows that patient-to-patient transmission rarely accounts for acquisition of *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit / J. R. Price [et al.] // *Clinical infectious diseases*. — 2014. — Т. 58, № 5. — С. 609–618.
7. Routine whole-genome sequencing for outbreak investigations of *Staphylococcus aureus* in a national reference center / G. Durand [et al.] // *Frontiers in microbiology*. — 2018. — Т. 9. — С. 511.
8. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, valid from 2018-05-15. — Mode of access: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_8.1\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf). — Date of access: 06.08.2018.
9. Генетическая идентификация устойчивых к метициллину *Staphylococcus spp.* / В. В. Слизень [и др.] // *Здравоохранение Беларуси*. — 2009. — № 10. — С. 46–48.
10. Accession to genome CP058312.1. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/CP058312.1>. — Date of access: 09.11.2020.
11. Accession to *Staphylococcus aureus* strain BLR-DV plasmid pSTA-BLR-MRSA-DV-1, complete sequence CP058313.1. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/CP058313.1>. — Date of access: 09.11.2020.
12. Accession to *Staphylococcus aureus* strain BLR-DV plasmid pSTA-BLR-MRSA-DV-1, complete sequence CP058314.1. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/CP058314.1>. — Date of access: 09.11.2020.

## New generation high performance sequencing method for study of *staphylococcus spp.* Full genome

*Slizen V.V., Goretsky D., Gudkova E. I.*

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

The article represents the results of first whole genome sequencing of *Staphylococcus aureus* in Belarus. The *Staphylococcus aureus* BLR-DV strain isolated from the urine of a 73 year old patient with urological sepsis was studied. High performance genome sequencing was performed using MiSeq, Illumina and MiniOn, Nanopore technology. The assembly was carried out on June 25, 2020 by softwares SPAdes v. 3.14; A5-miseq v. 20160825; Flye v. 2.7b; Canu v. 1.8. Genome coverage 400.0x. The sequenced genome of the *Staphylococcus aureus* BLR-DV contained 2,969,706 base pairs and was uploaded to the GenBank, NCBI (accession code CP058312.1). This isolate also contained two plasmids — pSTA-BLR-MRSA-DV-1 (GenBank accession code CP058313.1) and pSTA-BLR-MRSA-DV-2 (GenBank access code CP058314.1) with the sizes 2979 bp и 2348 bp correspondingly. The G + C content was 32,9 %. The functional organization of the genome was represented by 278 gene cluster subsystems, which encoded 2839 proteins and 77 RNA molecules. The obtained experimental data on the structure of the *Staphylococcus aureus* BLR-DV whole genomemay have fundamental and clinical application — resistance assessment to antimicrobial drugs, as well as epidemiological surveillance of MRSA outbreaks.

**Keywords:** complete genome, *Staphylococcus aureus*, complete genome analysis.

*Поступила 16.11.2020*

УДК 616.127-005.4-092.4:616.153

## Об участии лактата в механизмах реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда в эксперименте

Чепелев С. Н.<sup>1</sup>, Висмонт Ф. И.<sup>1</sup>, Губкин С. В.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Исследование проводилось с целью выяснения значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПостК) при ишемии-реперфузии миокарда. В ходе исследования было выявлено, что после 15-минутного ДИПостК, которое выполнялось через 10 минут после 30-минутной острой ишемии миокарда с последующей 120-минутной реперфузией, уровень лактата в плазме крови у крыс повышался в 1,88 раза (на 87,7 % ( $p < 0,05$ )) по сравнению с интактными животными. Установлено, что введение в левую общую яремную вену L-лактата в дозе 10 мг/кг, которое осуществлялось через 25 мин от начала реперфузии в условиях ишемии (30 мин) и последующей реперфузии (120 мин) миокарда, как и ДИПостК (через 10 мин от начала реперфузии), которое воспроизводилось ишемией этих конечностей, оказывают инфаркт-лимитирующий эффект. По-видимому, повышение уровня лактата в крови (гиперлактатемия), возникающее после ДИПостК в условиях ишемии-реперфузии миокарда, имеет значение в реализации его инфаркт-лимитирующего эффекта.

**Ключевые слова:** дистантное ишемическое посткондиционирование, инфаркт-лимитирующий эффект, зона риска, зона некроза, гиперлактатемия, крысы.

**Введение.** В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности в развитых странах мира и в Республике Беларусь в частности. 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 [1, 2].

В 2003 г. Z. Q. Zhao с соавт. сообщили, что механическое посткондиционирование, состоящее из коротких прерывистых циклов ишемии, чередующихся с реперфузией, после ишемического события может смягчить последствия реперфузионного повреждения [3]. За последнее десятилетие данные ряда фундаментальных научных и клинических исследований подтвердили, что ишемическое посткондиционирование является эффективным методом снижения реперфузионного повреждения [2, 4, 5].

В последние годы 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 и после острой ишемии миокарда соответственно [1, 2, 4, 5].

Учитывая, что для эффективного применения любого варианта преко́ндиционирования (локального или дистантного) как меры профилактической кардиопротекции, необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда, что практически невозможно, мощный кардиопротекторный потенциал преко́ндиционирования остается, по большей части, клинически неиспользованным. Отсюда ишемическое посткондиционирование и особенно дистантное (ДИПостК)

имеет несомненное преимущество перед различными вариантами прекондиционирования и является сильным кандидатом на то, чтобы стать частью рекомендаций клинической практике. Во-первых, это чрезвычайно безопасно и дешево, а также малоинвазивно; во-вторых, его можно применять в скорой помощи и ко всем пациентам с ишемией миокарда, получающим реперфузионное лечение.

К настоящему времени накоплен определенный объем знаний о феномене ишемического кондиционирования и его защитном влиянии на миокард. Однако биохимические механизмы кардиопротекции, лежащие в основе инфаркт-лимитирующего эффекта ишемического кондиционирования и особенно ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда, все еще далеки от полного понимания [1, 2].

Принимая во внимание тот факт, 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) [6] способна ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [7], выраженность которых при реперфузии возрастает, и что лактат может использоваться тканями и особенно миокардом после гипоксии предпочтительнее глюкозы [8, 9] были основания полагать, что повышенный уровень лактата в крови (гиперлактатемия) сможет уменьшить реперфузионное повреждение миокарда, а соответственно, подтвердить выдвинутое нами предположение об его участии в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК.

В то же время выяснение значимости гиперлактатемии в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК до сих пор не было предметом специального исследования.

**Цель работы** — выяснение значимости гиперлактатемии в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда.

**Материалы и методы.** Исследование кардиопротекторной эффективности ДИПостК и лактата выполнено на 59 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах массой  $210 \pm 20$  г, возрастом  $4 \pm 1$  мес. Из них с учетом выживаемости животных после острой ишемии миокарда и последующих процедур для обработки и анализа результатов исследования было отобрано 48 крыс. Все животные изначально были разделены на 5 групп: Интактные ( $n = 8$ ); Ишемия-реперфузия (И/Р) — ишемия (30 мин) и последующая реперфузия (120 минут) миокарда ( $n = 10$ ); Ишемия конечностей — окклюзия (15 мин) обеих бедренных артерий ( $n = 8$ ); И/Р + Лактат — внутривенное введение L-лактата в условиях ишемии-реперфузии ( $n = 17$ ) и И/Р + ДИПостК — дистантное ишемическое посткондиционирование при ишемии-реперфузии миокарда ( $n = 16$ ). Эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986 г. [18, 19].

Животные содержались в условиях вивария учреждения образования «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. Питьевой 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 выполнении работы особое внимание уделялось шумовому режиму содержания животных, 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.

Острую коронарную недостаточность у крыс воспроизводили по методике, описанной С. Clark с соавт. [10]. Для наркотизации животных использовали тиопентал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/ч. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом при помощи аппарата ИВЛ с частотой дыхания  $56-60$  в минуту. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось  $10-15$  мм рт. ст. 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 четвертом межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики кры-



сам 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 минутам, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска [4]. 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 [4].

ДИПостК выполнялось в соответствии с протоколом исследования, представленным М. Basalay с соавт. [4], согласно которому животные группы ДИПостК дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда.

В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное АД, полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы Spike 4. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Изучались также следующие показатели гемодинамики: среднее АД ( $AD_{cp}$ ), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП).  $AD_{cp}$  рассчитывали, как  $AD_{diast}$  + 1/3 ( $AD_{syst}$  –  $AD_{diast}$ ), ДП — как ЧСС ×  $AD_{syst}$ /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, а также каждые 30 мин в течение реперфузии.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПостК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии — фибрилляции желудочков, пароксизмальной желудочковой тахикардии, парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также оценивалось наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Крускала – Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС до начала эксперимента менее 300 уд/мин и  $AD_{cp}$  ниже 60 мм рт. ст.

Зону риска выявляли 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, окрашенную в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли от него левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (–20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали на 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали и затем их сканировали при помощи сканера Epson с обеих сторон.

Для расчета общей зоны риска (в процентах от массы левого желудочка) 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 с использованием программы Adobe Photoshop CS 2013 для каждого среза миокарда левого желудочка определяли отношение средней площади зоны некроза к средней площади всего среза.

Расчет общей зоны некроза (в процентах) в миокарде левого желудочка крыс выполнялся по формуле

$$\text{Зона}_{\text{некроза}} (\%) = \frac{\sum m_{\text{некроза}}}{m_{\text{риска}}} \cdot 100 \%,$$

где  $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$  — арифметическая сумма значений масс зон некроза всех срезов левого желудочка.

Изучение кардиопротекторной эффективности лактата при ишемии-реперфузии миокарда у крыс (И/Р + Лактат) 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 рН 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 ишемии конечностей — окклюзия (15 мин) обеих бедренных артерий.

Определение концентрации лактата в плазме крови у животных проводилось колориметрическим методом [11] с использованием набора реагентов (BioSystems S. A., Испания) с помощью биохимического автоматического анализатора A25 Random Access Analyzer (BioSystems S. A., Испания) при длине волны 600 нм.

Полученные в исследовании результаты анализировали с использованием стандартных пакетов статистических программ Statistica 13.3 и GraphPad Prism. 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 представляли в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ) и  $Me (Q_1; Q_3)$ . Для оценки статистической значимости различий качественных параметров применяли точный метод Фишера. Уровень  $p < 0,05$  рассматривали как статистически значимый.

**Результаты и их обсуждение.** Выживаемость крыс после острой коронарной окклюзии составила 81,4 % (11 крыс из 59 погибли в период острой ишемии миокарда и реперфузии) При этом в группе И/Р выживаемость животных составила 80,0 %, в группе И/Р + Лактат — 70,6 %, а в группе И/Р + ДИПостК — 75,0 %. В группах Интактная и Ишемия конечностей выживаемость составила 100 %. Таким образом, количество животных в экспериментальных группах с учетом их выживаемости стало следующим: Интактные ( $n = 8$ ), И/Р ( $n = 8$ ), Ишемия конечностей ( $n = 8$ ), И/Р + Лактат ( $n = 12$ ) и И/Р + ДИПостК ( $n = 12$ ).

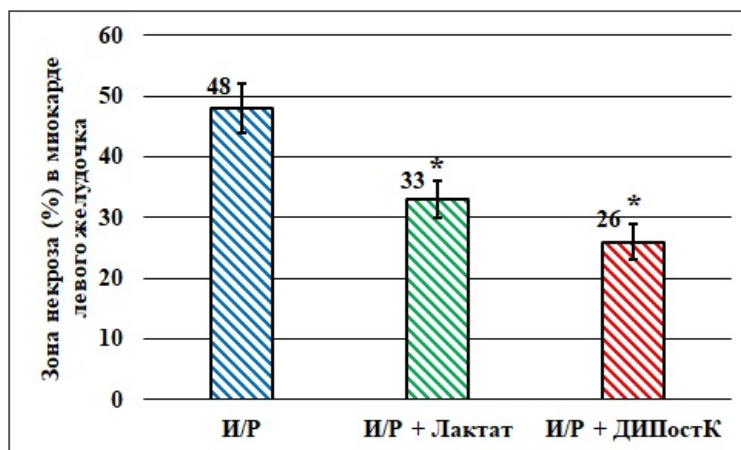
У животных в группах И/Р, Ишемия конечностей, И/Р + ДИПостК, а также И/Р + Лактат статистически значимых отличий АД<sub>ср</sub> и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено. У крыс, которым через 25 мин после начала реперфузии осуществлялось внутривенное введение раствора лактата в дозе 10 мг/кг (И/Р + Лактат), статистически значимых отличий АД<sub>ср</sub> и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с исходными значениями также не было выявлено.

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 воспроизведении ДИПостК продолжительность аритмий у крыс во время острой коронарной ишемии (30 мин) и периода реперфузии (120 мин) составила 149 (105; 164), а в группе И/Р — 184 (20; 231) с. Следовательно, показатели длительности аритмии во время острой коронарной недостаточности в группе И/Р и в группе И/Р + ДИПостК сопоставимы.

При изучении инфаркт-лимитирующего эффекта как ДИПостК, так и лактата при ишемии-реперфузии миокарда у крыс статистически значимых различий между анализируемыми группами крыс по показателю зоны риска в миокарде левого желудочка не выявлено. Так, ишемическая зона в группе И/Р составила  $54 \pm 2 \%$ , в группе И/Р + ДИПостК —  $50 \pm 3 \%$ , в группе И/Р + Лактат —  $52 \pm 3 \%$ . Таким образом, во всех анализируемых группах крыс размеры зоны риска в миокарде левого желудочка были сопоставимы.

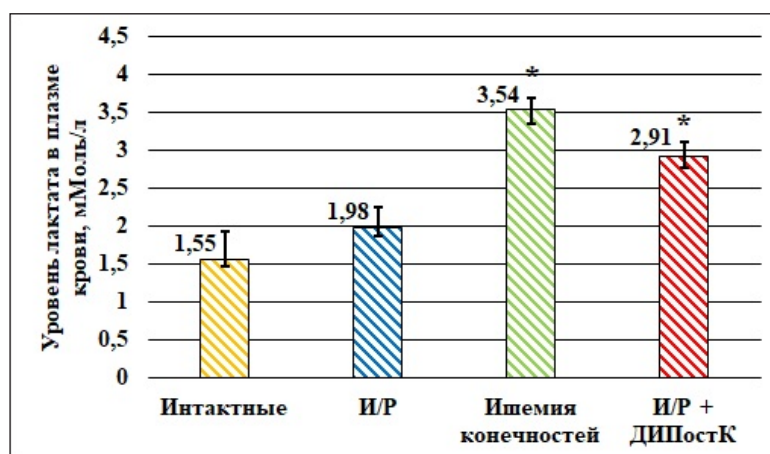
Размер инфаркта является важным показателем повреждения миокарда из-за его влияния на сократимость сердца. Установлено, что у крыс после воспроизведения ДИПостК имело место статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с группой И/Р. Размер зоны некроза в миокарде левого желудочка у животных в группе И/Р составил  $46 \pm 4$  %, а в группе И/Р + ДИПостК —  $26 \pm 3$  ( $p < 0,05$ ). 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 хотя и близкие (И/Р + Лактат —  $33 \pm 3$  % ( $p < 0,05$ )), но все-таки более обширные по размерам, по сравнению с группой ДИПостК, зоны некроза (рисунок 1).



**Рисунок 1** — Размеры зоны некроза (%) в миокарде левого желудочка в исследуемых группах: статистически значимые отличия размеров зоны некроза в группах И/Р + Лактат и И/Р + ДИПостК по сравнению с группой И/Р (\*  $p < 0,05$ )

Данные биохимических исследований крови показали, что содержание лактата в плазме крови в исследуемых группах было следующим: Интактные — 1,55 (1,47; 1,92) ммоль/л ( $n = 8$ ); И/Р — 1,98 (1,86; 2,25) ммоль/л ( $n = 8$ ), Ишемия конечностей — 3,54 (3,35; 3,69) ммоль/л ( $n = 8$ ) ( $p < 0,05$  по сравнению с группой Интактные), а в группе И/Р + ДИПостК — 2,91 (2,76; 3,11) ммоль/л ( $n = 12$ ) ( $p < 0,05$  по сравнению с группой Интактные).

Следовательно, у крыс после 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий имело место повышение содержания лактата в плазме крови в 2,28 раза ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда также сопровождается повышением уровня лактата в плазме крови в 1,87 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с его содержанием у крыс группы Интактные (рисунок 2).



**Рисунок 2** — Изменение концентрации лактата в плазме крови у крыс в исследуемых группах: статистически значимые отличия концентрации лактата в плазме крови в группах Ишемия конечностей и И/Р + ДИПостК по сравнению с группой Интактные (\*  $p < 0,05$ )

Таким образом, у крыс в условиях ишемии-реперфузии миокарда как ДИПостК, так и гиперлактатемия оказывают инфаркт-лимитирующий эффект.

Учитывая, что ишемия нижних конечностей в нашем эксперименте приводит к значительному повышению уровня молочной кислоты в крови, а лактат, согласно имеющимся литературным сведениям, оказывает коронарорасширяющее действие, опосредованное монооксидом азота [6], способен ингибировать перекисное окисление липидов и свободнорадикальные процессы [7], выраженность которых при реперфузии возрастает, и что лактат может использоваться тканями (миокардом) после гипоксии предпочтительнее глюкозы, и что использование молочной кислоты для ресинтеза глюкозы и дальнейшего получения АТФ является важнейшей приспособительной реакцией кардиомиоцитов к гипоксии [8; 9], есть основания полагать, что повышение уровня лактата в крови, сопровождающее ДИПостК, имеет значение в реализации его кардиопротекторного эффекта.

**Заключение.** ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда приводит к повышению уровня лактата в крови и оказывает у крыс инфаркт-лимитирующий эффект. Установлено, что лактат, после введения в кровотоки животным в дозе 10 мг/кг через 25 мин после начала реперфузии, как и ДИПостК, приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка. По-видимому, в реализации инфаркт-лимитирующего эффекта ДИПостК у крыс имеет значение повышение уровня лактата в крови. Это дает основание полагать, что повышенный уровень молочной кислоты в крови инициирует кардиопротекторный эффект ДИПостК, а фармакологическое посткондиционирование с помощью лактата повторяет преимущества дистанционного ишемического посткондиционирования.

Полученные знания о биохимических механизмах кардиопротекции послужат научным обоснованием разработки новых подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, патогенез которых связан с недостаточным кровоснабжением миокарда и тканевой гипоксией.

## Литература

1. 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. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-1-50-62.
2. Maslov, L. N. Adaptive phenomenon of ischemic postconditioning of the heart. Perspectives of clinical use / L. N. Maslov, A. G. Mrochek, I. G. Khaliulin // Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. — 2013. — № 1. — P. 10–20. DOI: 10.15690/vramn.v68i1.532.
3. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z.-Q. Zhao [et al.] // Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2003. — Vol. 285. — P. H579–H588. DOI: 10.1152/ajpheart.01064.2002.
4. Basalay, M. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning — similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay, V. Barsukevich, S. Mastitskaya // Experimental Physiology. — 2012. — Vol. 97, № 8. — P. 908–917. DOI: 0.1113/expphysiol.2012.064923.
5. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс / Ф. И. Висмонт [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. рецензир. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. — Минск: РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 181–186. URI: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/18201>.
6. Nitric oxide-mediated relaxation to lactate of coronary circulation in the isolated perfused rat heart / J. J. Montoya [et al.] // J. Cardiovasc Pharmacol. — 2011. — № 58(4). — P. 392–398. DOI: 10.1097/FJC.0b013e318226bcf7.
7. 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. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.1.169.
8. Lactate and acute heart failure syndrome: in the book acute heart failure / C. Ichai [et al.], J. E. Parrillo (eds) // Acute Heart Failure. Springer. — L., 2008. — P. 768–780. DOI: 10.1007/978-1-84628-782-4\_70.
9. 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.

10. Coronary artery ligation in anesthetized rats as a method for the production of experimental dysrhythmias and for the determination of infarct size / C. Clark [et al.] // J. Pharmacol Methods. — 1980. — Vol. 3, № 4. — P. 357–368. DOI: 10.1016/0160-5402(80)90077-7.

11. Долгова, В. В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — Т. 1. — 928 с.

## On the participation of lactate in the mechanisms of implementation of the infarct-limiting effect of remote ischemic postconditioning in the experimental ischemia-reperfusion of the myocardium

*Chepelev S. N.<sup>1</sup>, Vismont F. I.<sup>1</sup>, Goubkin S. V.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Scientific Institution «Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

The aim of the study was to clarify the significance of hyperlactatemia in the realization of the infarction-limiting effect of remote ischemic postconditioning (RIPostC) in myocardial ischemia-reperfusion. The study revealed that after a 15-minute RIPostC, which was performed 10 minutes after 30-minute acute myocardial ischemia followed by 120-minute reperfusion, the plasma lactate level in rats increased by 1,87 times (87,7 %, ( $p < 0,05$ )) compared with intact animals. It was established that the introduction of L-lactate into the left common jugular vein at a dose of 10  $\mu\text{g} / \text{kg}$ , which was carried out 25 minutes after the onset of reperfusion under conditions of myocardial ischemia (30 minutes) and next reperfusion (120 minutes), as well as RIPostC (10 minutes after the onset of reperfusion), which was reproduced by ischemia of these limbs, have a heart attack-limiting effect. Increased blood lactate level (hyperlactatemia) that occurs after RIPostC in myocardial ischemia-reperfusion, it has a value in its implementation of the infarct-limiting effect.

**Keywords:** remote ischemic postconditioning, heart attack-limiting effect, area at risk, area at necrosis, hyperlactatemia, rats.

*Поступила 11.11.2020*

УДК 61:001(476)

## Основные тренды научных исследований Белорусского государственного медицинского университета в 2021 году

*Хрыщанович В. Я., Гудкова Е. И., Жалейко Г. А.*

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

**Реферат.** Проведен анализ основных направлений научных исследований в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» на 2021 год.

**Ключевые слова:** научные исследования, планирование, реализация.

**Введение.** История развития учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (БГМУ) самым тесным образом связана со становлением научно-технической политики в области медицинской науки и развитием инновационной сферы Республики Беларусь в



целом. Благодаря деятельности высокопрофессионального коллектива работников университета созданы и реализованы в практику новые медицинские технологии в кардиологии, неврологии, урологии и многих других сферах здравоохранения. Университет достойно выполняет возложенные на него обязанности в подготовке врачей и медицинских кадров высшей квалификации, основываясь на опыте прошлого столетнего периода своей работы, продолжая оставаться флагманом медицинской научной и кадровой политики в стране.

В современном информационном обществе наука оказывает влияние на все сферы человеческой деятельности, в том числе медицину, фармацевцию, образование.

Выполнение научно-исследовательских работ (НИР) — основа для повышения эффективности разработок и исследований, ускорения внедрения результатов в практику, исключения дублирования и параллелизма при проведении НИР; позволяет концентрировать научный потенциал, силы и средства вузовской науки.

Особое внимание в определении и развитии основных научных направлений университета как ведущего научно-образовательного центра Республики Беларусь сосредоточено на деятельности двадцати девяти действующих научно-педагогических школ: восемь — хирургического, десять — терапевтического, четыре — стоматологического, семь — теоретического профиля. В составы школ включены коллективы научно-педагогических работников, получившие известность в результате проведения исследований, обеспечивающих высокую результативность в научно-технической, инновационной деятельности университета, практической подготовке кадров высшей квалификации, характеризующихся устойчивостью и преемственностью поколений.

В развитии научной деятельности плодотворно участвует Совет молодых ученых и студенческое научное общество. Совет молодых ученых проводит совместные научные проекты с научно-исследовательскими организациями, учреждениями образования страны, ближнего и дальнего зарубежья. Ежегодно планируются и проводятся конкурсы на лучшие работы, научно-практические конференции молодых ученых «Инновации в медицине и фармацевтике», «Фундаментальная наука в современной медицине» с выпуском рецензируемых электронных сборников научных работ, размещением информации на Интернет-сайте университета.

В БГМУ активно развивается международное сотрудничество с зарубежными партнерами. Ежегодно заключаются Соглашения об академическом и научном сотрудничестве с иностранными научными и учебными заведениями. Университет открыт к установлению международных связей и с готовностью рассматривает поступающие предложения о сотрудничестве.

Участие в международных рейтингах является одним из направлений стратегического развития, позволяет эффективно включить университет в международную образовательную среду, согласовать образовательные и научно-исследовательские процессы с международными правилами и стандартами в сфере образования. Мониторинг рейтинга БГМУ корректирует направления образовательной, научной и управленческой политики университета.

Координирующую роль при планировании научно-медицинских прикладных исследований, совершенствовании их научно-методического обеспечения, осуществляет Министерство здравоохранения Республики Беларусь как основной заказчик научной продукции в области общественного здоровья и здравоохранения. Основой развития системы планирования и управления ходом выполнения НИР является программно-целевой метод, конкурсные начала и договорные отношения.

**Результаты.** В настоящее время основные направления научных исследований университета направлены на решение следующих задач:

- изучение особенностей распределения аминокислотных остатков, их комбинаций в нерегулярных элементах вторичной структуры, в неупорядоченных областях как для белков в целом, так и в зависимости от их структурных классов и GC-насыщенности кодирующих, генов; разработка алгоритмов как для определения нестабильности вторичной структуры белка на основании его 3D-модели, так и для предсказания нестабильности вторичной структуры на основании аминокислотной последовательности; оценка влияния ионов никеля и хлора на стабильность вторичной структуры белков;
- определение вклада различных факторов и методов экстрагирования, влияющих на полноту извлечения биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, содержащего полисахариды, и изучение влияния размера частиц, природы экстрагента; подбор лекарственной формы и разработка технологии ее получения;

- создание методики локального химического обезвреживания основных классов лекарственных средств на основе наиболее типичных химических реакций, приводящих к эффективной инактивации фармакофора лекарственного средства, непригодного к использованию;
  - исследование эпидемических проявлений потребления инъекционных наркотиков лицами, включенными в программу заместительной терапии метадонном. В ходе проведения исследований предполагается разработка дизайна изучения деятельности программы заместительной терапии метадонном, опросника для сбора данных о пациентах, включенных в программу заместительной терапии метадонном;
  - проведение анализа аспектов взаимодействия иммунной системы с бактериальными и вирусными патогенами в процессе реализации иммунного ответа, включая анализ молекулярно-генетических маркеров патогенности, резистентности наиболее актуальных микроорганизмов;
  - анализ клинических и структурно-функциональных особенностей синдрома WPW, заболеваний пищевода (рефлюкс-эзофагита и эозинофильного эзофагита) и воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) с разработкой современных методов диагностики и лечения, оптимизацией тактики ведения пациентов с указанной патологией. Определение морфофункциональной характеристики состояния сердца у детей с синдромом WPW;
  - оптимизация и персонификация лечебно-профилактических мероприятий и разработка эффективной схемы ведения детей с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.
- Кроме того, в ближайшей перспективе в процессе выполнения научных работ предполагается разработка и внедрение:
- новых эффективных методов диагностики, лечения и реабилитации оториноларингологических заболеваний для улучшения результатов лечения и повышения качества жизни пациентов с острым синуситом;
  - методов диагностики, лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта, в том числе методов профилактики и лечения орального мукозита как осложнения химиолучевого лечения у онкологических пациентов;
  - новых эффективных методов лечения пациентов (с уточнением этиопатогенетических аспектов) с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, психическими расстройствами, воспалительными заболеваниями глаза, нейроинфекциями, артериальной гипертензией в амбулаторных условиях;
  - методов оценки состояния и регуляции обмена аминокислот в биологических жидкостях (плазма крови, моча) при недифференцированной дисплазии соединительной ткани;
  - метода широкогеномного секвенирования для определения молекулярного профиля карциномы, морфологической и молекулярно-генетической характеристики рака поджелудочной железы;
  - метода ДВИ МРТ для диагностики первичной опухоли карциносаркомы эндометрия и метастазов с определением морфологического состава эпителиального и мезихемального компонентов в карциносаркоме с использованием иммуно-гистохимии;
  - автоматизированной базы данных пациентов, системы эпидемиологического надзора, статистического анализа ожогового травматизма по результатам клинко-эпидемиологических, социально-гигиенических особенностей возникновения патологии, в том числе определение эпидемиологической значимости отдельных травмирующих факторов в возникновении, локализации, площади, степени ожогов у лиц разного возраста, пола, профессии; продолжительности стационарного лечения в зависимости от травмирующего фактора и клинических проявлений;
  - новых методов диагностики и лечения острой и хронической хирургической патологии с целью улучшения результатов лечения пациентов;
  - новых подходов к диагностике, лечению туберкулеза органов дыхания и латентной туберкулезной инфекции у пациентов детского, взрослого возраста с анализом эпидемиологических показателей по туберкулезу органов дыхания у взрослых в Беларуси на современном этапе; эффективности антибактериальной терапии атипичных пневмоний у детей; терапии пневмоний у детей со злокачественными новообразованиями;
  - методов диагностики, лечения и медицинской профилактики разрыва (расслоения) наследственных аневризм грудной аорты;
  - современных методов профилактики, диагностики, лечения зубочелюстно-лицевых аномалий с оценкой их эффективности, распространенности у городского, сельского населения страны и определением нуждаемости в оказании ортодонтической помощи;

- научно обоснованных схем диагностики, профилактики и лечения основных стоматологических заболеваний у детей с учетом возраста, соматического и стоматологического анамнеза; структуры травматических повреждений постоянных временных и несформированных постоянных зубов у детей г. Минска, основных факторов риска возникновения и развития маргинального гингивита у детей и подростков страны;
- методических подходов, определяющих влияние продолжительного грудного вскармливания, его режима на распространенность, интенсивность кариеса у детей в возрасте от года до трех лет; стоматологического статуса и состояния слюноотделения у детей при высокодозной химиотерапии лечения онкологических заболеваний; сроков прорезывания первых постоянных моляров у детей дошкольного и младшего школьного возраста г. Минска;
- индивидуальной карты стоматологического обследования для пациентов с хронической болезнью почек, муковисцидозом и сахарным диабетом;
- алгоритмов диагностики и оптимальных схем лечения, профилактики инфекционных, неинфекционных заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем с определением влияния ВИЧ-инфекции на особенности течения основных коморбидных дерматозов, оптимизацией схем диагностики, лечения заболеваний кожи у ВИЧ-инфицированных и оценкой влияния факторов внешней среды на течение атопического дерматита;
- новых методов пластики дефектов мягких тканей конечностей васкуляризованными тканевыми комплексами; диагностики реперфузии и реципиентных областей с целью улучшения результатов лечения пациентов;
- комплексной методики лечения дефектов кожи и мягких тканей различной этиологии с применения биомедицинских клеточных продуктов в составе синтетических биоматриц, комбинированных методов светодиодной фототерапии на течение раневого процесса; методов лечения осложненных проксимальных флеботромбозов;
- метода комплексной диагностики грибовидного микоза на основе клинических данных, результатов иммуно-гистохимического и молекулярно-генетического исследования биоптатов кожи;
- нового метода профилактики и лечения перитонеальных спаек с применением мезенхимальных стволовых клеток в составе биодеградируемых матриц; комплексной методики, направленной на продление сроков функционирования клеточного аллогraftа культивируемых паразитов у пациентов с первичным гипопаратиреозом (инкапсуляция и др.);
- методики эффективного включения низкомолекулярного соединения с антибактериальной активностью в биополимерные пленки, позволяющей сохранить его биодоступность, с исследованием кинетики высвобождения действующего вещества *in vitro* в физиологических растворах;
- метода определения частоты контаминации микроорганизмами отдельных биологических субстратов (раневого экссудат, кровь, моча, мокрота) у пациентов с определением видового состава и резистентности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в динамике из биологических субстратов пациентов;
- составов спреев с нестероидными противовоспалительными средствами;
- механизмов действия лекарственных средств комбинированного состава и установки эвристических возможностей и прикладного потенциала теории плейотропного действия биологических соединений и лекарственных средств;
- технологии получения и способов стандартизации лекарственных форм на основе лекарственного растительного сырья с изучением фармацевтического рынка фитопрепаратов и других лекарственных средств, разработкой алгоритмов фармацевтического консультирования посетителей аптек;
- системы стандартизации лекарственных форм водорода пероксида с упруго-вязко-пластичной дисперсионной средой.

**Заключение.** Анализ основных направлений научных исследований учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» свидетельствует о широком охвате практически всех отраслей и специальностей медицинской науки: внутренних и инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены, кардиологии, акушерства и гинекологии, психиатрии, неврологии и нейрохирургии, общей патологии, хирургии, онкологии, педиатрии, стоматологии, травматологии и ортопедии, военной медицины, фармации и фармацевтической науки, медицинского и фармацевтического образования, и характеризуется использованием современных подходов для получения конечных результатов по актуальным проблемам медицины. Показательно, что грамотное планирование научных исследований позволяет достигать значительных по новизне и актуальности научных

результатов, которые с успехом внедряются в современное здравоохранение, способствуя развитию медицинской науки и повышению качества оказываемой медицинской помощи населению Республики Беларусь.

## The main trends of scientific researches in Belarusian State Medical University in 2021

*Khryshchanovich V. Ya., Gudkova E. I., Zhaleiko G. A.*

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

The analysis of the main trends of scientific researches in Belarusian State Medical University is carried out. It is shown that competent planning of scientific research allows to achieve significant scientific results in terms of novelty and relevance, which are successfully introduced into modern healthcare, contributing to the improvement of the quality of medical in Republic of Belarus.

**Keywords:** implementation, planning, research.

*Поступила 25.11.2020*

УДК 616.381-002-092.4:612.56:612.397.81

## Особенности метаболизма холестерина липопротеинов крови у крыс при экспериментальном перитоните

*Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.*

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

**Реферат.** Целью исследования явилось выяснение особенности метаболизма холестерина липопротеинов крови у крыс при экспериментальном (CLP) перитоните. Установлено, что в условиях экспериментального (CLP) перитонита у крыс происходит снижение температуры тела и выраженные изменения содержания холестерина липопротеинов крови: снижение содержания холестерина ЛПВП крови и повышение уровня холестерина суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП и коэффициента атерогенности, что свидетельствует о развитии вторичной атерогенной дислипидемии.

**Ключевые слова:** экспериментальный (CLP) перитонит, холестерин, липопротеины, температура тела, коэффициент атерогенности.

**Введение.** В настоящий момент остро стоит проблема лечения сепсиса. Перитонит, будучи самым частым и наиболее опасным осложнением острых хирургических, гинекологических заболеваний и повреждений органов брюшной полости и оперативных вмешательств на них, является широко распространенной патологией, представляющей серьезную как медицинскую, так и социальную проблему [1, 2]. Летальность в терминальных стадиях данного заболевания может достигать 50–70 % [1, 3]. Перитонит рассматривается как воспаление брюшины, представленное комплексом тяжелых патофизиологических реакций с нарушением деятельности всех органов и систем организма [4].

В развитии перитонита имеют значение множество факторов и механизмов, обуславливающих перестройку регуляторных процессов основных физиологических и метаболических составляющих жизнедеятельности организма [5]. Такое многообразие патогенетических механизмов перитонита обуславливает многообразие его форм, степеней тяжести, особенностей воспалительных реакций [6].

По современным представлениям сепсис является острой полиорганной недостаточностью, вызванной неадекватным ответом иммунной системы. Пусковым механизмом развития генерализованного воспаления является продолжение продукции медиаторов воспаления после элиминации первичного антигена, инициировавшего воспаление [1].

Поиск путей коррекции основных жизненных функций и обмена веществ при септических состояниях является одной из актуальных задач современной медицины. Исследования последних лет позволили установить, что течение и исход инфекционно-септических заболеваний во многом зависят от состояния обмена липопротеинов (ЛП) плазмы крови [7, 8, 9]. Так, показано, что ЛП различных классов, связывая поступающие в кровоток токсины, участвуют в процессах детоксикации и их последующей элиминации из организма [5, 8]. 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 [8]. Однако особенности нарушений метаболизма ХС ЛП крови и температуры тела при СLP-перитоните остаются во многом не изученными.

Для более точного понимания патогенеза и патофизиологии процесса используются модели сепсиса на животных. В настоящее время применяется несколько основных методов моделирования тяжелой воспалительной реакции у животных: введение в организм эндотоксина, внедрение патогена в виде бактерии или вируса, намеренное повреждение одного из естественных защитных барьеров животных. Наиболее распространенной моделью экспериментального перитонита является лигирование и пункция слепой кишки (*cecal ligation and puncture, CLP*), однако эта модель не лишена определенных недостатков. Во-первых, проблему может представлять формирование абсцессов, которые значительно уменьшают выживаемость. Во-вторых, существует большая вариативность выполнения модели, так как в каждом эксперименте может различаться место и диаметр прокола. В-третьих, СLP-модель не учитывает состояние пациента, в частности его возраст, иммунологический статус, особенности метаболизма, а также проводимую ему поддерживающую терапию [10].

Преимуществами модели экспериментального перитонита являются простота выполнения, наличие полиэтиологического полимикробного инфекционного очага, вовлечение в процесс собственных бактерий организма. Развитие генерализованного воспаления протекает по тем же стадиям, с формированием тех же метаболических и гемодинамических нарушений, что и при тяжелом сепсисе у человека.

**Цель работы** — выяснение особенностей метаболизма холестерина липопротеинов крови у крыс при экспериментальном СLP-перитоните.

**Материалы и методы.** Опыты выполнены на базе вивария учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на взрослых белых крысах обоих полов массой 180–250 г с соблюдением всех правил проведения работ при использовании экспериментальных животных.

Выбор объекта исследования обусловлен широким использованием данного вида животных в экспериментальных исследованиях для моделирования перитонита. Кроме того, использование лабораторных крыс представляет также определенные преимущества с точки зрения техники проведения эксперимента.

Животные до постановки эксперимента в течение 2–3 недель адаптировались к условиям вивария. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 20–22 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс. При выполнении работы особое внимание было уделено содержанию животных. Соблюдались адекватные световой и шумовой режимы. В связи с тем, что в литературе имеются данные о значительных колебаниях уровней гормонов и биогенных аминов в крови животных в течение суток, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 часов утра). Оценивали общее состояние, внешний вид и поведение экспериментальных животных. Эксперименты на крысах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Животные поступали в опыты после 10–12-часового ночного голодания. Голодание, являясь важным фактором стандартизации условий эксперимента, обеспечивало нивелирование индивидуальных особенностей обмена веществ, связанных с всасыванием жиров и углеводов в кишечнике и способствовало выявлению сдвигов в энергетическом и пластическом обмене в условиях истощения резервов питательных веществ.



Для создания экспериментального перитонита использована модель лигирования и последующего однократного пунктирования слепой кишки — *cecal ligation and puncture* [10, 11]. Для этого крыс наркотезировали гексеналовым наркозом (100 мг/кг, внутривенно). После бритья брюшка проводили антисептическую обработку операционного поля 0,5%-м спиртовым раствором хлоргексидина. В асептических условиях выполняли двухсантиметровый разрез передней брюшной стенки, через который извлекали слепую кишку. Затем ниже илеоцекального клапана на кишку накладывали лигатуру и однократно пунктировали ее иглой 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 [10, 11]. В качестве контроля использовали ложнопериоперированных крыс, которым под наркозом проводили разрез передней брюшной стенки без извлечения и пунктирования слепой кишки. Всем животным через 30 мин после оперативного вмешательства подкожно вводили 2,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Ректальную температуру крыс (в прямой кишке на глубине 3,0 см) измеряли электротермометром Microlife (Швейцария) непосредственно перед декапитацией. Электротермометр Microlife предназначен для измерения температуры тела в диапазоне от 32,0 до 43,9 °С. Измерение основано на уравнивании температур в прямой кишке и измерительного датчика электротермометра в течение определенного времени, которое устанавливается автоматически и заканчивается после появления звукового сигнала.

Декапитацию животных проводили через 20 ч после лигирования и пунктирования слепой кишки или ложной операции. Взятие для исследования крови, ткани печени у контрольных и опытных животных проводилось за максимально возможно короткое время после декапитации.

Кровь собирали в охлажденные центрифужные пробирки и через 20 мин после образования сгустка центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 мин. Полученная сыворотка в дальнейшем использовалась для выделения ЛП.

Суммарную фракцию ЛПОНП и ЛПНП выделяли из сыворотки крови осаждением по методу M. Burstein, J. Samaille (1955 г.). Принцип метода основан на способности апоВ-содержащих липопротеинов (ЛПОНП и ЛПНП) образовывать нерастворимые комплексы с гепарином в присутствии солей марганца, которые осаждаются центрифугированием (в надосадочной жидкости остаются ЛПВП).

Для определения содержания общего холестерина, холестерина ЛПВП в сыворотке крови и холестерина в тканевых гомогенатах проводили экстракцию липидов по методу М. А. Креховой, М. К. Чехрановой. Метод обеспечивает полную экстракцию холестерина и его эфиров из крови и тканей. Принцип метода основан на способности общих липидов, в том числе свободного холестерина и его эфиров, переходить из водных растворов в состав органических растворителей (гексана).

Содержание холестерина в сухих липидных экстрактах сыворотки крови определяли с использованием реакции Либермана — Бурхарда. Принцип метода заключается в том, что холестерин, взаимодействуя с уксусным ангидридом, уксусной и концентрированной серной кислотами, дает изумрудно-зеленое окрашивание раствора, интенсивность которого пропорциональна содержанию холестерина.

Расчет содержания холестерина суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП проводили по формуле: холестерин ЛПОНП+ЛПНП = общий холестерин сыворотки крови — холестерин ЛПВП.

Расчет коэффициента атерогенности проводили по формуле: коэффициент атерогенности = ХС ЛПОНП+ЛПНП / ХС ЛПВП. Полученное значение выражали в условных единицах.

Достоверность различий между двумя группами показателей оценивали по критерию Стьюдента для независимых выборок. Данные представлялись в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ( $\bar{X} \pm S_x$ ). Результаты считали статистически значимыми при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Опыты показали, что через 20 ч после CLP-операции у всех крыс развиваются некроз 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 (CLP) перитонита ректальная температура крыс снижается на 0,9 °С: с  $37,8 \pm 0,09$  °С до  $36,9 \pm 0,41$  °С ( $p < 0,05$ ;  $n = 10$ ) (рисунок 1).

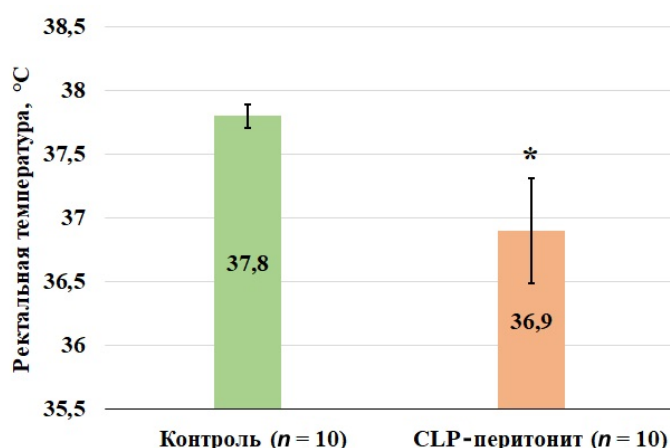


Рисунок 1 — Изменение температуры тела у крыс в условиях экспериментального CLP-перитонита (\*  $p < 0,05$ )

Гипотермию в условиях CLP-перитонита можно рассматривать как проявление синдрома системного воспаления, развивающегося в условиях бактериальной эндотоксинемии.

Содержание общего холестерина в печени крыс увеличивается на 11,4 %: с  $0,290 \pm 0,007$  до  $0,323 \pm 0,014$  мг/100 мг ткани ( $p < 0,05$ ;  $n = 14$ ).

Выявлено, что в условиях экспериментального CLP-перитонита происходят выраженные изменения содержания холестерина различных классов ЛП сыворотки крови крыс: снижается содержание холестерина ЛПВП на 43,6 %: с  $1,40 \pm 0,19$  до  $0,79 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ;  $n = 14$ ); повышается уровень холестерина ЛПОНП+ЛПНП на 91,1 %: с  $0,56 \pm 0,06$  до  $1,07 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ;  $n = 14$ ) и коэффициент атерогенности на 221,7 %: с  $0,46 \pm 0,10$  до  $1,48 \pm 0,16$  ед. ( $p < 0,001$ ;  $n = 14$ ), что свидетельствует о развитии вторичной атерогенной дислиппротеинемии (рисунок 2).

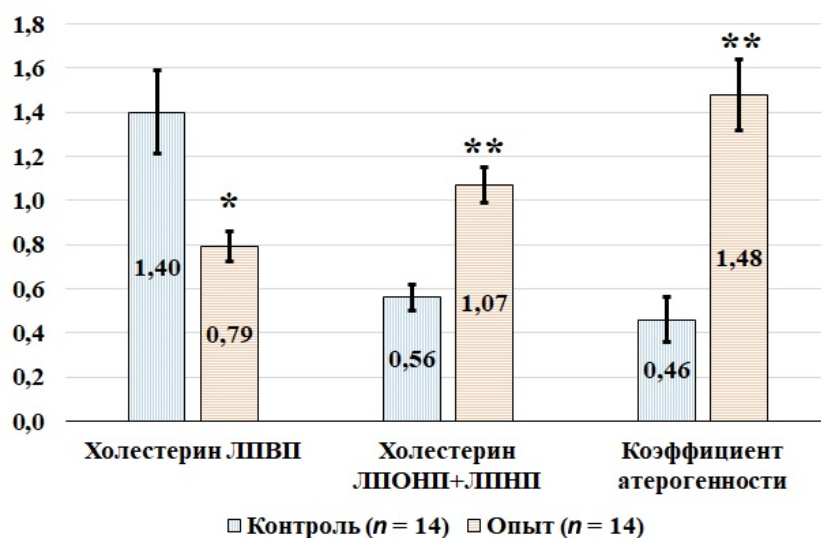


Рисунок 2 — Изменения содержания холестерина различных фракций липопротеинов сыворотки крови и коэффициента атерогенности у крыс в условиях экспериментального CLP-перитонита (\*  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ )

Снижение уровня холестерина ЛПВП крови и увеличение содержания холестерина в печени при CLP-перитоните, по-видимому, связано с угнетением синтеза насцентных ЛПВП в поврежденной печени, в результате чего, возможно, нарушается включение холестерина в формирующиеся ЛПВП-частицы и одновременно происходит его накопление в гепатоцитах.

**Заключение.** Полученные данные позволяют сделать вывод, что в условиях экспериментального CLP-перитонита у крыс происходит снижение температуры тела и выраженные изменения содержания холестерина липопротеинов крови: снижение содержания холестерина ЛПВП крови и повышение уровня холестерина суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП и коэффициента атерогенности, что свидетельствует о развитии вторичной атерогенной дислипидемии.

### Литература

1. Перитонит : учеб.-практ. пособие / Э. Г. Абдуллаев [и др.]; Иван. гос. мед. акад.; Владим. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. — Владимир: Изд-во ВлГУ, 2014. — 144 с.
2. Гоженко, А. И. Особенности течения экспериментального перитонита у крыс при промывании брюшной полости / А. И. Гоженко, А. А. Васильев, Б. А. Насибуллин // Мир медицины и биологии. — 2014. — № 2(44). — С. 111–114.
3. Finfer, S. The global epidemiology of sepsis does it matter that we know so little? / S. Finfer, F. R. Machado // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2016. — Vol. 193. — P. 228–230. DOI: 10.1164/rccm.201510-1976ED.
4. Deutschman, C. S. Sepsis: current dogma and new perspectives / C. S. Deutschman, K. J. Tracey // Immunity. — 2014. — Vol. 40. — P. 463–475. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.
5. Висмонт, Ф. И. Эндотоксинемия, дисрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Известия Нац. академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 7–16. DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-1-7-16.
6. Angus, D. C. Severe sepsis and septic shock / D. C. Angus, T. Van Der Poll // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 369. — P. 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
7. Чепелева, Е. Н. Значение функционального состояния печени в развитии дислипидемии и изменении терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии / Е. Н. Чепелева, Ф. И. Висмонт // Актуальные вопросы современной медицины: материалы II Дальневосточного медицинского молодежного форума / под ред. Е. Н. Сазоновой. — Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2018. — С. 36–38.
8. Lipid metabolism in inflammation-related diseases / C. Zhang [et al.] // Analyst. — 2018. — Vol. 143. — P. 4526–4536. DOI: 10.1039/c8an01046c.
9. Hotchkiss, R. S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R. S. Hotchkiss, I. E. Karl // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333.
10. 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.
11. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture / D. Rittirsch [et al.] // Nat. Protoc. — 2009. — № 4. — P. 31–36. DOI: 10.1038/nprot.2008.214.

## Peculiarities of blood lipoprotein cholesterol metabolism in rats with experimental peritonitis

*Chepeleva E. N., Vismont F. I.*

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

The aim of the study was to elucidate the features of the metabolism of blood lipoprotein cholesterol in rats with experimental (CLP) peritonitis. It was found that under the conditions of experimental (CLP) peritonitis in rats, there is a decrease in body temperature and pronounced changes in the content of blood lipoprotein cholesterol: a decrease in the content of HDL cholesterol in the blood and an increase in the level of cholesterol in the total fraction of VLDL + LDL and an atherogenic coefficient, which indicates the development of secondary atherogenic dyslipoproteinemia.

**Keywords:** experimental (CLP) peritonitis, cholesterol, lipoproteins, body temperature, atherogenic coefficient.

*Поступила 11.11.2020*

УДК 615.874:612.337

## Особенности электрической активности кишечника крыс при содержании на кетогенных диетах различного состава

*Каравай Т. В., Рожко А. А., Мелик-Касумов Т. Б.*

*Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Кетогенная диета в последние десятилетия все более активно применяется для лечения рефрактерной эпилепсии. Эта диета характеризуется высоким содержанием в рационе жиров, низким содержанием углеводов и умеренным содержанием белков. Такое соотношение нутриентов приводит к повышению концентрации в крови кетоновых тел и снижению уровня глюкозы, что опосредует основные лечебные эффекты диеты. В настоящее время проводятся клинические исследования применения диеты для лечения других неврологических заболеваний, а также онкологических заболеваний и метаболических расстройств. Тем не менее, при внедрении метода в клинику часто сталкиваются с обилием нежелательных эффектов кетогенной диеты: нефролитиаз, остеопороз, дислипидемия, задержка темпов физического развития у детей, дисфория, анорексия. Наиболее частыми, в особенности на этапе инициации диеты, являются симптомы нарушений в работе гастроинтестинального тракта, а именно диспепсия, запоры, абдоминальные боли, тошнота. Стоит отметить, что наряду с классической кетогенной диетой применяются модифицированные варианты, в частности, кетогенная диета, богатая жирными кислотами со средней длиной цепи. Модифицированные варианты диеты могут применяться для достижения одной или нескольких целей: увеличения в рационе белков и углеводов, увеличения эффективности и(или) увеличения камплаентности. В связи с этим актуальным остается вопрос сравнительной оценки особенностей нежелательных эффектов различных типов кетогенных диет на работу желудочно-кишечного тракта и механизмов их формирования.

**Ключевые слова:** кетогенная диета, кишечник крыс, потенциалы гладких мышц, жирные кислоты со средней длиной цепи.

**Введение.** Кетогенная диета — особая разновидность лечебных диет, ключевой особенностью которой является резкое сокращение в рационе углеводов и значительное увеличение доли жиров. В классической кетогенной диете соотношение жиров и суммарного количества белков и углеводов составляет в среднем 3,5:1 [1]. В процессе перехода на кетогенную диету происходит перестройка метаболических процессов с преобладанием углеводного обмена на преобладание жирового. В таких условиях развивается физиологический кетоз в условиях умеренной гипогликемии — накопление в тканях кетоновых тел: бета-гидроксibuтирата, ацетоацетата и ацетона [2]. Множество экспериментальных и клинических исследований показали высокий потенциал применения кетогенной диеты не только в лечении эпилепсии. В настоящее время кетогенная диета применяется как адъювантная терапия при онкологических заболеваниях [1]. Предполагается, что лечебный эффект диеты в данном случае достигается благодаря эффекту Варбурга [3]. Ввиду снижения уровня глюкозы в крови кетогенная диета может применяться в условиях сахарного диабета. Кроме того, некоторые особенности диеты позволяют использовать ее в спорте и при диетическом питании с целью снижения веса [1].

Классическая кетогенная диета предполагает перераспределение доли основных нутриентов в калорийности с увеличением этого показателя для жиров. В то же время существует несколько альтернативных вариантов диеты. В частности, кетогенная диета с обилием жирных кислот со средней длиной цепи может быть более эффективной, нежели классическая, так как среднецепочечные жирные кислоты не требуют обилия желчных кислот для всасывания в энтероциты. Кроме того, такой состав диеты позволяет уменьшить дефицит углеводов и несколько повысить долю белка в рационе, что крайне важно в случае применения диеты у детей. Существующие на сегодня экспериментальные данные указывают на то, что среднецепочечные жирные кислоты могут оказывать прямой нейротропный эффект [2].

Наряду с обилием отмеченных позитивных эффектов кетогенной диеты в случае ее применения в клинике, отмечается также большое количество нежелательных эффектов, вызванных существенной перестройкой метаболизма и различных функциональных систем. Среди наиболее часто выявляемых побочных эффектов диеты отмечены гиперхолестеринемия, мочекаменная болезнь, нарушение аппетита, остеопороз. Наиболее часто выявляются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия, тошнота, запор, диарея, абдоминальные боли [4]. В литературе практически отсутствуют сведения о влиянии длительной кетогенной диеты на двигательную активность конкретных отделов желудочно-кишечного тракта. В то же время, учитывая значительное снижение уровня серотонина и дофамина, наблюдаемое при длительной диете [5], моторика тракта, в котором синтезируется до 90 % всего серотонина, должна существенно изменяться. Кроме того, в тканях пищеварительной системы отмечается высокое содержание рецепторов свободных жирных кислот (FFARs). Лигандами FFAR1 являются длинноцепочечные жирные кислоты, тогда как для FFAR2 и FFAR3 это короткоцепочечные кислоты и кетоновые тела [6].

В связи со сказанным выше представляется актуальным сравнительное экспериментальное исследование влияния классической кетогенной диеты и кетогенной диеты, богатой жирными кислотами со средней длиной цепи, на электрическую активность в различных отделах кишечника. Анализ предполагаемых отличий в работе отделов кишечника при соблюдении кетогенных диет позволит уточнить механизмы их нежелательных эффектов, что в дальнейшем поможет обосновать индивидуальную коррекцию состава кетогенной диеты при ее применении в клинике.

**Цель работы** — исследование особенностей электрической активности гладких мышц различных отделов кишечника после содержания на кетогенной диете различного состава и длительности.

**Материалы и методы.** Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар массой 220–240 г. Манипуляции с животными в ходе экспериментов осуществляли с соблюдением общепринятых правил по уходу и использованию лабораторных животных [7]. Дизайн исследования и объем выборок одобрены комитетом по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 31.01.2019 г.). Животных в экспериментальных группах содержали на различных рационах — стандартный рацион, классическая кетогенная диета (ККД) или кетогенная диета, богатая жирными кислотами со средней длиной цепи (модифицированная кетогенная диета, МКД). Кроме того, животные на кетогенных диетах были разделены на 2 подгруппы — с кормлением 1 и 3 недели. Таким образом, в исследовании было задействовано 5 групп крыс: стандартный рацион (контроль,  $n = 8$ ), 1 неделя ККД (ККД-1,  $n = 10$ ), 3 недели ККД (ККД-3,  $n = 4$ ), 1 неделя МКД (МКД-1,  $n = 9$ ), 3 недели МКД (МКД-3,  $n = 10$ ).

Основные характеристики рационов различных групп экспериментальных животных приведены в таблице 1. В качестве контрольной диеты использовали сухой комбикорм для крыс. Экспериментальные кетогенные диеты были разработаны в лаборатории физиологии питания и спорта Института физиологии НАН Беларуси. Корм для классической кетогенной диеты по составу и основным характеристикам соответствовал широко используемому в исследованиях на грызунах полнорационному корму #F3666 («Bio-Serv», США) и включал свиной жир, сливочное масло с жирностью 82,5 %, кукурузное масло, пшеничные отруби, казеин, сахар, витаминно-минеральный комплекс для грызунов (VitaminCal, Veaphar, Нидерланды) и битартрат холина. Состав корма для кетогенной диеты с обилием жирных кислот со средней длиной цепи формировался из тех же ингредиентов с добавлением масла, богатого жирными кислотами со средней длиной цепи (100 % МСТ-масло, «Dr. Sch r», Германия). Кроме того, в этом корме было уменьшено количество других жирных ингредиентов, а также было увеличено общее количество белков и углеводов. Особенностью состава корма для МКД являлась также доля среднецепочечных триглицеридов в массе всех жиров в рационе, которая составляла 50 %.

Таблица 1 — Характеристика рационов, использованных в исследовании

Показатель (на 100 г корма)	Контроль	#F3666*	ККД	МКД
Энергетическая ценность, ккал	194	724	723	648
Влага, г	40	<10	4,2	7,4
Клетчатка, г	7,2	4,8	4,5	4,5
Белки, г	11,4	8,6	8,4	13,5
Жиры, г	2,4	75	75,1	62,7



Окончание табл. 1

Показатель (на 100 г корма)	Контроль	#F3666*	ККД	МКД
Углеводы, г	30,5	3,2	3,3	7,3
Кетогенное соотношение Жиры:(Белки+Углеводы) по массе	1 : 17,5	6,35 : 1	6,36 : 1	3 : 1
Доля макронутриентов в общей калорийности корма				
Белки, %	23,5	4,8	4,6	8,3
Жиры, %	11,1	93,2	93,5	87,1
Углеводы, %	62,9	1,8	1,8	4,5

\* Общепринятый состав ККД, приведен для сравнения.

Одна из основных характеристик кетогенной диеты — отношение массы жиров к суммарной массе белков и углеводов — для классической кетогенной диеты (6,35:1) значительно превышала показатель для МКД (3:1). Таким образом, подобранный состав кормов для различных типов кетогенной диеты позволит определить, каким образом наличие в кетогенном рационе среднецепочечных жирных кислот влияет на работу кишечника и сравнимы ли ее эффекты с классической кетогенной диетой повышенной жирности.

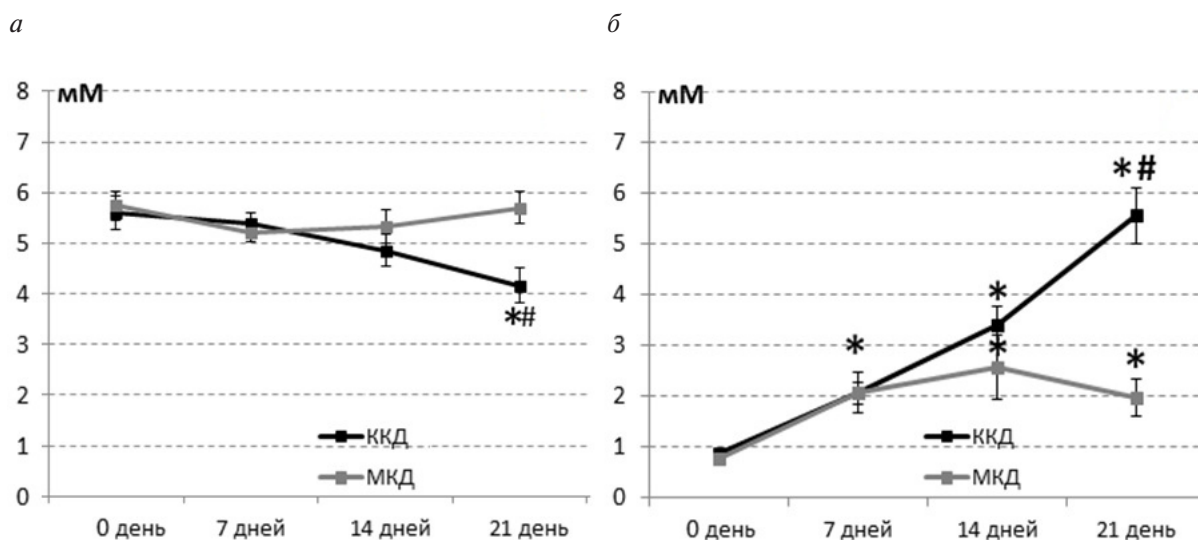
В ходе хронической фазы эксперимента животные получали воду и соответствующий корм *ad libitum*. Массу животных измеряли утром натощак в первый день эксперимента и далее еженедельно. Контроль уровня кетонов (по β-гидроксимасляной кислоте) и глюкозы в крови осуществляли до начала диеты, на 1-й, 2-й, и 3-й неделе содержания на ККД или МКД. Для этого из кончика хвоста брали капиллярную кровь и наносили на тест-полоски кетоглюкометра FreeStyle Optium Neo (Abbot, США).

По завершении периода кормления для регистрации потенциалов гладких мышц различных отделов кишечника проводили острый опыт с использованием электрофизиологической установки для регистрации биопотенциалов на базе усилителя УБФ-4-01, 8-разрядного АЦП (ОДО «Спецприбор», РБ) и персонального компьютера. Для регистрации и первичной обработки полученных данных использовали программу InputWin. Животных наркотизировали (тиопентал натрия, 70 мг/кг, внутривенно) и помещали в камеру Фарадея. Электрическую активность гладких мышц двенадцатиперстной кишки, дистального отрезка подвздошной кишки и восходящей ободочной кишки регистрировали одновременно по трем каналам с помощью прижимных хлорсеребряных электродов. Перед регистрацией настраивали усиление и проводили калибровку каждого канала для дальнейшей оценки амплитуды сигнала. Полоса пропускания составляла 0–3 кГц, период оцифровки сигнала — 20 мс. Регистрацию начинали через 15 мин после завершения всех манипуляций и продолжали непрерывно в течение 30 мин. Электрическую активность гладких мышц отделов кишечника анализировали по показателю амплитуды медленных волн (мВ) и частоты импульсов на экстремумах медленных волн, так называемых спайков (имп/мин), которые отражают фактические сокращения гладкомышечных клеток. Для выделения из суммарной электрической активности гладких мышц кишечника медленных волн и спайков при постобработке нативных данных использовали соответственно низко- и высокочастотную фильтрацию. Вычисление амплитуды медленных волн по низкочастотному компоненту сигнала проводили путем автоматической установки изолинии и последующего подсчета средней амплитуды двух фаз колебаний. Вычисление частоты спайковой активности по высокочастотному компоненту сигнала осуществляли путем установки нулевой линии на уровне минимального спайка в группе и последующего подсчета средней частоты пересечения нулевой линии.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программах Microsoft Excel и Statistica. Для межгруппового сравнения электрофизиологических показателей использовали критерий Манна — Уитни. Динамику массы тела, уровень глюкозы и кетоновых тел в крови (по β-гидроксимасляной кислоте) в различных группах сравнивали с применением дисперсионного анализа с повторными измерениями (rmANOVA). Данные представляли в виде средней арифметической и ее ошибки либо в виде медианы и процентилей. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведения хронической фазы эксперимента было установлено, что содержание крыс на ККД в течение трех недель приводит к существенному снижению уровня глюкозы (рисунок 1, а): показатель падает на 25 % по сравнению с первоначальными значе-

ниями (с  $5,6 \pm 0,34$  мМ до  $4,2 \pm 0,35$  мМ). В случае содержания животных на МКД показатель практически не изменяется. Обнаруженные отличия в динамике уровня глюкозы в крови экспериментальных животных можно объяснить различным составом кетогенных диет. Таким образом, классическая кетогенная диета, содержание углеводов в которой минимально, приводит к развитию умеренной гипогликемии в течение 3 недель наблюдения, тогда как кетогенная диета, богатая жирными кислотами со средней длиной цепи не оказывает такого эффекта.



**Рисунок 1** — Изменение уровня глюкозы (а) и β-гидроксимасляной кислоты (б) в крови крыс в условиях содержания на различных кетогенных диетах (\*  $p < 0,05$  по сравнению с первоначальными значениями («0 день»); #  $p < 0,05$  по сравнению с группой «МКД»)

Уровень β-гидроксимасляной кислоты в крови крыс на различных диетах изменялся более существенно (рисунок 1, б). В данном случае показатель в группе ККД увеличивался на протяжении всего периода наблюдения и к его концу составил  $5,5 \pm 0,5$  мМ, что в 6 раз превышало первоначальные значения. Обращает на себя внимание достаточно большая вариабельность показателя в данной группе. В случае МКД после первой недели содержания на диете был также отмечен достоверный рост уровня кетоновых тел в крови крыс. Однако в данном случае показатель вырос только в 2,2 раза. Таким образом, применение различных типов кетогенных диет по-разному влияло на уровень кетоновых тел в крови крыс. В случае ККД происходило развитие кетоза и умеренной гипогликемии. В случае МКД отмечался только умеренный кетоз. Различия между группами, по-видимому, определяются различиями в составе кетогенных диет и прежде всего в кетогенном соотношении.

В течение всего периода хронического эксперимента еженедельно производилась также оценка изменений в массе тела крыс (рисунок 2). Животные контрольной группы в течение всего периода наблюдения в среднем увеличили свою массу на 15 % ( $p = 0,007$ ,  $rmANOVA$ ). Содержание на том или ином типе кетогенной диеты у отдельных особей замедляло, а в отдельных случаях останавливало набор массы тела.

Несмотря на эту тенденцию, животные на классической диете достоверно увеличили массу тела за 3 недели наблюдения в среднем на 10 % ( $p = 0,0001$ ,  $rmANOVA$ ). Вместе с тем в случае содержания экспериментальных животных на кетогенной диете, богатой жирными кислотами со средней длиной цепи, общая тенденция увеличения массы тела (в среднем на 7 %) оказалась недостоверной ( $p = 0,28$ ,  $rmANOVA$ ).

Острые электрофизиологические опыты показали, что у крыс, находившихся на классической кетогенной диете в течение одной недели, отмечена тенденция к снижению амплитуды медленных волн гладких мышц двенадцатиперстной кишки (рисунок 3, а). Тем не менее, отличие ввиду высокой вариабельности признака не являлось достоверным. В то же время содержание животных на ККД в течение 3 недель приводит к достоверному и значительному (на 54 %) снижению показателя по сравнению с контрольными значениями.

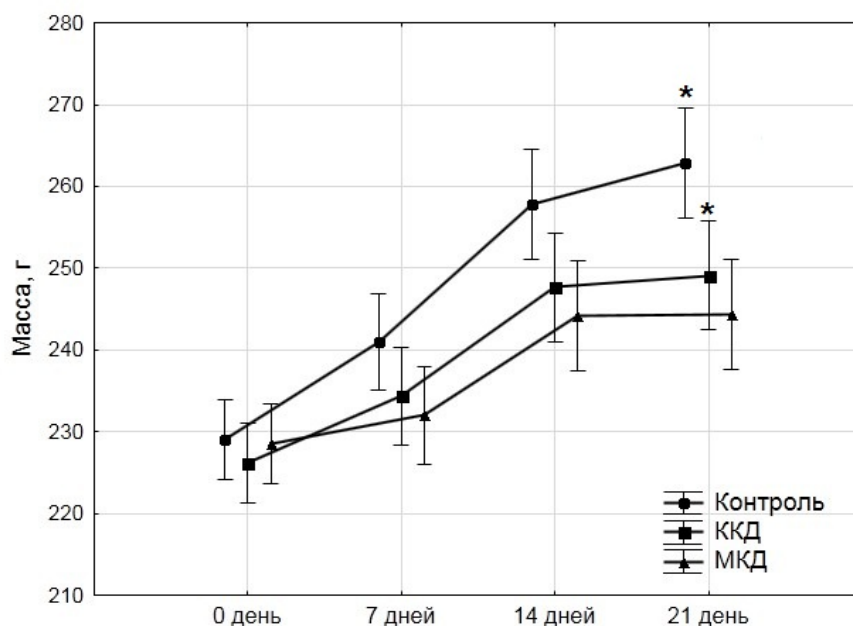


Рисунок 2 — Изменение массы тела крыс в условиях содержания на различных кетогенных диетах (\*  $p < 0,05$  для соответствующего ряда)

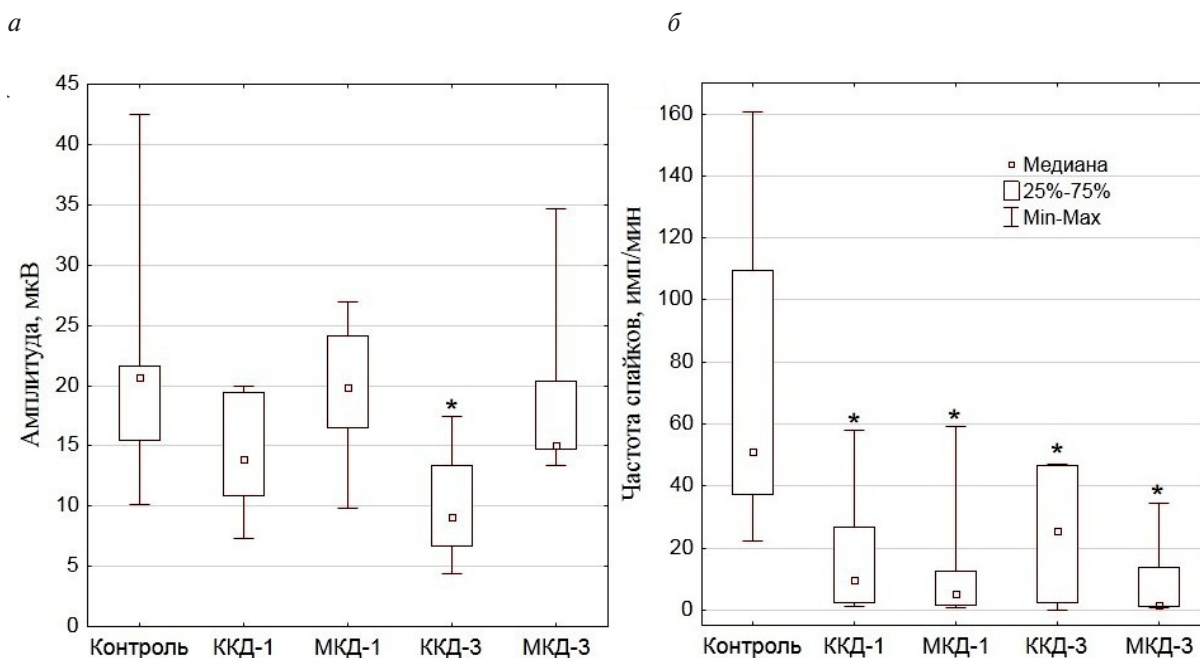


Рисунок 3 — Изменение амплитуды медленных волн (а) и частоты спайковой активности (б) в двенадцатиперстной кишке крыс в условиях содержания на различных кетогенных диетах (\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольными значениями)

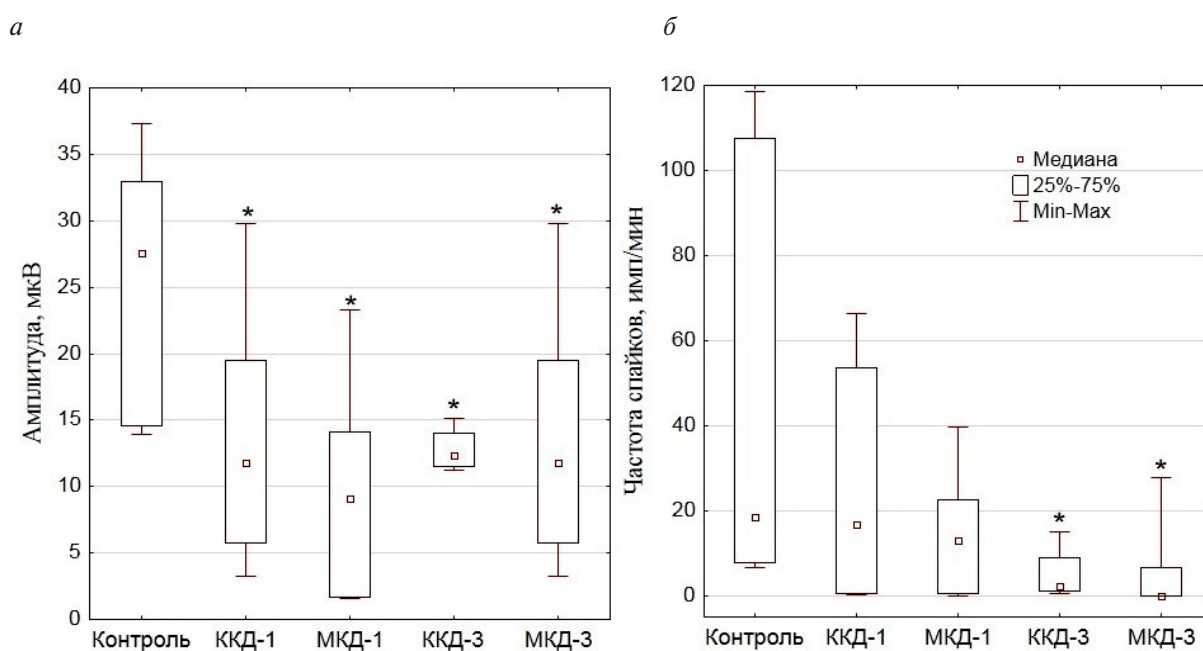
При этом подобных эффектов в случае кетогенной диеты, богатой жирными кислотами со средней длиной цепи не обнаружено ни через одну, ни через три недели эксперимента. Таким образом, только классическая кетогенная диета в течение трех недель приводит к снижению амплитуды медленных волн двенадцатиперстной кишки на 54 %.

Анализ высокочастотного компонента электрической активности в этом отделе кишечника показал, что применение любого типа кетогенной диеты существенно снижает частоту спайковой активности в двенадцатиперстной кишке уже через одну неделю (рисунок 3, б). При этом продолжение

диеты в течение трех недель не приводит к дальнейшим изменениям. Так, частота спайков, отражающих сокращения групп гладкомышечных клеток стенки двенадцатиперстной кишки, после недельного содержания на классической кетогенной диете снижается по сравнению с контрольными значениями на 78 %, после недельного содержания на МКД — на 83 %, после трех недель ККД — на 66 %, а после трех недель МКД — на 88 %. Достоверных отличий между этими группами не обнаружено.

Таким образом, применение кетогенной диеты различного состава существенно влияет на сократительную активность гладких мышц двенадцатиперстной кишки в не зависимости от длительности применения диеты. При этом только в случае применения классической кетогенной диеты отмечается также снижение амплитуды медленных волн потенциала гладких мышц этого отдела кишечника, что может говорить о более существенном влиянии этого типа кетогенной диеты на процессы регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток.

Аналогичные отличия между контрольной и опытными группами были обнаружены при анализе амплитуды медленных волн в подвздошной кишке (рисунок 4, а).



**Рисунок 4 — Изменение амплитуды медленных волн (а) и частоты спайковой активности (б) в подвздошной кишке крыс в условиях содержания на различных кетогенных диетах (\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольными значениями)**

Применение любого типа кетогенной диеты существенно снижает показатель уже через одну неделю. При этом продолжение диеты в течение трех недель не приводит к дальнейшему уменьшению или восстановлению показателя. Так, амплитуда медленных волн, отражающая готовность к сокращению гладкомышечных клеток подвздошной кишки после недельного содержания на классической кетогенной диете снижается по сравнению с контрольными значениями на 49 %, после недельного содержания на МКД — на 61 %, трех недель ККД — на 50 %, а после трех недель МКД — на 49 %. При этом различия между этими группами недостоверны.

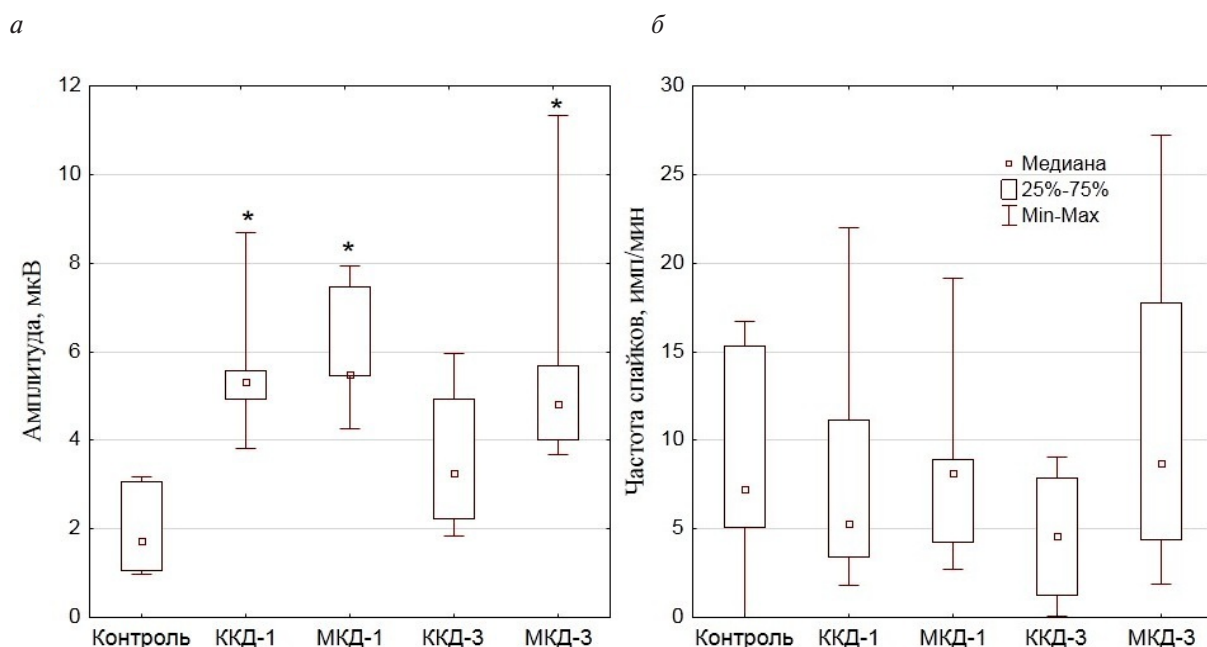
Установлено также, что применение любой из кетогенных диет приводит к уменьшению частоты спайковой активности в подвздошной кишке (рисунок 4, б). После одной недели на кетогенных диетах отмечается лишь общая тенденция к снижению частоты спайков в подвздошной кишке, при этом отличия от контроля по критерию Манна – Уитни недостоверны. В то же время после трех недель на диетах в обоих случаях отмечается достоверное и практически одинаковое снижение показателя: на 90 % — в случае классической кетогенной диеты и на 91 % — в случае кетогенной диеты, богатой жирными кислотами со средней длиной цепи.

Сопоставление данных по изменениям быстро- и медленноволновой электрической активности гладких мышц стенок подвздошной кишки при соблюдении кетогенных диет позволяет утверждать, что применение диет достаточно быстро (в течение одной недели) приводит к существенному сниже-

нию готовности клеток к сокращению. При этом сама по себе сократительная активность снижается только через три недели после содержания на кетогенной диете того или иного состава. Важно отметить, что состав диеты при этом не имеет существенного значения.

Интересной особенностью полученных результатов является также тот факт, что в случае подвздошной кишки быстрее и более выражено происходит снижение амплитуды медленных волн, тогда как частота спайков уменьшается только через три недели кетогенной диеты. В случае двенадцатиперстной кишки при одинаковой общей направленности изменения носят несколько иной характер: уже в течение одной недели падает частота сокращений, тогда как амплитуда медленных волн изменяется только через 3 недели и только в случае ККД. Эти отличия, возможно, определяются особенностями функционирования гладких клеток мускулатуры двенадцатиперстной кишки. По-видимому, их медленноволновой компонент в меньшей степени подвержен влиянию диеты, тогда как общая сократительная активность реагирует на нее более существенно. Учитывая то, что генерация спайков происходит на экстремуме медленной волны, наблюдаемый эффект объясняется возможным уменьшением количества спайков в группах, а не уменьшением количества групп. Менее выраженное влияние кетогенной диеты на амплитуду медленных волн в двенадцатиперстной кишке, чем на аналогичный показатель в подвздошной кишке, можно объяснить высоким содержанием здесь пейсмеркерных клеток Кахала. Вместе с тем, более быстрое уменьшение сократительной активности клеток гладких мышц этого отдела кишечника можно объяснить его основной функциональной ролью. В условиях диеты с высоким содержанием жиров необходимо более длительное нахождение химуса в просвете двенадцатиперстной кишки для его эффективного смешивания с секретом поджелудочной железы, содержащим панкреатическую липазу, в связи с чем при содержании на кетогенной диете сократительная активность кишечника снижается.

Иная картина по обоим анализируемым показателям была установлена в восходящей ободочной кишке (рисунок 5). Здесь по результатам эксперимента с содержанием крыс на двух типах кетогенных диет в течение одной недели было установлено, что как классическая, так и модифицированная кетогенная диета увеличивает амплитуду медленных волн (рисунок 5, а). Так, после недели ККД амплитуда медленных волн увеличивалась в 1,8 раза, а после недели МКД — в 2,1 раза. Достоверных отличий между показателями этих двух групп обнаружено не было.



**Рисунок 5 — Изменение амплитуды медленных волн (а) и частоты спайковой активности (б) в восходящей ободочной кишке крыс в условиях содержания на различных кетогенных диетах (\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольными значениями)**

Показатель после трехнедельной классической кетогенной диеты оставался на высоком уровне, однако достоверно не отличался ни от значений контрольной группы ни от значений группы



«ККД-1». Вместе с тем, амплитуда медленных волн ободочной кишки в случае содержания на модифицированной диете в течение 3 недель достоверно оставалась на высоком уровне и была в 1,8 раза выше контрольных значений. Отсутствие достоверных отличий в группе «ККД-3» можно объяснить высокой вариабельностью признака. При анализе частоты спайковой активности в ободочной кишке не обнаружено достоверных отличий между различным экспериментальными группами (рисунок 5, б).

Таким образом, в восходящей ободочной кишке наблюдалась в целом противоположная картина. Здесь медленноволновая активность гладкомышечных клеток повышалась уже через одну неделю любой диеты и в целом оставалась на таком уровне в течение 3 недель. При этом сама сократительная активность кишечника в условиях эксперимента не изменялась. Обнаруженные эффекты кетогенных диет в ободочной кишке и их общее отличие от аналогичных эффектов в отделах тонкого кишечника можно объяснить функциональными и структурными отличиями этого отдела кишечника.

Подводя итог, можно заключить, что применение кетогенной диеты приводит к существенным изменениям в электрической активности гладких мышц различных отделов кишечника. Интенсивность изменений зависит от состава кетогенного рациона и длительности применения диеты, а направленность эффекта в толстом и тонком кишечнике противоположна. В двенадцатиперстной кишке наблюдается общее снижение электрической активности гладких мышц, причем суммарно наиболее выраженные изменения характерны для ККД. В подвздошной кишке принципиальное значение имеет только длительность диеты, но не ее состав: в обоих случаях в течение первой недели происходит снижение медленноволновой активности, а в течение трех недель — снижение частоты сокращений. В ободочной кишке вне зависимости от состава диеты наблюдается повышение амплитуды медленных волн без существенного изменения частоты сокращений гладких мышц.

**Заключение.** Модифицированная кетогенная диета, богатая жирными кислотами со средней длиной цепи, в отличие от классической кетогенной диеты, имеет более низкую жирность и, как следствие, низкое кетогенное соотношение. Этим объясняется ее менее выраженное влияние на уровень кетоновых тел и глюкозы в крови крыс после трех недель соблюдения диеты. Несмотря на это кетогенная диета, богатая жирными кислотами со средней длиной цепи, достоверно замедляет набор массы тела животных на 15 %, а также наравне с классической диетой оказывает существенное влияние на показатели электрической активности гладких мышц различных отделов кишечника. В частности, происходит уменьшение сократительной активности двенадцатиперстной и подвздошной кишок и повышение амплитуды медленных волн в ободочной кишке без изменения ее сократительной активности. Менее существенным оказалось лишь влияние этого типа кетогенной диеты на амплитуду медленных волн двенадцатиперстной кишки. Учитывая приведенные особенности состава диет, можно предположить, что установленные эффекты модифицированной кетогенной диеты определяются наличием в рационе жирных кислот со средней длиной цепи. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть нацелены на определение механизмов непосредственного влияния среднецепочечных жирных кислот на показатели электрической активности гладких мышц кишечника и висцеральных нервов, регулирующих эту активность.

## Литература

1. Masino, S. A. Ketogenic diet and methabolilc therapies / S. A. Masino. — Oxford: Oxford University Press, 2017. — 408 с.
2. Seizure control by ketogenic diet-associated medium chain fatty acids / P. Chang [et. al] // *Neuropharmacology*. — 2013. — Vol. 69. — P. 105–114.
3. A Ketogenic Formula Prevents Tumor Progression and Cancer Cachexia by Attenuating Systemic Inflammation in Colon 26 Tumor-Bearing Mice / K. Nakamura [et al.] // *Nutrients*. — 2018. — Vol.10, № 2. — P. 206. DOI: 10.3390/nu10020206.
4. Кетогенная диета при лечении фармакорезистентной эпилепсии у детей / С. А. Лихачев [и др.] // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. — 2018. — Том 8, № 1. — С. 49–59.
5. Dahlin, M. CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy/ M. Dahlin, J.-E. Mansson, P. Amark // *Epilepsy Res*. — 2012. — Vol. 99, № 1–2. — P. 132–138.

6. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism / T. Hara [et al.] // *Rev Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 164. — P. 77–116.

7. Garber, J. C. *Guide for the care and use of laboratory animals* / J. C. Garber. — Washington D.C.: The National Academies Press, 2011. — 246 p.

## Features of rats gut electrical activity during ketogenic diet of different composition

*Karavai T. V., Rozhko A. A., Melik-Kasumov T. B.*

*State Scientific Institution «Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

In recent decades, ketogenic diet has been increasingly used to treat refractory epilepsy. Nevertheless, use of the method in clinic often faces with an abundance of undesirable effects, such as: nephrolithiasis, osteoporosis, dyslipidemia, delayed physical development in children, dysphoria, anorexia. The most common, especially at the stage of diet initiation, are symptoms of disorders in the gastrointestinal tract, namely dyspepsia, constipation, abdominal pain, nausea. It is worth noting that along with the classic ketogenic diet, modified ketogenic diets are used. In particular the ketogenic diet rich in medium chain fatty acids can be used to achieve one or more of the goals: increasing dietary protein and carbohydrate intake, increasing efficiency, and / or increasing patient compliance. In this regard, a comparative assessment of the features of the undesirable effects of various types of ketogenic diets on the gastrointestinal tract and the mechanisms of their formation remains relevant.

**Keywords:** ketogenic diet, rat intestine, smooth muscle potentials, medium chain fatty acids.

*Поступила 30.10.2020*

УДК 611.714

## Применение метода компьютерной томографии для изучения топографии теменных и сосцевидных отверстий на наружной поверхности черепа взрослого человека

*Татур А. А.<sup>1</sup>, Денисов С. Д.<sup>2</sup>, Левина Д. И.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь;*

<sup>2</sup>*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;*

<sup>3</sup>*Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Метод компьютерной томографии является хорошей альтернативой для проведения анатомических исследований, однако в современной литературе имеются лишь работы, в которых проведено сравнение линейных размеров, полученных в результате прямых и цифровых измерений. Но в ряде случаев для проведения исследования необходимо применение сложных криволинейных расстояний. В данной работе нами проведено сравнение прямых линейных и криволинейных измерений, проведенных на четырех черепах и аналогичных из-

мерений, выполненных в цифровом виде на компьютерных томограммах этих же анатомических образцов по разработанной нами схеме.

**Ключевые слова:** теменные отверстия, сосцевидные отверстия, компьютерная томография, линейные измерения, криволинейные измерения.

**Введение.** Изучение и описание топографии столь малых и непостоянных костных структур на поверхности черепа таких, как теменное отверстие и сосцевидное отверстие классическими анатомическими методами имеет ряд серьезных ограничений: проблемы с доступностью трупного материала, трудоемкость и длительность процесса препарирования, необходимость проведения исследований в лабораторных условиях, дороговизна подобных исследований, невозможность описания топографии и определения возрастных и гендерных корреляций при изучении отдельных, не имеющих данных по возрасту и полу костей и целых черепов, невозможность в ряде случаев отличить отверстие от дефекта наружной кортикальной пластинки теменной кости. В настоящее время компьютерная томография является, пожалуй, одним из самых мощных и доступных альтернативных инструментов для проведения анатомических исследований, дает возможность изучать анатомию срез за срезом на тех участках человеческого тела, где выполнение аналогичных исследований классическими методами затруднено [1, 2]. С момента изобретения первого КТ-сканера Годфреем Хаунсфилдом в 1972 г., устройства стали более сложными и нашли свое применение практически во всех сферах медицины. Принцип работы современных аппаратов основан на компьютерной реконструкции, так называемая спиральная компьютерная томография. По сравнению с применяемыми ранее в анатомических исследованиях классическими рентгенограммами, компьютерная томография обладает большей точностью и лишена таких недостатков, как геометрические искажения и структурные наложения [3]. В настоящее время опубликован ряд работ, посвященных изучению точности измерений на компьютерных томограммах, их соответствие измерениям, полученным на анатомических образцах, но во всех этих работах [4, 5] имеется один существенный недостаток: авторами проводится исследование краниальной анатомии и сравнение ее с результатами КТ-исследований только с применением линейных измерений (максимальная длина черепа, максимальная ширина черепа, бизигматическое расстояние, биаурикулярное расстояние и др.), хотя метод компьютерной томографии и имеющееся на сегодняшний день программное обеспечение позволяют выполнять абсолютно любые криволинейные измерения.

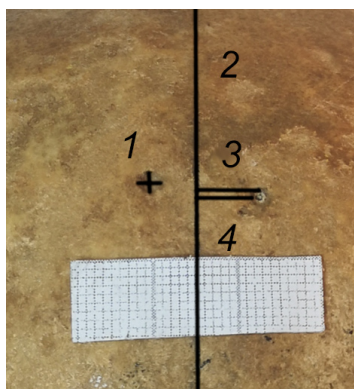
**Цель работы** — разработка методики описания топографии теменных и сосцевидных отверстий, проведение корреляции результатов прямых и цифровых линейных и криволинейных измерений.

**Материалы и методы.** Материалом для изучения являлись три целых черепа (образцы № 1–3) и один череп с частично удаленным сводом черепа (образец № 4) из коллекции кафедры Оперативной хирургии и топографической анатомии УО БГМУ. Для преодоления ограничений размера выборки и возможности выполнения статистического анализа все измерения нами выполнялись шестикратно для каждого образца. Для проверки соответствия цифровых и прямых измерений теменного отверстия использованы образцы № 1–3 (образец 4 исключен ввиду частичного отсутствия свода черепа), а для сосцевидного отверстия образцы № 1, 2 и 4 (образец № 3 исключен ввиду частичного отсутствия сосцевидного отростка). Компьютерные томограммы анатомических образцов выполнены с толщиной среза 1 мм на компьютерном томографе Toshiba Aquilion ONE 640, в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

Для описания топографии для каждого отверстия разработана оригинальная схема, которая применялась как для классического измерения, так и для цифрового.

#### *Схема описания топографии теменных отверстий (нТО) (рисунок 1)*

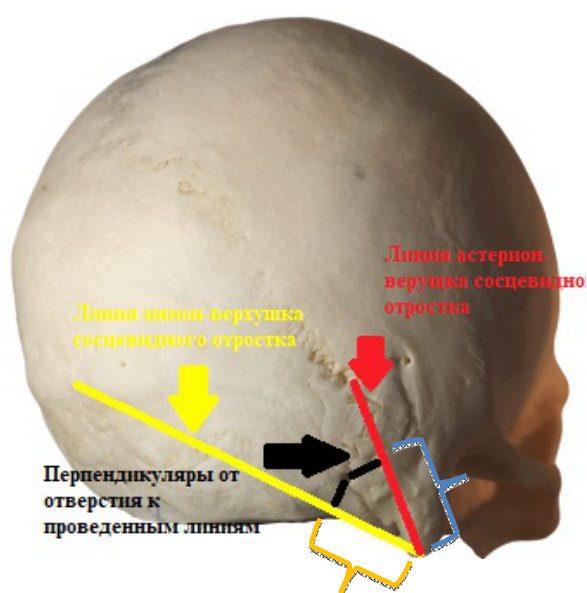
1. Проведение линии назион-инион (НИ), измерение ее длины в миллиметрах (рисунок 1, 2).
2. Проведение перпендикуляра от внутреннего края теменного отверстия до линии назион-инион (нТО-НИ), измерение ее длины в миллиметрах (рисунок 1, 4).
3. Проведение перпендикуляра от переднего края теменного отверстия до линии назион-инион (прнТО-НИ), измерение удаленности этой точки от назион (Н-прнТО-НИ) в миллиметрах (рисунок 1, 3).
4. Измерение максимальных взаимно перпендикулярных линейных размеров отверстия в сагиттальной и аксиальной плоскости (рисунок 1, 1).
5. Вычисление площади отверстия по формуле площади эллипса.



**Рисунок 1 — Схема проведения топографического исследования теменного отверстия на костном материале (описание в тексте)**

*Схема описания топографии сосцевидных отверстий (рисунок 2)*

1. Проведение линии инион-верхушка сосцевидного отростка (И-ВСО), измерение ее длины в миллиметрах (рисунок 2, желтая линия).
2. Проведение линии верхушка сосцевидного отростка-астерион (ВСО-А), измерение ее длины в миллиметрах (рисунок 2, красная линия).
3. Проведение перпендикуляра от нижнего края сосцевидного отверстия до линии И-ВСО (прНСО-И-ВСО), измерение ее длины в миллиметрах (рисунок 2, нижняя черная линия).
4. Измерение длины от верхушки сосцевидного отростка до места пересечения И-ВСО и перпендикуляра от нижнего края сосцевидного отверстия (ВСО-прНСО-И-ВСО), измерение ее длины в миллиметрах. (рисунок 2, желтая скобка).
5. Проведение перпендикуляра от верхнего края сосцевидного отверстия до линии ВСО-А (прНСО-ВСО-А), измерение ее длины в миллиметрах. (рисунок 2, нижняя черная линия).
6. Проведение линии от верхушки сосцевидного отростка до места пересечения ВСО-А и перпендикуляра от верхнего края сосцевидного отверстия (ВСО-прНСО-ВСО-А), измерение ее длины в миллиметрах (рисунок 2, красная скобка).
7. Измерение максимальных взаимно перпендикулярных линейных размеров отверстия в сагитальной и аксиальной плоскостях, также как при измерении теменного отверстия.
8. Вычисление площади отверстия по формуле площади эллипса.



**Рисунок 2 — Схема проведения топографического исследования сосцевидного отверстия на костном материале (описание в тексте)**



**Методика цифровой краниометрии теменных отверстий.** Изучение компьютерных томограмм выполнялось в режиме костного окна при помощи программного комплекса 3DSlicer версии 4.8.1. При помощи встроенного модуля DICOMBrowser данные компьютерных томограмм в формате DICOM загружались в программный комплекс. Анализ изображения осуществлялся в аксиальной и сагиттальной плоскостях. В аксиальной плоскости производился поиск теменных отверстий (рис. 3), в сагиттальной — краниометрических точек назион и инион (рисунок 4), выставление точек интереса в сагиттальной плоскости, проходящей через серп мозга, по своду черепа (рисунок 5).

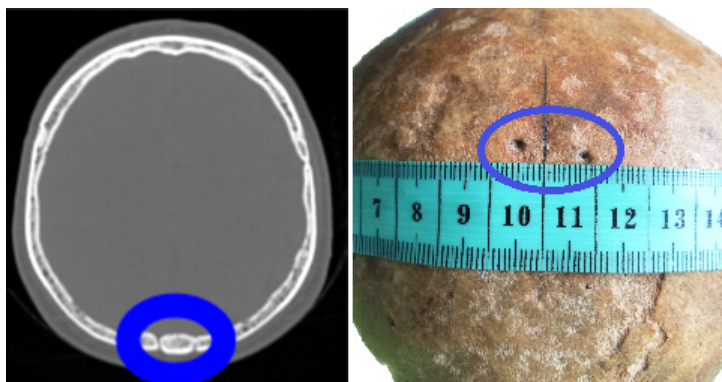


Рисунок 3 — Вид КТ-исследования и анатомического образца в аксиальной плоскости (синим кругом отмечены теменные отверстия с двух сторон)

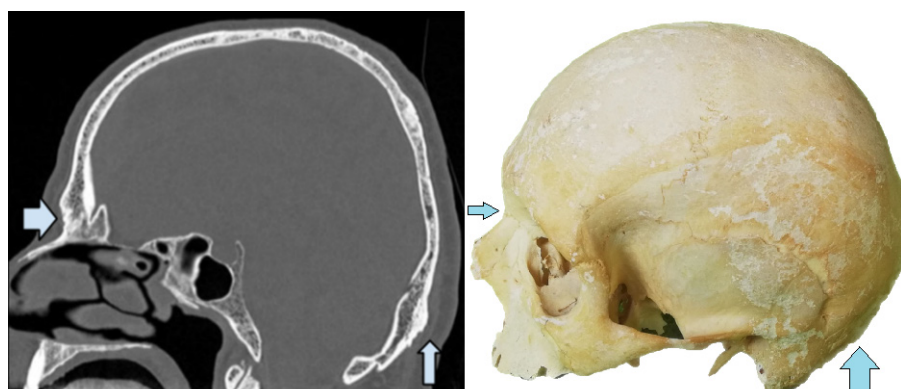


Рисунок 4 — Вид КТ-исследования и анатомического образца в сагиттальной плоскости (стрелками отмечены назион и инион)

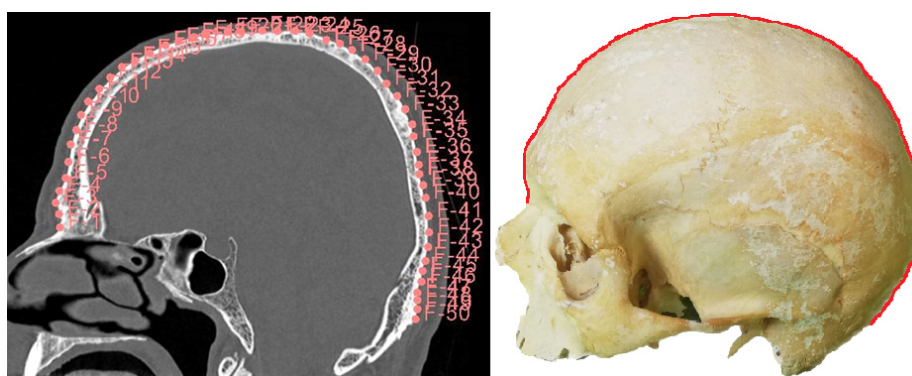


Рисунок 5 — Вид КТ-исследования и анатомического образца в сагиттальной плоскости с отмеченными точками интереса, выставленными от назион до инион в сагиттальной плоскости, проходящий через серп мозга



При помощи модуля CurveMaker на основе выделенных точек выполнялось построение линии назион-нион и измерение ее длины (рисунок 6), при помощи модуля VolumeRendering строилась объемная модель (рисунок 7).

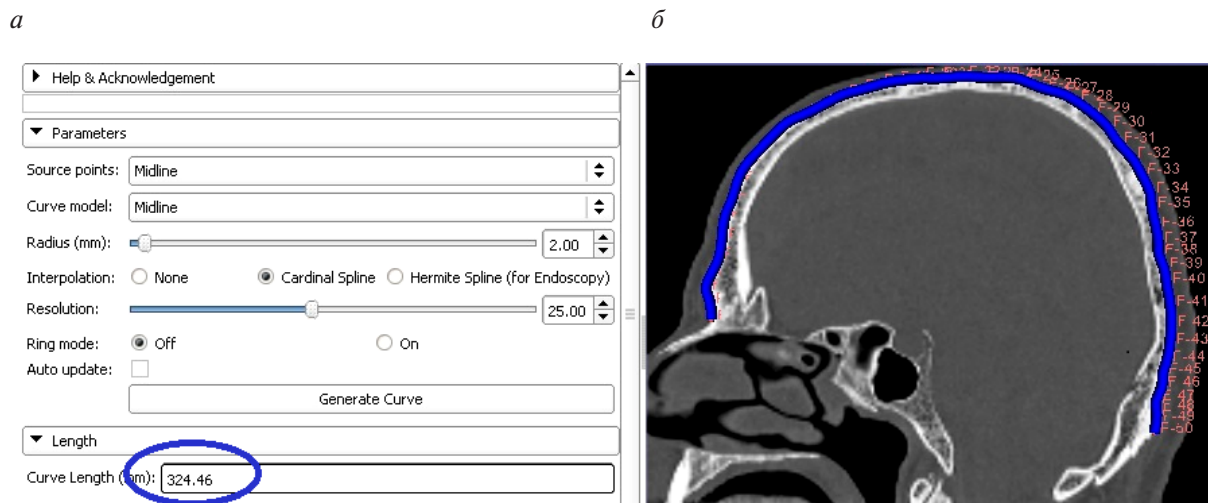


Рисунок 6 — Пример работы модуля CurveMaker:

*a* — построенная по выделенным заранее точкам интереса линия назион-нион; *б* — кружком отмечена длина линии назион-нион в миллиметрах

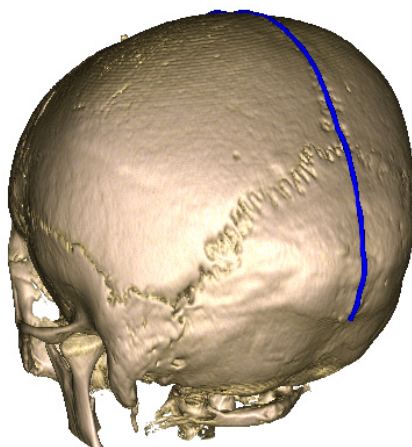


Рисунок 7 — Пример работы модуля VolumeRendering (На представленной объемной модели черепа построена линия назион-нион, проведенная по срединной линии.)

С помощью встроенного инструмента Ruler измерялся диаметр отверстия, расстояние до линии назион-нион (рисунок 8, 9). Аналогичным образом выполнялись все остальные указанные выше измерения.



Рисунок 8 — Измерение диаметра теменного отверстия

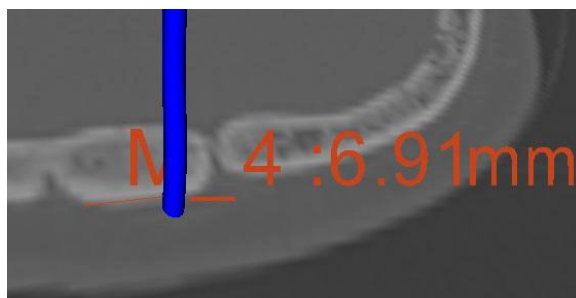


Рисунок 9 — Измерение расстояния от внутреннего края теменного отверстия до линии назион-инион

**Методика цифровой краниометрии сосцевидных отверстий.** Выполнение цифровых краниометрических измерений сосцевидного отверстия проводилось аналогичным образом. На первом этапе также, как представлено на рисунке 4 в сагиттальной плоскости нативных изображений, осуществляется поиск точки инион (рисунок 10, 1) и ее маркировка. Поиск всех остальных точек осуществляется в режиме 3Д реконструкции, выполненной при помощи модуля VolumeRendering. Выставляются остальные точки интереса: верхушка сосцевидного отростка (рисунок 10, 2), астрион (рисунок 10, 3) и непосредственно сосцевидное отверстие (рисунок 10, 4). При помощи встроенного модуля CurveMaker выполняется построение прямых: инион — верхушка сосцевидного отростка (рисунок 10, линия 1–2), верхушка сосцевидного отростка — астрион (рисунок 10, линия 2–3). От верхнего и нижнего краев сосцевидного отверстия опускаются перпендикуляры к линиям инион — верхушка сосцевидного отверстия (рисунок 10, линия 4–5) и верхушка сосцевидного отверстия — астрион (рисунок 10, линия 4–6). На конечном этапе высчитывается удаленность от верхушки сосцевидного отверстия до мест пересечения перпендикуляров с каждой линией (рисунок 10, линии 2–5 и 2–6).

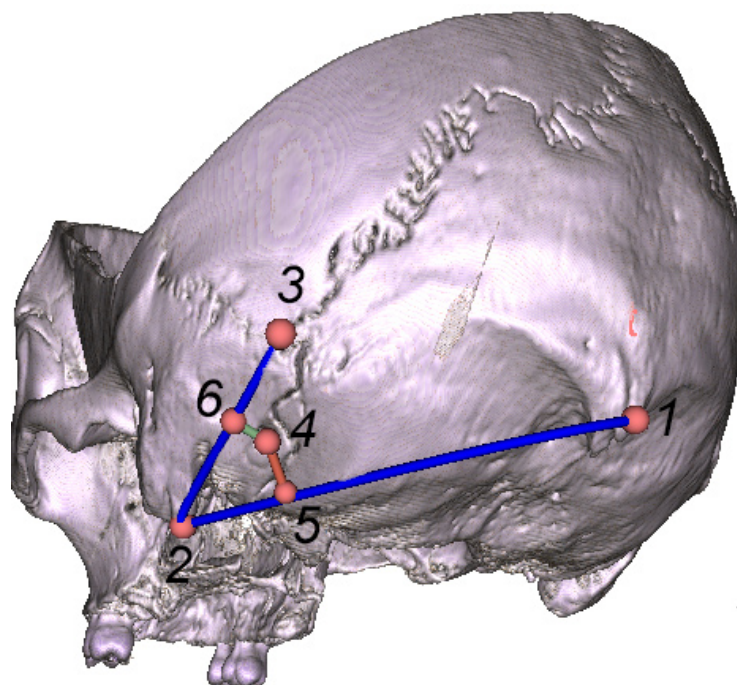


Рисунок 10 — Топография сосцевидного отверстия

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программного пакета Statistica 10.0. Для проверки данных на соответствие закону нормального распределения использовался критерий Шапиро — Уилки. Данные описательной статистики указаны в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25 % — q1, процентиль 75 % — q3). Для исследования корреляции между руч-

ными и цифровыми измерениями использован критерий Спирмена. Для сравнения различных методов исследования применялся описательный метод Блэнда – Алтмана.

**Результаты и их обсуждение.** Всего на исследуемых образцах на наружной поверхности черепов выявлено 5 теменных отверстий (нТО) и 6 сосцевидных отверстий (НСО). Все отверстия были расположены в своих типичных точках: граница средней и задней трети теменной кости для нТО и задние отделы височной кости, позади сосцевидного отростка для НСО. Как уже было сказано выше, все целевые измерения нами были проведены шестикратно: линейные размеры нТО на всех образцах измерены 30 раз, нТО-НИ — 30 раз, НИ 18 раз, Н-прнТО-НИ 30 раз, линейные размеры НСО 36 раз, И-ВСО — 30 раз, НСО-И-ВСО — 36 раз, ВСО-прНСО-И-ВСО — 36 раз, ВСО-А 30 раз, НСО-ВСО-А — 36 раз, ВСО-прНСО-ВСО-А 36 раз. Полученные результаты представлены ниже в табличном виде (таблицы 1, 2).

Таблица 1 — Сводные данные по всем измерениям нТО

Показатель	Ручное измерение			Цифровое измерение			Коэффициент корреляции, r
	ME	q1	q3	ME	q1	q3	
Площадь, мм <sup>2</sup>	0,98	0,33	1,22	0,95	0,28	1,22	0,93
нТО-НИ, мм	4,3	3,3	6,8	4,85	3,3	6,3	0,98
НИ, мм	318,7	310,4	320,2	318,7	310,2	321,8	0,88
Н-прнТО-НИ, мм	213,9	208,4	215,1	214,7	208,2	215,5	0,95

Таблица 2 — Сводные данные по всем измерениям НСО

Показатель	Ручное измерение			Цифровое измерение			Коэффициент корреляции, r
	Me	q1	q3	Me	q1	q3	
Площадь, мм <sup>2</sup>	4,63	1,88	6,69	4,74	1,82	6,15	0,96
И-ВСО, мм	91,5	88,3	93,6	91,5	88,9	93,4	0,98
ВСО-А мм	52,5	46,5	53,5	52,1	46,5	53,5	0,98
НСО-И-ВСО, мм	16,4	13,5	32,2	16,4	13,5	32	0,99
ВСО-прНСО-И- ВСО, мм	24,7	19,6	27,6	24,5	19,8	27,5	0,97
НСО-ВСО-А, мм	8,6	4,8	10,9	8,5	4,8	10,9	0,96
ВСО-прНСО-ВСО-А, мм	33,5	31,2	36,7	33,3	31,1	36,3	0,97

Как видно из представленных выше таблиц, коэффициент корреляции практически для каждого исследуемого как линейного размера (линейные размеры отверстий, нТО-НИ, НСО-И-ВСО, НСО-ВСО-А), так и криволинейного параметра (НИ, НИ-прнТО-НИ, И-ВСО, ВСО-А, ВСО-прНСО-И-ВСО, ВСО-прНСО-ВСО-А) был выше 0,9, кроме одного — линия назион-инион, для которой он составил 0,88. Самый низкий результат из всех для этой линии, вероятно, обусловлен ее длиной, а также, возможно, некоторой вариабельностью при обозначении точки инион. Но, хотя этот коэффициент самый низкий, он все равно говорит о тесной линейной связи между парами измерений, а если обратить внимание на медианные значения, которые составили для прямых измерений 318,7(q1 = 310,4; q3 = 320,2) мм и для цифровых 318,7 (q1 = 310,2; q3 = 321,8) мм, то можно видеть, что сами медианы не отличаются, а отличие квартилей между собой незначительно, что делает результаты всех измерений, полученных разработанным нами методом, потенциально переносимыми в клиническую практику. Для дополнительного подтверждения этого нами использован описательный метод оценки согласованности по Блэнду – Алтману (рисунок 11). Из полученного графика можно сделать ряд выводов. Во-первых, средняя разность между измерениями равна всего лишь 0,3, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Во-вторых, стандартное отклонение разностей составило 0,98, что невелико по сравнению с самими значениями. Таким образом, измерения, полученные обоими способами, хорошо согласуются один с другим.

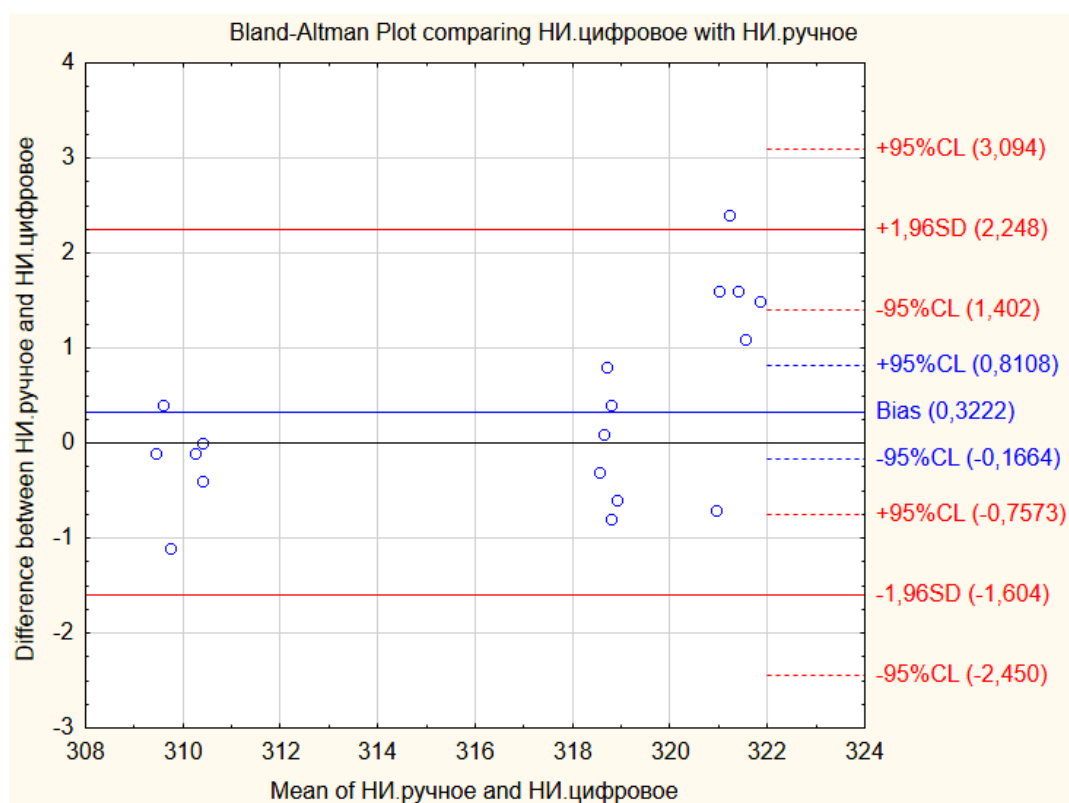


Рисунок 11 — Согласованность цифровых и прямых измерений линии НИ по Блэнду – Алтману (описание в тексте)

**Заключение.** Проведенная нами работа наглядно демонстрирует, что метод компьютерной томографии можно применять для проведения топографических исследований с использованием сложных криволинейных параметров. Измерения как линейные, так и криволинейные, проведенные цифровым методом на компьютерных томограммах практически не отличаются от измерений, полученных в результате прямых измерений костных образцов и, таким образом, метод цифровой краниометрии может быть применен для изучения топографии носовидных и теменных отверстий черепа человека, а результаты всех измерений по предложенным нами схемам, полученным в цифровом виде, могут быть применены в клинической практике.

### Литература

1. Three-dimensional imaging and osteometry of adult human skulls using helical computed tomography / M. Nagashima [et al.] // *J. Surg. Radiol. Anat.* — 1998. — Vol. 20, № 4. — P. 291–297.
2. The extracranial to intracranial anastomotic channel through the parietal foramen: delineation with magnetic resonance imaging / S. Tsutsumi [et al.] // *J. Surg. Radiol. Anat.* — 2015. — Vol. 38, № 4. — P. 455–459.
3. Salzman, J. A. Limitations of roentgenographic cephalometrics / J. A. Salzman // *Am J. Orthod.* — 1964. — Vol. 50, № 3. — P. 169–188.
4. Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography. Part I. Accuracy and reproducibility / A. A. Waitzman [et al.] // *Cleft. Palate Craniofac. J.* — 1992. — Vol. 29, № 2. — P. 112–119.
5. Williams, F. L. Comparison of mandibular landmarks from computed tomography and 3D digitizer data / F. L. Williams, J. T. Richtsmeier // *J. Clin. Anat.* — 2003. — Vol. 16, № 6. — P. 494–500.

## Application of computed tomography in studying the topography of the parietal and mastoid foramen in outer surface of the skull adults

*Tatur A. A.<sup>1</sup>, Denisov S. D.<sup>2</sup>, Levina D. I.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> «Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiologist named after N. N. Alexandrova», Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup> State Institution «Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology», Minsk, Republic of Belarus

**Abstract.** The computed tomography method is a good alternative for anatomical studies, however, in the modern literature there are only works that compare the linear dimensions obtained as a result of direct and digital measurements. However, in some cases it is necessary to use complex curved distances to conduct a study. In this work, we have compared direct linear and curvilinear measurements made on four skulls and compared them with similar measurements made in digital form on computed tomograms of the same anatomical specimens according to the scheme we developed.

**Keywords:** parietal foramen, mastoid foramen, computed tomography, linear measurements, curvilinear measurements.

*Поступила 28.10.2020*

УДК 611.149.8

## Развитие пупочных и околопупочных вен у зародышей человека

*Гордионок Д. М., Денисов С. Д.*

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

**Реферат.** Исследование посвящено изучению эмбрионального развития пупочных и околопупочных вен человека. Материалом исследования служили последовательные серийные срезы 60 зародышей человека от 0,6 до 50 мм ТКД из коллекции Карнеги и коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета. С целью детального изучения динамики развития пупочных и околопупочных вен с помощью пакета программного обеспечения AMIRA 3D создавались трехмерные реконструкции вен зародышей.

**Ключевые слова:** пупочная вена, околопупочные вены, печень, желточные вены.

**Введение.** Пупочная и околопупочные вены формируются на ранних этапах эмбрионального развития в результате их сложных многоступенчатых преобразований, связанных с развитием печени, желточных вен, воротной вены печени и воротного синуса [1].

На четвертой неделе эмбрионального развития формируются две пупочные вены — правая и левая. Каждая из них разделяется на две ветви: одна направляется к зачатку печени, а вторая проходит через зачаток печени и впадает в венозный синус сердца. Ветви правой пупочной вены к венозному синусу сердца и к печени облитерируются к концу четвертой недели эмбрионального развития, а участок вены, расположенный перед печенью, сохраняется и соединяется с левой пупочной веной на вентральной стенке тела эмбриона [1; 2]. К концу 6-й недели эмбрионального развития правая пу-



почная вена полностью облитерируется. Ветвь левой пупочной вены к венозному синусу сердца облитерируется на 4–6-й неделях эмбрионального развития, а ее ветвь к печени сохраняется и впадает в левую часть верхнего подпеченочного межжелточного анастомоза [2, 3, 4].

В описаниях эмбрионального развития пупочных вен, выполненных разными авторами, отсутствует информация об источниках их развития и последовательности изменений, происходящих на 4–6-й неделях эмбриогенеза. Отсутствует информация об источниках развития околопупочных вен и объяснение их связи с воротной веной печени и венами из систем верхней и нижней полых вен.

**Цель работы** — установить закономерности развития пупочных и околопупочных вен человека в период эмбрионального развития.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на последовательных серийных срезах 60 зародышей человека от 0,6 до 50 мм ТКД, в том числе 17 зародышей от 0,6 до 28 мм ТКД (2–8 недель внутриутробного развития) из коллекции Карнеги отдела научных исследований Национального музея медицины США и кафедры клеточной биологии и анатомии медицинской школы Нового Орлеана (США), и 43 зародышей от 4 до 50 мм ТКД (4–11 недель внутриутробного развития) из коллекции кафедры нормальной анатомии Белорусского государственного медицинского университета. Срезы зародышей выполнены в горизонтальной (поперечной), сагиттальной и фронтальной плоскостях. Возраст зародышей определялся по теменно-копчиковой длине (ТКД) [2]. Окраска гистологических препаратов выполнена по Бильшовскому – Буке, гематоксилин-эозином, по Фелингу, гематоксилином Эрлиха, кармином, по Массону.

Фотографии гистологических препаратов получены с помощью оптического микроскопа Leica DM2500 (LeicaMicrosystems, Germany).

С целью детального изучения динамики развития пупочной и околопупочных вен создавались трехмерные реконструкции вен зародышей с использованием пакета программного обеспечения AMIRA 3D (версия 6.5; базовый пакет; FEI Visualization Sciences Group Europe, Merignac Cedex, Франция; серийный номер: 0392-0252-40F4-A0E6). Отдельные микрофотографии срезов зародышей импортировались в программу Amira 3D, выравнивались методом наименьших квадратов, корректировались вручную для учета искривлений в сагиттальной и поперечной плоскостях; вручную производилось разграничение контура печени, пупочных, желточных вен и создание поверхностных трехмерных реконструкций (рисунок 1).

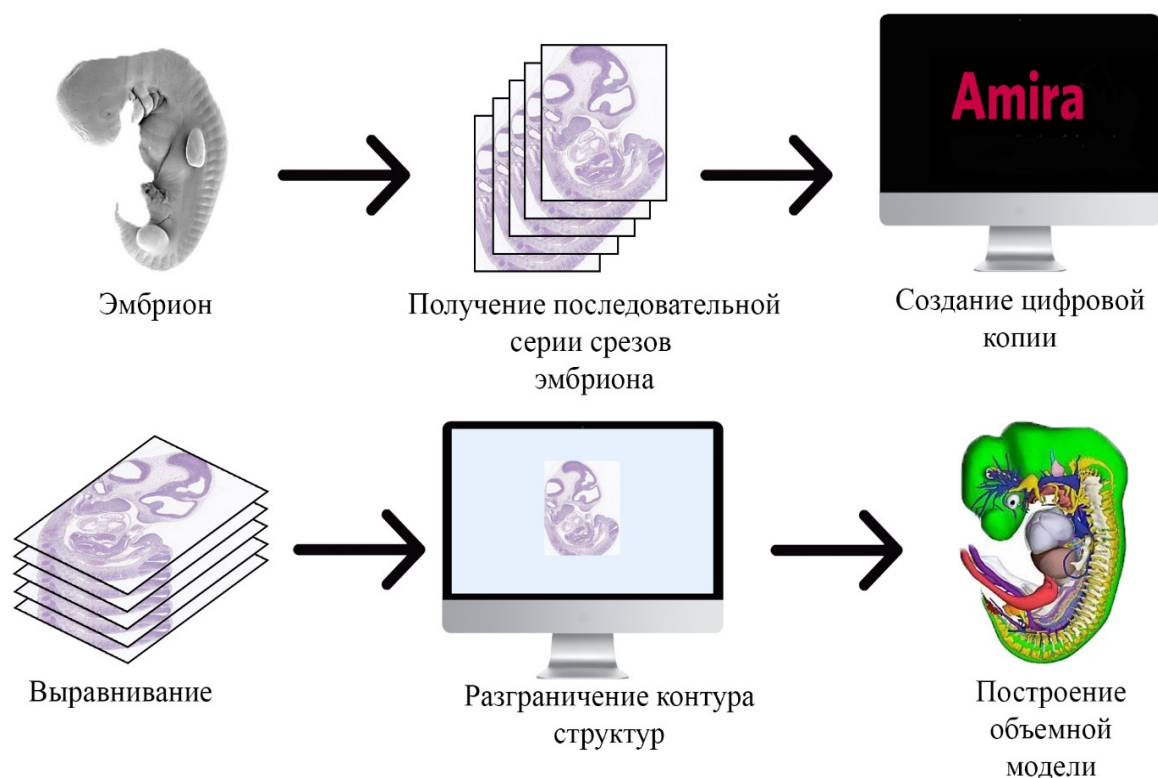
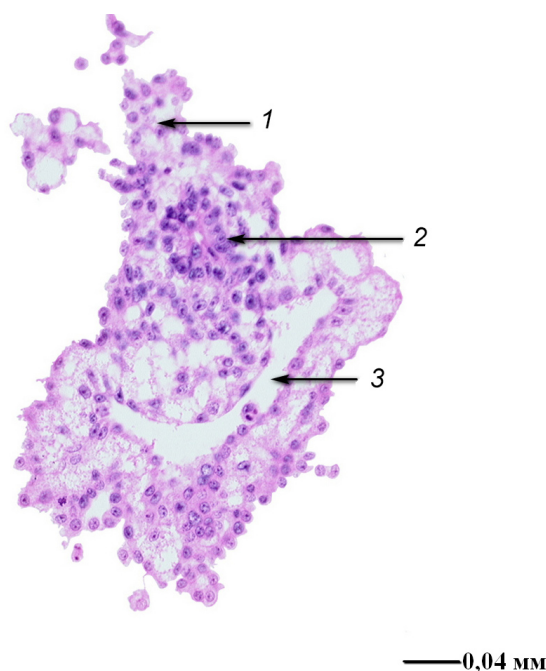


Рисунок 1 — Схема создания трехмерных реконструкций эмбрионов человека в программе Amira 3D

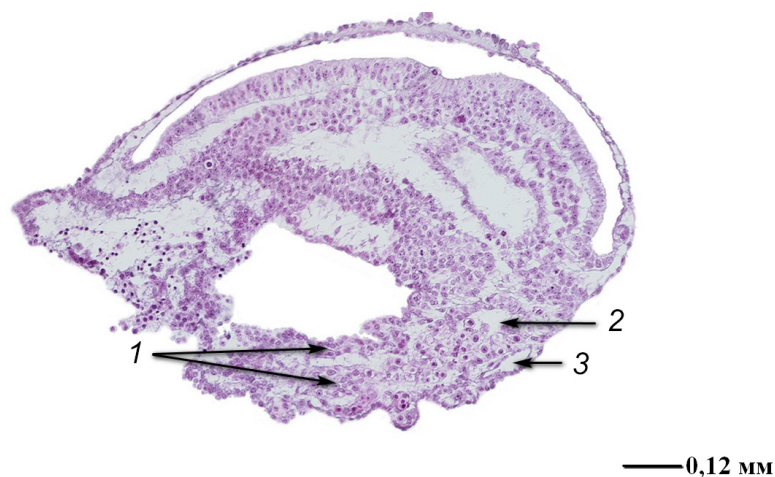
Перед выполнением исследования получено одобрение комитета по биоэтике УО «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол №11 от 17.02.2017) и разрешение Национального музея медицины США и медицинской школы Нового Орлеана (США) на использование эмбриологической коллекции Карнеги.

**Результаты и их обсуждение.** У эмбрионов 0,6 мм ТКД (16–19-е сутки развития, стадия Карнеги 7) в области амниотической ножки из задней кишки формируется дивертикул — аллантаоис. Вокруг аллантаоиса из аллантаоидной мезенхимы формируются островки кровеносных сосудов (рисунок 2).

У эмбрионов 0,5–2 мм ТКД (23-и сутки развития, стадия Карнеги 8) из островков сосудов, расположенных вокруг аллантаоиса, формируются аллантаоидные вены (*umbilical veins*) и аллантаоидные артерии (*umbilical arteries*). Аллантаоидные вены располагаются в области амниотической ножки и слепо заканчиваются в месте перехода амниотической ножки в тело эмбриона (рисунок 3). Пупочные вены в теле эмбриона не определяются.

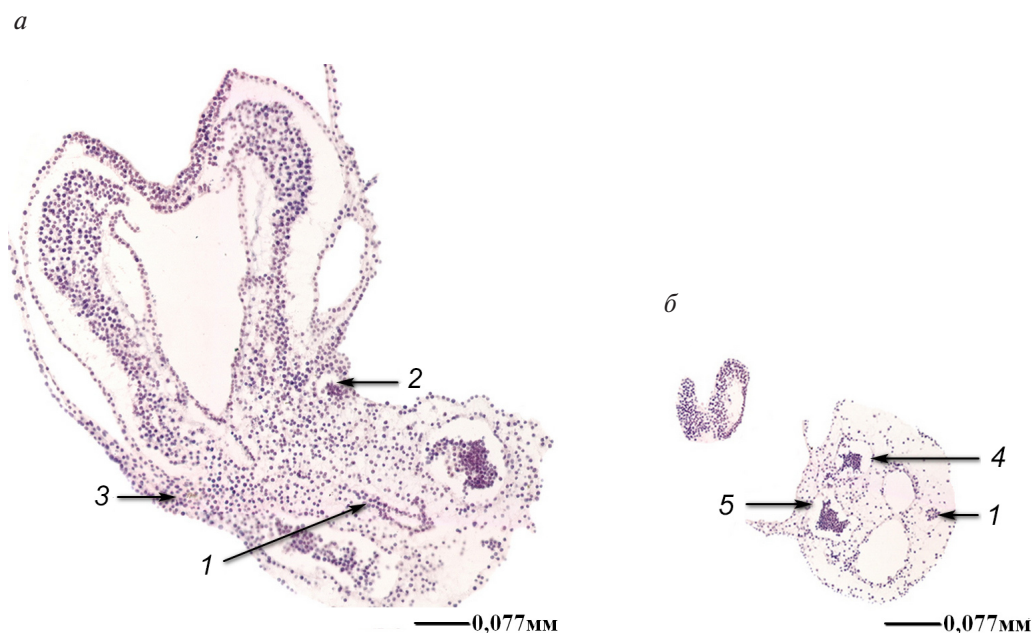


**Рисунок 2 — Строение аллантаоидных сосудов в области амниотической ножки у эмбриона человека 0,6 мм ТКД:**  
1 — амниотическая ножка; 2 — аллантаоидный дивертикул; 3 — пуповинный пузырек  
(Макрофотография поперечного среза эмбриона человека 0,6 мм ТКД, окрашенного гематоксилином и эозином.)

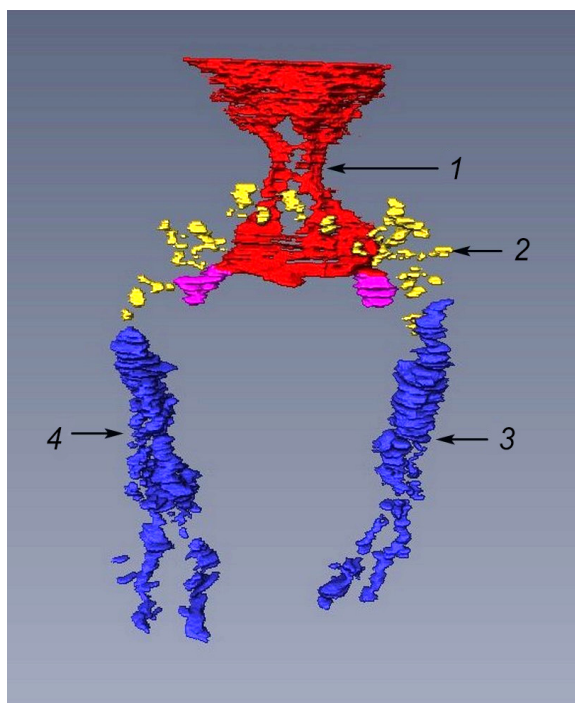


**Рисунок 3 — Строение аллантаоидных сосудов в области амниотической ножки у эмбриона человека 2 мм ТКД:** 1 — амниотическая ножка; 2 — аллантаоидный дивертикул; 3 — аллантаоидные сосуды (Макрофотография поперечного среза эмбриона человека 2 мм ТКД, окрашенного гематоксилином и эозином.)

У эмбрионов 1,7 мм ТКД (25-е сутки развития, стадия Карнеги 9) в теле эмбриона определяются правая и левая пупочные вены, расположенные в месте соединения латеральной стенки тела эмбриона с амнионом (рисунок 4, а). Пупочные вены слепо заканчиваются в месте перехода амниотической ножки в тело эмбриона и не соединяются с аллантаоидными венами в области амниотической ножки (рисунок 4, а, б). Желточные вены представлены островками кровеносных сосудов (рисунок 5).



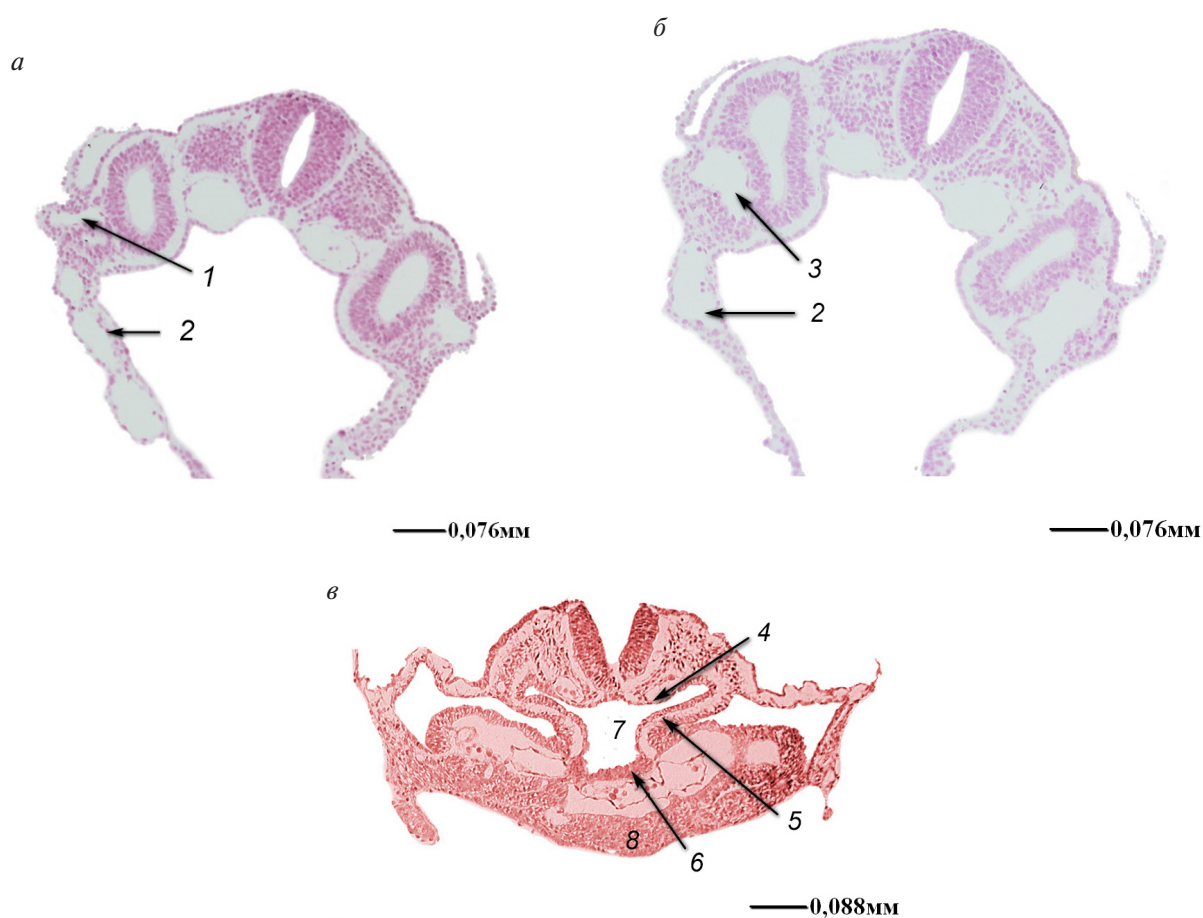
**Рисунок 4 — Строение аллантаидных вен у эмбриона человека 1,7 ТКД:**  
 1 — аллантаидный дивертикул; 2 — терминальная часть левой аллантаидной вены; 3 — терминальная часть правой аллантаидной вены; 4 — левая аллантаидная вена; 5 — правая аллантаидная вена  
 (Макрофотографии поперечных срезов эмбриона человека 1,7 мм ТКД, окрашенных гематоксилином и эозином.)



**Рисунок 5 — Объемная реконструкция сосудов эмбриона человека 1,7 мм ТКД:**  
 1 — зачаток сердца; 2 — желточные вены;  
 3 — левая пупочная вена; 4 — правая пупочная вена

У эмбрионов 2,8 мм ТКД (28-е сутки развития, стадия Карнеги 10) парные пупочные вены располагаются в месте соединения латеральной стенки эмбриона с амнионом и соединяются с аллантаидными венами в области амниотической ножки. Правая и левая аллантаидные вены в области амниотической ножки соединяются между собой с образованием общей пупочной вены. Правая и левая желточные вены располагаются в ножке желточного мешка. Желточные вены располагаются вентральнее и медиальнее пупочных вен (рисунок 6, 7). Между собой в теле эмбриона пупочные и желточные вены разделяются перикардально-перитонеальными каналами. Перед впадением в венозный синус сердца пупочные и желточные вены соединяются между собой с образованием правого и левого гепатокардиальных каналов, которые впадают в правый и левый рога венозного синуса (рисунки 6, 7). У места соединения стебля желточного мешка с передней кишкой каудальнее венозного синуса сердца эпителий на вентральной стенке передней кишки утолщается, что указывает на формирование зачатка печени (рисунок 6, в). Вентрально от венозного синуса сердца и зачатка печени и краниально от ножки желточного мешка определяется поперечная перегородка, в виде плоской пластины мезенхимы (рисунок 6, в).



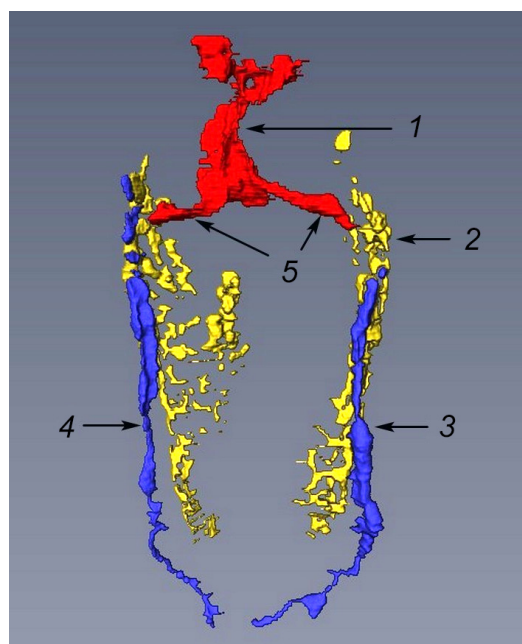


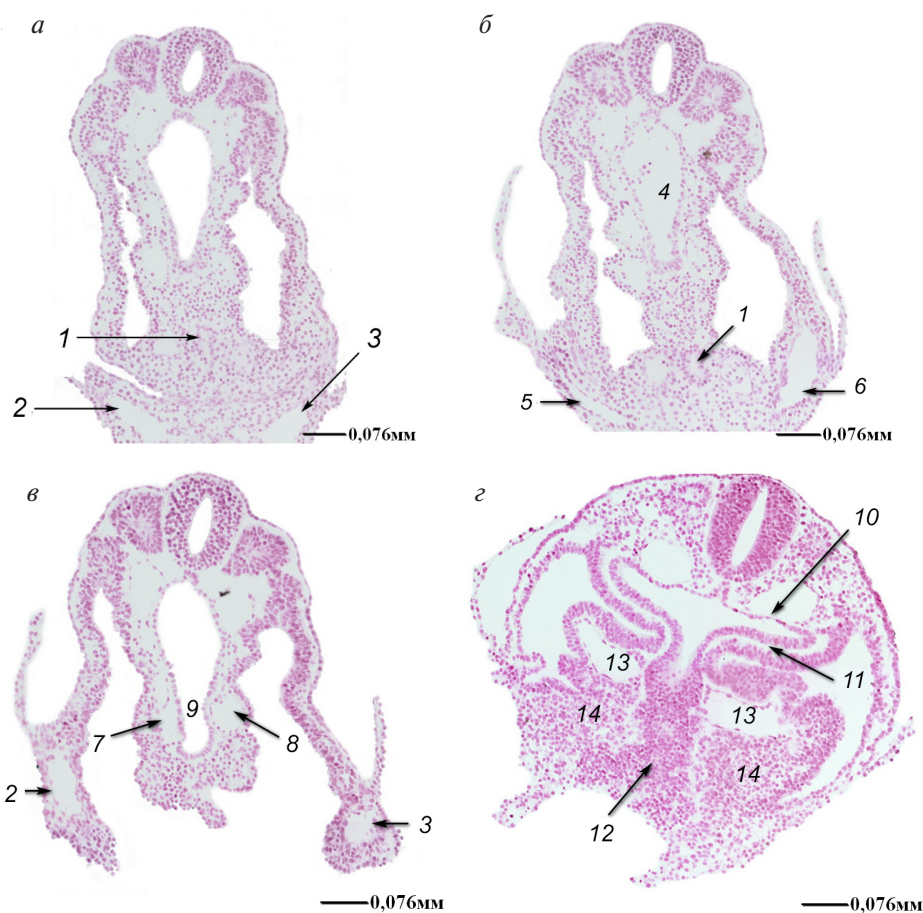
**Рисунок 6** — Строение гепатокардиальных каналов у эмбрионов человека 2,8 мм ТКД:  
 1 — пупочная вена; 2 — желточная вена; 3 — правый гепатокардиальный канал; 4 — эпителий на дорсальной стороне передней кишки; 5 — эпителий на латеральной стороне передней кишки; 6 — эпителий на вентральной стороне передней кишки; 7 — передняя кишка; 8 — поперечная перегородка (Макрофотография поперечных срезов эмбрионов человека 2,8 мм ТКД, окрашенных гематоксилином и эозином (а, б) и гематоксилином Эрлиха (в).)

**Рисунок 7** — Объемная реконструкция сосудов эмбриона человека 2,8 мм ТКД:

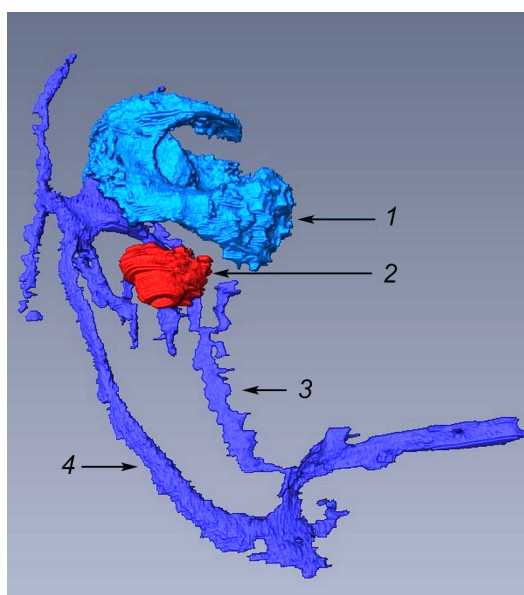
1 — зачаток сердца; 2 — желточные вены; 3 — левая пупочная вена; 4 — правая пупочная вена; 5 — гепатокардиальные каналы

У эмбрионов 1,4–5,0 мм (2,5 мм) ТКД (29-е сутки развития, стадия Карнеги 11) пупочные вены в теле эмбриона соединяются с аллантоидными венами в области амниотической ножки (рисунок 8, а, б). Сохраняется вентромедиальное расположение желточных вен относительно пупочных вен (рисунок 8, в). Поперечная перегородка увеличивается в размерах, поворачивается и принимает типичную поперечную ориентацию, а ее форма изменяется с плоской на сферическую. Зачаток печени увеличивается в размерах в латеральном и вентральном направлениях, приобретает U-образную форму и располагается в области ножки желточного мешка (рисунок 8, г).





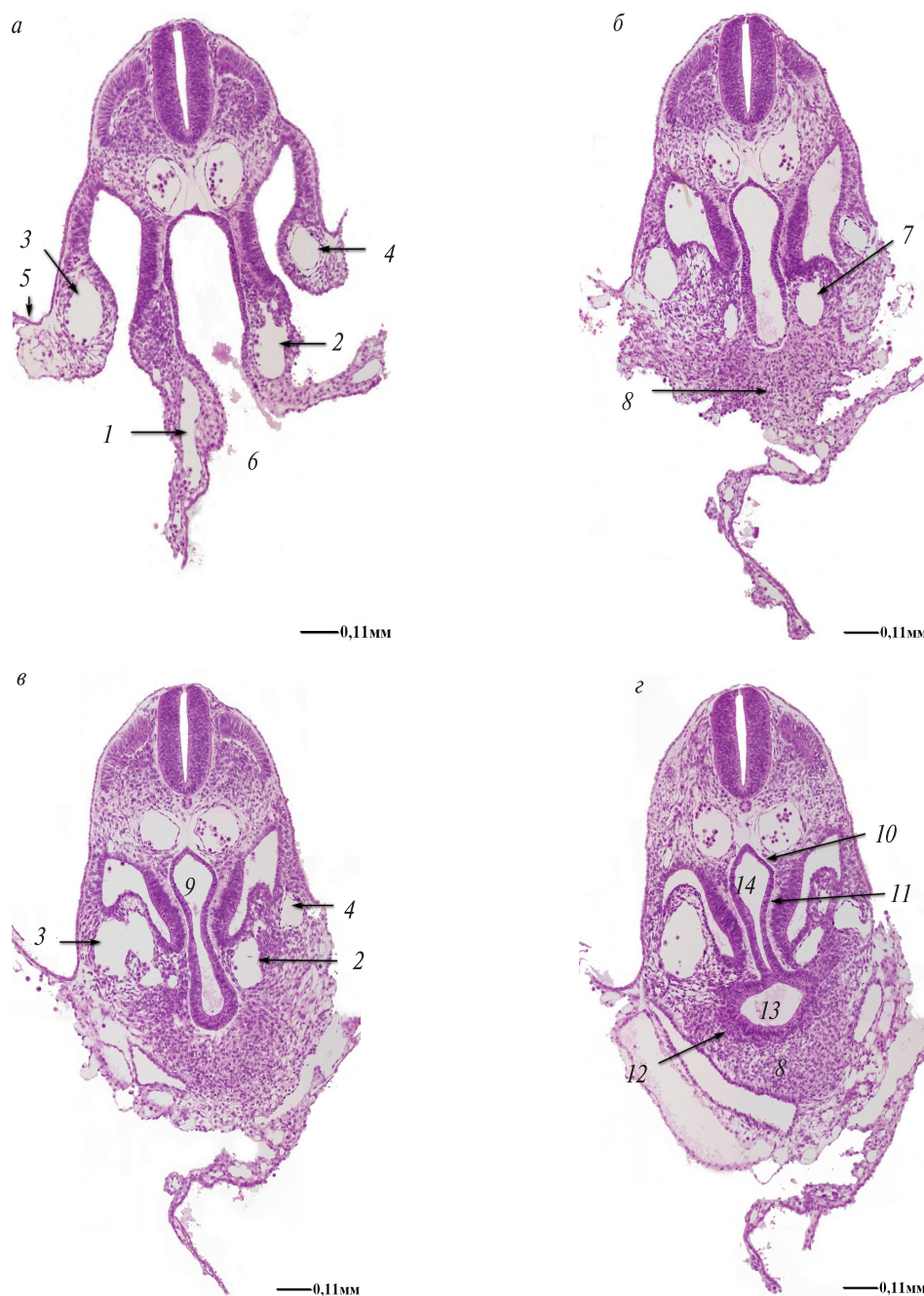
**Рисунок 8 — Строение пупочных и желточных вен у эмбрионов человека 2,5 мм ТКД:**  
 1 — аллантоидный дивертикул; 2 — правая пупочная вена; 3 — левая пупочная вена; 4 — задняя кишка;  
 5 — соединение эмбриональной и внеэмбриональной частей правой пупочной вены; 6 — соединение эмбриональной и внеэмбриональной частей левой пупочной вены; 7 — правая желточная вена; 8 — левая желточная вена; 9 — каудальная часть желточного мешка; 10 — эпителий на дорсальной стороне передней кишки; 11 — эпителий на латеральной стороне передней кишки; 12 — эпителий на вентральной стороне передней кишки; 13 — венозный синус сердца; 14 — поперечная перегородка (Макрофотография поперечных срезов эмбрионов человека 2,5 мм ТКД, окрашенных гематоксилином и эозином.)



У эмбрионов 3,9 мм ТКД (30-е сутки развития, стадия Карнеги 12) между правой и левой пупочными венами в области вентральной стенки тела эмбриона формируется межпупочный анастомоз (рисунок 9). В области амниотической ножки визуализируется общая пупочная вена. Зачаток печени увеличивается в размерах и приобретает форму почки. Начинается процесс миграции гепатобластов из краниальной части печеночного дивертикула в поперечную перегородку (рисунок 10) и появления маленьких капилляров, впадающих в венозный синус сердца. Поперечная перегородка увеличивается в размерах и приобретает сферическую форму (см. рисунки 8, г; 10, г).

**Рисунок 9 — Объемная реконструкция пупочных вен эмбриона человека 3,9 мм ТКД:**  
 1 — зачаток сердца; 2 — зачаток печени; 3 — левая пупочная вена; 4 — правая пупочная вена

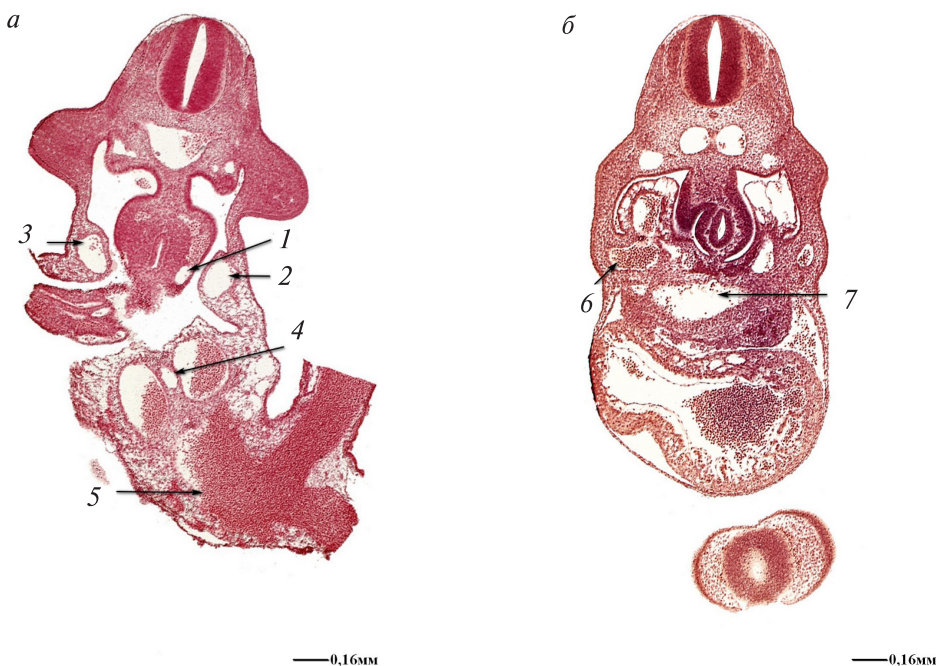




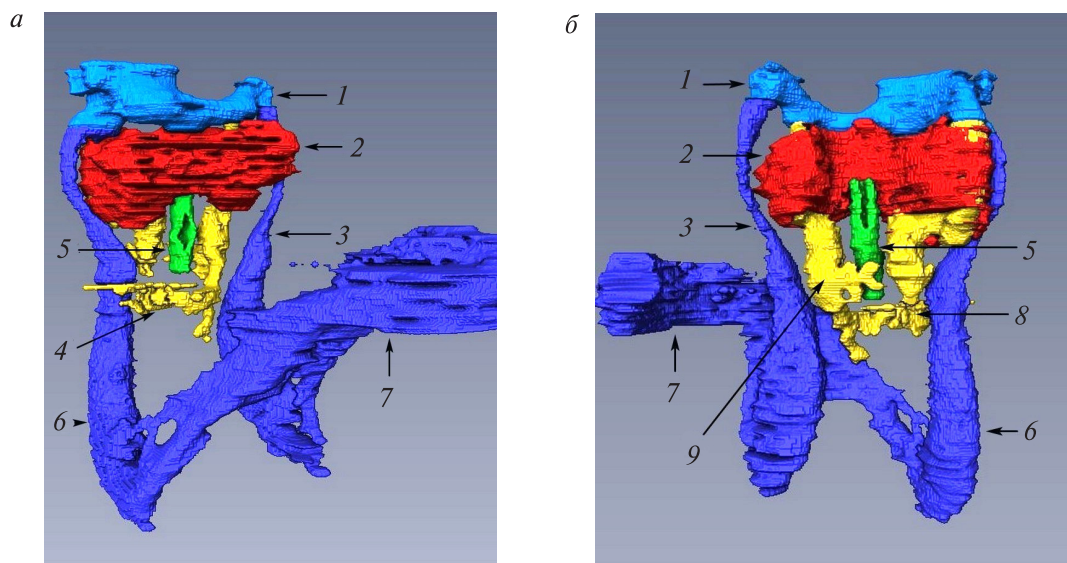
**Рисунок 10** — Строение пупочных и желточных вен у эмбриона человека 3,9 мм ТКД:  
 1 — правая желточная вена; 2 — левая желточная вена; 3 — правая пупочная вена; 4 — левая пупочная вена; 5 — амнион; 6 — полость желточного мешка; 7 — левая желточная вена; 8 — поперечная перегородка; 9 — средняя кишка; 10 — эпителий на дорсальной стороне передней кишки; 11 — эпителий на латеральной стороне передней кишки; 12 — миграция гепатобластов из краниальной части зачатка печени в поперечную перегородку; 13 — печеночная почка; 14 — передняя кишка (Макрофотография поперечных срезов эмбриона человека 3,9 мм ТКД, окрашенных гематоксилином и эозином.)

У эмбрионов 3,9–6 мм ТКД (4,5 мм ТКД, 32-е сутки развития, стадия Карнеги 13) пупочные и желточные вены оказываются погруженными в мезенхиму увеличивающейся в размерах поперечной перегородки (рисунок 11). Наблюдается рост зачатка печени в дорсальном, краниальном и латеральном направлениях, что приводит к смещению желточных вен дорсально. Тяжи гепатобластов с окружающий их сеть капилляров охватывают желточные вены, которые идентифицируются внутри зачатка печени как широкие, дорсально изогнутые трубчатые структуры; правая желточная вена значи-

тельно шире левой (рисунок 12). Каудальнее зачатка поджелудочной железы определяется средний подпеченочный межжелточный анастомоз (рисунок 12, *a*). Левый гепатокардиальный канал внедряется в стенку венозного синуса и в дальнейшем не визуализируется (рисунок 12, *a*). Правый гепатокардиальный канал увеличивается в размерах по сравнению с предыдущими стадиями развития. Соответственно увеличению в размерах правого гепатокардиального канала и правого рога венозного синуса происходит уменьшение в размерах левого гепатокардиального канала и левого рога венозного синуса (рисунки 9, 12).



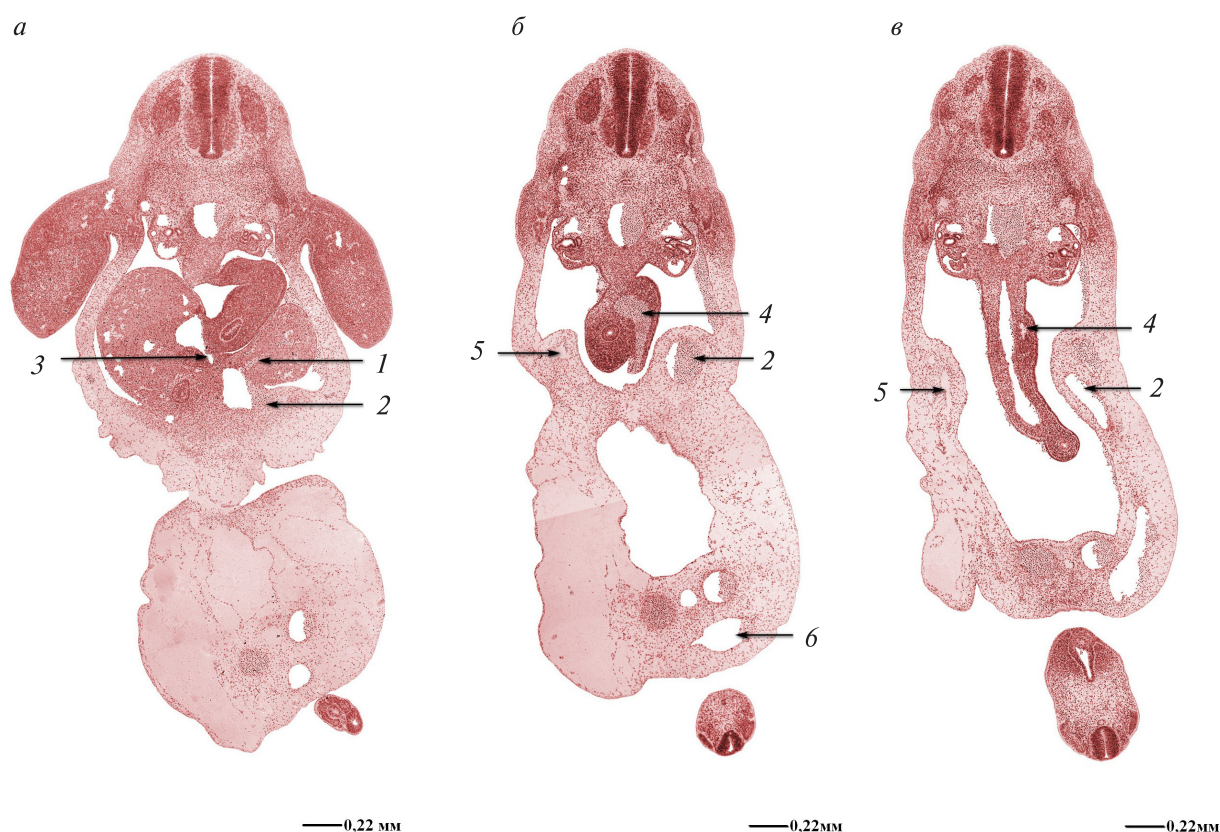
**Рисунок 11 — Строение пупочных и желточных вен у эмбриона человека 4,5 мм ТКД:**  
 1 — левая желточная вена; 2 — левая пупочная вена; 3 — правая пупочная вена; 4 — аллантаис;  
 5 — общая пупочная вена; 6 — правая пупочная вена; 7 — венозный синус (Макрофотография поперечных срезов эмбриона человека 4,5 мм ТКД, окрашенных кармином.)



**Рисунок 12 — Объемная реконструкция пупочных вен эмбриона человека 4,5 мм ТКД:**  
*a* — вид спереди; *b* — вид сзади; 1 — зачаток сердца; 2 — зачаток печени; 3 — левая пупочная вена;  
 4 — нижний межжелточный анастомоз; 5 — передняя кишка; 6 — правая пупочная вена; 7 — общая пупочная вена; 8 — правая желточная вена; 9 — средний межжелточный анастомоз



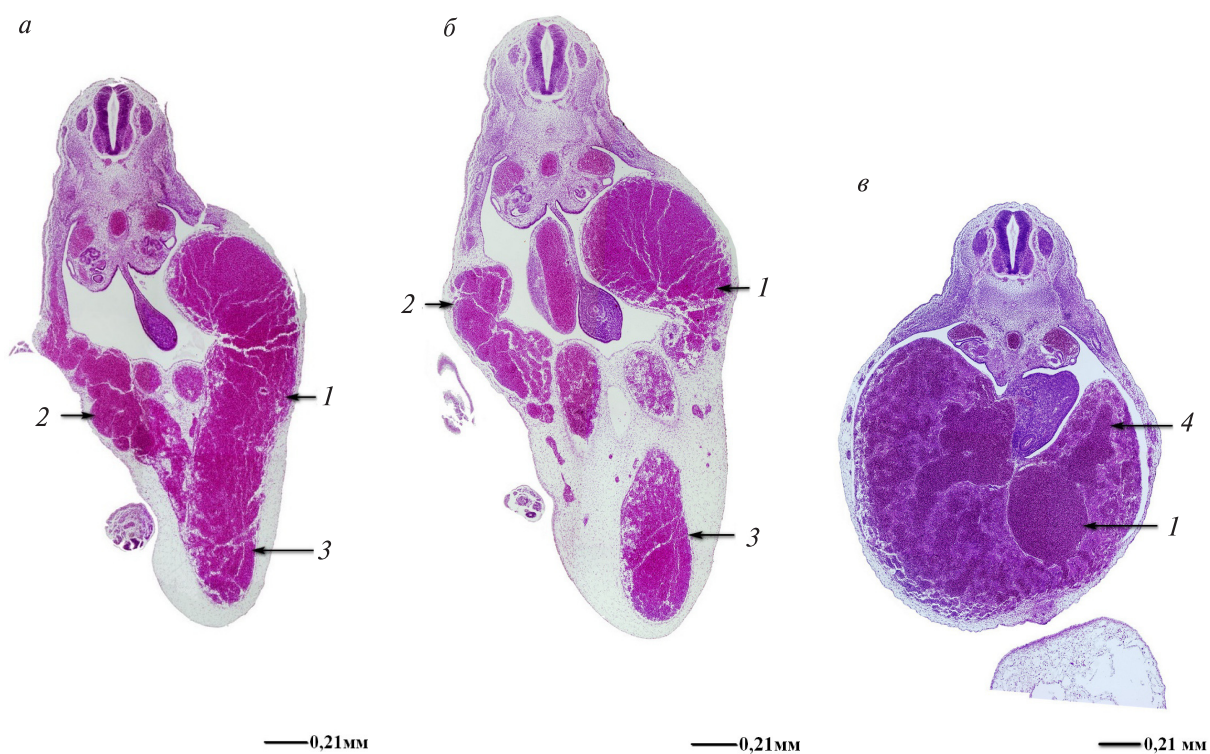
У эмбрионов 6,7 мм ТКД (33-и сутки развития, стадия Карнеги 14) зачаток печени окружает правую и левую пупочные вены тяжами гепатобластов в процессе своего значительного роста в дорсальном направлении, в результате чего они становятся внутripеченочными структурами (рисунок 13, *а, б*). Краниальные участки правой и левой пупочных вен, расположенные между печенью и гепатокардиальными каналами облитерируются. Анастомоз между правой и левой пупочными венами располагается в мезенхиме поперечной перегородки. Между частью левой пупочной вены, расположенной внутри зачатка печени, и правым гепатокардиальным каналом формируется венозный проток (рисунок 13, *а, б*). Левая пупочная вена анастомозирует с внутripеченочными частями правой и левой желточных вен (рисунок 13, *а, б*). Между левой пупочной и правой желточной венами формируется воротный синус, который в дальнейшем определяется как поперечная часть левой ветви воротной вены печени. Также на данной стадии развития идентифицируются сегментарные ветви воротной вены печени, которые отходят от левой пупочной вены (рисунок 13, *а*). Внутripеченочная часть левой желточной вены облитерируется (рисунок 13, *а, б*). Внутripеченочная часть правой желточной вены сохраняется вдоль дорсальной границы печени. Каудальнее среднего подпеченочного межжелточного анастомоза определяется нижний подпеченочный межжелточный анастомоз, присутствующий только на данной стадии развития (рисунок 12, *а, б*).



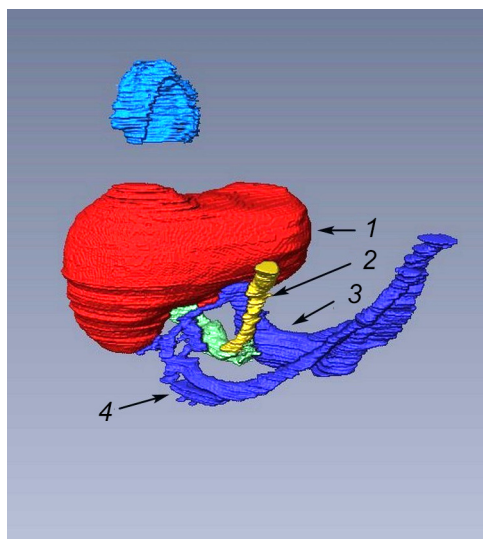
**Рисунок 13 — Строение пупочных и желточных вен у эмбриона человека 6,7 мм ТКД:**

**1 — ветвь воротной вены печени; 2 — левая пупочная вена; 3 — венозный проток; 4 — желточно-брыжеечная вена; 5 — правая пупочная вена; 6 — общая пупочная вена (Макрофотография поперечных срезов эмбриона человека 6,7 мм ТКД, окрашенных гематоксилином и эозином.)**

У эмбрионов 9,0 мм ТКД (36-е сутки развития, стадия Карнеги 15) внутripеченочная часть правой пупочной вены облитерируется, участок правой пупочной вены в области вентральной стенки тела эмбриона сохраняется. Левая пупочная вена увеличивается в диаметре, от нее отходят сегментарные ветви воротной вены печени к левой доле печени (рисунок 14, *в*). Правая и левая пупочные вены анастомозируют между собой в области вентральной стенки тела эмбриона с формированием ствола общей пупочной вены (рисунок 14, *а, б*). Продолжается рост зачатка печени, поперечная перегородка сохраняет свой объем.

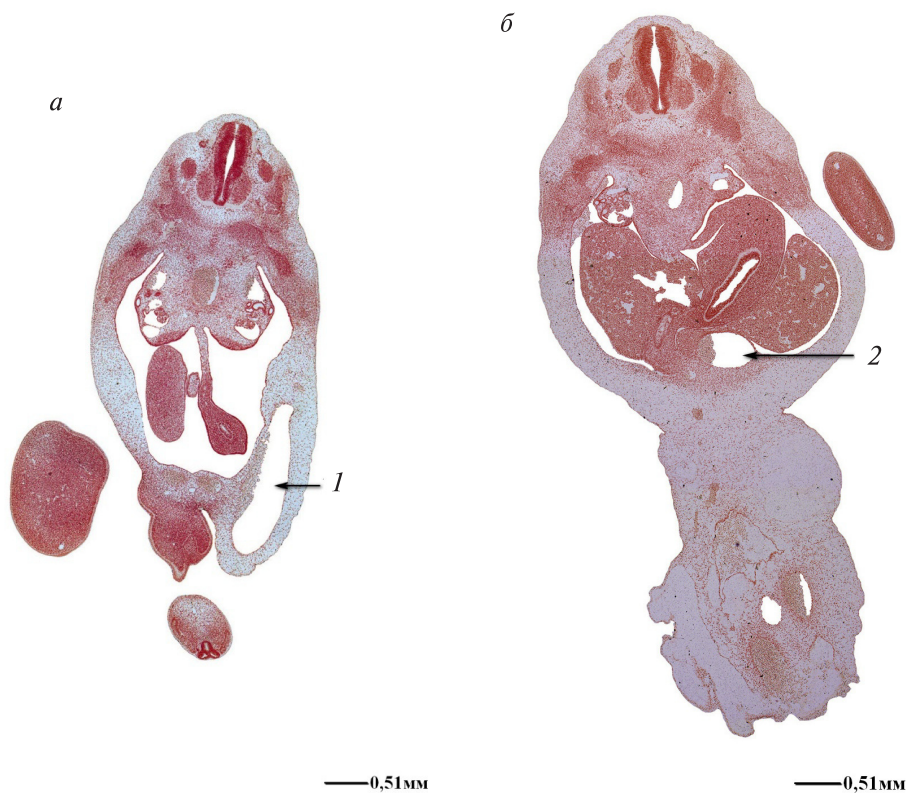


**Рисунок 14. — Строение пупочных вен эмбриона человека 9,0 мм ТКД:**  
 1 — левая пупочная вена; 2 — правая пупочная вена; 3 — общая пупочная вена; 4 — сегментарная ветвь  
 воротной вены печени (Макрофотография поперечных срезов эмбрионов человека 9,0 мм ТКД,  
 окрашенных гематоксилином и эозином.)

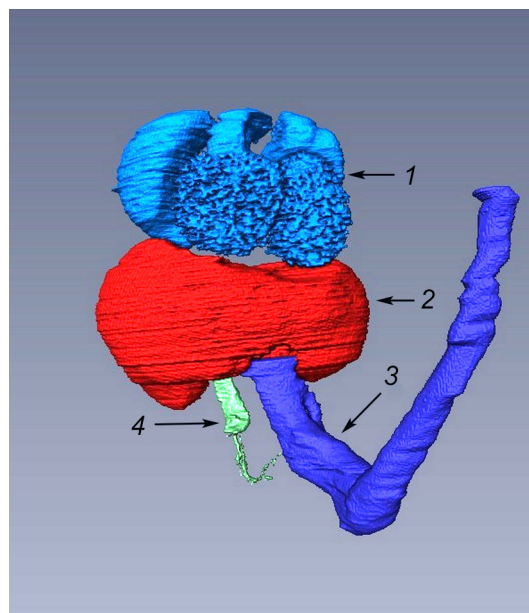


**Рисунок 15 — Объемная реконструкция пупочных вен эмбриона человека 9,0 мм ТКД:**  
 1 — зачаток печени; 2 — желточно-брыжеечная вена 3 — левая пупочная вена;  
 4 — правая пупочная вена

У эмбрионов 10,5 мм ТКД (39-е сутки развития, стадия Карнеги 16) левая пупочная вена увеличивается в диаметре по сравнению с предыдущей стадией развития и анастомозирует с венозным протоком (рисунки 16, а, б; 17). В области вентральной стенки тела эмбриона визуализируется правая пупочная вена.



**Рисунок 16 — Строение пупочной вены эмбриона человека 10,5 мм ТКД:**  
 1 — левая пупочная вена; 2 — анастомоз левой пупочной вены с венозным протоком (Макрофотография поперечных срезов эмбрионов человека 10,5 мм ТКД, окрашенных кармином.)

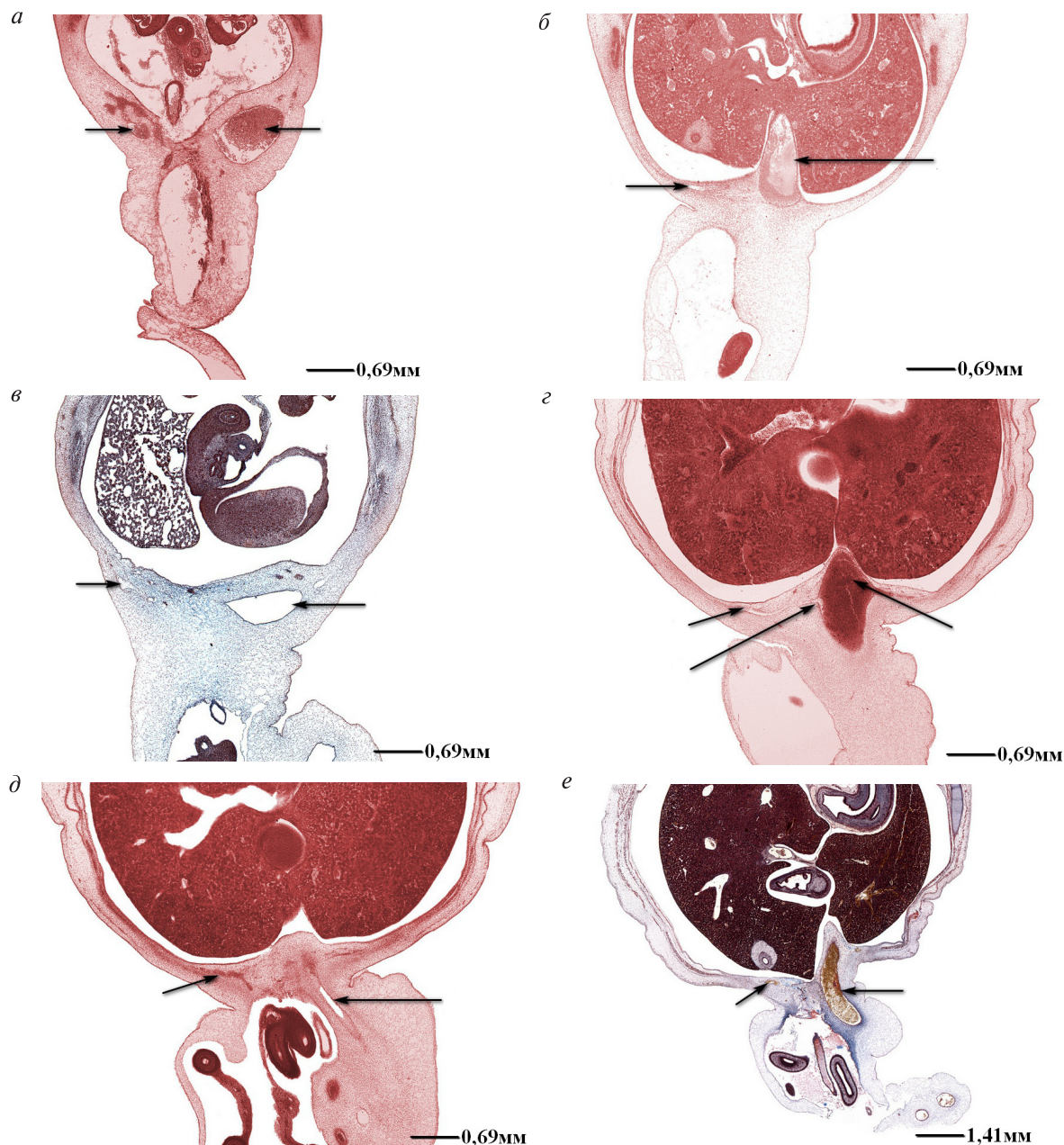


**Рисунок 17 — Объемная реконструкция пупочной вены эмбриона человека 10,5 мм ТКД:**  
 1 — зачаток сердца; 2 — зачаток печени; 3 — левая пупочная вена; 4 — желточно-брыжеечная вена

У эмбрионов 14,2 мм ТКД (41-е сутки развития, стадия Карнеги 17), 14 мм ТКД (44-е сутки развития, стадия Карнеги 18), 17 мм ТКД (45–47-е сутки развития, стадия Карнеги 19), 20 мм ТКД (49-е сутки развития, стадия Карнеги 20), 22,2 мм ТКД (49–52-е сутки развития, стадия Карнеги 21),



28 мм ТКД (52–55-е сутки развития, стадия Карнеги 22) визуализируется левая пупочная вена большого диаметра. Правая пупочная вена сохраняется в области вентральной стенки тела эмбриона и анастомозирует с левой пупочной веной (рисунок 18, *a–e*).



**Рисунок 18 — Строение пупочных вен эмбрионов человека на 17-22 стадиях Карнеги:**  
 1 — правая пупочная вена; 2 — левая пупочная вена; 3 — анастомоз между правой и левой пупочными венами (Макрофотографии поперечных срезов эмбрионов человека 14,2 мм (*a*), 14 мм (*б*), 17 мм (*в*), 20 мм (*г*), 22,2 (*д*), 28 мм (*е*) ТКД, окрашенных кармином (*a, б, г, д*), азуром (*в*), трихромом по Массону (*е*.)

Формирование пупочных вен — это сложный многоступенчатый процесс, основные этапы которого происходят на 4–6 неделях эмбрионального развития. Этот период характеризуется перестроением системы парных пупочных и желточных вен, развитием воротной вены печени и ее сегментарных ветвей, венозного протока, нижней полой вены, формированием постоянного сообщения между левой пупочной веной и воротной веной печени через воротный синус. В результате названных струк-

турных изменений к концу 6-й недели эмбрионального развития в печень впадают две непарные вены (пупочная вена и воротная вена). Хронология основных этапов развития пупочных вен представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Хронология основных этапов развития пупочных вен человека

ТКД, мм	Сутки	Стадия	Характеристика
0,5–2	23	8	Формирование аллантаидных вен (внезародышевых частей пупочных вен)
1,7	25	9	Формирование зародышевых частей пупочных вен
2,8	28	10	Соединение зародышевых и внезародышевых частей пупочных вен
2,8	28	10	Формирование общей пупочной вены из аллантаидных вен
2,8	28–30	10	Формирование зачатка печени
2,8	28–30	10	Формирование гепатокардиальных каналов
3,9	30	12	Формирование межпупочного анастомоза между правой и левой пупочными венами в области вентральной стенки тела эмбриона
3,9–6,7	29–33	12–14	Регрессия левого гепатокардиального канала. Увеличение в размерах правого гепатокардиального канала
3,9–6	30–33	13	Погружение желточных вен в мезенхиму поперечной перегородки
3,9–6,7	30–33	13 начало 14	Охватывание гепатобластами пупочных и желточных вен. Формирование среднего межжелточного анастомоза
6,7	33	14	Погружение пупочных вен в мезенхиму поперечной перегородки
6,7	33	14	Формирование нижнего межжелточного анастомоза. Регрессия внутripеченочной части левой желточной вены
6,7	33	14	Формирование воротной вены печени
6,7	33	14	Формирование венозного протока
6,7	33	14	Облитерация ветвей правой и левой пупочных вен к гепатокардиальным каналам
6,7–9,0	33–36	Поздняя 14	Формирование воротного синуса
6,7–14	33–44	14–18	Формирование серповидной связки печени из поперечной перегородки [4]
–	–	–	Облитерация правой пупочной вены

Пупочные вены человека развиваются из двух частей. Из внезародышевой мезенхимы развиваются внезародышевые части правой и левой пупочных вен. Из эмбриональной (зародышевой) мезенхимы развиваются зародышевые части правой и левой пупочных вен. На 7-й стадии Карнеги (0,7 мм ТКД, 18–21-е сутки эмбрионального развития) в области амниотической ножки и вокруг формирующегося аллантаиса появляются островки кровеносных сосудов. На 8-й стадии Карнеги (0,5–2 мм ТКД, 21–25-е сутки эмбрионального развития) островки кровеносных сосудов сливаются с образованием правой и левой аллантаидных вен. На 9-й стадии Карнеги (2,8 мм ТКД, 26-е сутки эмбрионального развития) из эмбриональной (зародышевой) мезенхимы в области, где латеральная стенка тела эмбриона контактирует с амнионом, развивается эмбриональная часть правой и левой пупочных вен. На 10-й стадии Карнеги (2,8 мм ТКД, 28-е сутки эмбрионального развития) эмбриональные части правой и левой пупочных вен анастомозируют с аллантаидными венами, а правая и левая аллантаидные вены соединяются между собой и образуют общую пупочную вену. В области вентральной стенки тела эмбриона к 14-й стадии Карнеги (6,7 мм ТКД, 33-и сутки развития) между правой и левой пупочными венами формируется межпупочный анастомоз.

На 10-й стадии Карнеги (2,8 мм ТКД, 28-е сутки развития) в результате слияния пупочных и желточных вен формируются правый и левый гепатокардиальные каналы, что противоречит данным ранее проведенных исследований, согласно которым правый и левый гепатокардиальные каналы

развиваются из краниальных частей правой и левой желточных вен соответственно [3, 5, 6]. На 12-й стадии Карнеги (3,9 мм ТКД, 30-е сутки эмбрионального развития) происходит увеличение в размерах правого гепатокардиального канала и соответствующего угла венозного синуса, а также регрессия левого гепатокардиального канала. Согласно данным литературы из правого гепатокардиального канала развивается надпеченочный сегмент нижней полой вены [3, 4]. Таким образом, участок правой пупочной вены участвует в формировании надпеченочного сегмента нижней полой вены.

На 14-й стадии Карнеги (6,7 мм ТКД, 33-и сутки развития) из участка левой пупочной вены, расположенного внутри зачатка печени, формируются сегментарные ветви воротной вены печени к левой доле печени; воротный синус, так называемый лево-правый анастомоз, и венозный проток — анастомоз пупочной вены с правым гепатокардиальным каналом. На данной стадии развития правая и левая пупочные вены окружены тяжами гепатобластов и находятся внутри зачатка печени. Краниальные участки правой и левой пупочных вен, расположенные между печенью и гепатокардиальными каналами, регрессируют. Кaudальные участки пупочных вен, расположенные между вентральной стенкой тела эмбриона и печенью, сохраняются, и в области вентральной стенки тела эмбриона между ними формируется межпупочный анастомоз, который располагается в мезенхиме поперечной перегородки. Участок правой пупочной вены, расположенный внутри зачатка печени, облитерируется на 15-й стадии Карнеги (9,0 мм ТКД, 36-е сутки развития), а участок правой пупочной вены в области вентральной стенки тела эмбриона сохраняется до 23-й стадии Карнеги (23,4–27 мм ТКД, 53–58-е сутки эмбрионального развития). Таким образом, облитерации правой пупочной вены не происходит, что противоречит результатам проведенных ранее исследований, согласно которым она облитерируется к концу шестой недели эмбрионального развития [4, 5, 6, 7, 8].

У эмбрионов 3,9–6 мм ТКД (4,5 мм ТКД, 32-е сутки развития, стадия Карнеги 13) пупочные вены оказываются погруженными в мезенхиму увеличивающейся в размерах поперечной перегородки. Анастомоз между правой и левой пупочными венами у эмбрионов 6,7 мм ТКД (33-и сутки развития, стадия Карнеги 14) располагается в мезенхиме поперечной перегородки. Известно, что поперечная перегородка является вентральной брыжейкой, которая фиксирует развивающуюся печень к вентральной стенке тела эмбриона. Из мезенхимы поперечной перегородки развивается серповидная связка печени на 14–18-й стадиях Карнеги [4].

Околопупочные вены представлены 3 группами вен: верхними венами *Sappey*, нижними венами *Sappey* и веной *Burow's*. Верхние и нижние околопупочные вены *Sappey* проходят в толще серповидной и круглой связок печени, анастомозируют у взрослого человека с венами передней брюшной стенки с одной стороны и связаны с внутripеченочными ветвями воротной вены печени с другой. Вена *Burow's* у взрослого человека располагается в толще круглой связки печени, идет параллельно пупочной вене, впадает в последнюю и анастомозирует с венами передней брюшной стенки [9, 10]. Исходя из вышеизложенного и того факта, что правая пупочная вена не облитерируется, можно сделать вывод, что верхние и нижние околопупочные вены *Sappey* развиваются из мезенхимы поперечной перегородки, а вена *Burow's* является остатком правой пупочной вены. Результаты гистологического исследования подтверждают изложенные выше выводы относительно источников развития околопупочных вен: пупочная и околопупочные вены имеют схожее гистологическое строение, отличающееся от строения других вен со средним развитием мышечного слоя в теле человека наличием хорошо выраженного подэндотелиального слоя, который представлен рыхлой волокнистой соединительной тканью [11].

На четвертой неделе эмбрионального развития правая и левая желточные вены соединяются между собой четырьмя анастомозами [1, 3, 5]. Три из них расположены каудальнее печени: нижний, средний и верхний подпеченочные анастомозы. Нижний анастомоз расположен на вентральной стороне двенадцатиперстной кишки, средний — на ее дорсальной поверхности, а верхний — непосредственно под зачатком печени. Четвертый анастомоз желточных вен — поддиафрагмальный — располагается между зачатком печени и венозным синусом сердца [1, 12].

Согласно рудиментарной теории [13, 14, Lewis], из правой и левой желточных вен развивается воротная вена печени. Воротная вена формируется из участка левой желточной вены (от места окончания брыжеечной вены до среднего межжелточного анастомоза), среднего межжелточного анастомоза и участка правой желточной вены, расположенного между средним и верхним межжелточными анастомозами. Из верхнего межжелточного анастомоза формируется воротный синус [8, 15, 16]. В дальнейшем из воротного синуса формируется поперечная часть левой ветви воротной вены печени [4]. Остальные части правой и левой желточных вен облитерируются.



Согласно результатам нашего исследования, не происходит облитерации и разделение желточных вен на отдельные участки после охватывания их тяжами гепатобластов, а желточные вены на этой стадии развития представлены трубчатыми структурами. Кроме того, диаметр правой желточной вены увеличивается до формирования воротного синуса и венозного протока. Нижний подпеченочный межжелточный анастомоз имеет небольшой диаметр и существует только на протяжении 14-й стадии Карнеги. Средний и верхний подпеченочные межжелточные анастомозы являются более постоянными структурами. Из верхнего подпеченочного межжелточного анастомоза, который располагается на вентральной стороне передней кишки, формируется воротный синус. Подобные результаты получены и другими авторами [6, 14]. Стоит отметить, что левая желточная вена облитерируется к моменту формирования воротного синуса, следовательно, верхний подпеченочный межжелточный анастомоз к этому времени уже не является анастомозом между желточными венами.

**Заключение.** Из изложенного выше можно сделать вывод, что рудиментарная теория формирования воротной вены печени не состоятельна.

**Выводы:**

1. Пупочные вены человека (правая и левая) развиваются из двух частей — внезародышевой и зародышевой. Внезародышевая часть развивается из внезародышевой мезенхимы. Зародышевая часть развивается из зародышевой мезенхимы. На 10-й стадии Карнеги внезародышевая и зародышевая части пупочных вен анастомозируют между собой, а правая и левая пупочные вены (их внезародышевые части) соединяются между собой и образуют общую пупочную вену.
2. Надпеченочный сегмент нижней полой вены развивается из участка правой пупочной вены, расположенного между зачатком печени и венозным синусом сердца, и краниальной части правой желточной вены.
3. Из участка левой пупочной вены, расположенного внутри зачатка печени, на 14-й стадии Карнеги формируются сегментарные ветви воротной вены печени к левой доле печени, воротный синус и венозный проток.
4. Участок правой пупочной вены, расположенный между вентральной стенкой тела эмбриона и зачатком печени, не облитерируется.
5. Верхние и нижние околопупочные вены *Sappey* развиваются из мезенхимы поперечной перегородки, а вена *Burow's* является остатком правой пупочной вены.

### Литература

1. Dickson, A. D. The development of the ductus venosus in man and the goat / A. D. Dickson // J. Anat. — 1957. — Vol. 91. — P. 358–368.
2. O’Rahilly, R. Developmental stages in human embryos: revised and new measurements / R. O’Rahilly, F. Müller // Cells Tissues Organs. — 2010. — Vol. 192, № 2. — P. 73–84.
3. Collardeau-Frachon S. Vascular development and differentiation during human liver organogenesis / S. Collardeau-Frachon, J. Y. Scoazec // J. Anat. Rec (Hoboken). — 2008. — Vol. 291, № 6. — P. 614–27.
4. The fate of the vitelline and umbilical veins during the development of the human liver / J. P. J. M. Hiksloops [et al.] // J. Anat. — 2017. — Vol. 231, № 5. — P. 718–735.
5. Пэттен, Б. М. Эмбриология человека / Б. М. Пэттен. — М.: Медгиз, 1959. — 768 с.
6. Lassau, J. P. Organogenesis of the venous structures of the human liver: a hemodynamic theory / J. P. Lassau, D. Bastian // Anat. Clin. — 1983. — Vol. 5. — P. 97–102.
7. Ingalls, N. W. A contribution to the embryology of the liver and vascular system in man / N. W. Ingalls // J. Anat. Rec. — 1908. — Vol. 2. — P. 338–344.
8. The anatomy of the umbilical, portal and hepatic venous systems in the human fetus at 14–19 weeks of gestation / E. Mavrides [et al.] // J. Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 18. — P. 598–604.
9. Burow, K. A. Beitrag zur Gefasslehre des Fetus. Archivfur / K. A. Burow // J. Anatomie und Physiologie. — 1838. — P. 44–45.
10. Sappey, M. C. Memoire sur les veines portes accessoires / M. C. Sappey // J. de l’anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l’homme et des animaux. — 1883. — Vol. 19. — P. 517–525.
11. Гордионюк, Д. М. Макро- и микроскопическое строение пупочной и околопупочных вен человека / Д. М. Гордионюк, С. Д. Денисов, П. А. Мацкевич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. сб. науч. тр. / Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2019. — Вып. 9. — С. 274–281.
12. Joyce, A. D. Rare congenital anomaly of the portal vein / A. D. Joyce, E. R. Howard // Br. J. Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 1038–1039.

13. Marks, C. Developmental basis of the portal venous system / C. Marks // *Am. J. Surg.* — 1969. — Vol. 117. — P. 671–681.
14. Braastad, F. W. The umbilical vein. Surgical anatomy in the normal adult / F. W. Braastad, R. E. Condon, F. Gyorkey // *Arch. Surg.* — 1967. — Vol. 95, № 6. — P. 948–955.
15. Paris, L. Three-dimensional imaging of the portal sinus anatomy / L. Paris, A. S. Cabaret, J. Y. Grall // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 23. — P. 207–208.
16. The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies / E. Marvides [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2002. — Vol. 116. — P. 392–400.

## Human umbilical and paraumbilical veins embryonic development

*Gordionok D. M., Denisov S. D.*

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

The article aimed to study umbilical and paraumbilical veins development during the embryonic period. Serial histological sections a total of 60 human embryos from 0,6 to 50 mm of CCL from the Carnegie collection and the collection of the Normal Anatomy Department of the Belarusian State Medical University were used. AMIRA 3D software was used to generate three-dimensional reconstructions.

**Keywords:** umbilical vein, paraumbilical veins, liver, vitelline veins.

*Поступила 05.11.2020*

УДК 615.281.9:547.822

## Синтез 4-гидроксифенил-дигидропиримидинов

*Ковганко Н. Н.<sup>1</sup>, Ковганко В. Н.<sup>2</sup>, Слабко И. Н.<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Конденсацией ацетоуксусного эфира с мочевиной и 4-гидрокси- или 3,4-дигироксисбензальдегидами получены соответствующие 4-гидроксифенилдигидропиримидиноны. Полученные соединения являются ценными полупродуктами для синтеза новых фторсодержащих дигидропиримидинов. Установлено, что 4-(4-гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он сопоставим с пиазинамидом по способности замедлять рост и развитие микобактерий.

**Ключевые слова:** реакция Биджинелли, гидроксисбензальдегиды, дигидропиримидиноны, антимицобактериальная активность.

**Введение.** Соединения ряда 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов впервые были получены итальянским ученом П. Биджинелли более ста лет назад. Синтез был осуществлен взаимодействием ацетоуксусного эфира, бензальдегида и мочевины в присутствии кислоты. Соответствующую трехкомпонентную реакцию позже назвали реакцией Биджинелли [1, 2].

Для дигидропиримидинов обнаружили широкий спектр биологического действия. Согласно литературным данным среди веществ данного класса найдены соединения, проявляющие антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую, противотуберкулезную, противогрибковую, антигипертензивную и антиаритмическую активности [1, 2].

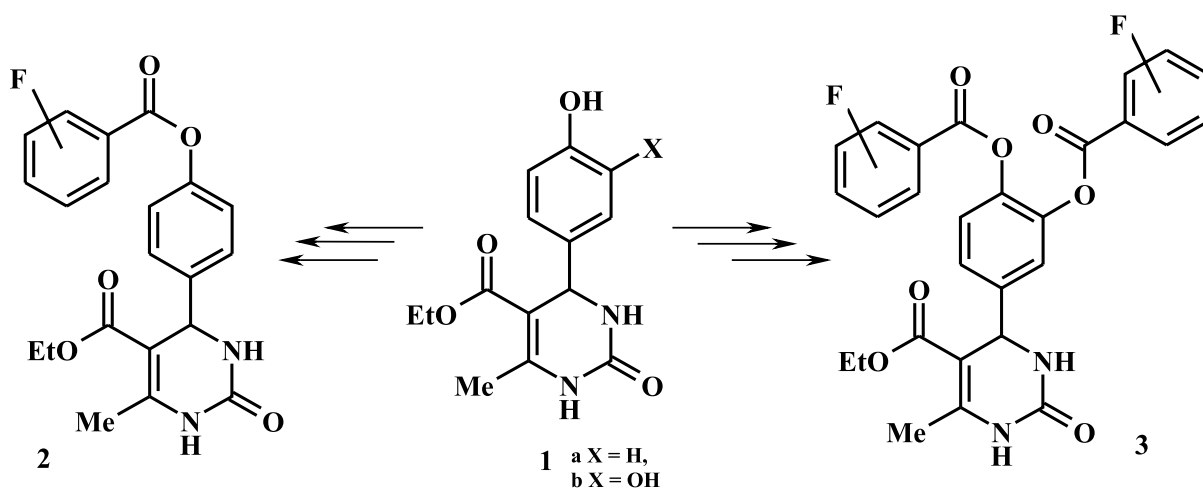


Наше внимание привлекли литературные данные по синтезу и исследованию биологической активности дигидропиримидинов, содержащих атомы фтора в различных положениях молекулы. Значительная часть соединений данного ряда относится к 4-фторарилдигидропиримидионам, которые могут быть получены в результате использования в реакции Биджинелли фторсодержащих бензальдегидов [1–4]. Ранее нами были получены и исследованы микобактерицидные свойства некоторых веществ ряда 4-фторарилдигидропиримидионов [7].

Известны также дигидропиримидиноны, содержащие атомы фтора в других фрагментах молекул [1, 2], которые могут проявлять различную биологическую активность.

Как следует из анализа литературных данных, различные фторсодержащие дигидропиримидиноны могут быть синтезированы и в результате химических трансформаций 4-арильного заместителя. Именно такой подход нами решено реализовать при получении новых фторсодержащих дигидропиримидионов в развитие проводимого нашей исследовательской группой целенаправленного поиска новых микобактерицидов среди фторсодержащих дигидропиримидионов.

В качестве начальных объектов исследования были выбраны фторсодержащие сложные эфиры **2** и **3**, которые, по нашему мнению, могут быть получены этерификацией 4-(гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2-онов **1** фторбензойными кислотами или их производными.



**Цель работы** — исследование синтеза микобактерицидов ряда фторсодержащих дигидропиримидионов.

**Материалы и методы.** ИК спектры в области 400–4000 см<sup>-1</sup> записаны в таблетках бромида калия на ИК-Фурье спектрометре Nexus (Nicolet). Спектры ЯМР записаны на приборе Bruker Avance 500 (рабочая частота 500,13 МГц для <sup>1</sup>H и 125,75 МГц для <sup>13</sup>C) в растворах в соответствующих дейтерированных растворителях. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластин Kieselgel 60 F<sub>254</sub> фирмы Merck.

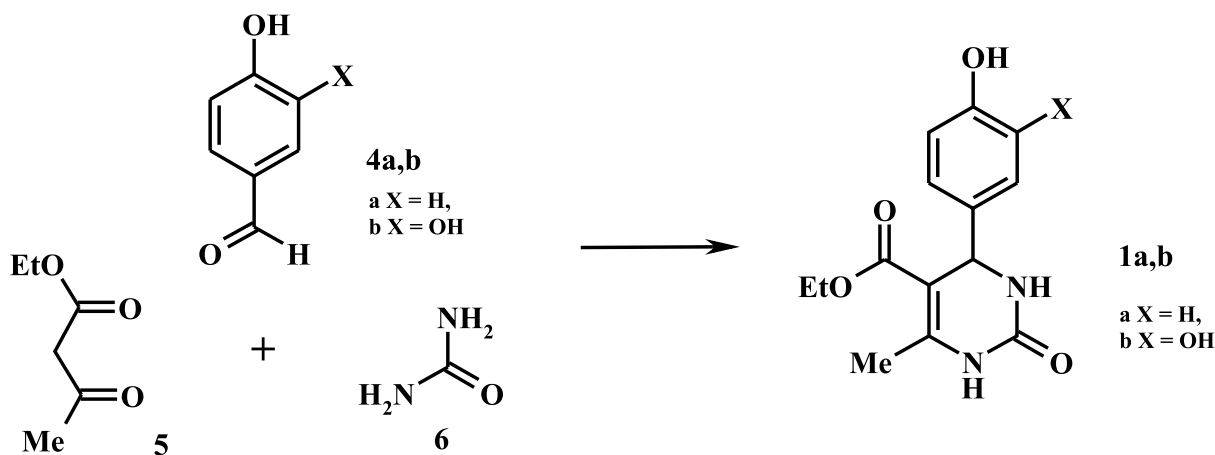
**4-(4-Гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он 1a.** К раствору 5,420 г (41,69 ммоль) ацетоуксусного эфира, 3,388 г (27,78 ммоль) 4-гидроксибензальдегида и 2,498 г (41,63 ммоль) мочевины в 20 мл этанола прибавили 0,25 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 11,5 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали, промыли на фильтре последовательно этанолом, смесью этанол-вода, водой и петролейным эфиром. После осушки получено 6,475 г дигидропиримидинона **1a**. Выход 84 %. Аналитический образец получен после дополнительной перекристаллизации из диоксана. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3375, 3257, 3119 (NH, OH), 2971, 2924, 2867 (C-H), 1711 (плечо), 1696, 1681, 1655 (C=O), 1611, 1595, 1514 (C=C<sub>аром.</sub>, C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м. д., дейтеродиметилформамид): 1,17 (3H, т, J 7 Гц, CH<sub>3</sub>), 2,38 (с, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4,05 (2H, кв, J 7 Гц, OCH<sub>2</sub>), 5,25 (1H, с, 4-CH); 6,78 (2H, д, J 8,5 Гц), 7,16 (2H, д, J 8,5 Гц) {аром. протоны}; 7,54 (1H, с, NH), 9,09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м. д., дейтеродиметилформамид): 14,44 (CH<sub>3</sub>), 18,15 (6-CH<sub>3</sub>), 54,90 (4-CH), 59,93, 67,40, 101,13, 115,69, 128,28, 136,60, 148,60, 153,10, 157,80, 166,43.

4-(3,4-Дигидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он **1b** синтезирован по аналогичной методике.

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мг/л). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид, в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества — 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

**Результаты и их обсуждение.** Ключевыми промежуточными веществами для синтеза фторсодержащих эфиров **2** и **3** являются дигидропиримидиноны **1a,b**. Следует отметить, что соединения ряда 4-(гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2-онов в литературе описаны [4–6]. Разработка удобных методик синтеза с использованием доступных реагентов, а также получение с их помощью больших количеств веществ **1a,b** являлось целью данной работы.

Целевые 4-(гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2-оны получены в результате конденсации 4-гидроксибензальдегида или 3,4-дигидроксибензальдегида с ацетоуксусным эфиром и мочевиной. Превращение осуществляли кипячением раствора реагентов в этаноле в присутствии соляной кислоты.



Строение синтезированных пиридинонов **1a,b** доказано на основании данных УФ, ИК и ЯМР спектров.

Так, в ИК спектре синтезированного дигидропиримидинона **1a** присутствуют полосы колебаний связей N–H и O–H в области 3375–3110 см<sup>-1</sup>, а также C=O в области 1711–1655 см<sup>-1</sup>. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **1a** присутствуют сигналы протонов всех структурных фрагментов, характерных для трех исходных веществ. Это подтверждает образование пиридинонового цикла при реакции.

Например, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения **1a** присутствуют трехпротонный синглет 6-метильной группы при δ 2,38 м. д. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H этого соединения в области, характерной для сигналов ароматических протонов, присутствуют два двухпротонных дублета ароматического заместителя при δ 6,78 и 7,16 м. д. В спектре также присутствует синглет протона группы 4-СН в слабом поле при δ 5,25 м. д. и два уширенных синглета протонов NH-групп при δ 7,54 и 9,09 м. д.

Строение синтезированных соединений подтверждается также данными спектров ЯМР <sup>13</sup>C. Так, в спектре соединения **1a** присутствует сигнал углерода 6-метильной группы при δ 18,15 м. д. Для спектра ЯМР <sup>13</sup>C этого соединения характерно присутствие сигналов углерода группы 4-СН при δ 54,90 м. д., а также двух сигналов углеродов этоксигруппы при δ 14,44 м. д. (СН<sub>3</sub>) и δ 59,93 м. д. (ОСН<sub>2</sub>).

Для дигидропиримидинона **1a** также нами была изучена антимикобактериальная активность. Исследования проводили на штамме *Mycobacterium terrae*. Данный штамм является непатогенным и

рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [7]. Антимикобактериальные свойства оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которая для соединения **1a** составила 200 мкг/мл. В параллельных экспериментах в качестве эталона использовали пиразинамид (МИК 200 мкг/мл), который обладает микобактерицидным действием и используется для лечения туберкулеза [7]. Таким образом, антимикобактериальная активность исследованного дигидропиримидинона **1a** сопоставима с активностью пиразинамида.

**Заключение.** В результате проведенных экспериментов отработана удобная методика синтеза 4-(4-гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-она и 4-(3,4-дигидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-она, которая позволяет получать указанные вещества в больших количествах. Установлено, что 4-(4-гидроксифенил)-5-карбэтокси-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2-он обладает антимикобактериальной активностью, которая оказалась сопоставимой с активностью пиразинамида. Полученные результаты, несомненно, будут полезны при проведении дальнейшего направленного исследования по синтезу микобактерицидов ряда фторсодержащих дигидропиримидинов.

### Литература

1. Sandhu, S. Past, present and future of Biginelli reaction: a critical perspective / S. Sandhu, J. Sandhu // *Arkivoc.* – 2012. – № 1. – P. 66–133.
2. Kappe, C. O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey / C. O. Kappe // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 35. – P. 1043–1052.
3. Dandia, A. Synthesis of fluorinated ethyl 4-aryl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-one/thione-5-carboxylates under microwave irradiation / A. Dandia, M. Saha, H. Taneja // *J. Fluor. Chem.* – 1998. – Vol. 90. – P. 17–21.
4. Hu, E.H. Unprecedented catalytic three component one-pot condensation reaction: an efficient synthesis of 5-alkoxycarbonyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones / E. H. Hu, D. R. Sidler, U.-H. Dolling // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, №10. – P. 3454–3457.
5. Ranu, B. C. Indium (III) Chloridecatalyzed one Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones by a Three-Component Coupling of 1,3-Dicarbonyl Compounds, Aldehydes, and Urea: An Improved Procedure for the Biginelli Reaction / B.C. Ranu, A. Hajra, U. Jana // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 19. – P. 6270–6272.
6. Folkers, K. Researches on pyrimidines. CXXX. Synthesis of 2-keto-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines / K. Folkers, H. J. Harwood, T.B. Johnson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1932. – Vol. 54, № 9. – P. 3751–3758.
7. Ковганко, Н. Н. Антимикобактериальные свойства фторсодержащих дигидропиримидинов / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, И. Н. Слабко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. Сб. науч. тр. / Бел. гос. Мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. – Минск: ИВЦ Минфина, 2019. – Вып. 9. – С. 353–357.

## Synthesis of 4-hydroxyphenyl-dihydropyrimidinones

*Kauhanka M. M.<sup>1</sup>, Kauhanka U. M.<sup>2</sup>, Slabko I. N.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus;*

The corresponding 4-hydroxyphenyl-dihydropyrimidinones were obtained by condensation of ethyl acetoacetate with urea and 4-hydroxy- or 3,4-dihydroxybenzaldehydes. The obtained compounds are valuable intermediates for the synthesis of new fluorine containing dihydropyrimidinones. It was found that 4-(4-hydroxyphenyl)-5-carbetoxy-6-methyl-3,4-dihydropyrimidin-2-one is comparable to pyrazinamide in its ability to slow down the growth and development of mycobacteria.

**Keywords:** Biginelli reaction, hydroxyl containing benzaldehydes, dihydropyrimidinones, antimycobacterial activity.

*Поступила 19.11.2020*

УДК 616.716.8-089.843-092.4

## Экспериментальное исследование динамики регенерации костной ткани с применением резорбируемых мембран

Рачков А. А.<sup>1</sup>, Юдина О. А.<sup>1,2</sup>, Шевела Т. Л.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Направленная костная регенерация (НКР) является обоснованным и эффективным методом, применяемым в челюстно-лицевой хирургии. Ключевую роль в этой методике играют барьерные мембраны, которые ограничивают зону пролиферации новой кости от вроскания мягкотканых элементов. Барьерные мембраны должны соответствовать основным критериям, таким как биосовместимость, стабилизация зоны регенерации и соответствующая интеграция с окружающей тканью. Надежным способом оценки эффективности применения резорбируемых мембран является экспериментальное исследование.

**Ключевые слова:** резорбируемые барьерные мембраны, направленная костная регенерация, биораспад мембран.

**Введение.** Операции в челюстно-лицевой области характеризуются высокой вероятностью инфицирования. Несостоятельность швов приводит к микробной контаминации раны, развитию воспалительных осложнений и элиминацией имплантированного материала. Все это требует различных подходов к планированию хирургического лечения. С целью профилактики контаминации раны предложено использовать комбинацию остеопластических материалов.

Снижению риска послеоперационных осложнений способствует дифференцированный подход к применению остеопластических материалов. Выполненный П. Н. Михалевым (2012) клинико-рентгенологический анализ данных обследования пациентов определил нуждаемость 64 % в проведении костной пластики.

В частности, для достижения положительных результатов дентальной имплантации определяющим фактором является наличие достаточного объема костной ткани [1]. Удаление зубов часто приводит к атрофии костной ткани челюстей и снижению высоты альвеолярных отростков, иногда потеря кости достигает 65 %. В случае удаления зуба или нескольких зубов по причине маргинального периодонтита образуется дефект кости более значительных размеров.

В связи с этим возникает необходимость обоснованного подхода к фиксации резорбируемых мембран в лунке удаленного зуба с целью профилактики атрофии альвеолярного гребня (особенно при удалении нескольких зубов во фронтальном отделе) и после проведения операции цистэктомии.

Так, Г. А. Воложин и соавт. (2010) установили, что местным фактором роста является наличие мезенхимальных клеток в области костного дефекта, которые по достижению достаточной клеточной плотности дифференцируются в остеобласты. Материалы на основе искусственного и натурального гидроксиапатита выполняют роль каркаса и не имеют выраженных остеоиндуктивных свойств. Материалы на основе костного коллагена I и III типа и костных гликозаминогликанов играют важную роль в ионообменной активности, обеспечивая транспорт воды, солей, аминокислот, липидов, что важно для процессов метаболизма в костной ткани. Материал, помещенный в область дефекта, должен оптимизировать процессы васкуляризации и микроциркуляции в костной ране. Применение резорбируемой мембраны непосредственно в области костной раны оптимизирует процессы репаративной регенерации кости путем активации остеобластов и отличается от внесения на раневую поверхность гидроксиапатита, который не участвует в неоангиогенезе кости.

Направленная тканевая и костная регенерация — стандартная техника, применяемая в челюстно-лицевой хирургии. Принцип данного метода основан на изоляции регенеративных клеток, фибробластов и остеобластов от быстро пролиферирующих эпителиальных и соединительноткан-

ных клеток с целью создания оптимальных условий для регенерации кости. В данном случае барьерные мембраны выполняют роль механической преграды [2]. При планировании оперативных вмешательств учитываются регенеративные методы лечения с применением резорбируемых мембран [3].

Применение мембран на основе коллагена обеспечивает раннюю стабилизацию кровяного свертка раны, привлечение фибробластов, транспорт питательных веществ.

Биосовместимость мембран и продуктов их распада дают предпосылку для заживления раны без осложнений. Реакция тканей зависит от типа материала и длительности его пребывания в организме, а также состояния самого организма (возраст, пол, наличие заболеваний). Биосовместимость прямо влияет на интеграцию мембраны с костью, что в свою очередь повлияет на пролиферацию фибробластов, которые служат предпосылкой для синтеза коллагена и последующей регенерации тканей. Реакция организма на инородное тело может снизить регенерацию тканей и привести к инкапсуляции мембраны соединительной тканью.

В специальной литературе на сегодняшний день не описаны все особенности применения остеопластических материалов, которые учитывают большинство клинических ситуаций и позволяют гарантировать отсутствие послеоперационных осложнений, что подчеркивает актуальность и значимость данной проблемы.

**Цель работы** — на основании данных морфологических исследований описать динамику регенерации костной ткани с применением резорбируемых мембран.

**Материалы и методы.** В экспериментальное исследование были включены 10 кроликов породы шиншилла мужского пола массой 3500–3800 г, которые были разделены на две группы. В серии 1 исследовали регенерацию костной ткани без применения резорбируемой мембраны в области дефекта челюсти. В серии 2 динамику восстановления костного дефекта наблюдали после применения резорбируемой мембраны. Указанные животные находились на стандартном рационе питания в виварии НИЛ УО БГМУ со свободным доступом к пище и воде. Перед проведением исследований животных взвешивали, тщательно осматривали на наличие видимой патологии и признаков заболеваний. Особи с наличием патологии выбраковывались, их в исследование не включали. Перед началом проведения эксперимента животные были выдержаны в отдельном изолированном боксе в течение недели с целью прохождения карантина.

Экспериментальные исследования проведены в строгом соответствии с требованиями биоэтики. Они одобрены комитетом по биоэтике при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» [4, 5].

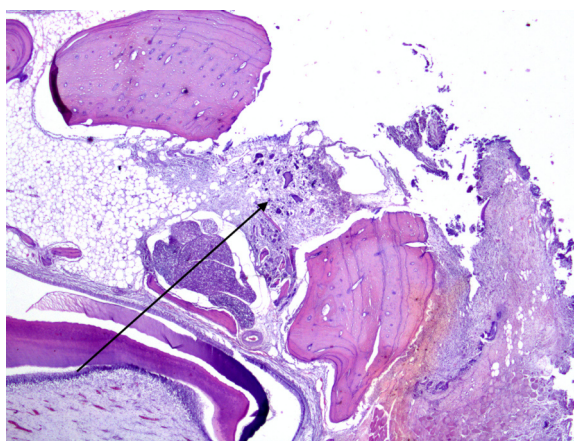
Оперативное вмешательство экспериментальному объекту (кролику) выполняли в асептических условиях, под внутривенным наркозом (в краевую вену уха медленно струйно вводили 10 мл 1%-го раствора тиопентала натрия). В области тела нижней челюсти животного удаляли шерсть, кожу обрабатывали 0,5%-м спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата. Проводили дополнительно местную инфильтрационную анестезию 2%-м раствором лидокаина в количестве 2,0 мл. Затем по нижнему краю челюсти послойно разрезали мягкие ткани, скелетировали кортикальную пластинку. Гемостаз раны осуществляли методом компрессии. Фиссурным бором с водяным охлаждением формировали костный дефект размером 0,5×0,3×0,5 см и перфорировали кортикальную пластинку. В серии 2 укладывали резорбируемую мембрану поверх костного дефекта, размер которой больше размера созданного операционного дефекта на 1 см, на рану накладывали отдельные узловы швы. В серии 1 на область костного дефекта мембрана не накладывалась.

Исследуемый материал был представлен отличающимися сроками выведения лабораторных животных из эксперимента путем передозировки тиопентала натрия на 7 и 28 сутки после оперативного лечения. Гистологический материал изготавливали из фрагментов нижней челюсти животных. Из исследуемой области челюсти циркулярной пилой выпиливали образец размером 3×2×1 см, который помещали в 10%-й раствор муравьиной кислоты для декальцинации. Полноту декальцинации оценивали пальпаторно (мануально) по мягкости образца. Для всех образцов продолжительность декальцинации составила 28 сут. Затем декальцинированные образцы промывали проточной водой и далее подвергали стандартной гистологической проводке по спиртам возрастающей концентрации и заливке в парафиновые блоки. Толщина срезов составила 4 мкм. Серийные гистологические срезы были окрашены гематоксилином и эозином. Световая микроскопия была проведена с помощью микроскопа Leica DM 2500. Фотофиксация выполнена с использованием камеры Leica DFC 450C, получено 14 микрофотографий.



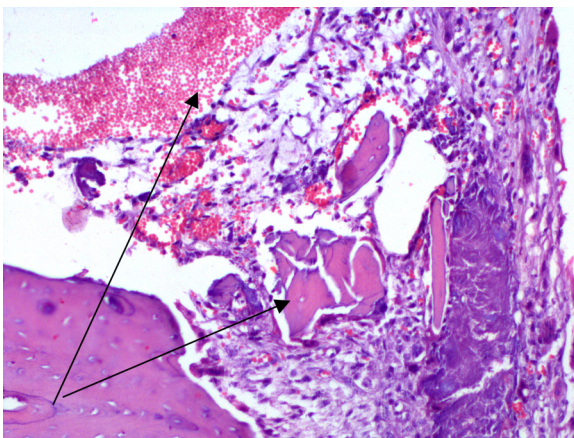
**Результаты и их обсуждение.** Данные морфологического исследования по определению динамики регенерации костной раны в области костного дефекта в условиях эксперимента свидетельствовали о следующем.

У экспериментальных животных серии 1 на гистологических препаратах к 7 сут наблюдений дефект альвеолярной кости имеет объемную структуру и представлен краевыми зонами, прилежащими к разрушенной компактной кости, дно, ограниченное зубом и соединительной тканью его связочного аппарата (рисунок 1). В центральной зоне дефекта кости определяется сверток крови, представленный эритроцитами и фибрином. Контуры костных обломков «размыты». В области дефекта отмечается наличие клеток воспалительного инфильтрата, представленных преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами.



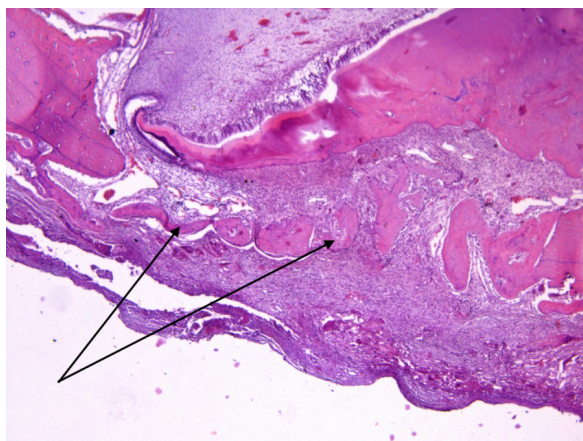
**Рисунок 1** — Микроскопическая картина декальцированной альвеолярной кости с экспериментальной травмой без применения мембраны на 7-е сутки (Структура свертка в дефекте (отмечена стрелкой), ув.  $\times 100$ . Окраска гематоксилин и эозин.)

У экспериментальных животных серии 2 на гистологических препаратах к 7 сут наблюдений зона дефекта альвеолярной кости имеет следующие отличия. Отмечается «побледнение» и «размывание» контуров костных обломков. Визуально количество клеточных элементов во всех полях зрения увеличено по сравнению с животными серии 1. Определяются остеокласты и немногочисленные фибробласты (рисунок 2). Среди клеток воспалительного инфильтрата преобладают круглоклеточные элементы: малые лимфоциты, моноциты, плазматические клетки. Однако сохраняется незначительная примесь полиморфноядерных лейкоцитов. Перифокально среди клеток воспалительного инфильтрата имеются мелкие новообразованные резко полнокровные сосуды [6, 7].



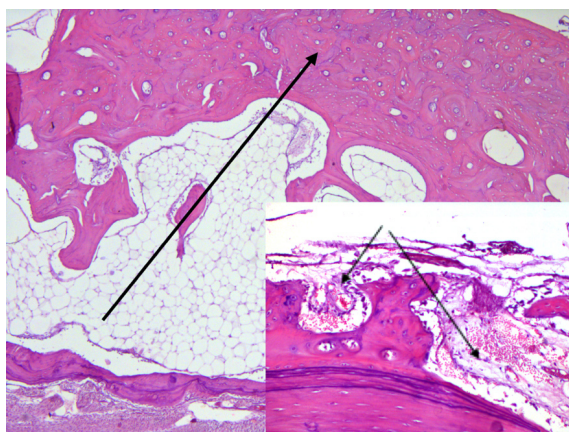
**Рисунок 2** — Микроскопическая картина декальцированной альвеолярной кости с экспериментальной травмой после пластики мембраной на 7-е сутки (Сверток крови с обломками кости, отмечены стрелками, ув.  $\times 50$ . Окраска гематоксилин и эозин.)

У экспериментальных животных серии 1 на гистологических препаратах на 28-е сутки наблюдений визуализируется тонкая новообразованная кость в зоне, прилежащей ко дну дефекта. Большая часть дефекта выполнена нежнволокнистой соединительной тканью. Клеточный состав новообразованной соединительной ткани мономорфен и представлен преимущественно фибробластами (рисунок 3).



**Рисунок 3 — Микроскопическая картина декальцированной альвеолярной кости в серии 1 на 28-е сутки (Новообразованная соединительная ткань в крае дефекта, отмечена стрелками, ув.  $\times 200$ . Окраска гематоксилин и эозин.)**

У экспериментальных животных серии 2 на гистологических препаратах на 28-е сутки наблюдений определяется полное завершение процесса репарации кости. В проекции дефекта имеется сформированная компактная кость неравномерной толщины в виде двух пластинок, между которыми имеется зрелая жировая ткань с островками кроветворения (рисунок 4). Констатируется регенерация костной ткани в области дефекта в полном объеме.



**Рисунок 4 — Микроскопическая картина декальцированной альвеолярной кости в серии 2 на 28-е сутки (Новообразованная компактная кость под мембраной, отмечена стрелкой, ув.  $\times 50$ . Очаги кроветворения в костной ткани, отмечены стрелками, ув.  $\times 200$ . Окраска гематоксилин и эозин.)**

**Заключение.** Таким образом, применение коллагенсодержащих мембран в реконструктивной хирургии травматических костных дефектов оказало положительный эффект на процессы репарации в виде препятствия контаминации раны патогенной флорой, улучшения процессов неоангиогенеза и создания условий для оптимизации созревания соединительной ткани в дефекте с направленным формированием молодой компактной кости в зоне повреждения.

### Литература

1. Кулаков, А. А. Реакция тканевых элементов кости на имплантацию синтетических биорезорбируемых материалов на основе молочной и гликолевой кислот / А. А. Кулаков, А. С. Григорян // Стоматология. — 2014. — № 4. — С. 4–7.
2. Шварц, Ф. Периимплантит: этиология, диагностика и лечение / Ф. Шварц, Ю. Бекер. — Львов: ГалДент, 2014. — 282 с.
3. Ренверт, С. Периимплантит / С. Ренверт, Ж. Л. Джованьоли. — М.: Азбука, 2014. — 255 с.
4. Денисов, С. Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С. Д. Денисов, Т. С. Морозкина // Здоровоохранение. — 2001. — № 4. — С. 40–42.
5. Кабак, С. Л. Анализ репаративной регенерации костной ткани при первичной стабилизации дентального имплантата на основании данных морфологического исследования / С. Л. Кабак, И. О. Походенько-Чудакова, Т. Л. Шевела // Стоматолог. — 2014. — № 4. — С. 30–33.
6. Хэм, А. Гистология: в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак; пер. с англ. М. Л. Калецкой; под ред. Ю. И. Афанасьева, Ю. С. Ченцова. — М.: Мир, 1982. — Т. 2. — 272 с.
7. Хэм, А. Гистология: в 5 т. / А. Хэм, Д. Кормак; пер. с англ. М. Л. Калецкой; под ред. Ю. И. Афанасьева, Ю. С. Ченцова. — М.: Мир, 1982. — Т. 5. — 272 с.

## The mechanism of biodegradation of a resorbable collagen membrane in experiment

*Rachkov A.<sup>1</sup>, Yudina O.<sup>1,2</sup>, Shevela T.<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>State Institution «Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus*

Guided bone regeneration (GBR) is a valid and effective method used in maxillofacial surgery. A key role in this technique is played by barrier membranes, which limit the area of proliferation of new bone from ingrowth of soft tissue elements. Various current barrier membranes should fulfill the main design criteria for GBR, such as biocompatibility, occlusivity, spaciousness, clinical manageability and the appropriate integration with the surrounding tissue. Experimental research is a reliable way to assess the effectiveness of the use of resorbable membranes.

**Keywords:** resorbable barrier membranes, guided bone regeneration, membrane biodegradation.

*Поступила 11.11.2020*

УДК 616.314.5:611.716:616-073.756

## Частота контакта корней зубов нижней челюсти с каналом нижней челюсти по данным КЛКТ

*Журавлева Н. В., Кабак С. Л.*

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

**Реферат.** Изучена частота контакта корней второго премоляра и моляров нижней челюсти со стенкой канала нижней челюсти с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии. Представленные данные необходимо учитывать при проведении эндодонтического лечения и хирургических операций на нижней челюсти, особенно при удалении третьего моляра.



**Ключевые слова:** конусно-лучевая компьютерная томография, канал нижней челюсти, моляры нижней челюсти, премоляры нижней челюсти.

**Введение.** Канал нижней челюсти, начинаясь отверстием на внутренней поверхности ее ветви, заканчивается подбородочным отверстием. В канале расположены нижний альвеолярный нерв, артерия и вена, а также лимфатические сосуды [1].

Информацию о близости канала нижней челюсти к верхушкам корней зубов необходимо учитывать при проведении эндодонтического лечения, а также при хирургических вмешательствах на нижней челюсти (экстракции, имплантации зубов). Результатом выведения эндодонтического инструмента за апикальное отверстие или непосредственного контакта гипохлорита натрия, используемого для дезинфекции корневого канала, может быть повреждение нижнего альвеолярного нерва с последующим развитием парестезии или анестезии нижней губы.

По данным литературы, наименьшее расстояние обнаруживается между каналом нижней челюсти и корнями нижних моляров. Частота повреждения нижнего альвеолярного нерва достигает 0,65 % при удалении третьего моляра нижней челюсти [2].

Метод КЛКТ позволяет получить достоверные сведения об особенностях взаиморасположения канала нижней челюсти и корней зубов и предотвратить ятрогенные повреждения нервов и сосудов, расположенных в нем.

**Цель работы** — установление частоты контакта корней зубов (второго премоляра — третьего моляра) нижней челюсти со стенкой канала нижней челюсти.

**Материалы и методы.** Изучены конусно-лучевые компьютерные томограммы из амбулаторных карточек 102 пациентов (56 мужчин и 46 женщин) стоматологических поликлиник г. Минска, обследованных в рентгенологическом отделении УЗ «11-я городская клиническая больница» в период с 2012 по 2016 г. Средний возраст пациентов составил  $30,3 \pm 10,7$ . Критерии отбора пациентов: возраст 16–66 лет; хорошая визуализация канала нижней челюсти, наличие с каждой стороны нижней челюсти клыка, двух премоляров, первого — второго моляра; отсутствие аномалий прикуса и рентгенологических признаков периапикального патологического процесса, отсутствие в анамнезе сведений о хирургическом или ортодонтическом лечении, переломах нижней челюсти.

Конусно-лучевая компьютерная томография производилась на аппарате GALILEOS компании SiCAT GmbH&Co (Sirona, Bensheim, Germany). Изучались аксиальные, панорамные и форматированные поперечные томограммы с использованием программы GALILEOS Viewer. На сагиттальных срезах определялось взаимоотношение корня (корней) второго премоляра (Р2) и первого—третьего моляра (М1 — М3) с верхней и боковой стенкой канала нижней челюсти. Зуб, имеющий прямое взаимодействие верхушки/боковой поверхности корня(ей) со стенкой канала считался контактным (рисунок 1). Была изучена также частота случаев одновременного контакта корней нескольких зубов с каналом нижней челюсти.

На КЛКТ-сканах на уровне мезиального корня первого моляра по 4-шаговой рейтинговой шкале определялась степень визуализации канала нижней челюсти, которая свидетельствовала о выраженности кортикализации его стенок (таблица 1).



**Рисунок 1 — Контакт верхушки корня второго моляра с каналом нижней челюсти, КЛКТ, поперечный срез (○ — канал нижней челюсти)**

Таблица 1 — Шкала оценки степени визуализации канала нижней челюсти на поперечном срезе

Ранг	Степень визуализации	Рентгенологические признаки
0	Канал не визуализируется	Наличие только сетчатой структуры губчатой кости
1	Канал слабо визуализируется	Наличие округлой области просветления без компактной стенки
2	Канал умеренно визуализируется	Наличие округлой области просветления ограниченной тонкой кортикальной пластинкой с одной стороны
3	Канал хорошо визуализируется	Наличие округлой области просветления ограниченной тонкой кортикальной пластинкой с двух сторон

Анализ КЛКТ-изображений для выявления случаев контакта корней зубов с каналом нижней челюсти и степени его кортикализации проводился двумя независимыми исследователями, которые предварительно отработали навыки визуального анализа томограмм под руководством опытного специалиста-рентгенолога. Степень согласия составила 0,61 и оценена как «хорошая».

Для статистического анализа полученных данных использовалась программа Statistica 10.0. При сравнении качественных признаков использовался критерий хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** У 102 обследованных пациентов суммарное количество изученных вторых нижних премоляров и моляров составило 754 зуба, у которых имелось 1299 корней.

В настоящей выборке на 65 КЛКТ-сканах (63,7 % обследованных пациентов, включая 31 женщину и 34 мужчин) 300 корней 189 зубов контактировали со стенкой канала нижней челюсти справа и слева. При изучении случаев одновременного контакта корней зубов с каналом нижней челюсти установлено: у 17 человек в контакте с каналом нижней челюсти был только один зуб (как минимум верхушка одного его корня). Данные о количестве пациентов с множественными контактами зубов с каналом нижней челюсти, представлены в таблице 2. Пациенты, имеющие 2 зуба (12,7 %), находящиеся одновременно в контакте с каналом нижней челюсти встречались чаще, чем пациенты, имеющие пять (2,0 %), шесть (3,9 %) или восемь зубов (1,0 %), одновременно контактирующих с каналом нижней челюсти (таблица 2).

Таблица 2 — Множественный контакт зубов с каналом нижней челюсти

Число зубов, одновременно находящихся в контакте с каналом нижней челюсти	<i>n</i> (процент от общего количества пациентов)	Статистическая достоверность различий
2	13 (12,7 %)	$\chi^2 = 33,8; p = 0,000$
3	8 (7,8 %)	
4	20 (19,6 %)	
5	2 (2,0 %)	
6	4 (3,9 %)	
8	1 (1,0 %)	
Всего	48 (47,1 %)	

*Примечания.* *n* — число пациентов.

Достоверность различий:  $_{2-3}, p > 0,05$ ;  $_{2-4}, p > 0,05$ ;  $\chi^2_{2-5} = 7,2, p = 0,007$ ;  $\chi^2_{2-6} = 4,1, p = 0,044$ ;  $\chi^2_{2-8} = 8,6, p = 0,003$ ;  $\chi^2_{3-4} = 5,1, p = 0,023$ ;  $_{3-5}, p > 0,05$ ;  $_{3-6}, p > 0,05$ ;  $_{3-8}, p = 0,039$ ;  $\chi^2_{4-5} = 14,7, p = 0,000$ ;  $\chi^2_{4-6} = 10,7, p = 0,001$ ;  $\chi^2_{4-8} = 18,1, p = 0,000$ ;  $_{5-6}, p > 0,05$ ;  $_{5-8}, p > 0,05$ ;  $_{6-8}, p > 0,05$ .

На рисунке 2 демонстрируется контакт со стенкой канала корней 8 зубов одновременно на двух половинах нижней челюсти. Такой вариант взаимодействия корней зубов со стенкой канала был обнаружен у одного пациента.

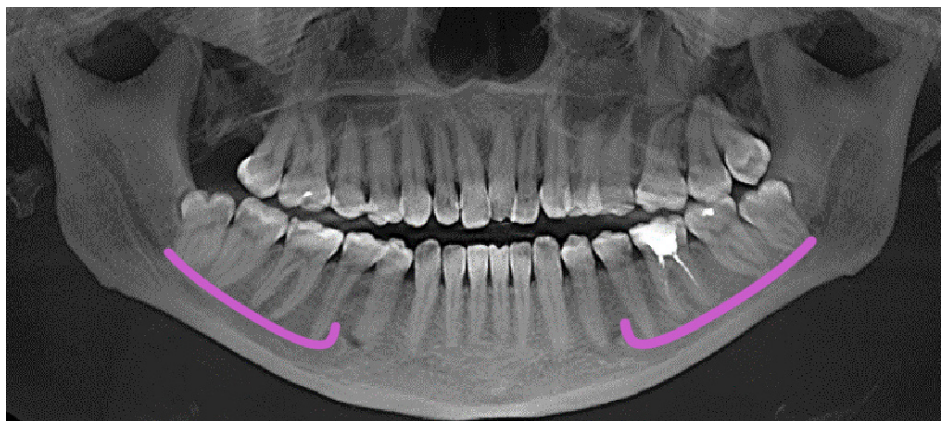


Рисунок 2 — Одновременный контакт корней 8 зубов с каналом нижней челюсти, КЛКТ, панорамный вид



При анализе числа зубов, контактирующих с одним каналом нижней челюсти на одной стороне установлено, что 46 каналов нижней челюсти контактировали с одним зубом, 49 каналов имели одновременный контакт с корнями 2 зубов, 11 и 3 канала нижней челюсти контактировали одновременно с 3 и 4 зубами соответственно.

Данные о количестве вторых премоляров и моляров нижней челюсти, находящихся в контакте, представлены в таблице 3. Частота контактов третьих моляров с каналом нижней челюсти достоверно выше, чем вторых премоляров и первых моляров. Кроме того, вторые моляры контактировали с каналом достоверно чаще, чем вторые премоляры и первые моляры. Не выявлено статистически значимых различий между мужчинами и женщинами по количеству зубов, находящихся в контакте с каналом нижней челюсти.

Таблица 3 — Распределение частоты контактов корней зубов с каналом нижней челюсти

Зуб	Всего изученных зубов	Число зубов в контакте (процент от общего количества зубов данной группы)	Статистическая достоверность различий
P2	204	19 (9,3 %)	$\chi^2 = 45,1; p = 0,000$
M1	204	30 (14,7 %)	
M2	204	69 (33,8 %)	
M3	142	71 (50,0 %)	
Всего	754	189 (25,1 %)	

*Примечания.* В расчет принимались многокорневые зубы, у которых, по крайней мере, один из корней контактировал со стенкой канала.

Достоверность различий:  $p_{2 - M1} > 0,05$ ;  $\chi^2_{P2 - M2} = 28,4, p = 0,000$ ;  $\chi^2_{P2 - M3} = 30,0, p = 0,000$ ;  $\chi^2_{M1 - M2} = 15,5, p = 0,000$ ;  $\chi^2_{M1 - M3} = 16,8, p = 0,000$ ;  $\chi^2_{M2 - M3}, p > 0,05$ .

В настоящем исследовании установлено, что 50 % (71 из 142) изученных третьих моляров нижней челюсти имели корни, находящиеся в контакте с каналом нижней челюсти. Эти данные согласуются с результатами Т. Shneider с соавт. [3], в исследовании которых 46,7 % третьих моляров контактировали с каналом нижней челюсти. S. Bürklein с соавт. [4] и U. Aksoy с соавт. [5] выявили 31,3 и 32,2 % третьих моляров, имеющих такой вариант взаимодействия с каналом нижней челюсти.

Чаще всего в контакте с каналом нижней челюсти находились корни второго и третьего моляра: суммарно это 112 мезиальных и 126 дистальных корней. У первого моляра 18 мезиальных и 23 дистальных корней контактировали с каналом нижней челюсти (различия статистически недостоверны).

По данным А. Fahd с соавт. [6] установлено, что мезиальный и дистальный корни второго моляра нижней челюсти контактировали с каналом нижней челюсти в 25,0 и 38,3 % случаев соответственно. U. Aksoy с соавт. [5] обнаружили 16,0 % вторых моляров нижней челюсти, находящихся в контакте с каналом нижней челюсти. В нашем исследовании частота контакта вторых моляров с каналом нижней челюсти составила 33,8 % от всех изученных вторых моляров, что несколько выше, чем в работах других исследователей.

Считается, что наиболее часто в эндодонтии требует лечения первый моляр нижней челюсти и близкое расположение его корня к каналу нижней челюсти необходимо учитывать при проведении различных оперативных вмешательств, в том числе при использовании современных технологий хирургических вмешательств.

При изучении первых моляров нижней челюсти установлено: корни 30 первых моляров находились в контакте с каналом нижней челюсти (14,7 % от общего количества первых моляров). S. Bürklein с соавт. [4] обнаружили подобный контакт у 2,9 % зубов. В выборке, обследованной J. D. Simonton с соавт. [7], контакт нижнего альвеолярного нерва с одним или двумя корнями первого нижнего моляра имелся у 3,0 % пациентов.

При анализе КЛКТ нами обнаружено, что корень 9,3 % вторых премоляров контактировал с верхней стенкой канала нижней челюсти. S. Bürklein с соавт. [4] зафиксировали подобный контакт у 3,2 % зубов.

Некоторые авторы полагают, что частота контакта корней зубов нижней челюсти выше у молодых пациентов (младше 30 лет), что предположительно связано с особенностью к изменению челюстно-лицевого комплекса на протяжении всей жизни [6]. В нашей выборке средний возраст пациентов был  $30,3 \pm 10,7$ , однако частота контактов корней зубов нижней челюсти превышала приведенные в литературе данные.

Установлена вариабельность степени кортикализации стенки канала нижней челюсти в случаях ее контакта с корнями зубов. На уровне мезиального корня контактных первых моляров в двух случаях степень кортикализации стенки канала была равна 0 (канал не визуализировался), в пяти случаях он слабо визуализировался, еще в семи случаях ее кортикализация была равна 2 (умеренная визуализация), а в четырех случаях канал хорошо визуализировался.

**Заключение.** В настоящем исследовании выявлена высокая частота контакта корней зубов нижней челюсти с каналом нижней челюсти. Среди изученных зубов чаще всего с каналом нижней челюсти контактировали корни третьих моляров (50 %). Степень кортикализации стенки канала нижней челюсти на уровне мезиального корня первого моляра, находящегося в контакте с каналом нижней челюсти, находилась в диапазоне от 0 до 3. Полученные данные необходимо учитывать для предотвращения ятрогенного повреждения нижнего альвеолярного нерва и артерии при эндодонтическом лечении нижних коренных зубов и хирургических операциях на нижней челюсти, особенно при удалении третьего моляра.

### Литература

1. Eliades, A. N. Neurovascular content of the mandibular canal and its clinical relevance: A literature review of the related anatomical and radiological studies / A. N. Eliades, K. H. Manta, A. T. Tsirlis // *Balk. J. Dent. Med.* — 2014. — Vol. 18, № 3. — P. 124–132.
2. Assessment of the proximity between the mandibular third molar and inferior alveolar canal using preoperative 3D-CT to prevent inferior alveolar nerve damage / B. Lee [et al.] // *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* — 2015. — Vol. 37, № 1. — P. 30. — DOI: 10.1186/s40902-015-0030-4.
3. Variations in the anatomical positioning of impacted mandibular wisdom teeth and their practical implications / T. Schneider [et al.] // *Swiss Dent. J.* — 2014. — Vol. 124, № 5. — P. 520–538
4. Bürklein, S. Relationship between Root Apices and the Mandibular Canal: A Cone-beam Computed Tomographic Analysis in a German Population / S. Bürklein, C. Grund, E. Schdfer // *J. Endo.* — 2015. — Vol. 41, № 10. — P. 1696–1700. — DOI: 10.1016/j.joen.2015.06.016
5. Aksoy, U. A cone-beam computed tomography study of the anatomical relationships between mandibular teeth and the mandibular canal, with a review of the current literature / U. Aksoy, S. Aksoy, K. Orhan // *Microsc. Res. Tech.* — 2018. — Vol. 81, № 3. — P. 308–314. — DOI: 10.1002/jemt.22980.
6. An analysis of the first and second mandibular molar roots proximity to the inferior alveolar canal and cortical plates using cone beam computed tomography among the Saudi population / A. Fahd [et al.] // *Saudi Med J.* — 2019. — Vol. 42, № 2. — P. 189–194. — DOI: 10.15537/smj.2019.2.23602.
7. Age- and gender-related differences in the position of the inferior alveolar nerve by using cone beam computed tomography / J. D. Simonton [et al.] // *J. Endod.* — 2009. — Vol. 35, № 7. — P. 944–949. — DOI: 10.1016/j.joen.2009.04.032.

## Frequency of contact of the mandibular teeth roots with the mandibular canal according to cbct data

*Zhuravleva N. V., Kabak S. L.*

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

The frequency of contact of the roots of the second premolar and mandibular molars with the mandibular wall canal was studied using cone-beam computed tomography. The roots of 50 % of the third molars were in contact with the mandibular canal. The degree of corticalization of the mandibular canal wall at the level of the mesial root of the first molar in contact with the mandibular canal ranged from 0 to 3. The presented data should be taken when carrying out endodontic treatment and surgical operations on the mandible, especially extraction of the third molar.

**Keywords:** cone beam computed tomography, mandibular canal, mandibular molars, mandibular premolars.

*Поступила 19.10.2020*



Фармация

Pharmacy

УДК 615.32:543.2

## Влияние ультразвука на экстракцию флавоноидов из календулы цветков

*Лукашов Р. И., Гурина Н. С.*

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

**Реферат.** В статье представлены новые экспериментальные данные, касающиеся влияния ультразвуковой обработки календулы цветков на выход флавоноидов. Подобраны следующие оптимальные параметры ультразвуковой обработки воздушно-сухих календулы цветков с позиции наибольшего выхода флавоноидов: время обработки — 15 мин; толщина слоя обрабатываемого сырья — от 4 до 6 см; степень измельчения сырья — цельное; частота ультразвуковых колебаний — 15 кГц. Максимальное количество флавоноидов экстрагировалось из календулы цветков при 45 мин воздействия ультразвука в течение предварительной обработки сырья во время экстракции. Показано, что в результате применения ультразвуковой обработки сырья в сухом виде и во время экстракции при получении настоек увеличивается выход флавоноидов из календулы цветков в три раза.

**Ключевые слова:** календула лекарственная, ультразвуковая обработка, флавоноиды, настойки.

**Введение.** В последние годы возрастает интерес к способам повышения экстракции биологически активных веществ (БАВ) путем воздействия физических и химических факторов на лекарственное растительное сырье (ЛРС) [1–4]. Действие данных факторов приводит к изменению внутренней структуры ЛРС, что в свою очередь способствует усилению последующей экстракции БАВ. Разрушение ряда клеточных и субклеточных структур, накапливающих БАВ, облегчает выход веществ в экстрагент и повышает эффективность последующей экстракции.

Ультразвуковая экстракция относится к одним из современных способов повышения выхода действующих веществ из ЛРС и широко используется в фармацевтическом производстве для получения лекарственных средств растительного происхождения. Это связывают с тем, что ультразвуковая волна в жидкой среде экстрагента создает кавитации, что интенсифицирует процесс извлечения веществ и в конечном итоге приводит к обогащению экстракционных лекарственных форм целевыми веществами за счет истощения ЛРС [5, 6].

Само высушенное ЛРС содержит до 10–14 % влаги, к которой относят связанную и свободную воду растений. Таким образом, можно предположить, что предварительное воздействие ультразвука непосредственно на воздушно-сухое ЛРС также приведет к формированию разрывной силы, разрушению структуры растительного материала и последующему выходу действующих веществ при экстракции.

Учитывая капиллярную структуру растительного материала, логично предположить, что ультразвук ускорит капиллярную пропитку ЛРС водой, а значит процесс смачивания растительного материала и десорбция БАВ начнутся раньше, что в дальнейшем значительно облегчит процессы экстракции, минуя или сокращая стадию смачивания ЛРС экстрагентом.

Ультразвуковое воздействие относится к излучению высоких энергий и сопровождается увеличением температуры обрабатываемого материала. Повышение температуры ЛРС до 35–40 °С приводит к активации ферментов, вызывающих деструкцию ряда БАВ. Поэтому важным аспектом является такое сочетание параметров ультразвуковой обработки, при которой не наступают негативные температурные явления, но активно протекают капиллярные процессы.

В ряде случаев небольшое повышение температуры в сырье приводит к увеличению последующей экстракции БАВ, так как вместе с деструктирующими ферментами могут активироваться ферменты, которые высвобождают связанные формы БАВ.

Опираясь на приведенные выше умозаключения, критически значимым представляется изучение влияния параметров ультразвуковой обработки на выход флавоноидов из календулы цветков. При этом целесообразным является также оценка возможности использования ультразвуковой обработки во время экстракции для получения лекарственных форм на основе календулы цветков. В частности, перспективным является возможность использования ультразвуковой обработки сырья в жидкой среде при получении настоек и других лекарственных форм, не требующих воздействия термического фактора при экстракции.

**Цель работы** — установить параметры предварительной ультразвуковой обработки календулы цветков, обеспечивающие максимальный выход флавоноидов.

**Материалы и методы.** В качестве ЛРС использовали календулы цветки трех промышленных серий (производства ЛРСУП «Можейково», ООО «НПК Биотест» и ООО «Калина»).

В качестве реагентов использовали ацетон (х. ч.), алюминия хлорид (ч. д. а.), кислоту уксусную ледяную (х. ч.), натрия гидроксид (х. ч.).

Экстракцию флавоноидов из календулы цветков проводили следующим образом. Взвешивали точную навеску измельченных календулы цветков (355), помещали в круглодонную колбу и прибавляли 60 % ацетон при соотношении сырья и экстрагента 1 : 10. Экстракцию проводили с обратным холодильником в течение 90 мин при температуре 60 °С. Предварительно содержимое колбы взвешивали с точностью  $\pm 0,01$  г. После окончания процесса экстракции колбу с содержимым охлаждали до комнатной температуры и взвешивали. При необходимости доводили экстрагентом до первоначальной массы.

Содержимое колбы фильтровали. Из определенного объема фильтрата отгоняли ацетон, полученный сухой остаток растворяли в 70%-м этаноле и доводили им до первоначального объема. Полученный раствор использовали для количественного определения суммы флавоноидов с пересчетом на рутин.

К 5,00 мл полученного раствора прибавляли 8,00 мл раствора 50 г/л алюминия хлорида на 70%-м этаноле, выдерживали на кипящей водяной бане в течение 4 мин, затем быстро охлаждали до комнатной температуры, прибавляли 5,00 мл буферного раствора (к 10,0 мл 1 М раствора натрия гидроксида прибавляли 25,0 мл раствора 60 г/л кислоты уксусной ледяной и доводили водой до 100,0 мл) и добавляли 70%-й этанол до 25,0 мл. Измерение оптической плотности испытуемого раствора проводили при 409 нм.

Компенсационный раствор готовили по аналогичной схеме в отсутствие добавления раствора алюминия хлорида.

Ультразвуковую обработку воздушно-сухого сырья и сырья в среде экстрагента проводили в экстракторе модели НО-455.00 ПС (производитель ООО «Александра-плюс») при частоте переменного тока  $50 \pm 0,05$  Гц и мощности излучателя 0,1 кВт.

Для исследования получали три серии настоек:

*1-я серия (серия 01)* — *нативное (необработанное ультразвуком) сырье*. Настойку 1 : 10 получали методом мацерации в течение 8 дней при использовании в качестве основного экстрагента 70%-го этанола. Затем настойку процеживали, отжимали сырье, вытяжку оставляли при температуре не выше 4 °С в течение двух дней и фильтровали во флакон темного стекла.

*2-я серия (серия 02)* — аналогично получали настойку из *обработанного ультразвуком* в течение 15 мин сырья.

*3-я серия (серия 03)* — *обработка ультразвуком* в течение 15 мин сырья в среде экстрагента после проведения мацерации в описанных выше условиях.

Расчет суммарного содержания флавоноидов в пересчете на рутин проводили методом одного стандарта. Использовали стандартный образец рутина (Sigma-Aldrich).

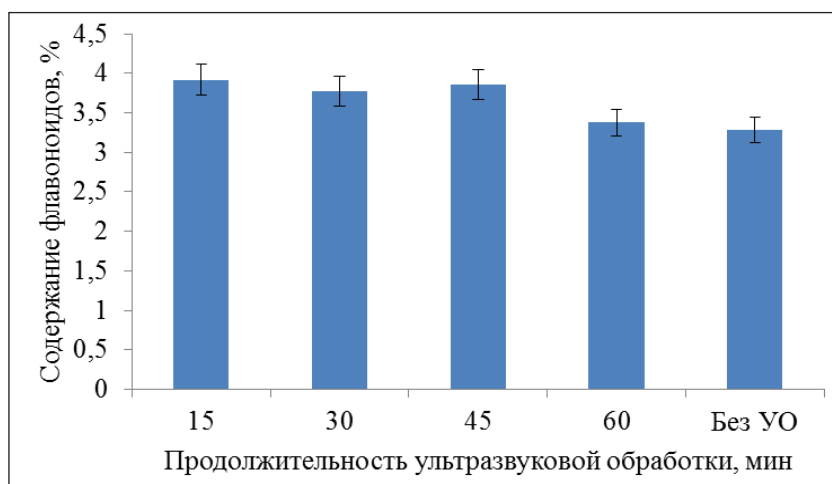
Статистическую обработку экспериментальных данных проводили при помощи компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016 (пакет «Анализ данных»).

Каждое испытание (в том числе для каждой исследуемой промышленной серии) выполняли по три раза ( $P = 95\%$ ;  $n = 3$ ). Результаты представляли в виде  $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$ , где  $\bar{X}$  — среднее значение;  $\Delta_{\bar{x}}$  — полуширина доверительного интервала средней величины.

Для оценки влияния параметров обработки на последующую экстракцию флавоноидов проводили дисперсионный анализ. Сравнение двух групп значений проводили при помощи  $t$ -критерия Стьюдента. Значения статистически значимо различались при  $p < 0,05$ .



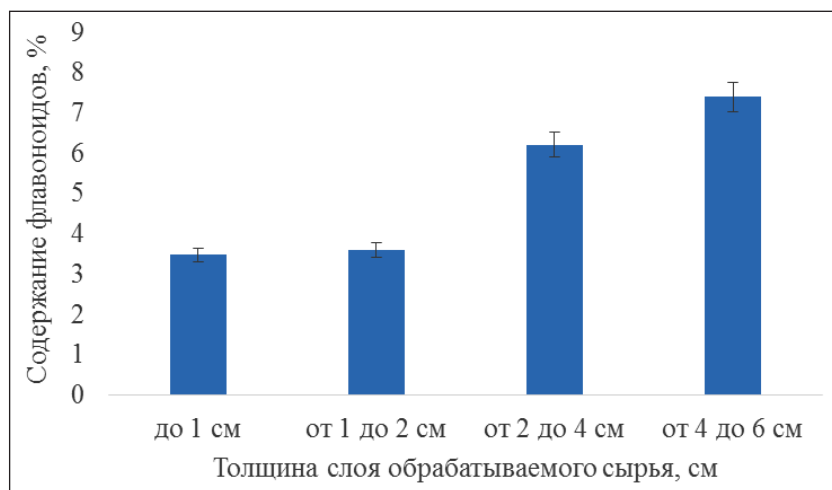
**Результаты и их обсуждение.** На первом этапе исследований изучали влияние продолжительности ультразвуковой обработки сырья на последующую экстракцию флавоноидов из календулы цветков (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Влияние продолжительности ультразвуковой обработки сырья на выход флавоноидов из календулы цветков (без ультразвуковой обработки)**

Из рисунка 1 видно, что содержание флавоноидов в предварительно обработанном ультразвуком сырье в течение 15 мин на 19,4 % (отн.) выше, чем в сырье без предварительной обработки. Максимальное содержание отмечено для сырья, обработанного в течение 15 мин, затем содержание (при обработке до 60 мин) снижалось. При этом обработка в течение 60 мин приводила к снижению на 14,3 % (отн.) содержания флавоноидов по сравнению с обработкой в течение 45 мин.

Следующим шагом стало изучение влияния толщины слоя обрабатываемого сырья на содержание флавоноидов (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Влияние толщины слоя обрабатываемого сырья на содержание флавоноидов**

Из рисунка 2 видно, что при толщине слоя обрабатываемого ультразвуком сырья до 2 см содержание флавоноидов находилось порядка 3 %. Увеличение толщины слоя от 1 до 2 см к толщине слоя от 2 до 4 см привело к резкому скачку (на 72,1 % (отн.),  $p = 4,5 \cdot 10^{-8} < 0,05$ ) содержания флавоноидов. Максимальный выход флавоноидов наблюдали при толщине слоя календулы цветков от 4 до 6 см ( $7,40 \pm 0,37$  %).

В таблице 1 представлены результаты следующего шага оценки влияния ультразвуковой обработки сырья на выход флавоноидов — изучение влияния степени измельчения сырья.

Таблица 1 — Содержание флавоноидов при ультразвуковой обработке цельного, резанного и порошкового сырья

Показатель	Цельное сырье	Резанное сырье	Порошкованное сырье
Содержание флавоноидов, %	6,10 ± 0,30	4,17 ± 0,22	4,00 ± 0,18

Из таблицы 1 видно, что содержание флавоноидов при ультразвуковой обработке цельного сырья в 1,5 раза выше ( $p = 1,9 \cdot 10^{-5} < 0,05$ ), чем в резанном сырье.

В ходе изучения влияния частоты ультразвуковых колебаний на последующую экстракцию флавоноидов получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 2 — Содержание флавоноидов при различных частотах ультразвуковых колебаний

Показатель	15±1 кГц	21±1 кГц	25±1 кГц	31 ± 1 кГц
Содержание флавоноидов, %	7,98 ± 0,45	6,10 ± 0,30	5,14 ± 0,24	3,65 ± 0,22

Из таблицы 2 видно, что наибольшее количество флавоноидов экстрагировалось из сырья, обработанного при наименьшей частоте ультразвуковых колебаний ( $p = 0,015 < 0,05$ ). При этом установлена обратно пропорциональная зависимость между частотой ультразвуковых колебаний и содержанием флавоноидов ( $R = 0,9977$ ).

При проведении дисперсионного анализа устанавливали влияние продолжительности ультразвуковой обработки ( $p = 0,87$ ), толщины слоя обрабатываемого сырья ( $p = 0,032$ ), степени измельчения сырья ( $p = 0,065$ ) и частоты ультразвуковых колебаний ( $p = 0,0026$ ) на выход флавоноидов из календулы цветков. Показано, что статистически значимое влияние ( $p < 0,05$ ) оказали толщина слоя обрабатываемого сырья и частота ультразвуковых колебаний.

Далее изучали влияние продолжительности ультразвуковой обработки во время водно-спиртовой экстракции на выход флавоноидов из календулы цветков (рисунок 3).

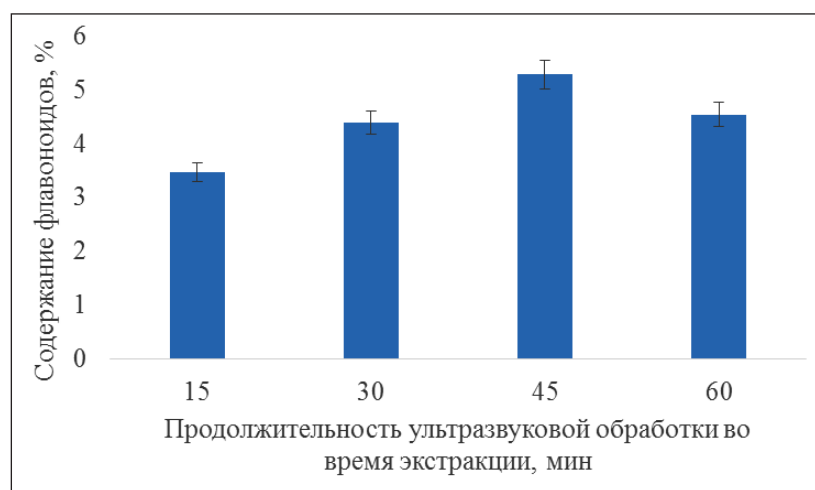


Рисунок 3 — Влияние продолжительности ультразвуковой обработки во время экстракции на содержание флавоноидов

Из рисунка 3 видно, что ультразвуковая обработка во время водно-спиртовой экстракция в течение 45 мин привела к увеличению содержания флавоноидов на 61,2 % (отн.) ( $p = 1,4 \cdot 10^{-4} < 0,05$ ) по сравнению с экстракцией при механическом перемешивании, что указывает на перспективность использования данного вида экстракции для получения лекарственных форм.

Максимальная экстракция при воздействии ультразвука наблюдалась в течение 45 мин. Экстракция в течение 60 мин приводила к снижению содержания флавоноидов на 16,3 % (отн.).

На завершающем этапе получили настойки методом мацерации (серия 01), методом мацерации из обработанных ультразвуком календулы цветков (серия 02) и при комбинации мацерации с последующей ультразвуковой стадией экстракции (серия 03), что показано на рисунке 4.

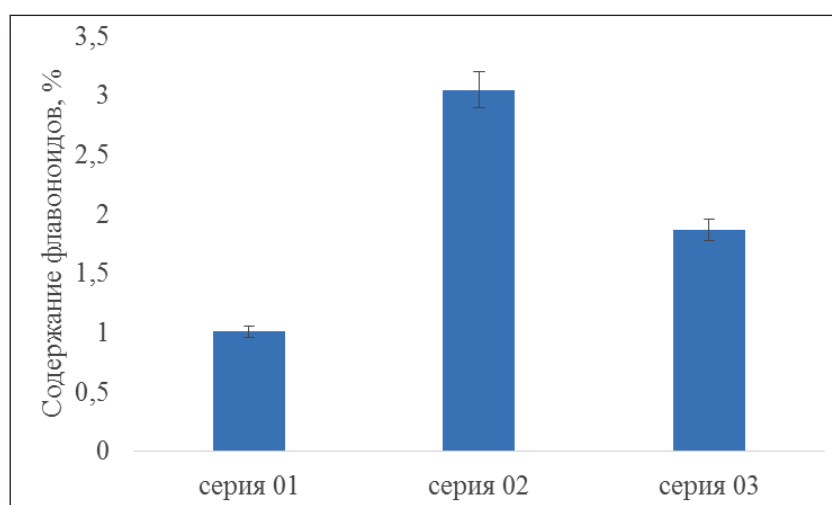


Рисунок 4 — Содержание флавоноидов в настойках

Из рисунка 4 видно, что содержание флавоноидов в настойке, полученной из обработанного ультразвуком сырья, в три раза больше по сравнению с настойкой, полученной из нативного сырья. Дополнительная ультразвуковая стадия экстракции после проведения мацерации привела к увеличению содержания флавоноидов на 85,1 % (отн.) ( $p = 3,2 \cdot 10^{-5} < 0,05$ ).

**Заключение.** Выявлено, что ультразвуковая обработка приводит к статистически значимому повышению последующей экстракции флавоноидов из календулы цветков.

Наибольший выход флавоноидов из сухого сырья наблюдали при ультразвуковой обработке в течение 15 мин при толщине слоя цельного сырья от 4 до 6 см и частоте ультразвуковых колебаний  $15 \pm 1$  кГц. Данные параметры могут быть использованы для разработки технологии ультразвуковой обработки календулы цветков.

Показано, что ультразвуковая обработка сырья повышают выход флавоноидов из календулы цветков при получении настоек в три раза.

### Литература

1. Лукашов, Р. И. Предварительное обезжиривание травы золотарника канадского / Р. И. Лукашов, Н. С. Гурина // Современные достижения фармацевтической науки и практики: материалы Междунар. конф., посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, 31 окт. 2019 г.; под ред. А. Т. Щастного. — Витебск: ВГМУ, 2019. — С. 111–114.
2. Лавшук, В. В. Параметры обезжиривания одуванчика лекарственного корней / В. В. Лавшук, Р. И. Лукашов // Инновационные технологии в фармации: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием, Иркутск, 14–15 июня 2019 г.; под ред. Е. Г. Приваловой [и др.]. — Иркутск: ИГМУ, 2019. — С. 251–257.
3. Лукашов, Р. И. Влияние параметров термической обработки травы золотарника канадского на экстракцию флавоноидов / Р. И. Лукашов, Н. С. Гурина // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. рецензир. науч. работ / Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. — Минск: БГМУ, 2019. — Вып. 9. — С. 357–362.
4. 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 Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 7–8 ноября 2019 г. — СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. — С. 272–276.
5. Vinatoru, M. An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs / M. Vinatoru // Ultrasonics Sonochemistry. — 2001. — № 8. — P. 303–313.
6. Ultrasonic-extraction of phenolic compounds from *Phyllanthus urinaria*: optimization model and antioxidant activity / Y. Liu [et al.] // Food Science and Technology. — 2018. — № 38. — P. 286–293.

## Influence of ultrasonic treatment of calendula flowers on flavonoid extraction

*Lukashou R. I., Gurina N. S.*

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

The article presents new experimental data concerning the ultrasonic treatment of calendula flowers for the release of flavonoids. The following optimal parameters of ultrasonic treatment of air-dry calendula flowers were selected from the position of the highest yield of flavonoids: treatment time — 15 min; the thickness of the layer of processed plant raw materials — from 4 to 6 cm; the degree of grinding of plant raw materials — whole; the frequency of ultrasonic vibrations is 15 kHz. The maximum amount of flavonoids was extracted from the calendula flowers at 45 min of exposure to ultrasound during the pretreatment of the plant raw material during the extraction. It is shown that as a result of the use of ultrasonic processing of plant raw materials in dry form and during extraction upon production of tinctures, the yield of flavonoids from calendula flowers is increased threefold.

**Keywords:** calendula, ultrasonic treatment, flavonoids, tinctures.

*Поступила 25.11.2020*

УДК 578.828НIV:615.2818(047.31)(476)

## Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы в Республике Беларусь

*Бунас А. С., Гасич Е. Л., Конончик Е. С., Булда К. Ю.*

*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Для лечения ВИЧ-инфекции в стране широко используются разные комбинации ингибиторов протеазы, нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, обладающие низким или средним генетическим барьером. В результате развивается лекарственная устойчивость ВИЧ к антиретровирусным препаратам, что в свою очередь приводит к снижению эффективности лечения и сокращению продолжительности жизни пациентов. В настоящее время наиболее эффективным является применение новых лекарственных средств с высоким генетическим барьером — ингибиторов интегразы (ИИ) ВИЧ. Впервые в стране был разработан метод выявления мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ к ИИ и получены первые данные о спектре и частоте их встречаемости.

**Ключевые слова:** ВИЧ, антиретровирусная терапия, лекарственная устойчивость, ингибиторы интегразы.

**Введение.** Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) в 2014 г. определила цели лечения ВИЧ, результатом чего стала стратегия 90–90–90. С 2016 г. этой стратегии следует и Республика Беларусь, вследствие чего доступ к антиретровирусной терапии (АРТ) предоставляется всем пациентам с ВИЧ-инфекцией и обеспечивается широкий охват АРТ [1]. В схемах первой линии терапии используются лекарственные средства групп нуклеозидных (НИОТ) и нуклеозидных (ННИОТ) ингибиторов обратной транскриптазы, имеющих средний и низкий генетический барьер соответственно. Лекарственная устойчивость к лекарственным средствам (ЛС) данных групп по-

является в результате нуклеотидных замен в последовательности, кодирующей обратную транскриптазу ВИЧ-1.

Решением данной проблемы является применение ЛСАРТ с более высоким генетическим барьером, в связи с чем Всемирная организация здравоохранения рекомендовала назначение ИИВ схемах первого и второго рядов терапии [2]. Ингибиторы интегразы влияют на стадию переноса цепи, поэтому их также называют ингибиторами переноса цепи (INSTI). Одобренные FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) представители данной группы ЛС делятся на два поколения: первое (ралтегравир, элвитегравир) и второе (долутегравир, биктегравир, на рассмотрении находится каботегравир). Как и все прочие АРВ-ЛС, ингибиторы интегразы должны применяться совместно с другими лекарственными средствами, несмотря на то, что по сравнению с Н(Н)ИОТ, ингибиторы интегразы первого поколения обладают высоким генетическим барьером, а второго — очень высоким. Кроме того, долутегравир потенциально эффективен как против диких вариантов ВИЧ, так и против тех, что уже устойчивы к ИИ первого поколения [3].

Все первичные мутации резистентности к ингибиторам интегразы были обнаружены у пациентов, потерпевших неудачу лечения ралтегравиром (Y143R, Q148H/K/R, N155H) или элвитегравиром (T66I, 92Q, S147G, Q148H/K/R, N155H) и, что примечательно, полностью отсутствовали либо встречались с крайне низкой вероятностью среди пациентов без опыта лечения ИИ (инфицированных как ВИЧ-1 субтипа В, так и прочих субтипов, а также групп N и O). Компенсаторные мутации, которые сами по себе не приводят к развитию лекарственной устойчивости, также обнаруживались у пациентов с неудачей терапии ралтегравиром и элвитегравиром, однако частота выявления некоторых из них зависела от субтипа ВИЧ-1 [4]. В Республике Беларусь в настоящее время применяются такие препараты из группы ингибиторов интегразы, как долутегравир и ралтегравир.

**Цель работы** — определение спектра и частоты встречаемости мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ к ингибиторам интегразы у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Следует отметить, что до настоящего времени в Беларуси такие исследования не проводились.

**Материалы и методы.** Было исследовано 50 образцов РНК ВИЧ-1, выделенной из сыворотки/плазмы крови, собранной в 2018–2020 гг. от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории Республики Беларусь.

Генотипирование образцов выполнено по участку гена *gag-pol* с использованием тест-системы для субтипирования и выявления мутаций резистентности вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) к антиретровирусным препаратам в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием продуктов амплификации «Бел ВИЧ-1-резистентность-субтип», производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Минск, Республика Беларусь).

Секвенирование по Сэнгеру полученного ПЦР-продукта проводили на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems (Applied Biosystems, США). Биоинформационный анализ выполняли при помощи программного обеспечения SeqA 6 и SeqScape 3. Определение генотипов/подтипов ВИЧ-1 и поиск замен лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы осуществлялось с использованием алгоритма HIVdbProgram на сайте базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ Стенфордского университета (Режим доступа: <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-sequences/>).

**Результаты и их обсуждение.** В исследование было включено 50 образцов из разных регионов Республики Беларусь: наибольшее количество образцов поступило из Минска — 25 (50,0 ± 7,1 %), 10 образцов (10,0 ± 5,7 %) поступило из Минской области, 9 (18,0 ± 5,4 %) — из Гомельской, 3 (6,0 ± 3,4 %) — из Могилевской, 2 (4,0 ± 2,8 %) — из Гродненской и один (2,0 ± 2,09 %) — из Брестской. Среди проанализированных образцов 19 (38,0 ± 6,9 %) были получены от пациентов женского пола, 31 (62,0 ± 6,9 %) — от пациентов мужского пола. Средний возраст пациентов составил 34,6 ± 10,9 лет (таблица).

Таблица — Эпидемиологические данные (пол, возраст, регион)

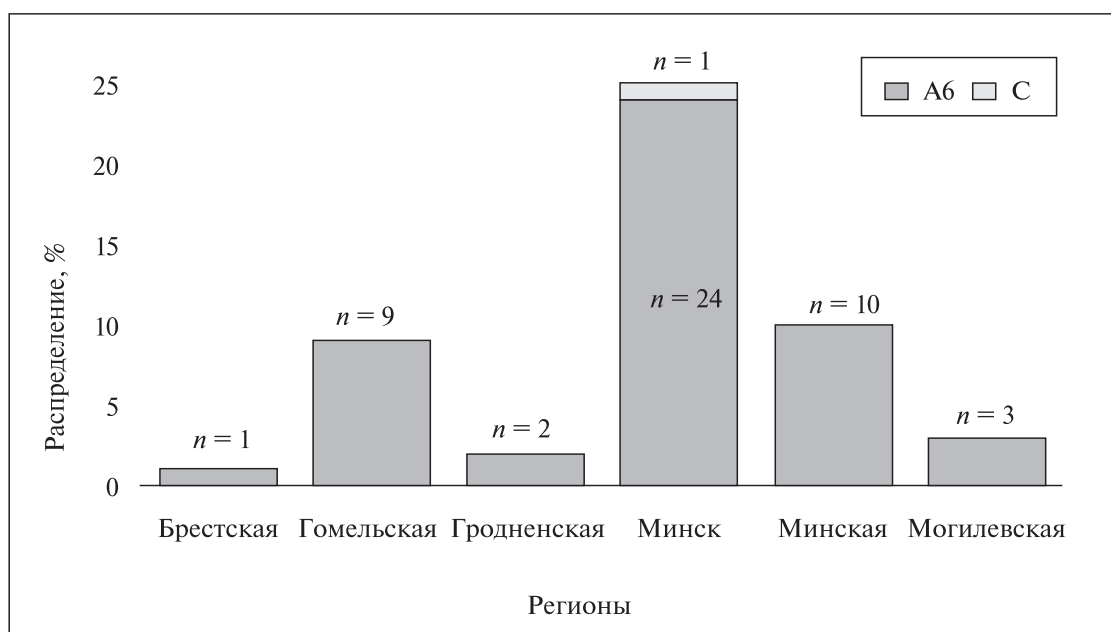
Возраст и пол исследуемого	Всего	Брестская	Гомельская	Гродненская	Минск	Минская	Могилевская
Менее 18 лет:	<b>5</b>	—	<b>2</b>	—	<b>2</b>	—	<b>1</b>
женщин	1	—	1	—	—	—	—
мужчин	4	—	1	—	2	—	1



Окончание таблицы

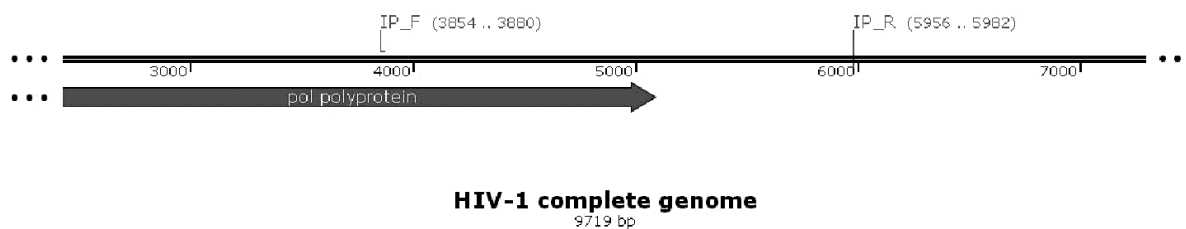
Возраст и пол исследуемого	Всего	Брестская	Гомельская	Гродненская	Минск	Минская	Могилевская
18—25 лет	2	—	—	—	—	1	1
женщин	1	—	—	—	—	1	—
мужчин	1	—	—	—	—	—	1
26—35 лет:	17	—	1	—	14	2	—
женщин	4	—	—	—	3	1	—
мужчин	13	—	1	—	11	1	—
36—45 лет:	20	1	6	—	8	4	1
женщин	9	—	3	—	3	3	—
мужчин	11	1	3	—	5	1	1
Более 45 лет:	6	—	—	2	1	3	—
женщин	4	—	—	2	—	2	—
мужчин	2	—	—	—	1	1	—
Итого	50	1	9	2	25	10	3

Образцы были условно разделены на две подгруппы согласно информации о проведенной АРТ. Так, в первую группу включены пациенты без опыта лечения ингибиторами интегразы, но получающих схемы АРТ 1-го ряда ( $n = 31, 62,0 \pm 6,9 \%$ ) образец, во вторую — пациенты без опыта лечения препаратами антиретровирусной терапии ( $n = 19, 38,0 \pm 6,9 \%$ ) образцов. Генотипический пейзаж первой группы выглядел следующим образом: 30 ( $96,8 \pm 3,2 \%$ ) последовательностей относились к субтипу А, представленного А6 под-подтипом, и в одном случае был выявлен С подтип. Во второй группе все исследуемые образцы относились в А6 под-подтипу вируса. Распределение образцов по регионам и генотипическому пейзажу представлено на рисунке 1.

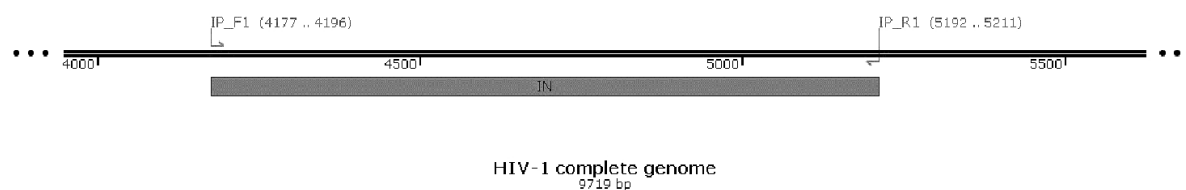


**Рисунок 1 — Распределение по регионам и генотипический пейзаж образцов, включенных в исследование**

Для достижения поставленной цели был разработан *in-house* метод выявления лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам интегразы: были загружены последовательности наиболее распространенных субтипов и CRF ВИЧ-1 из международной базы данных GenBank. После их множественного выравнивания при помощи программы BioEdit, была получена консенсусная последовательность гена *pol*, на основании чего был осуществлен дизайн и синтез пар праймеров к участку гена *pol*, кодирующему интегразу (рисунки 2, 3).



**Рисунок 2 — Дизайн внешней пары праймеров для амплификации участка гена *pol*, кодирующего интегразу**



**Рисунок 3 — Дизайн внутренней пары праймеров для амплификации участка гена *pol*, кодирующего интегразу**

Длина полученного в результате «гнездовой» ПЦР фрагмента составляет 1035 п. н. (4177–5211 п. н.). Секвенирование и последующий анализ полученных нуклеотидных последовательностей позволяет установить мутации и полиморфизмы, известные в настоящее время для группы ингибиторов интегразы ВИЧ.

Так, биоинформационный анализ нуклеотидных последовательностей, секвенированных по участку генома, кодирующему интегразу ВИЧ и относящихся к А6 под-подтипу ВИЧ, показал, что во всех исследуемых пробах пациентов без опыта лечения была выявлена единичная полиморфная замена изолейцина на лейцин в 74 аминокислотной позиции L74I.

В группе пациентов без опыта лечения ингибиторами интегразы ВИЧ, но получающих схемы лечения, в которые включены комбинации ингибиторов протеазы, нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, только в 3 случаях ( $9,7 \pm 5,3\%$ ) анализируемые варианты соответствовали вирусам дикого типа. Два их них относились к субтипу А, один — к С. В 28 образцах ( $90,3 \pm 5,3\%$ ) были выявлены единичных или двойные аминокислотные замены. Так, в 25 образцах ( $89,3 \pm 5,8\%$ ) выявлена замена изолейцина на лейцин (L74I), в трех случаях ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) установлена двойная замена — метионина на изолейцин в 50 аминокислотной позиции и изолейцина на лейцин в 74 аминокислотной позиции (L74I + M50I). В трех случаях ( $6,0 \pm 3,4\%$ ) установлена двойная замена — метионина на изолейцин в 50 аминокислотной позиции и изолейцина на лейцин в 74 аминокислотной позиции (L74I + M50I).

Как показано рядом исследований, полиморфная мутация L74I широко распространена не только в Беларуси, но и в ряде других странах. Так, в Российской Федерации данная замена была обнаружена у 193 (99,0 %) пациентов под-подтипа А6 [5]. Анализ 115 нуклеотидных последовательностей из стран Западной Африки показал, что почти в 30 % случаях выявлялась замена L74I, при этом она была более характерна для субтипа G, а не для циркулирующей рекомбинантной формы CRF2\_AG [6]. Учитывая, что большинство данных при анализе мутаций резистентности к ИИ было получено при изучении В и С субтипов ВИЧ, широко циркулирующий в странах Африки, Америки, Европы, в дальнейшем предстоит оценить роль мутации L74I при формировании лекарственно устойчивых вариантов для генетического варианта, представленного А6 под-подтипом вируса, доминирующим в странах Восточной Европы и Центральной Азии, к которым относится и Республика Беларусь. Хотя данная мутация не является клинически значимой и не вызывает резистентность к ИИ, в тоже время в присутствии хотя бы одной основной мутации лекарственной устойчивости ВИЧ она способствует снижению восприимчивости ко всем препаратам класса ИИ [7]. Важно отметить, что замена L74I, возникает у 3–20 % пациентов без опыта лечения и частота ее появления напрямую связана с генетическими вариантами вируса [8].

**Заключение.** Проведенные молекулярно-генетические исследования показали отсутствие клинически значимых мутаций к ИИ интегразы как в группе пациентов без опыта лечения ингибиторами интегразы, но получающих других препараты из схем АРТ, так и среди пациентов, начинающих лечение. Высокая частота встречаемости компенсаторной замены L74I в последовательностях под-подтипа А6 может свидетельствовать о естественном характере данного полиморфизма, однако в отличие от субтипов В и Синтегразы ВИЧ-1 под-подтипа А6 недостаточно охарактеризована. Этот вопрос требует дальнейших исследований, так как полиморфизм L74I может влиять на эффективность применения ингибиторов интегразы для лечения ВИЧ-1 данного под-подтипа при появлении других клинически значимых замен в данном участке генома вируса.

### Литература

1. ЮНЭЙДС — Постоянное представительство Республики Беларусь при Отделении ООН и других международных организациях в Женеве [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://geneva.mfa.gov.by/ru/interorg/UNAIDS/>. — Дата доступа: 25.09.2020.
2. ВОЗ рекомендует долутегравир в качестве предпочтительного средства лечения ВИЧ для всех групп [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations>. — Дата доступа: 13.09.2020.
3. Dolutegravir (DTG)-containing regimens after receiving raltegravir (RAL) or elvitegravir (EVG): Durability and virological response in a large Italian HIV drug resistance network (ARCA) / S. Rusconi [et al.] // J. Clin. Virol. — 2018. — Vol. 105. — P. 112–117.
4. Characterization and structural analysis of HIV-1 integrase conservation / F. Ceccherini-Silberstein [et al.] // AIDS Rev. — 2009. — Vol. 11, № 1. — P. 17–29.
5. Genetic Features of HIV-1 Integrase Sub-Subtype A6 Predominant in Russia and Predicted Susceptibility to INSTIs / A. Kirichenko [et al.] // Viruses. — 2020. — Vol. 12, № 8.
6. High prevalence of integrase mutation L74I in West African HIV-1 subtypes prior to integrase inhibitor treatment / K. El Bouzidi [et al.] // J Antimicrob Chemother. — 2020. — Vol. 75, № 6. — P. 1575–1579.
7. Impact of HIV-1 Integrase L74F and V75I Mutations in a Clinical Isolate on Resistance to Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitors / A. Hachiya [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. — 2017. — Vol. 61, № 8.
8. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1 / A.M. Wensing [et al.] // Top Antivir Med. — 2019. — Vol. 27, № 3. — P. 111–121.

## Drug resistance to HIV-1 integrase strand transfer inhibitors in the Republic of Belarus

*Bunas A. S., Gasich E. L., Kononchyk E. S., Bulda K. Yu.*

*<sup>1</sup> State Institution «The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology», Minsk, Republic of Belarus*

Various combinations of protease inhibitors, nucleoside and non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase, which have a low or medium genetic barrier, are widely used in the country for the treatment of HIV infection. As a result, HIV drug resistance to antiretroviral drugs develops, which, in turn, leads to a decrease in the effectiveness of treatment and a reduction in the life expectancy of patients. Currently, the most effective is the use of new drugs with a high genetic barrier — HIV-1 integrase strand transfer inhibitors (INSTI). For the first time in the country, a method for HIV drug resistance to INSTI detection was developed, and the first data about the spectrum and frequency of their occurrence were obtained.

**Keywords:** HIV-1, antiretroviral therapy, drug resistance, integrase inhibitors.

*Поступила 29.10.2020*

УДК 615.214.24:577.25:544.272

## Параметры галогеновой связи как детерминанты лиганд-лигандных взаимодействий гипокретина с Суварексантом и его галоген-аналогами

Лахвич Ф. Ф., Терлецкая В. А.

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

**Реферат.** Определены параметры влияния галогеновой связи (влияние свободной энергии связывания, константы ингибирования, площади взаимодействия от угла, длины и энергии галогеновой связи) на аффинность *Суворексанта* и его структурных аналогов к гипокретину.

**Ключевые слова:** галогеновая связь, гипокретин, лиганд-лигандные взаимодействия, молекулярный докинг, снотворные средства, *Суворексант* и его аналоги.

**Введение.** Бессонница является наиболее распространенным нарушением сна в мире. По данным Национального фонда сна США, 48 % населения сообщают о временной бессоннице, 22 % страдают бессонницей каждую ночь в течение длительного времени. В соответствии с Международной классификацией расстройств сна бессонница характеризуется нарушенным сном, приводящим к ухудшению жизнедеятельности днем (усталость, снижение памяти, плохая успеваемость, раздражительность, дневная сонливость и склонность к ошибкам). К нарушенному сну относят затрудненное засыпание, раннее утреннее пробуждение, плохой сон.

Для лечения бессонницы проводится когнитивно-поведенческая и фармакологическая терапия. В качестве лекарственных средства используются агонисты бензодиазепиновых рецепторов, седативные лекарственные средства и агонисты мелатониновых рецепторов. Во время применения препаратов из данной группы высок риск развития толерантности, зависимости и нежелательных побочных эффектов психического характера.

Хотя первичная бессонница и классифицируется как расстройство сна, она является следствием физиологической гиперактивности во время сна и бодрствования. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО) играет фундаментальную роль в реакции на стресс. Повышенный уровень кортизола при бессоннице интерпретируется как отражение стресса, вызванного ночным бодрствованием. Увеличение продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола индуцируется высвобождением кортикотропин-рилизинг-гормона из паравентрикулярного ядра гипоталамуса.

В конце XX в. было указано, что в цикле сон — бодрствование орексины являются нейротрансмиттерами, способствующими пробуждению [1]. Нейроны, продуцирующие орексиновые рецепторы А и В, находятся в латеральном гипоталамусе. Они широко иннервируют ЦНС, особенно области, известные своей ролью в стимуляции возбуждения — голубое пятно, туберомамиллярное ядро, передний мозг, кору больших полушарий и спинной мозг. Активность орексинергических нейронов зависит от степени бодрствования: она высока при активном бодрствовании и уменьшается во время спокойного бодрствования и сна.

Орексины проявляют свое действие посредством взаимодействия с двумя G-белковыми рецепторами, называемыми  $OX_1R$  и  $OX_2R$ . Эти рецепторы обладают различным сродством к орексинам: в то время как  $OX_A$  связывается с обоими рецепторами,  $OX_B$  селективно связывается с  $OX_2R$  [2].

Отличие в распределении орексиновых рецепторов и в аффинности к ним позволяют предположить, что  $OX_1R$  и  $OX_2R$  играют различную роль в поддержании бодрствования. Трансгендерные мыши, у которых отсутствует один из рецепторов, демонстрируют различные степени нарушения сна. У мышей, лишённых  $OX_1R$ , не наблюдается каких-либо явных поведенческих изменений, у мышей без  $OX_2R$  проявляются некоторые особенности нарколепсии [3]. У мышей без обоих рецепторов обнаружены наиболее глубокие нарушения: нарколепсия с катаплексией [4]. Это указывает на синергизм  $OX_1R$  и  $OX_2R$  в поддержании бодрствования.

Если принять во внимание, что активация орексинергической системы способствует бодрствованию, антагонисты орексиновых рецепторов могут предложить очень эффективную терапевтическую альтернативу при бессоннице.

Антагонисты орексиновых/гипокретиновых рецепторов являются новым фармакологическим средством лечения бессонницы. Орексинергическая/гипокретинергическая система тесно связана с циклом сон — бодрствование из-за ее роли в стимуляции и поддержании возбуждения [5]. Кроме того, было показано, что антагонизм к орексиновым рецепторам вызывает сонливость у разных видов [6]. В клинических испытаниях антагонисты орексиновых рецепторов показали хорошие результаты: испытуемые сообщили об улучшении качества сна с небольшим количеством побочных эффектов.

Исследуемые в настоящее время антагонисты орексиновых рецепторов подразделяют на одиночные антагонисты (ОАОР) и двойные антагонисты (ДАОР).

SB-334867 был первым ЛС группы ОАОР, предназначенным для селективного антагонизма  $OX_1R$  (рисунок 1). Снотворное действие SB-334867 было слабо выраженным, однако была показана эффективность для лечения наркомании, ожирения и панических расстройств [7].

Другие селективные антагонисты  $OX_1R$  из группы ОАОР включают SB-408124, SB-674042 и новейший АК-335827. Ни один из них не обладает выраженным снотворным действием [8].

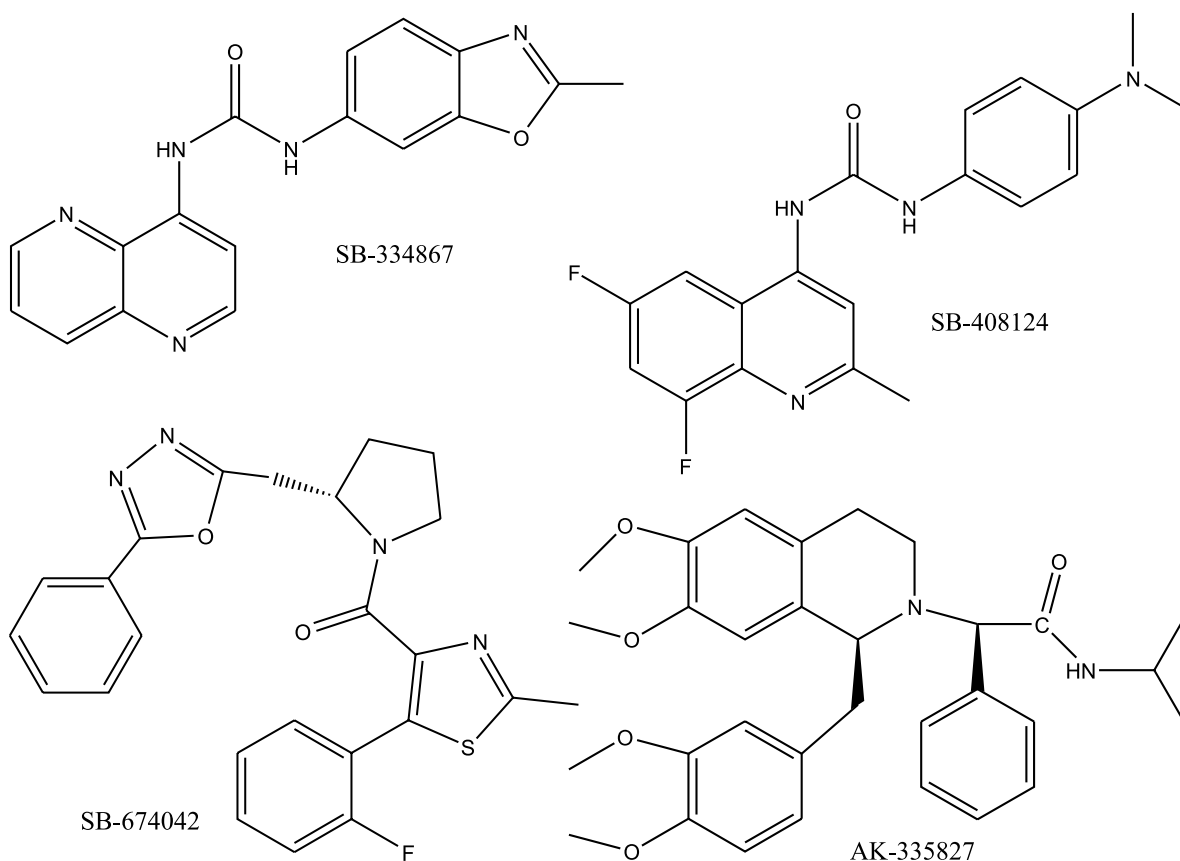
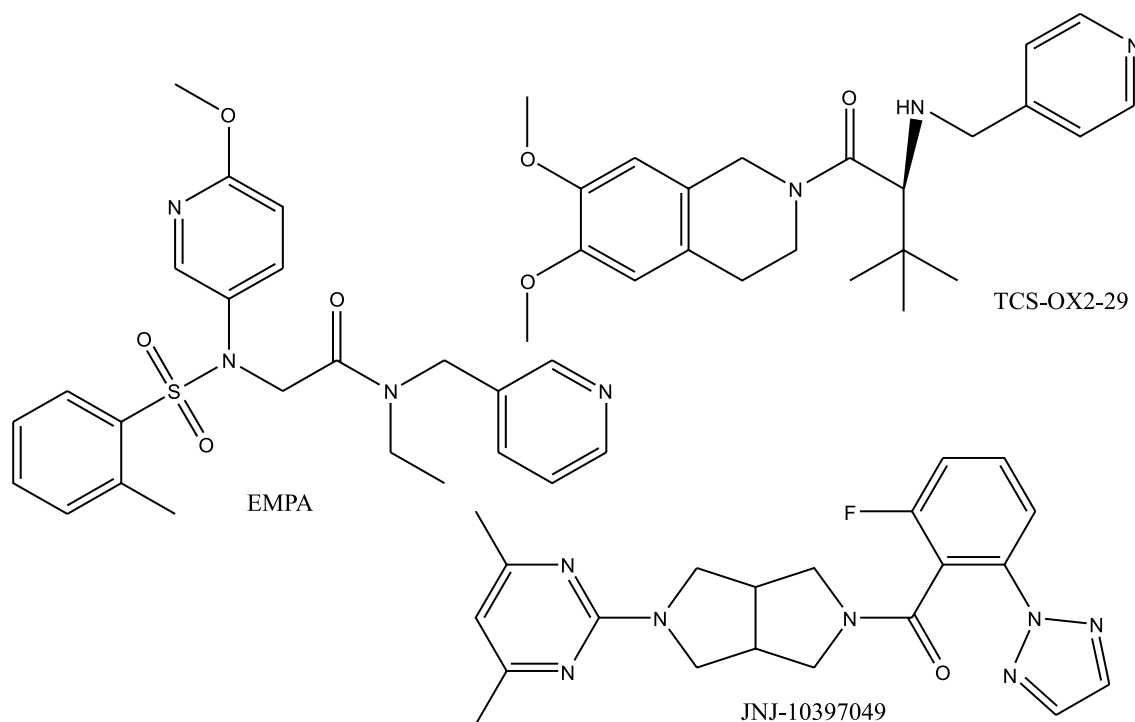


Рисунок 1 — Селективные антагонисты  $OX_1R$

Так,  $OX_2R$  экспрессируются как в паравентрикулярном, так и в туберомамиллярном ядре. ПВЯ является частью ГНО, чрезмерная активация которой является одним из факторов первичной бессонницы. Блокировка орексинергических стимулов к паравентрикулярному ядру (ПВЯ) может привести к появлению соответствующего лекарственного действия. Кроме того, туберомамиллярное ядро (ТМЯ), гистаминергическое ядро, обладает возбуждающим действием. Ингибирование ТМЯ может способствовать засыпанию.

Ниже представлены формулы веществ (рисунок 2), которые были изучены в качестве потенциальных  $OX_2R$ -антагонистов для лечения бессонницы, можно выделить ЕМРА, ТСS- $OX_2$ -29 и JNJ-10397049. Антагонисты данного типа показали более выраженный снотворный эффект по сравнению с антагонистами  $OX_1R$ .



Рисунок 2 — Селективные антагонисты OX<sub>1</sub>R

Наибольший снотворный эффект показал субстрат JNJ-10397049, испытание которого на лабораторных животных показало увеличение продолжительности сна на 42% с сохранением соотношения быстрого и медленного сна. Кроме того, показано, что это соединение уменьшает высвобождение гистамина в голубом пятне [9].

Логично предположить, что антагонизм к обоим орексиновым рецепторам вызовет наибольший снотворный эффект, поэтому в настоящее время большинство исследований направлено на разработку ДАОР. ДАОР являются единственной группой ЛС, которые одобрены и/или проходят клинические испытания как ЛС для лечения бессонницы.

В 2014 г. в США для лечения бессонницы был одобрен Суворексант (МК-4305) (рисунок 3). ЛС в дозе 10 мг увеличивает продолжительность сна, наиболее частые побочные эффекты — сонливость, головокружение, головная боль. В 2019 г. в США для лечения бессонницы был одобрен еще один ДАОР Лемборексант.

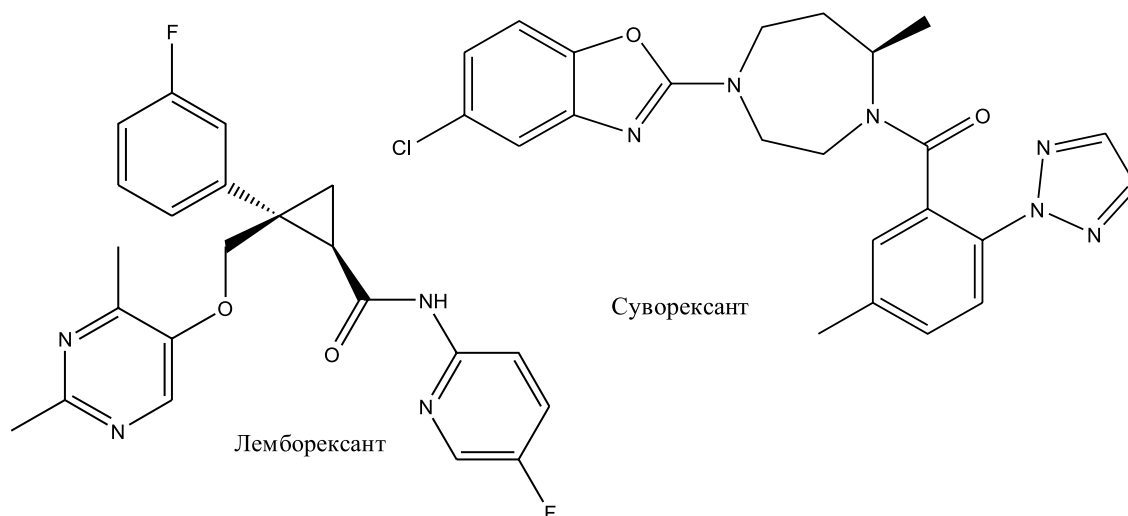


Рисунок 3 — Одобрены к применению ДАОР

АСТ-078573 (Алморексант) является наиболее широко изученным ДАОР и одним из первых, вошедших в 3 фазу клинических испытаний (рисунок 4). Препарат увеличивал продолжительность сна с небольшим количеством побочных эффектов [10]. Однако по неизвестным причинам в 2011 г. испытания были приостановлены.

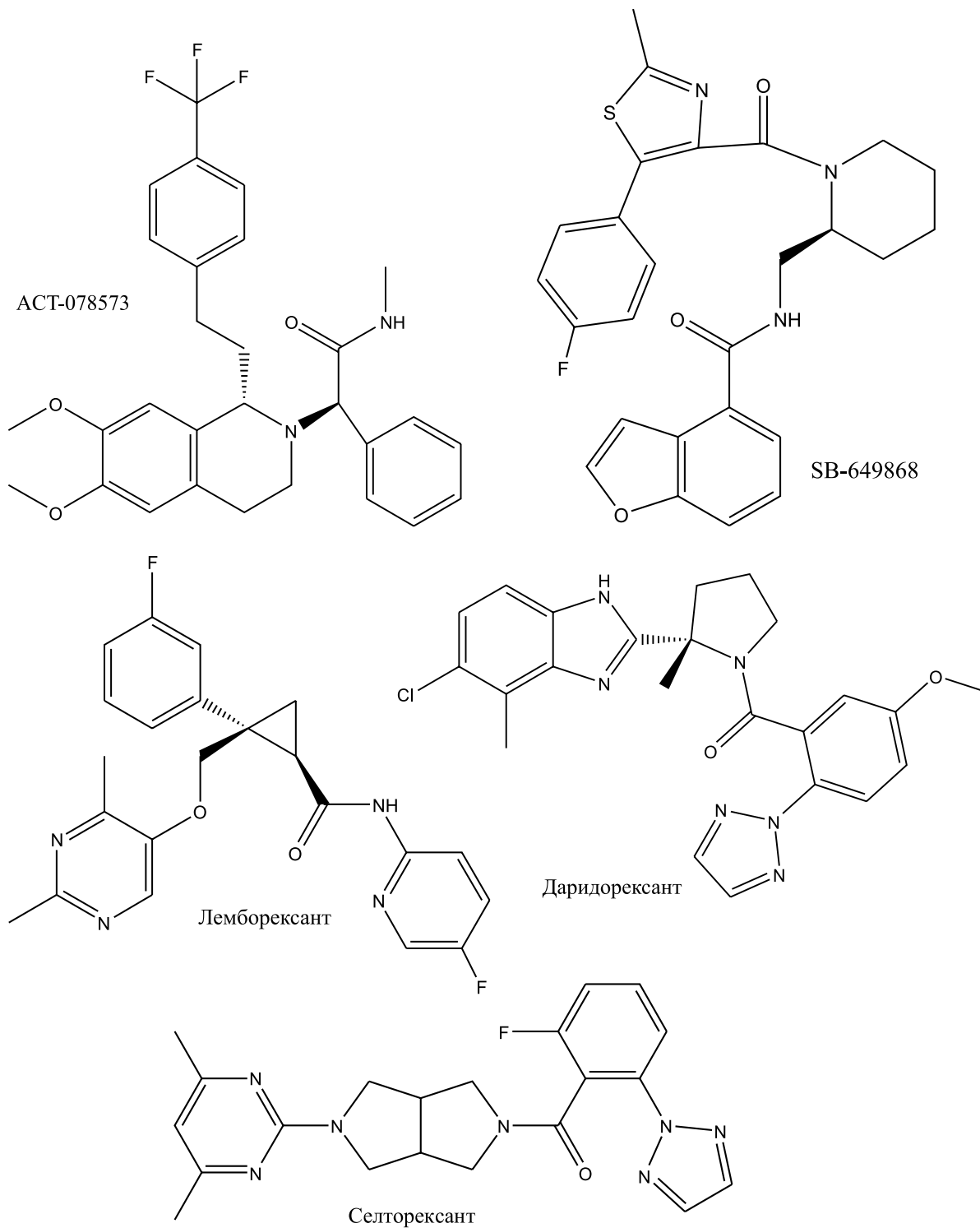


Рисунок 4 — ДАОР на стадии клинических испытаний

На рисунке 4 представлены также другие ДАОР, которые находятся на различных стадиях клинических испытаний. Так, SB-649868 показал в доклинических и клинических испытаниях очень

высокую активность: увеличивает продолжительность сна, подавляет ночные пробуждения [11]. В настоящее время проходят различные стадии клинических испытаний Филорексант (МК 6096), Даридорексант (АСТ-541468), Селторексант (JNJ-42847922).

Одним из потенциальных преимуществ ДАОР перед классическим лечением бессонницы, такими как бензодиазепины, является сон, близкий к физиологическому. Например, в то время как ДАОР усиливают медленную фазу сна, доказано, что бензодиазепины ее подавляют [12]. Кроме того, антагонисты орексина имеют меньше побочных эффектов, их характер носит легкий и транзиторный характер (жалобы на непродолжительную головную боль и головокружение).

Как отмечалось ранее, Суворексант на сегодня является наиболее распространённым в клинической практике ДАОР. Ранее было установлено, что галогеновая связь в ряде случаев оказывает существенное влияние на эффективность связывания ряда веществ. Нами была поставлена задача проверить эффективность связывания суворексанта и его галоген-аналогов с гипокретинном как причину проявления антагонистической активности относительно орексиновых рецепторов.

**Материалы и методы.** Дизайн структур выполнен с помощью химических программ ChemOffice. Пространственная структура нейропептида гипокретина 2 (орексина В) загружена из Protein Data Bank. Количественная оценка взаимодействия лиганд-лиганд проведена *in silico* (dockingserver.com) с использованием полуэмпирического метода расчетов квантовой химии РМ6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчета заряда Gasteiger при значении pH 7,0 и 7,4 [13]. Статистическая оценка результатов проведена с помощью общепринятых методов математической статистики. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

К атомам лиганда были добавлены частичные заряды Гастейгера. неполярные атомы водорода были объединены, и были определены вращающиеся связи. Моделирование стыковки проводилось с использованием генетического алгоритма Ламарка (LGA) и метода локального поиска Solis & Wets. Исходное положение, ориентация и кручение молекул лиганда были установлены случайным образом. Все вращающиеся торсионы были выпущены во время стыковки.

**Результаты и их обсуждение.** Был проведён молекулярный докинг снотворного лекарственного средства Суворексант и его структурных аналогов, в которых Cl замещен на I, Br или F, с орексинами. Анализ связывания с обоими нейропептидами обусловлен тем, что наилучший снотворный эффект в клинических испытаниях показали соединения, в равной мере связывающиеся с обоими рецепторами, т. е. не демонстрирующие большей аффинности к одному из них. Докинг проведен для pH 7,0 (pH клетки) и 7,4 (pH артериальной крови). Анализу подвергались свободная энергия связывания, вклад галогеновой связи в нее (в процентах), константа ингибирования и площадь поверхности связывания. Для анализа причин изменения этих параметров регистрировалась также длина галогеновой связи, угол связи с SER18 и зависимость энергии галогеновой связи от используемого галогенпроизводного.

*Анализ связывания с орексином В при pH 7,0.* Наименьшую  $\Delta G$  показал оргиниальный Суворексант ( $\Delta G_{cp} = -4,59$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = -5,47$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = -4,33$  ккал/моль), наибольшую — его I-производное ( $\Delta G_{cp} = -4,17$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = -4,61$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = -3,77$  ккал/моль) (рисунок 5). Наибольшая площадь взаимодействия с рецептором отмечена у оргиниального Суворексанта ( $S_{cp} = 610,66$  А<sup>2</sup>,  $S_{max} = 668,82$  А<sup>2</sup>;  $S_{min} = 517,09$  А<sup>2</sup>), наименьшая — у его I-производного ( $S_{cp} = 570,19$  А<sup>2</sup>,  $S_{max} = 614,18$  А<sup>2</sup>,  $S_{min} = 512,35$  А<sup>2</sup>) (рисунок 8). Минимальная константа ингибирования зарегистрирована у Br-производного ( $K_{cp} = 459,27$  нмоль,  $K_{min} = 289,07$  нмоль,  $K_{max} = 875,04$  нмоль), максимальная — у I-производного ( $K_{cp} = 991,34$  нмоль,  $K_{min} = 419,20$  нмоль,  $K_{max} = 1750,00$  нмоль) (рисунок 7, таблица 1).

Таблица 1 — Параметры для Суворексанта и его аналогов при pH 7,0 (ОХ-1)

Соединение	$\Delta G_{cp}$ , ккал/моль	$\Delta G_{гал}$ , ккал/моль	$K_i$ , нмоль	$S_{cp}$ , А <sup>2</sup>
F-Суворексант	-4,20*	-0,65	934,50*	590,28*
Суворексант	-4,59	-0,78	553,37	610,66
Br-Суворексант	-4,58	0*	459,27	573,21*
I-Суворексант	-4,17*	0*	991,34*	570,19*

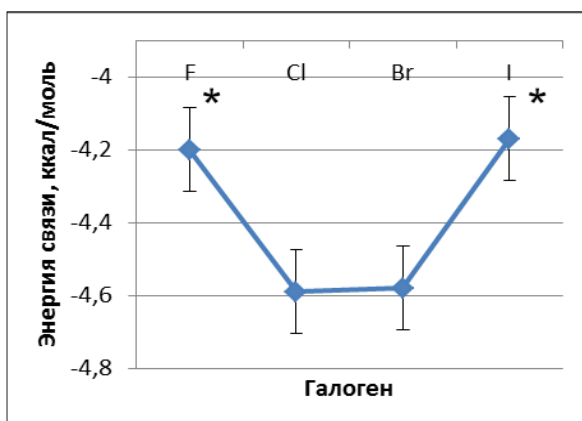


Рисунок 5 — Зависимость  $\Delta G$  от природы галогена

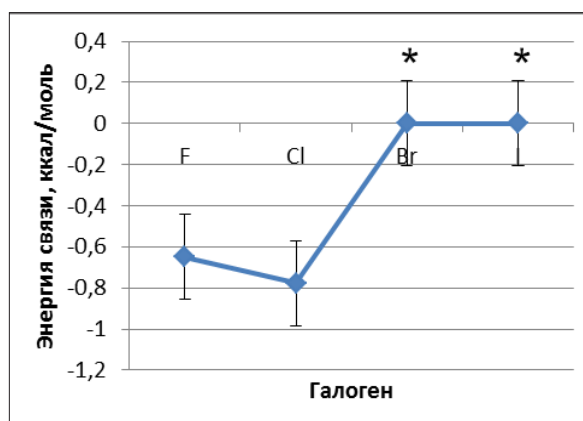


Рисунок 6 — Зависимость  $\Delta G$  галогенной связи от природы галогена

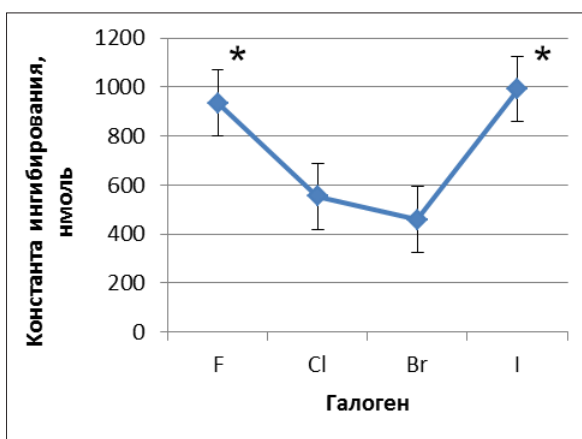


Рисунок 7 — Зависимость  $K_i$  от природы галогена

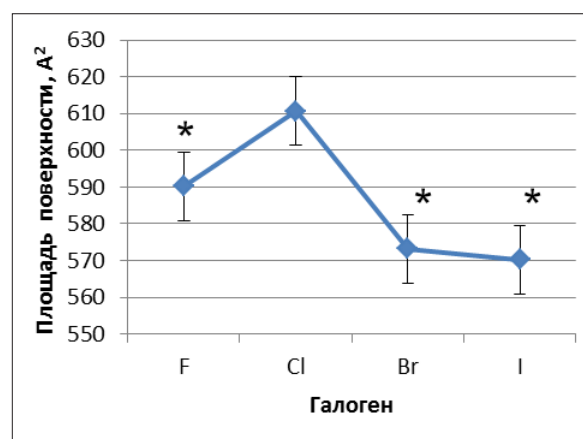


Рисунок 8 — Зависимость  $S_{cp}$  от природы галогена

Эти данные коррелируют с энергией галогеновой связи (см. таблицу 1, рисунок 6). Наименьшая  $G$  галогеновой связи характерна для Суворексанта ( $\Delta G = -0,77$  ккал/моль) и F-Суворексанта ( $\Delta G = -0,65$  ккал/моль, различия с Суворексантом статистически незначимы,  $p < 0,05$ ). При этом у F- и Cl-Суворексанта отмечен наибольший вклад галогеновой связи в общую  $\Delta G$  (12 и 13% соответственно, различия статистически незначимы,  $p < 0,05$ , рисунки 9, 10). Эти молекулы демонстрируют близкое процентное соотношение связей, однако для Br- и I-производных ситуация кардинально меняется.

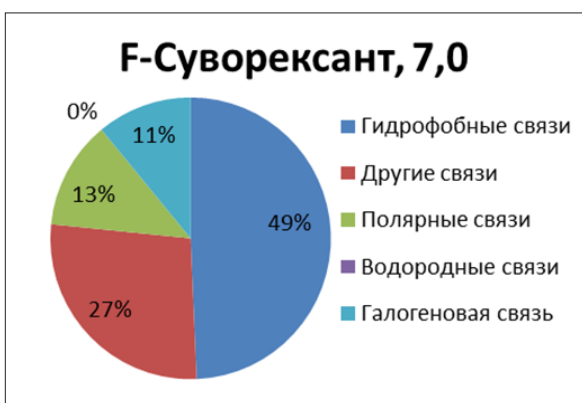


Рисунок 9 — Вклад различных связей в общую  $\Delta G$

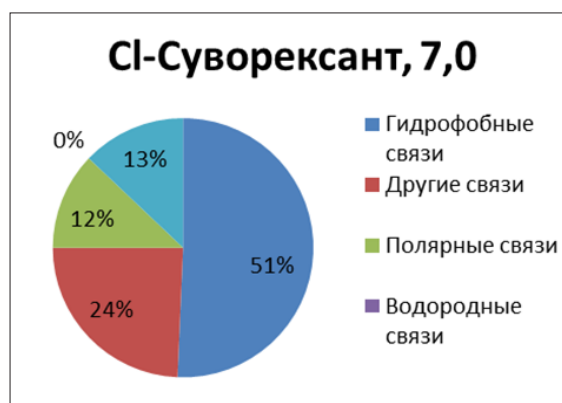


Рисунок 10 — Вклад различных связей в общую  $\Delta G$

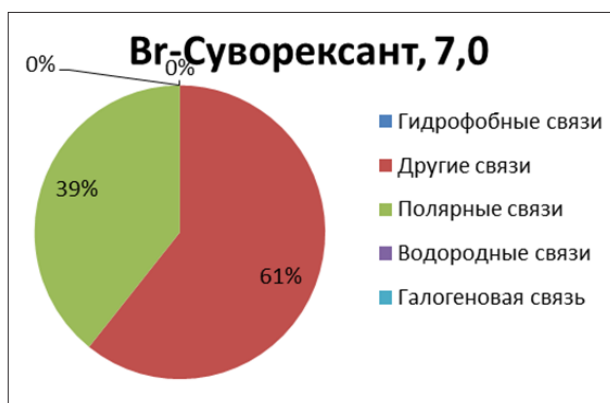


Рисунок 11 — Вклад различных связей в общую  $\Delta G$

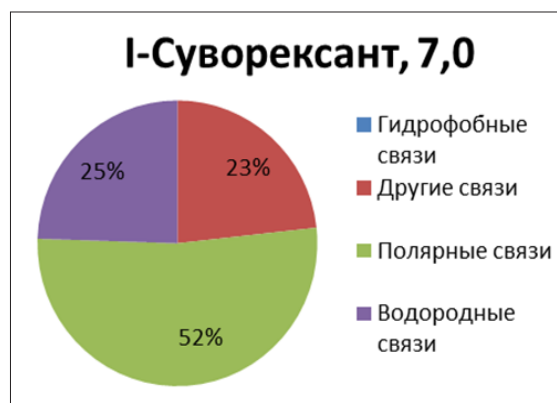


Рисунок 12 — Вклад различных связей в общую  $\Delta G$

У Br- и I-производных галогеновая связь не образовалась, при этом данные структурные аналоги демонстрируют худшие параметры связывания (рисунки 11, 12). Атомы I и Br обладают большей поляризуемостью, чем F и Cl, соответственно, имеют большую  $\sigma$ -hole и должны образовать прочную галогеновую связь. Для выяснения причин странного поведения аналогов проанализировали расстояние до SER18 и угол галогеновой связи с данной аминокислотой.

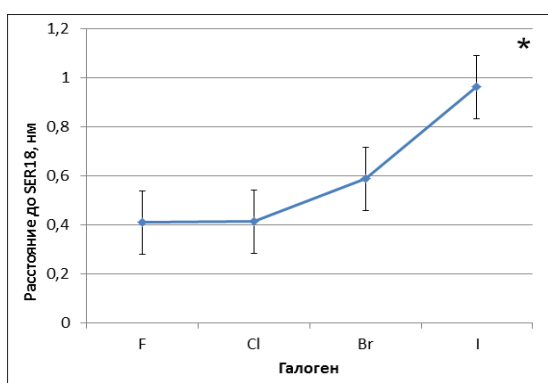


Рисунок 13 — Зависимость расстояния до SER18 от природы галогена

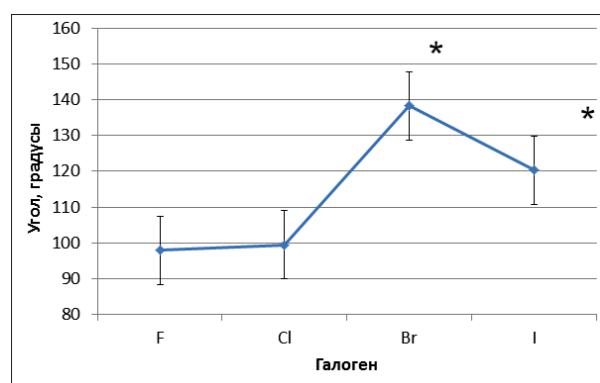


Рисунок 14 — Зависимость угла галогеновой связи от природы галогена

Для образования прочной галогеновой связи (рисунки 13, 14) необходимо наименьшее расстояние до аминокислоты и угол  $0^\circ$  [14]. Минимальное расстояние до SER18 зафиксировано у F-производного и Суворексанта (0,41 нм), максимальное — у I-производного (0,96 нм, различия с Суворексанта статистически значимы,  $p < 0,05$ ), у Br-производного отмечена тенденция к увеличению расстояния до аминокислоты (0,59 нм). Наиболее близкий к  $0^\circ$  угол у F-производного и Суворексанта ( $97,90^\circ$  и  $99,40^\circ$  соответственно, различия статистически незначимы), у Br- и I-производных — статистически значимые различия с Суворексанта ( $138,20^\circ$  и  $120,30^\circ$  соответственно). Таким образом, преимущества I и Br, обусловленные поляризуемостью атомов, нивелируются неблагоприятным для образования галогеновой связи расположением обоих лигандов.

*Анализ связывания с орексином В при pH 7,4.* Наименьшую  $\Delta G$  показал оригинальный Суворексанта ( $\Delta G_{cp} = -4,58$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = -5,44$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = -3,80$  ккал/моль), наибольшую — его F-производное ( $\Delta G_{cp} = -4,24$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = -4,57$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = -3,86$  ккал/моль). Наибольшая площадь взаимодействия с рецептором отмечена у оригинального Суворексанта ( $S_{cp} = 606,07$  А<sup>2</sup>;  $S_{max} = 633,05$  А<sup>2</sup>;  $S_{min} = 565,68$  А<sup>2</sup>), наименьшая — у его F-производного ( $S_{cp} = 580,53$  А<sup>2</sup>;  $S_{max} = 641,23$  А<sup>2</sup>;  $S_{min} = 521,37$  А<sup>2</sup>). Минимальная константа ингибирования зарегистрирована у Суворексанта ( $K_{cp} = 587,23$  нмоль;  $K_{min} = 103,11$  нмоль;  $K_{max} = 1630,00$  нмоль), максимальная — у F-производного ( $K_{cp} = 825,22$  нмоль;  $K_{min} = 445,48$  нмоль;  $K_{max} = 1470,00$  нмоль) (рисунки 15–18).



Таблица 2 — Параметры для Суворексанта и его аналогов при pH 7,4 (OX-1)

Соединение	$\Delta G_{\text{ср}}$ , ккал/моль	$\Delta G_{\text{гал}}$ , ккал/моль	$K_i$ , нмоль	$S_{\text{ср}}$ , Å <sup>2</sup>
F-Суворексанта	-4,24*	-0,46*	825,22*	580,53*
Суворексанта	-4,58	-0,93	587,23	606,07
Br-Суворексанта	-4,56*	-0,13*	593,17	582,31*
I-Суворексанта	-4,25*	0*	816,69*	587,62*

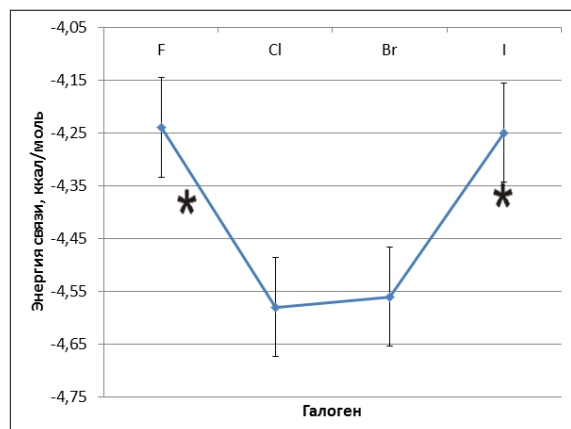


Рисунок 15 — Зависимость  $\Delta G$  от природы галогена

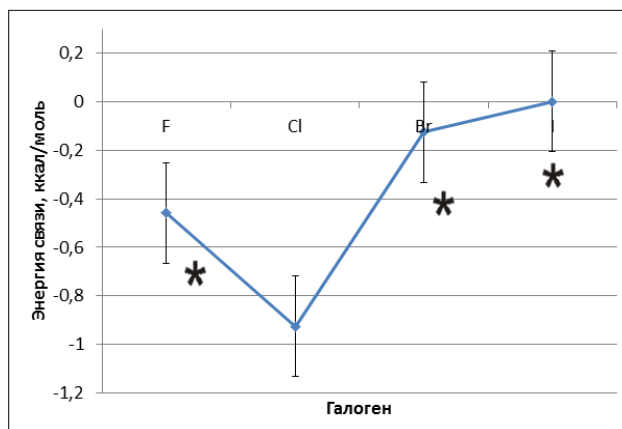


Рисунок 16 — Зависимость  $\Delta G$  галогеновой связи от природы галогена

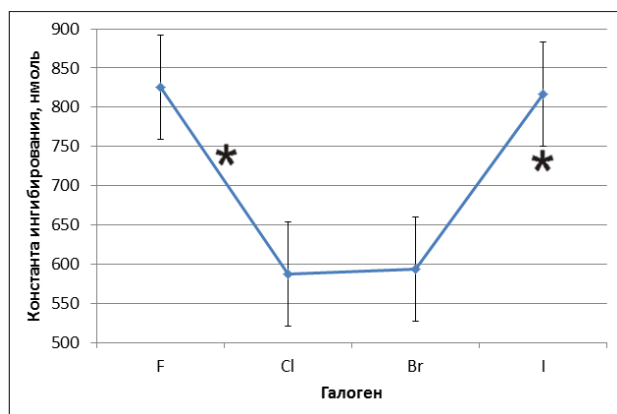


Рисунок 17— Зависимость  $K_i$  от природы галогена

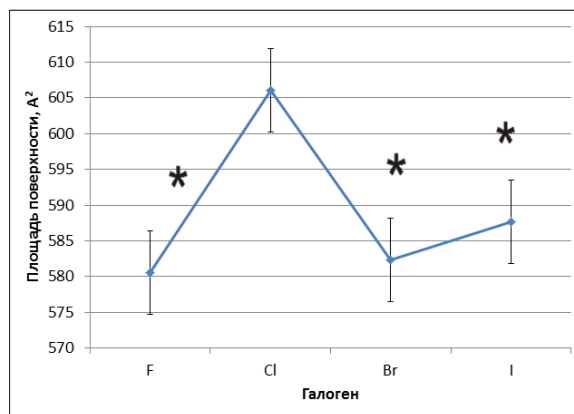


Рисунок 18 — Зависимость  $S_{\text{ср}}$  от природы галогена

Таким образом, наиболее благоприятные параметры (наименьшая  $\Delta G$ , наибольшая  $S_{\text{ср}}$ , наименьшая  $K_i$ ), как и при pH 7,0, характерны для оригинального Суворексанта. Эти данные коррелируют с вкладом (см. рисунок 19) и энергией галогеновой связи (см. таблицу 2).

Наименьшая  $\Delta G$  галогеновой связи, характерная для Суворексанта ( $\Delta G = -0,93$  ккал/моль), F-Суворексанта демонстрирует худшие результаты ( $\Delta G = -0,46$  ккал/моль), Br-производное при pH 7,4, в отличие от pH 7,0, образует галогеновую связь, однако с небольшой энергией результаты ( $\Delta G = -0,13$  ккал/моль). У I-производного галогеновая связь не образовалась, при этом данные структурные аналоги демонстрируют наихудшие параметры связывания. Атомы I и Br обладают большей поляризуемостью, чем F и Cl соответственно, имеют большую  $\sigma$ -hole и должны образовать прочную галогеновую связь. Для выяснения причин странного поведения аналогов проанализировали расстояние до SER18 и угол галогеновой связи с данной аминокислотой.

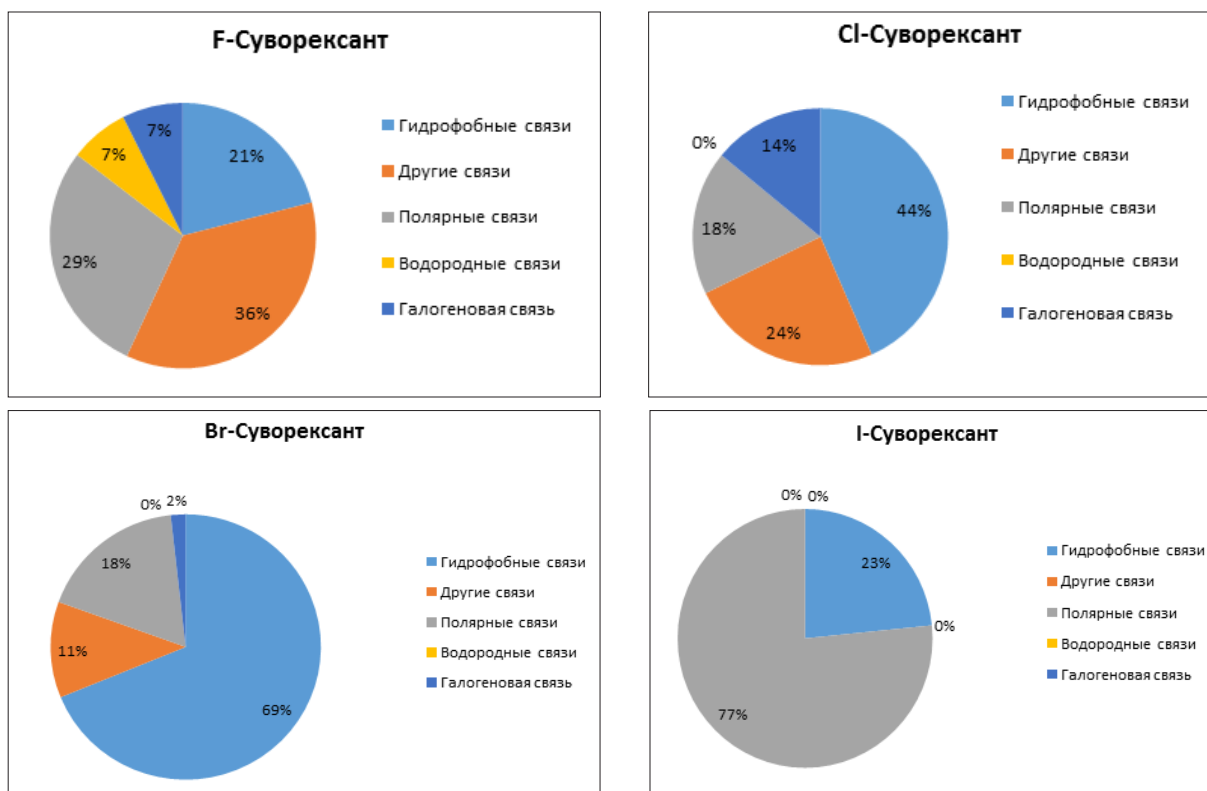


Рисунок 19 — Вклад различных связей Суворексанта и его аналогов в общую ΔG

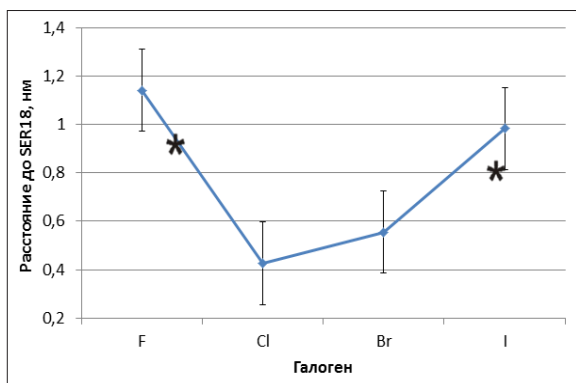


Рисунок 20 — Зависимость расстояния до SER18 от природы галогена

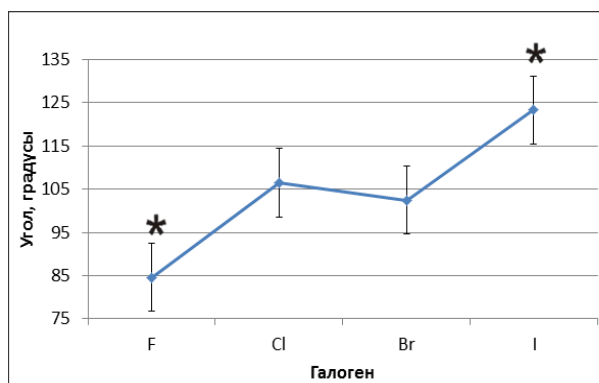


Рисунок 21 — Зависимость угла галогеновой связи от природы галогена

Как упоминалось ранее, для образования галогеновой связи с минимальной ΔG необходимо небольшое расстояние до аминокислоты и угол близкий к 0°. Минимальное расстояние до SER18 зафиксировано у Суворексанта (0,43 нм) и Br-Суворексанта (0,56 нм, различия с Суворексанта статистически незначимы,  $p < 0,05$ ), максимальное — у F-Суворексанта (1,14 нм). Несмотря на внушительное расстояние, F-Суворексанта образует галогеновую связь, но не с SER18, как при pH 7,0, а с GLY9 ( $l = 0,21$  нм) и GLN8 ( $l = 0,54$  нм). Наиболее близкий к 0° угол демонстрируют F-Суворексанта (84,60°), а также Суворексанта и Br-Суворексанта (106,50° и 102,50° соответственно, различия статистически незначимы  $p < 0,05$ ) (рисунки 20, 21). Показательно, что благоприятный для связывания угол с SER18 у F-суворексанта все же не ведет к образованию галогеновой связи из-за большого расстояния. Расчеты при pH 7,0 показали, что в дополнение к высокой поляризуемости для образования галогеновой связи необходимы оптимальное расстояние и угол связывания. Расчеты при pH 7,4 продемонстрировали, что перечисленные факторы должны обнаруживаться все вместе.

**Заключение.** В ходе исследования было установлено, что наименьшей  $\Delta G$  связи, минимальной константой ингибирования и наибольшей площадью поверхности взаимодействия обладает молекула хлор-Суворексанта. Данная структура имела наиболее благоприятные условия для образования галогеновой связи (угол близкий к  $0^\circ$ , минимальное расстояние и высокую поляризуемость атома хлора). При анализе других структур отмечена прямая зависимость между энергией галогеновой связи и аффинности «суворексантного» лиганда к нейропептиду. Результаты молекулярного докинга при рН 7,0 и 7,4 статистически значимых различий не обнаружили. Результаты проведенных исследований о закономерностях и параметрах образования галогеновой связи повышают эффективность рационального драг-дизайна в поиске новых ЛС, в том числе с учетом действия антагониста по принципу лиганд-лигандного взаимодействия.

### Литература

1. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity / L. de Lecea [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 1998. — Vol. 95. — P. 322–327.
2. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior / T. Sakura [et al.] // Cell. — 1998. — Vol. 92. — P. 573–585.
3. Ectopic overexpression of orexin alters sleep/wakefulness states and muscle tone regulation during REM sleep in mice / J. T. Willie [et al.] // J. Mol. Neurosci. — Vol. 43. — P. 155–161.
4. Hypocretin/orexin overexpression induces an insomnia-like phenotype in zebrafish. / D. A. Prober [et al.] // J. Neurosci. — 2006. — Vol. 26. — P. 356–361.
5. The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. / D. C. Piper [et al.] // Eur. J. Neurosci. — 2000. — P. 726–730.
6. Xi, M. Effects on sleep and wakefulness of the injection of hypocretin-1 (orexin-A) into the laterodorsal tegmental nucleus of the cat. / M. Xi, F. R. Morales, M. H. Chase — 901, б.м.: Brain Res., 2001. — P. 259–264.
7. Smith, R. J. Orexin / hypocretin 1 receptor antagonist reduces heroin self-administration and cue-induced heroin seeking. / R. J. Smith, G. Aston-Jones // Eur. J. Neurosci. — Vol. 35. — P. 798–804.
8. Discovery and characterization of ACT-335827, an orally available, brain penetrant orexin receptor type 1 selective antagonist. / M. A. Steiner [et al.] // ChemMedChem. — Vol. 8. — P. 898–903.
9. Blockade of orexin-1 receptors attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. / C. Dugovic [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2009. — Vol. 330. — P. 142–151.
10. Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial / P. Hoever [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol. 91. — P. 975–985.
11. The orexin antagonist SB-649868 promotes and maintains sleep in men with primary insomnia / P. Bettica [et al.] // Sleep. — Vol. 35. — P. 1097–1104.
12. Gaillard, J.-M. Effects of three Benzodiazepines (Nitrazepam, Flunitrazepam and Bromazepam) on sleep of normal subjects, studied with an automatic sleep scoring system. / J.-M. Gaillard, P. Schulz, R. Tissot // Pharmacopsychiatry. — 2009. — Vol. 7. — P. 207–217.
13. Bikadi, Z. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. / Z. Bikadi, E. J. Hazai // Cheminf. — 2009. — Vol. 1 (15).
14. Halogen bonding: the sigma-hole. / T. Clark [et al.] // Mol. Model. — 2007. — № 13. — P. 291–296.

## Structure based drug-design in finding of capsaicinomimetics' antitumor medications

*Todar T. Lakhvich, Victoryja A. Ciarleckaja*

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

The influence of the parameters of the halogen bond (free binding energy, the inhibition constant, the interaction area versus the angle, length and energy of the halogen bond) on the affinity of Suvorexant and its Halogen analogs to hypocretin agonist have been studied.

**Keywords:** halogen bond, hypocretin, ligand-ligand interactions, molecular docking, Suvorexant and analogues.

*Поступила 26.11.2020*

УДК 615.322:615.076

## Противовоспалительная активность травы кипрея узколистного

Шевчук С. В., Гурина Н. С.

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

**Резюме:** В статье представлены результаты определения противовоспалительной активности травы кипрея узколистного. Противовоспалительную активность травы кипрея узколистного изучали на модели локального каррагинанового воспаления. В результате проведенной работы было установлено, что у контрольной группы крыс, получавшей воду очищенную прирост массы лап составил в среднем 63,88 %, у группы крыс, получавших ацетилсалициловую кислоту в дозе 200 мг/кг — 31,59 %. Для группы крыс, получавших отвар из травы кипрея узколистного в дозе 500 мг/кг увеличение массы лап в среднем составило 21,24 %. Индекс ингибирования воспаления при использовании отвара из травы кипрея узколистного составил 66,75 %, ацетилсалициловой кислоты — 50,55 %.

**Ключевые слова:** кипрей, иван-чай, противовоспалительная активность.

**Введение.** Воспаление является первым и одним из основных звеньев в цепи изменений после воздействия на организм патогенного фактора. Наиболее широко и часто для лечения воспаления применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), высокая эффективность которых доказана в многочисленных испытаниях. В целом эти препараты регулярно принимают более двух третей больных с различными воспалительными заболеваниями как после консультации с врачом, так и в рамках самолечения. Однако даже кратковременный прием небольших доз НПВС может приводить к развитию побочных эффектов (поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции печени, почек и др.), которые в среднем встречаются у трети больных, а в некоторых случаях представляют серьезную угрозу здоровью и жизни больных [1,2].

Учитывая необходимость создания новых лекарственных средств с минимизированным токсическим воздействием на организм, актуален поиск лекарственных средств на растительной основе, обладающих противовоспалительным действием. Перспективным объектом исследования является трава кипрея узколистного (*Epilobium angustifolium L.*), более известная в быту как иван-чай, которая издавна используется в народной медицине как антиоксидантное, тонизирующее и общеукрепляющее средство. В качестве лекарственного растительного сырья используется надземная часть кипрея узколистного — трава. Широкий спектр применения кипрея узколистного обусловлен высоким содержанием биологически активных соединений. Надземная часть кипрея узколистного содержит полифенольные соединения полисахариды, аскорбиновую кислоту, катехины, кумарины и т. д. Установлено также наличие более 60 микро- и макроэлемента (Na, Mg, P, K, Ca, Si, Br, Li, V и др.) [3]. Несмотря на активное его использование, до сих пор недостаточно изучены показатели безопасности и фармакологической активности данного вида сырья.

**Цель работы** — определение противовоспалительной активности травы кипрея узколистного.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служила трава кипрея узколистного, заготовленная в различных областях Республики Беларусь в 2017 г. Сушка сырья проводилась естественным путем — воздушно-теневым способом.

Для расчета дозировки при изучении противовоспалительной активности травы кипрея узколистного необходимо определить содержание экстрактивных веществ в траве. Для приготовления экстракта 20 г измельченной травы кипрея узколистного, просеянного сквозь сито с отверстиями, поместили в коническую колбу, прибавили 200 мл растворителя (вода очищенная), колбу закрыли пробкой и оставили на 1 ч. Затем колбу соединили с обратным холодильником, нагрели, поддерживая слабое кипение в течение 30 мин. После охлаждения в течение 10 мин колбу с содержимым вновь закрыли той же пробкой, потерю в массе восполнили растворителем. Содержимое колбы тщательно взболтали и профильтровали через сухой бумажный фильтр в сухую колбу. Полученный фильтрат

пипеткой перенесли в предварительно высушенную при температуре 100 °С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку и выпарили на водяной бане досуха. Провели три параллельных определения.

Содержание экстрактивных веществ в траве кипрея узколистного в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырье определяли по формуле

$$(m \cdot 200 \cdot 100) / (m_1 \cdot (100 - w)), \quad (1.1)$$

где  $m$  — масса сухого остатка в граммах;  $m_1$  — масса сырья в граммах;  $w$  — потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

За окончательный результат испытания принимали среднее арифметическое результатов трех параллельных определений.

Противовоспалительную активность травы кипрея узколистного изучали на модели локального каррагинанового воспаления [4]. В исследовании были использованы крысы (самки). Средняя масса крыс составляла 200–250 г. Животные содержались в соответствии с установленными требованиями в помещении вивария. Подопытные и контрольные группы формировали из особей одного пола методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака.

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы ( $n = 10$ ) и получали:

1-я группа — воду очищенную,

2-я группа — отвар травы кипрея узколистного в дозе 500 мг/кг,

3-я группа — ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 200 мг/кг.

Отвар для введения опытным животным готовили согласно статье «Настои, отвары и чай» ГФ РБ [5], затем отвар упаривали, взвешивали и остаток растворяли в воде. Животным каждой группы производили соответствующие введения растворов в течение 4 дней. На 4-й день через час после введения препаратов вызывали локальное каррагинановое воспаление путем введения под плантарный (подошвенный) апоневроз правой задней лапы крысы 0,1 мл 1%-го раствора каррагинана, приготовленного на изотоническом растворе натрия хлорида. Через 3 ч после инъекции каррагинана крыс выводили из опыта, соблюдая «Правила работы с лабораторными животными». Лапки отрезали по выступу кости ниже сочленения мало- и большеберцовой костей и взвешивали на аналитических весах. Выраженность воспалительной реакции оценивали по изменению веса лап. Прирост веса лап рассчитывали по формуле

$$X_i = (A_i - B_i) / B_i \cdot 100 \%, \quad (1.2)$$

где  $X_i$  — прироста веса, %;  $A_i$  — масса больной лапы (правой), г;  $B_i$  — масса здоровой лапы (левой), г.

Об интенсивности воспаления судили по проценту угнетения отека на пике воспаления. Индекс ингибирования отека на пике воспаления и рассчитывали по формуле

$$W = (X_0 - X_i) / X_0 \cdot 100 \%, \quad (1.3)$$

где  $W$  — индекс ингибирования отека на пике воспаления, %;  $X_i$  — прирост веса лапы исследуемой группы, %;  $X_0$  — прирост веса лапы в группе, получавшей воду очищенную, %.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета анализа данных программы Microsoft Excel 2016.

**Результаты и их обсуждение.** Определение содержания экстрактивных веществ в траве кипрея узколистного осуществляли гравиметрическим методом. Потеря в массе при высушивании для используемой навески составила 9 %. Результаты, полученные в ходе проведения трех последовательных измерений, представлены в таблице 1.

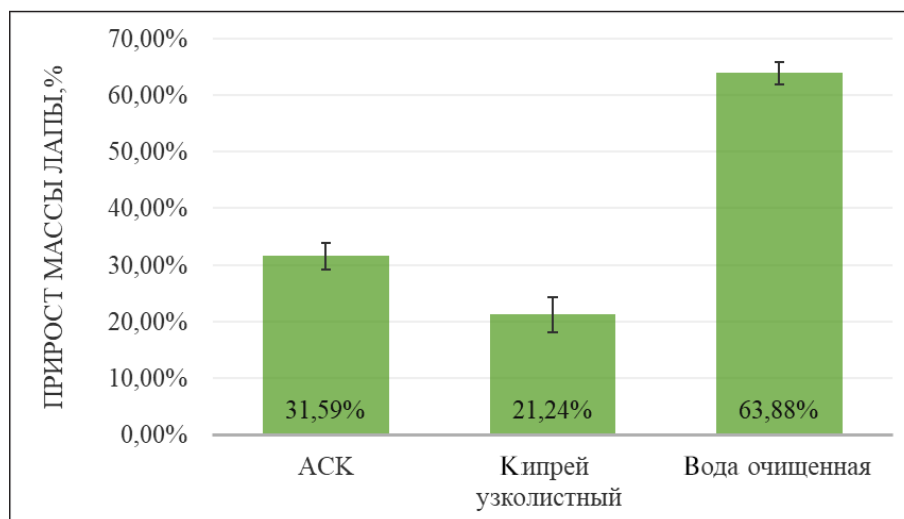
Таблица 1 — Результаты гравиметрического определения содержания экстрактивных веществ в траве кипрея узколистного

№	Масса сырья ( $m_1$ ), г	Масса сухого остатка ( $m$ ), г	Потеря в массе при высушивании ( $w$ ), %	Содержание экстрактивных веществ на единицу сырья, %
1	20,0	4,0	9	44,0
2	20,0	3,8	9	41,8
3	20,0	4,4	9	48,4



Показатель «Содержание экстрактивных веществ» для травы кипрея узколистного варьирует от 41,8 до 48,4 %. За окончательный результат приняли среднее арифметическое результатов трех параллельных испытаний — 44,7 %.

Результаты исследований по выявлению противовоспалительной активности травы кипрея узколистного представлены на рисунке и в таблице 2.



**Рисунок — Прирост массы лап у групп крыс при моделировании каррагинанового воспаления**

Как видно из графика, у контрольной группы крыс, получавшей воду очищенную прирост массы лап составил в среднем 63,88 %, у группы крыс, получавших ацетилсалициловую кислоту в дозе 200 мг/кг — 31,59 %. Для группы крыс, получавших отвар из травы кипрея узколистного в дозе 500 мг/кг, увеличение массы лап в среднем составило 21,24 %.

**Таблица 2 — Индекс ингибирования воспаления у крыс при моделировании каррагинанового воспаления.**

Группа	Индекс ингибирования воспаления лапы, %
Ацетилсалициловая кислота	50,55 %
Трава кипрея узколистного	66,75 %

Индекс ингибирования воспаления, приведенный в таблице 1, доказывает, что отвар из травы кипрея узколистного обладает выраженным противовоспалительным эффектом.

**Заключение.** Установлено противовоспалительное действие травы кипрея узколистного в эксперименте *in vivo* на модели каррагинанового воспаления: индекс ингибирования локального воспаления на фоне применения травы кипрея узколистного превышает таковой для ацетилсалициловой кислоты на 16,2 %.

### Литература

1. Литвицкий, П. Ф. Воспаление / П. Ф. Литвицкий // ВСП. — 2006. — № 3. — С. 46–51.
2. Сапожникова, С. К. Исследование противовоспалительной и анальгетической активности и изучение безвредности сабельника болотного: автореф. ... дис. канд. мед. наук / С. К. Сапожникова; Алтайский гос. мед. ун-т. — Томск, 2005. — 22 с.
3. Валов, Р. И. Фармакогностическое исследование надземной части *Chamerion angustifolium* (L.) Scop.: автореф. ... дис. канд. фарм. наук: 14.04.02 / Р. И. Валов; Институт общ. и эксперим. Биологии СО РАН. — Удан-Удэ, 2012. — 22 с.
4. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II) / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С. И. Марченко. — Молодечно: Победа, 2016. — 1368 с.

## Anti-inflammatory activity of herb *Epilobium Angustifolium* L.

*Sheuchuk S. V., Gurina N. S.*

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

The article presents the results of determining the anti-inflammatory activity of the herb *Epilobium angustifolium* L. The anti-inflammatory activity of the herb *Epilobium angustifolium* L. was studied on a model of local carrageenan inflammation. As a result of this work, it was found that in the control group of rats that received purified water, the weight gain of the paws was on average 63,88 %, in the group of rats receiving acetylsalicylic acid at a dose of 200 mg/kg — 31,59 %. For the group of rats that received an extract of the herb at a dose of 500 mg / kg, the increase in paw weight averaged 21,24 %. The index of inhibition of inflammation when using an extract of the herb *Epilobium angustifolium* L. was 66,75 %, acetylsalicylic acid — 50,55 %.

**Keywords:** *Epilobium angustifolium*, ivan-chai, anti-inflammatory activity.

*Поступила 19.10.2020*

УДК 61:615.277.3:615.45

## Рациональный драг-дизайн капсаициномиметиков в поиске противоопухолевых лекарственных средств

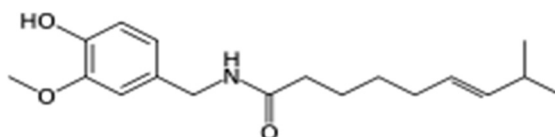
*Лахвич Ф. Ф., Пиришук А. М.*

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

**Реферат.** В эксперименте *in silico* была исследована зависимость структура-биологическая зависимость для ряда капсаициномиметиков по отношению к ванилоидным рецепторам TRPV1 и PPAR gamma. Исходя из полученных данных разработан дизайн структур и созданы модели для скрининговых исследований производных капсаицина, обладающих наибольшим сродством к рецептору PPAR gamma, при взаимодействии с которым индуцируется апоптоз раковых клеток.

**Ключевые слова:** докинг, зависимость структура-активность, капсаициномиметики, капсаицин, рациональный драг-дизайн.

**Введение.** Капсаицин — природное соединение, обнаруженное в различных видах стручкового перца *Capsicum*.



Капсаицин обнаружен наряду с дигидрокапсаицином, нордигидрокапсаицином, гомодигидрокапсаицином и гомокапсаицином. На капсаицин и дигидрокапсаицин приходится примерно 90 % (рисунок 1) [1]. Считается, что эти соединения синтезируются растением в качестве защитных веществ от атак микробов и травоядных животных [2].

Капсаицин применяется как лекарственное средство (ЛС) и принадлежит к фармакологической группе «местнораздражающие средства». Он раздражает верхние дыхательные пути, кожу и слизистые

оболочки. Является компонентом спиртовой настойки и медицинского пластыря, используемых как отвлекающее и обезболивающее средство, а также в качестве мази от обморожений. Капсаицин всасывается через кожу при местном применении (гели, крем-гели и т. п.) [2].

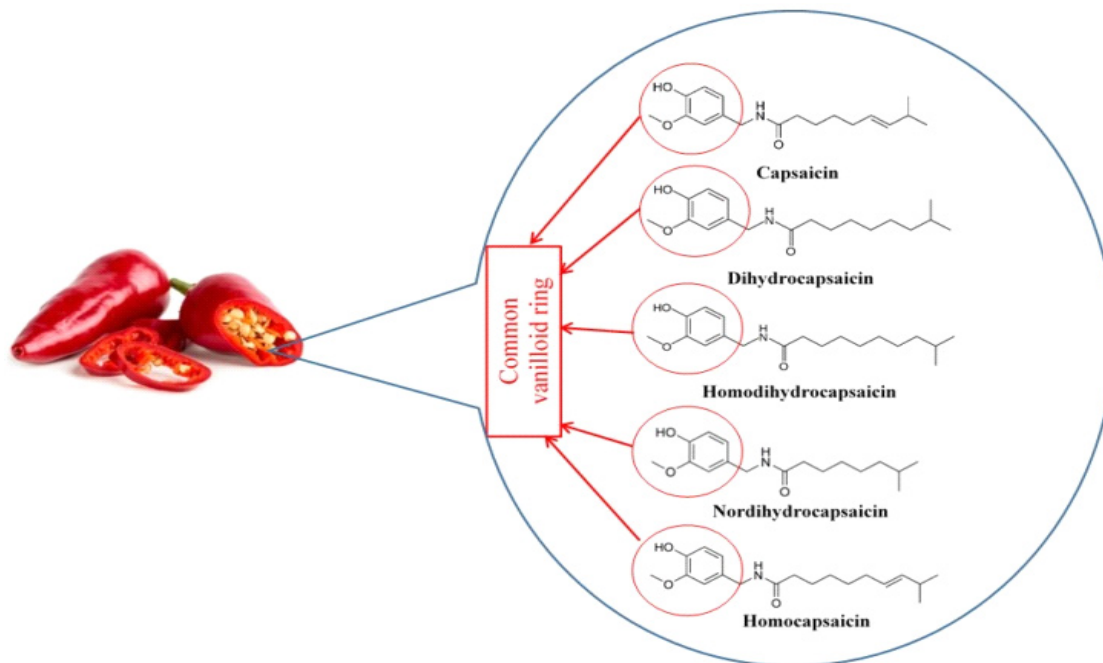


Рисунок 1 — Капсаициноиды, содержащиеся в стручковом перце

Употребление перца в пищу в тропических странах способствовало капсаицин-индуцированной вазодилатации поверхностных сосудов кожи и увеличению потоотделения, а следовательно, терморегуляции организма. Перец также применяли при лечении кашля, тонзиллита, язвы желудка, холеры, подагры, задержки воды, ревматизма, судорог, диареи, диспепсии и зубной боли, стимуляции аппетита и для восстановления роста волос [3]. В конце прошлого столетия было обнаружено двойное действие капсаицина в отношении сенсорных нейронов: мгновенное, но временное возбуждение, сменяющееся длительным рефрактерным состоянием, обычно известным как десенсибилизация. В этом состоянии ранее стимулированные нейроны больше не чувствительны к своим предыдущим или другим стимулам. Этот эффект может являться потенциальным в терапевтическом использовании [4].

В молекулах капсаицина были выделены три фрагмента: А (арильный), В (амидный) и С (ациклический гидрофобный). Известно, что заместители в положениях 3 и 4 А-кольца необходимы для действия агонистов, особенно сильно влияет на активность фенольный гидроксил 4-ОН. Донорно-акцепторные свойства Н-связи фенольной группы являются ключевыми для агонистической активности (рисунок 2) [1].

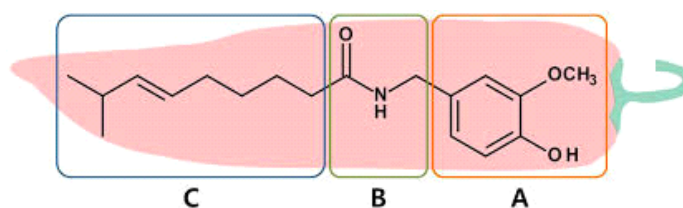


Рисунок 2 — Разделение структуры капсаицина на три фрагмента

На сегодняшний день исследования показали, что капсаициноиды, в частности капсаицин, обладают широким спектром биологической и физиологической активностей, таких как антиоксидантная, противоопухолевая, противовоспалительная, а также стимулирование энергетического обмена и подавление накопления жира [5].

Обжигающее действие капсаицина является результатом его взаимодействия с чувствительными нейронами. Капсаицин связывается с ванилоидным рецептором 1-го подтипа (TRPV1). Родтип TRPV1 является рецептором ионных каналов, может также стимулироваться теплом, протонами и физическим истиранием и позволяет катионам проходить через клеточную мембрану при активации [1, 6]. При связывании с рецептором TRPV1 молекула капсаицина производит ощущения, похожие на ощущения ожога или абразивного повреждения.

Было показано, что капсаицин передает более длительный импульс по сравнению с другими химическими агонистами рецептора TRPV1. Существует ряд ионных каналов, чувствительных к различным диапазонам температур, которые отвечают за наш диапазон температурных ощущений. Таким образом, капсаицин на самом деле не вызывает химический ожог или прямое повреждение тканей. Считается, что воспаление, вызванное воздействием капсаицина, является результатом реакции организма на нервное возбуждение.

Также было обнаружено, что капсаицин обладает проапоптотической активностью посредством рецептора TRPV1 при многих типах рака [1, 6]. TRPV1 является неселективным катионным каналом, который принадлежит к семейству переходных потенциальных рецепторов (TRPs) [6]. Преимущественно осуществляет перенос ионов  $Ca^{2+}$ . Таким образом, данный рецептор способствует изменению концентрации свободного  $Ca^{2+}$  в цитозоле и является основной клеточной мишенью капсаицина [1]. Так, TRPV1 также широко распространен в тканях мозга, мочевом пузыре, почках, кишечнике, кератиноцитах эпидермиса, глиальных клетках, печени и полиморфоядерных гранулоцитах, тучных клетках и макрофагах. До недавнего времени капсаицин был однозначно идентифицирован как агонист TRPV1. Экспрессия TRPV1 была продемонстрирована в большинстве проанализированных опухолевых клеток. TRPV1 экспрессируется в клетках MCF-7 и BT-20 рака молочной железы человека [7], в клетках LNCaP и PC-3, полученных из рака предстательной железы [8]. Было показано, что капсаицин ингибирует рост или вызывает апоптоз в клетках опухоли предстательной железы как *in vitro*, так и *in vivo*.

Тем не менее было установлено, что капсаицин предпочтительно индуцирует апоптоз определенных раковых клеток, и, следовательно, его аналоги могут рассматриваться как потенциальные ЛС в химиопрофилактике и лечении онкологических заболеваний. Гамма-рецептор, активированный пролифератором пероксисом (PPAR-gamma), член надсемейства ядерных рецепторов, является зависимым от лиганда фактором транскрипции. Активация PPAR-gamma приводит к остановке роста и/или апоптозу в различных раковых клетках. Был исследован потенциал капсаицина для индуцирования апоптотической гибели в клетках рака толстой кишки человека в ассоциации PPAR-gamma и капсаицина. Апоптоз клеток определялся количественно фрагментацией ДНК с помощью иммуноферментного анализа с ферментным связыванием. HT-29 человеческие клетки рака толстой кишки обладают рецепторами PPAR-gamma и VR-1. Обработка капсаицином индуцировала апоптотическую гибель в дозозависимом режиме клеток карциномы толстой кишки HT-29. Капсаицин-индуцированную гибель клеток полностью блокировали диглицидиловым эфиром бисфенола А — специфическим антагонистом PPAR-gamma. Капсазепин, специфический антагонист для ванилоидного рецептора, не ингибировал апоптоз, индуцированный капсаицином. Приведенные данные свидетельствуют о том, что индуцированный капсаицином апоптоз в клетках HT-29 может быть связан со специфическим метаболическим путем PPAR-gamma без участия ванилоидного рецептора [9]. Поэтому поиск веществ, действие которых связано с подобным механизмом действия, может расширить возможности направленной химиотерапии злокачественных новообразований, особенно резистентных к традиционным ЛС.

Некоторые эффекты, вызываемые действием капсаицина на различные типы опухолевых клеток, перечислены в таблице 1 [10].

Таблица 1 — Противоопухолевые эффекты капсаицина в отношении некоторых раковых клеток или клеточных линий

Тип рака	Опухолевые клетки / клеточные линии	Противоопухолевый эффект
Рак молочной железы	MCF-7, BT-20, SKBR-3, MDA-MB231, T47D, BT-474, MCF10A	Снижение потенциала митохондриальной мембраны, остановка клеточного цикла, апоптоз
Холангиокарцинома	TFK-1 and SZ-1	Модуляция сигнального пути, апоптоз

Окончание табл. 1

Тип рака	Опухолевые клетки / клеточные линии	Противоопухолевый эффект
Рак толстой кишки	SW480, LoVo, HCT-116, CT-26, HT-29, CoLo320, Colo205	Остановка клеточного цикла, апоптоз, изменения морфологии клеток, фрагментация ДНК
Рак желудка	AGS, SNU-668, HGC-27	Апоптоз, подавление пролиферации клеток
Гепатоцеллюлярная карцинома	HepG2, Hep3B	Апоптоз
Рак поджелудочной железы	AsPC-1, VxPC-3, PANC-1	Апоптоз
Рак простаты	LNCaP, PC-3, DU-145	Апоптоз, диссипация внутреннего трансмембранного потенциала митохондрий

Капсаициномиметики могут рассматриваться как кандидаты для создания лекарственных средств при лечении различных опухолей. Рациональный драг-дизайн предусматривает начало поиска соединений-кандидатов с проведения эксперимента *in silico*; за счет варьирования структуры и функциональностей в молекуле биогенного агониста можно выделить группу веществ, которые перспективны для дальнейших исследований. Выделение веществ-кандидатов, которые действуют на опухолевые клетки через ванилоидные рецепторы является актуальным и практически значимым, так как дает возможность рационально планировать синтез и испытания потенциальных ЛС для направленной химиотерапии злокачественных новообразований, особенно резистентных к традиционным ЛС.

**Материалы и методы.** Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D-структур белков и нуклеиновых кислот *Protein Data Bank* (PDB ID: 3E00). Дизайн структур выполнен с помощью специализированной программы ChemOffice. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчёта заряда Gasteiger при значении pH 7.0 [11].

К атомам лиганда были добавлены частичные заряды Гастейгера. Неполарные атомы водорода были объединены, и были определены вращающиеся связи. Моделирование стыковки проводилось с использованием генетического алгоритма Ламарка (LGA) и метода локального поиска Solis & Wets. Исходное положение, ориентация и кручение молекул лиганда были установлены случайным образом. Все вращающиеся торсионы были выпущены во время стыковки. Каждый эксперимент по стыковке был получен из 10 различных прогонов, которые завершались после соответствующих программе оценок энергии.

Смоделированные структуры конвертированы в формат PDB и интегрированы в процессинг компьютерной программы Molecular Docking Server для изучения взаимодействия капсаицина и капсаициномиметиков с различными видами рецепторов TRPV1 и PPAR-gamma, которые были выбраны из банка данных 3D-структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank. Наилучшие результаты и их сравнение представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Сравнение взаимодействия капсаицина с рецепторами TRPV1 и PPAR-gamma

Рецептор	Свободная энергия связывания ( $\Delta G$ )	Константа ингибирования $K_i$
TRPV1	-6,52 kcal/mol	16,72 $\mu$ M
PPAR-gamma	-6,86 kcal/mol	9,42 $\mu$ M

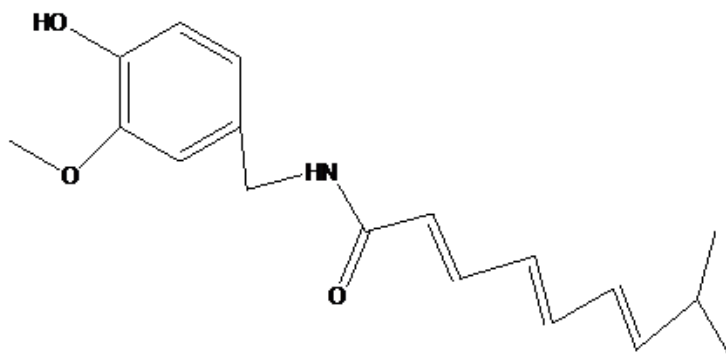
Так как образование комплекса лиганда с рецептором PPAR-gamma происходит лучше, чем с TRPV1, следовательно, именно этот рецептор был выбран для дальнейших взаимодействий.

**Результаты и их обсуждение.** Ранее нами было проанализированы структуры 62 капсаициномиметиков: получены путем изменения самого углеродного скелета, введения и варьирования положения кратных связей, электронно-донорных и электронно-акцепторных заместителей в ацильном фраг-

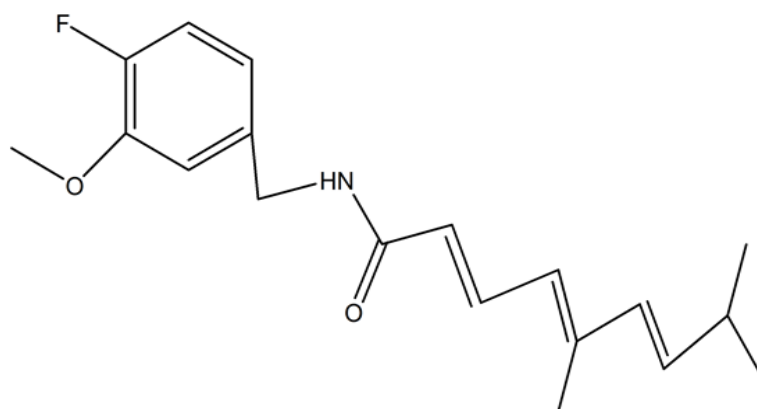


менте, замещения гидроксильной и эфирной группы в бензольном кольце, замены атома водорода амидной группы на метильную, трифторметильную группы, а также перестановка и замена уже имеющихся функциональных групп в данной структуре. Рассмотрим соединения, для которых были получены максимальные значения энергии связывания.

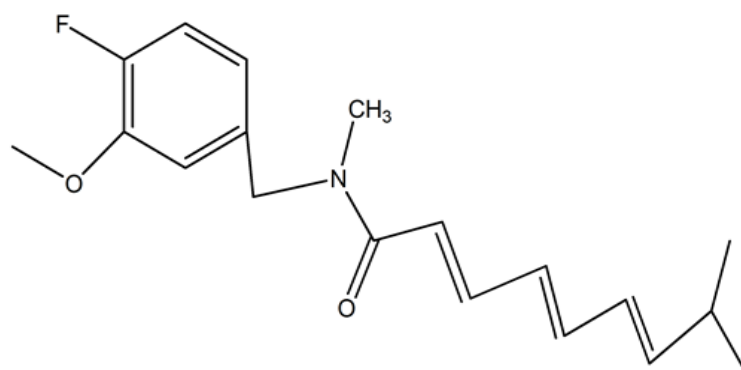
Так, при введении в структуру капсаицина системы кратных связей привело к увеличению энергии связывания ( $\Delta G = -6,95 \text{ kcal/mol}$ ,  $K_i = 8,07 \text{ uM}$ ).



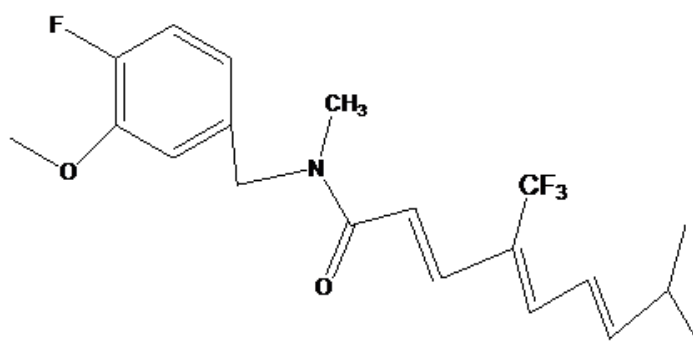
В структуру потенциальных ЛС часто вводят фтор, так как он является изостером гидроксильной группы. При замене в структуре капсаицина гидроксильной группы на фтор наблюдается увеличение энергии связывания ( $\Delta G = -8,50 \text{ kcal/mol}$ ,  $K_i = 585,44 \text{ nM}$ ).



При замене водорода амидной группы на метильную был получен пептидомиметик. Повышение липофильности может сделать такое производным более биодоступным. Энергия связывания также увеличивается ( $\Delta G = -8,99 \text{ kcal/mol}$ ,  $K_i = 258,92 \text{ nM}$ ).

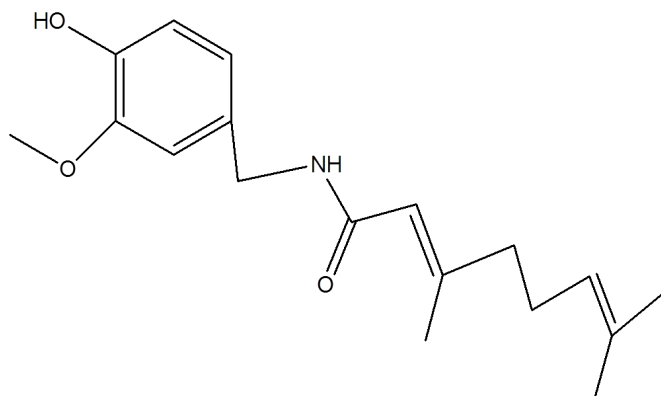


Для увеличения энергии связывания в структуру капсаицина был введён электронно-акцепторный заместитель CF<sub>3</sub> в ацильный фрагмент.



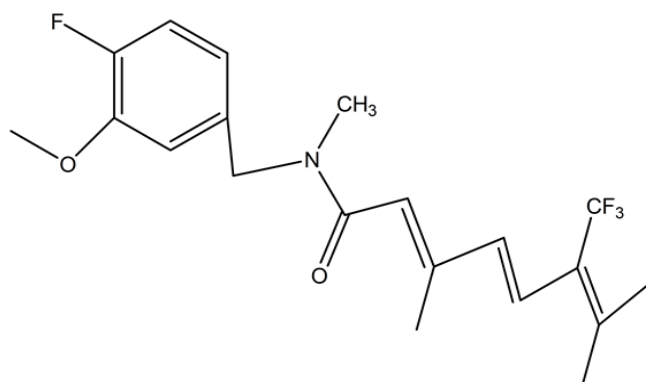
Данная структура показала наибольшее по модулю значение энергии связывания ( $\Delta G = -9,67$  kcal/mol,  $K_i = 82,02$  nM).

Дизайн потенциального лекарственного средства группы капсаиномиметиков должен включать и анализ возможных путей синтеза целевой структуры. Нами был предложен субстрат, который содержит синтетически доступный гераниольный ацильный фрагмент, и который легко может быть введен в молекулу капсаициномиметика. Имеются данные о получении капсаициномиметиков на основе гераневой кислоты [2].



Свободная энергия связывания данного вещества составила  $-7,44$  ккал/моль.

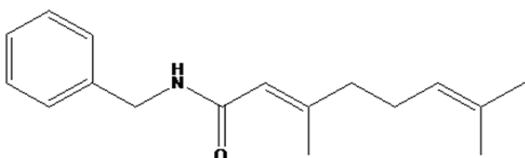
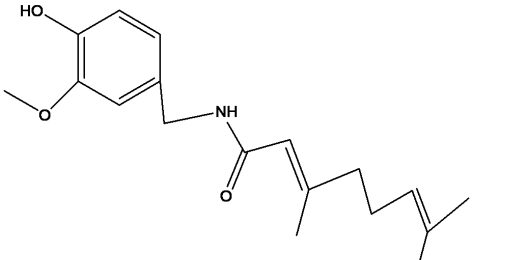
После введения в производное на основе гераниола всех функциональных групп и кратных связей, присутствующих в капсаицине, энергия связывания составила  $-8,89$  ккал/моль ( $K_i = 82,02$  nM).



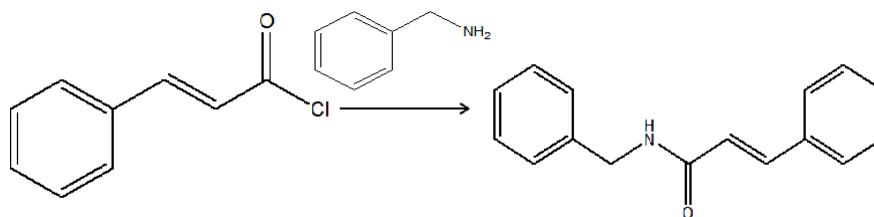
Приведенные данные говорят о том, что гераниол является хорошим субстратом для синтеза биологически активных аналогов капсаицина.

На следующем этапе в качестве субстратов для капсаициномиметиков были предложены бензиламин и гераниевая кислота. Проведя молекулярный докинг с рецептором PPAR-gamma и соединениями на основе бензиламина и гераневой кислоты, а также их производным, значения энергии связывания оказались выше, чем у исходного капсаицина (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты докинга для лигандов на основе гераневой кислоты и бензиламина

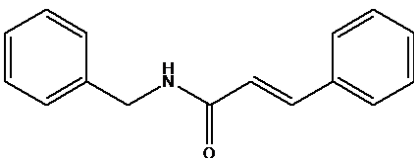
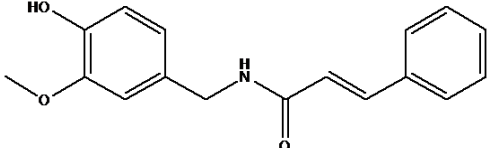
Структура	Энергия связывания	Константа ингибирования
	-7,65 kcal/mol	122 nM
	-7,44 kcal/mol	189 nM

В качестве потенциальных исходных для синтеза капсаициномиметиков были рассмотрены хлорангидриды и сложные эфиры гераневой, нероловой, коричной кислот и бензиламин, а также их замещенные аналоги, исходя из легкости их получения.



Энергия связывания и константа ингибирования незамещенного соединения и его производного, которое содержит такие же функциональные группы в бензольном кольце, что и исходная структура капсаицина, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты докинга для лигандов на основе коричной кислоты и бензиламина

Структура	Энергия связывания	Константа ингибирования
	-7,72 kcal/mol	2,19 uM
	-8,79 kcal/mol	360,62 nM

Проанализировав полученные данные, можно сделать вывод о том, что энергия связывания соединений на основе бензиламина и коричной кислоты имеет более высокие значения чем капсаицин, а значит и большее сродство с рецептором. Следовательно, в дальнейшем результаты исследования можно использовать для синтеза аналогов капсаицина, чтобы исследовать полученные вещества на культурах клеток.

**Заключение.** В данном исследовании показано, что активность проанализированных капсаициномиметиков по отношению к ванилоидным рецепторам зависит от природы и взаимного расположения функциональных групп и структурных фрагментов (положение и количество кратных связей,

алкильных групп и др.). Бензиламин и галогенангидриды (сложные эфиры) коричной, нероловой или гераневой кислот, а также их замещенные аналоги являются удобным субстратом в синтезе потенциальных капсаициномиметиков. Полученные результаты являются основой для планирования синтеза веществ-кандидатов группы капсаициномиметиков для изучения противоопухолевой активности *in vitro*.

### Литература.

1. Reyers-Escogido Mde, L. Chemical and pharmacological aspects of capsaicin / L. Reyers-Escogido Mde, E. G. Gonzalez-Mondragon, E. Vazquez-Tzompantzi // *Molecules*. — 2011. — P. 1253–1270.
2. Antibacterial activity of *Capsicum annuum* extract and synthetic capsaicinoid derivatives against *Streptococcus mutans* / M. Santos [et al.] // *J. Nat. Med.* — 2012. — Vol. 66. — P. 354–356.
3. Conway, S. J. TRPping the switch on pain: an introduction to the chemistry and biology of capsaicin and TRPV1 / S. J. Conway // *Chemical Society reviews*. — 2008. — P. 1530–45.
4. Zallasi, A. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept / A. Zallasi, D. N. Cortright, C. A. Blum // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2007. — P. 357–372.
5. Kaga, H. A facile procedure for synthesis of capsaicin / H. Kaga, M. Miura, K. Orito K. // *J. Org. Chem.* — 1999. — P. 3477–3478.
6. Arnab, S. Induction of Apoptosis by Eugenol and Capsaicin in Human Gastric Cancer AGS Cells- Elucidating the Role of p53 / S. Arnab, S. Bhattacharjee, D. P. Mandal // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2015. — P. 6753–6759.
7. Expression and functionality of TRPV1 receptor in human MCF-7 and canine CF41 cells / C. Vercelli [et al.] // *Vet. Comp. Oncol.* — 2013. — P. 77–155.
8. Capsaicin sensitizes TRAIL-induced apoptosis through Sp1-mediated DR5 up-regulation: Involvement of Ca<sup>2+</sup> influx / D. O. Moon [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2012. — P. 87–95.
9. Yousefnia, S. The influence of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) ligands on cancer cell tumorigenicity / S. Yousefnia, S. Momenzadeh, F. Seyed Forootan // *Gene*. — 2018. — Vol. 647. — P. 14–22.
10. Shaherin Basith Harnessing the Therapeutic Potential of Capsaicin and Its Analogues in Pain and Other Diseases / B. Shaherin [et al.] // *Molecules*. — 2016. — P. 966.
11. Bikadi, Z. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock / Z. Bikadi, E. Hazai // *J. Cheminf.* — 2009. — P. 1–15.

## Structure based drug-design in finding of capsaicinomimetics' antitumor medications

*Todar T. Lakhvich, Anastasiya M. Pirshtuk,*

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

Structure-activity relationship with respect to the vanilloid receptors TRPV1 and PPAR gamma has been studied *in silico* for a series of capsaicinomimetics. Based on the data obtained, the computer aid drug design has been carried in context of finding of the substances with the highest affinity to PPAR gamma receptor in context of milligent cell apoptosis activity.

**Keywords:** capsaicin, capsaicinomimetics, docking, rational drug-design, structure-activity relationship.

*Поступила 27.11.2020*

УДК 616.921.5:616.015.8

## Резистентность 1В подгенотипа вируса гепатита С к лекарственным препаратам прямого противовирусного действия в Республике Беларусь

Кабанькова А. Н.<sup>1</sup>, Гасич Е. Л.<sup>1</sup>, Гудель А. С.<sup>1</sup>, Жаворонок С. В.<sup>2</sup>, Еремин С. В.<sup>2</sup>,  
Конончик Е. С.<sup>1</sup>, Головчак Ю. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Статья посвящена изучению мутаций в геноме вируса гепатита С, ассоциированных с лекарственной устойчивостью к лекарственным средствам прямого противовирусного действия. Приведены данные собственных исследований. Изучены распространенность мутаций и их спектр у 36 пациентов, инфицированных 1b подгенотипом ВГС с опытом и без опыта лечения ВГС-инфекции. Определен вклад мутаций к ингибиторам NS5A белка вируса у пациентов, получавших лечение препаратами прямого противовирусного действия, не достигших устойчивого вирусологического ответа.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С, ингибиторы белка NS5A, мутации устойчивости, аминокислотные замены.

**Введение.** До недавнего времени терапия ВГС-инфекции была возможна только с использованием интерферонов. Уровень достижения устойчивого вирусологического ответа варьировал от 40 до 70 % и зависел от генотипа вируса. В частности, эффективность лечения 1b подгенотипа ВГС доля которого в Республике Беларусь составляет около 60 % [1], не превышала 40–45 %. Помимо низкой эффективности, отмечался достаточно широкий спектр побочных эффектов и противопоказаний, необходимость стационарного лечения. Препараты интерфероновой терапии обладали опосредованным действием на вирус через активацию клеточных генов. В 2011 г. появились новые препараты, действующие непосредственно на разные циклы репликации вируса: ингибиторы протеазы NS3A, белка NS5A и полимеразы NS5B. При выборе схемы и продолжительности лечения необходимо учитывать генетический вариант вируса, стадию фиброза печени, опыт лечения в прошлом. Благодаря применению схем безинтерфероновой терапии, эффективность лечения пациентов с ВГС-инфекцией увеличилась практически до 95 %. Однако в популяции могут присутствовать устойчивые варианты вируса, способные реплицироваться в условиях действия ингибиторов. На фоне этого развивается лекарственная устойчивость, связанная с появлением мутаций в участках генома вируса, кодирующие белки NS3A, NS5A и NS5B. Белок NS5A важен для формирования репликативного комплекса ВГС [2]. Ингибиторы белка NS5A препятствуют формированию комплекса, тем самым останавливают процесс сборки вирусных частиц [3]. Устойчивые варианты вируса могут появляться как у пациентов с опытом лечения, так и без. Также немаловажным фактором, детерминирующим исход лечения, является наличие определенного субтипа ВГС. Известно, что ингибиторы NS5A обладают различным генетическим барьером по отношению к разным субтипам, характеризующим минимальное количество мутаций необходимых ВГС для приобретения устойчивости. Так для ВГС 1b субтипа он ниже, чем для субтипа 1a [4]. Определение субтипа и спектра мутаций в участке NS5A генома ВГС позволяет более точно и эффективно подбирать схему лечения, чтобы добиться полной элиминации вируса в организме пациента.

**Цель работы** — определение спектра и распространенности мутаций резистентности 1b подгенотипа ВГС к ингибиторам белка NS5A.

**Материалы и методы.** В исследование включено 36 образцов плазмы крови пациентов, инфицированных ВГС 1b субтипа с опытом ( $n = 33, 91,67 \pm 4,60 \%$ ) и без опыта лечения ( $n = 3, 8,33 \pm 4,60 \%$ ) лекарственными средствами прямого противовирусного действия. Экстракцию нуклеиновых кислот проводили с использованием набора реагентов РИБО-преп производства ФБУН ЦНИИ Эпидемио-



логии и Роспотребнадзора. Выявление РНК ВГС количественным методом проводилось с использованием тест-системы «РеалБест РНК ВГС количественный» производства ЗАО «Вектор-Бест» (РФ). Для проведения реакции обратной транскрипции использовали набор реагентов *RevertAid RT ReverseTranscriptionKit* производства ThermoScientific (США). Амплификацию участка *core/E1* для определения субтипа ВГС и участка *NS5A* генома ВГС проводили методом «гнездовой» *in house* ПЦР согласно методу, изложенному в инструкции по применению [5].

Секвенирование амплифицированных фрагментов осуществляли на автоматическом генетическом анализаторе 3500 (AppliedBiosystems, США). Биоинформационный анализ последовательностей ДНК проводили с помощью программ SeqScape®Software v.3.0, BioEdit v.7.2.5, SeqA6. Для выравнивания генетических последовательностей использовали программу Clustal W. Генетические варианты ВГС определяли путем филогенетического анализа последовательностей с использованием программы PhyML v.3.0 (Phylogeneticmaximumlikelihood), «Mega 6» (деревья с корнем построены методом присоединения соседей — neighbor-joiningmethods). Референс-последовательности для построения филогенетического дерева были экспонированы из международной базы данных GenBank с помощью программы BLAST. Для визуализации построенного филогенетического дерева использовали программу FigTree v.1.4.2. Мутации устойчивости анализировали с помощью онлайн-сервера <https://hcv.geno2pheno.org/>.

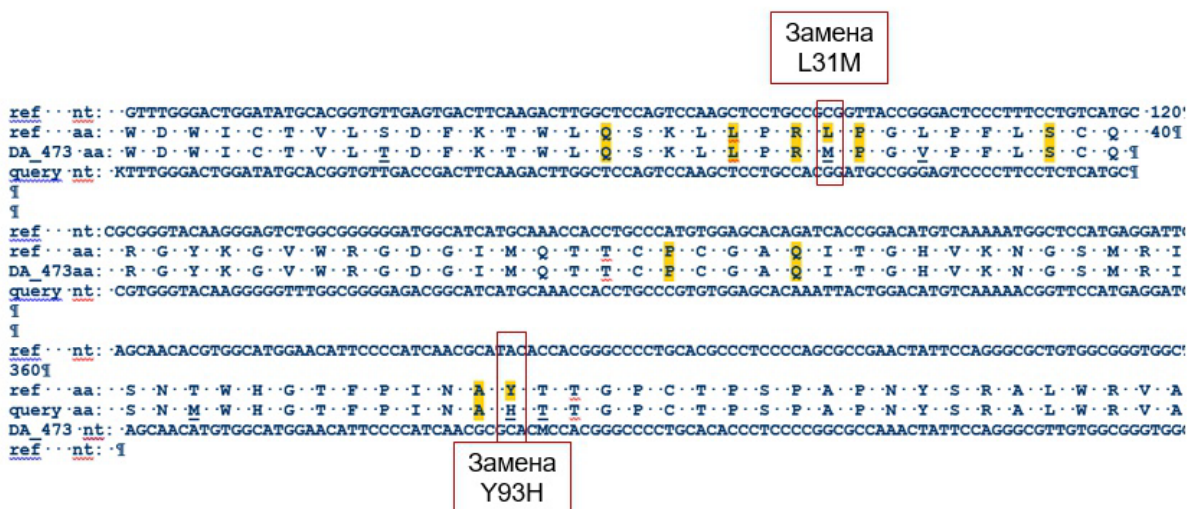
**Результаты и их обсуждение.** Выполнено исследование образцов сыворотки/плазмы крови, полученных от 36 пациентов, проходивших и не проходивших курс лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия. Распределение по полу было следующим: среди 36 образцов сыворотки/плазмы крови 30 принадлежало пациентам мужского пола ( $83,33 \pm 6,20$  %) и 6 — женского пола ( $16,67 \pm 6,20$  %). Средний возраст женщин составил  $48,65 \pm 10,99$  лет, средний возраст мужчин —  $36,83 \pm 10,75$  лет. Из г. Минска было получено 24 образца сыворотки/плазмы крови ( $66,67 \pm 7,90$  %), из Витебской области — 4 ( $11,11 \pm 5,20$  %), из Минской и Могилевской областей — по 3 образца ( $8,33 \pm 4,60$  %), из Гомельской — 1 образец ( $2,78 \pm 2,70$  %) и 1 образец ( $2,78 \pm 2,70$  %) был получен от пациента, проживающего на территории Украины.

Результаты определения вирусной нагрузки показали, что у пациентов она варьировала в пределах от  $3,1 \cdot 10^2$  МЕ/мл до  $2,0 \cdot 10^7$  МЕ/мл. У 25 пациентов вирусная нагрузка находилась в диапазоне от  $10^5$  до  $10^6$  МЕ/мл ( $69,44 \pm 7,70$  %), у 9 — в пределах  $10^2$  —  $10^4$  МЕ/мл ( $25,00 \pm 7,20$  %), и у 2 — выше  $10^7$  МЕ/мл ( $5,56 \pm 3,80$  %).

Среди 33 пациентов, получавших лекарственные средства прямого противовирусного действия, 20 пациентов ( $60,61 \pm 8,50$  %) не достигли устойчивого вирусологического ответа, а у 13 пациентов ( $39,39 \pm 8,50$  %) через 3–6 месяцев после окончания лечения был отмечен рецидив заболевания. Ингибиторы NS5A белка принимали все пациенты, включенные в выборку, из них 19 ( $57,58 \pm 8,60$  %) пациентам был назначен даклатасвир, 14 ( $42,42 \pm 8,60$  %) — ледипасвир.

Результаты секвенирования и последующего анализа аминокислотной последовательности участка NS5A белка показали, в ряде образцов были выявлены клинически значимые мутации, которые значительно изменяют чувствительность ВГС. Для расчета применяется показатель  $IC_{50}$  или так называемая концентрация полумаксимального ингибирования.  $IC_{50}$  — это показатель эффективности применения ингибиторов NS5A белка при ингибирующем взаимодействии *in vitro*. Он является количественным индикатором, который показывает, какую концентрацию лекарственного средства необходимо подобрать для подавления репликации на 50 % вируса дикого типа по сравнению с вирусом, содержащим мутации лекарственной устойчивости (ЛУ). Согласно принятой классификации, мутации подразделяются на 3 группы в зависимости от кратности изменения эффективной концентрации лекарственного средства: 1) слабые ( $IC_{50}$  вируса с ЛУ больше в 2–10 раз  $IC_{50}$  дикого варианта вируса); 2) средние ( $IC_{50}$  вируса с ЛУ больше в 11–100 раз  $IC_{50}$  дикого варианта вируса); 3) сильные ( $IC_{50}$  вируса с ЛУ больше в более чем 100 раз  $IC_{50}$  дикого варианта вируса [6]. В настоящее время в белке NS5A для 1b подгенотипа ВГС выделяют несколько мутаций, среди которых можно увидеть замены лейцина на метионин в 31-й позиции (L31M) и тирозина на гистидин в 93-й аминокислотной позиции (Y93H). Именно эти мутации ассоциируются с резистентностью вируса к ингибиторам NS5A белка и значительно снижают чувствительность ВГС к препаратам, входящим в схемы лечения.

В нашем исследовании определение чувствительности ВГС к ингибиторам NS5A белка выполнено путем секвенирования с последующим биоинформационным анализом полученной аминокислотной последовательности. Результаты выявления мутационной изменчивости (образец DA 473) представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Фрагмент анализа нуклеотидной последовательности образца DA 3473 1b подгенотипа по NS5A участку генома**

В целом среди пациентов, которые не достигли устойчивого вирусологического ответа после прохождения курса ЛСППД, клинически значимые мутации были выявлены в 15 случаях (75,00 ± 9,70 %). У 5 (25,00 ± 9,70 %) пациентов мутаций обнаружено не было. В случае рецидива мутации устойчивости были отмечены у 9 пациентов (69,23 ± 12,80 %), в то же время у 4 (30,77 ± 12,80 %) пациентов мутации отсутствовали, несмотря на то что они принимали курс терапии данными лекарственными средствами ранее.

Как показали результаты исследований, достоверно чаще выявлялись ( $p < 0,002$ ) мультирезистентные варианты вируса (таблице 1). Так, одновременная замена изолейцина на метионин в 31-й аминокислотной позиции (I31M) и тирозина на гистидин в 93-й аминокислотной позиции Y93H установлены в 8 случаях (25,00 ± 7,70 %). Единичные замены тирозина на гистидин в 93-й аминокислотной позиции Y93H и изолейцина на метионин в 31-й аминокислотной позиции (I31M) были выявлены у 3 (9,38 ± 5,20 %) и 2 (6,25 ± 4,30 %) пациентов соответственно. Аминокислотная замены аргинина на глутамин в позиции 30 (R30Q) в сочетании с заменами Y93H и I31M была выявлена у 5 пациентов (15,63 ± 6,40 %). В единичных случаях обнаружены такие аминокислотные замены, как I31M+P58A, I31M+Y93H+P58H, I31V, I31V+Y93H, Y93H+P58S, Y93H+P58S+Y31V, R30Q+I31M.

**Таблица 1 — Варианты аминокислотных замен, выявленных в белке NS5AB7C у ВГС-инфицированных пациентов**

№	Аминокислотные замены	Число пациентов с мутациями	
		абс. количество	$M \pm m, \%$
1	I31M	2	6,25 ± 4,30
2	I31M+P58A	1	3,13 ± 3,10
3	I31M+Y93H	8	25,00 ± 7,70
4	I31M+Y93H+P58H	1	3,13 ± 3,10
5	I31V	1	3,13 ± 3,10
6	I31V+Y93H	1	3,13 ± 3,10
7	R30Q+I31M+Y93H	5	15,63 ± 6,40
8	Y93H	3	9,38 ± 5,20
9	Y93H+P58S	1	3,13 ± 3,10
10	Y93H+P58S+Y31V	1	3,13 ± 3,10
11	R30Q+I31M	1	3,13 ± 3,10

Появление феномена множественной резистентности приводит к изменениям мишеней NS5A белка, вследствие чего становится невозможным ингибирование процесса сборки репликатив-

ного комплекса ВГС. Необходимо учесть, что мутации, возникающие на фоне приема одной из лекарственных средств группы, могут влиять на чувствительность и к другим препаратам этой группы. Это явление называется перекрестной резистентностью. Например, появление варианта I31M на фоне приема дактатасвира, вызывает устойчивость у ледипасвиру. Вариант Y93H вызывает высокий уровень устойчивости ко всем ингибиторам белка NS5A кроме пибрентасвира [4].

Анализ последовательностей вируса, полученных из образцов пациентов, впервые начинающих лечение ВГС-инфекции, показал отсутствие клинически значимых мутаций в NS5A участке генома ВГС. Это, вероятно, связано с отсутствием давления лекарственных средств на отбор вариантов с лекарственной устойчивостью.

Результаты исследований, выполненных в разных регионах мира, демонстрируют достаточно высокий уровень распространенности основных мутаций 1b подгенотипа ВГС, оказывающих влияние на лечение. Так, анализ нуклеотидных последовательностей, депонированных в международную базу данных GenBank показал, что 58,7 % последовательностей (854/1455) содержали по крайней мере один доминантный вариант лекарственной устойчивости, а самая высокая частота встречаемости таких мутаций была в Азии (74,1 %), Африке (71,9 %), Америке (53,5 %) и Европе (51,4 %)[7]. Если посмотреть на частоту встречаемости отдельных мутаций, то, например, в Италии мутация 93H, относящаяся по классификации к сильным мутациям (со кратностью изменения >100x) была установлена в 10,1 % ( $n = 455$ ) случаев для 1b подгенотипа вируса [2].

Итак, в мире достаточно высокий уровень распространенности мутаций резистентности, которые служат одной из основных причин неудачи терапии ВГС-инфекции. Репликация вируса подавляется не полностью, поэтому формируется пул лекарственно устойчивых вариантов вируса, которые влияют как на выбор схемы лечения, так и его продолжительность.

**Заключение.** Таким образом, анализ данных, полученных при проведении тестирования лекарственной устойчивости ВГС к лекарственным средствам прямого противовирусного действия, позволил сделать следующие выводы:

1. Разработанный метод позволяет эффективно выявлять мутации лекарственной устойчивости ВГС к ингибиторам NS5A белка.
2. У пациентов без опыта лечения, включенных в исследование, не было выявлено предсуществующих лекарственно значимых мутаций в NS5A участке генома ВГС.
3. У пациентов, которые не достигли устойчивого вирусологического ответа или в случае развития рецидива, неэффективность лечения была связана с формированием множественной лекарственной устойчивости ВГС к препаратам прямого противовирусного действия, которая встречалась в 75,0 % случаев.
4. У пациентов с неэффективностью лечения препаратами прямого противовирусного действия, содержащие препараты ингибиторов NS5A белка, необходимо тестирование на резистентность вируса с целью подбора персонализированной схемы лечения.

## Литература

1. Гасич, Е. Л. Генетическое разнообразие вируса гепатита С в Республике Беларусь / Е. Л. Гасич, В. Ф. Еремин // *Здравоохранение*. — 2016. — № 10. — С. 24–28.
2. Prevalence of Single and Multiple Natural NS3, NS5A and NS5B Resistance-Associated Substitutions in Hepatitis C Virus Genotypes 1–4 in Italy [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997636/>. — Date of access: 28.10.2020.
3. Tsukiyama-Kohara, K. Hepatitis C virus: viral quasispecies and genotypes / K. Tsukiyama-Kohara, M. Kohara // *J. Mol. Sci.* — 2017. — Vol. 19, № 1. — P: e23. DOI: 10.3390/ijms19010023.P.
4. Hepatitis C virus NS5A inhibitors and drug resistance mutations / S. Nakamoto [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20, № 11. — С. 2902–2912.
5. Метод выявления мутаций резистентности 1b подгенотипа вируса гепатита С к лекарственным средствам прямого действия: инструкция по применению № 075-0519: утв. М-вом здравоохр. Респ. Беларусь 22.05.2019 / разработ.: Е. Л. Гасич [и др.]. — Минск: РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, 2019. — 12 с.
6. Consideration of Viral Resistance for Optimization of Direct Antiviral Therapy of Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients / J. Dietz [et al.] // *PLOS ONE*. — 2015. — Vol. 10, № 8. — P. e0134395.
7. Global prevalence of pre-existing HCV variants resistant to direct-acting antiviral agents (DAAs): mining the GenBank HCV genome data | *Scientific Reports* [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.nature.com/articles/srep20310>. — Date of access: 28.10.2020.

## Resistance of hepatitis C virus subgenotype 1B to direct antiviral action drugs in the Republic of Belarus

*Kabankova A. N.<sup>1</sup>, Gasich E. L.<sup>1</sup>, Gudel A. S.<sup>1</sup>, Zhavoronok S. V.<sup>2</sup>, Eremin S. V.<sup>2</sup>,  
Kononchuk E. S.<sup>1</sup>, Golovchak Yu. V.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *State Institution «The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology», Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The article is devoted to the study of mutations in the genome of the hepatitis C virus associated with drug resistance to drugs of direct antiviral action. The data of our own research are presented. The prevalence of mutations and their spectrum were studied in 36 patients infected with HCV subgenotype 1b with and without experience in the treatment of HCV infection. The contribution of mutations to inhibitors of the NS5A protein of the virus was determined in patients treated with direct antiviral drugs that did not achieve a sustained virological response.

**Keywords:** hepatitis C virus, NS5A protein inhibitors, resistance mutations, amino acid substitutions.

*Поступила 16.11.2020*

УДК:616-002.5:615.281-071

## Современное состояние разработки соединений, обладающих противотуберкулезной активностью

*Сечко О. Г.*

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

**Реферат.** В настоящее время туберкулез считается ведущей причиной смерти во всем мире. Стандарт лечения, существующий на сегодняшний день, требует 6-месячного курса химиотерапии и может обеспечить очень высокий уровень излечения только если возбудитель туберкулеза *Mycobacterium Tuberculosis* чувствителен к лекарственным средствам. Лекарственно-устойчивые штаммы *Mycobacterium Tuberculosis* требуют значительно более длительного курса лечения, связанного с более высоким риском неблагоприятного исхода. Таким образом, существует острая необходимость в эффективном лекарственном режиме, который безопаснее, короче и лучше, чем ныне существующий. Недавняя смена парадигмы в понимании фармакокинетики противотуберкулезных лекарственных средств способствовала тому, что на стадию доклинических и клинических испытаний выходят как новые соединения, так и уже известные, которые используются для лечения туберкулеза. В ходе клинических испытаний их внедряют в новые схемы лечения и соединения, которые уже известны и используются для лечения другой патологии.

**Ключевые слова:** противотуберкулезная активность, туберкулез, резистентность, доклинические испытания, минимальная ингибирующая концентрация.

**Введение.** Туберкулез — болезнь излечимая, но все еще убивает трех человек в мире каждую минуту. В связи с распространением во всем мире туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) стоит острая необходимость разработки новых противотуберкулезных лекарственных средств, действенных мероприятий по борьбе с этим тяжелейшим недугом. В статье рассмотрены соединения, обладающие противотуберкулезной активностью, находящие по состоянию на ноябрь 2020 г. на стадии доклинических испытаний — Sanfetrinem, BVL-GSK098, GSK-286, TBAJ-587 и Spectinamide 1810. Проведен обзор испытаний, которые уже прошли данные соединения показателей безопасности, которые уже установлены.



**Цель работы** — оценка современного состояния разработки соединений, обладающих противотуберкулезной активностью.

**Материалы и методы.** Поиск литературных данных осуществлялся с использованием поисковых систем PubMed и Google среди русско- и англоязычных оригинальных статей. Поиск соединений, обладающих противотуберкулезным действием, которые находятся сейчас на этапе доклинических испытаний осуществлялся с использованием официальных данных международной организации Stop TB Partnership (Партнерство «Остановить туберкулез») рабочей группы — Working Group on New TB Drugs (Рабочая группа по новым противотуберкулезным препаратам). При поиске были использованы термины «противотуберкулезная активность», «доклинические испытания», «Sanfetrinem», «BVL-GSK098», «GSK-286», «TBAJ-587», «Spectinamide 1810».

**Результаты и их обсуждение.** В 2001 г. была основана Международная организация Stop TB Partnership (Партнерство «Остановить туберкулез»). В рамках этой международной организации создано девять рабочих групп, каждая из которых вносит свой вклад по важнейшим стратегическим вопросам борьбы с туберкулезом во всем мире:

1. Global Drug-resistant TB Initiative (Глобальная инициатива по лекарственно-устойчивому туберкулезу).
2. End TB Transmission Initiative (Инициатива по прекращению передачи туберкулеза).
3. TB/HIV Working Group (Рабочая группа по ВИЧ-ассоциированному туберкулезу).
4. Global Laboratory Initiative (Глобальная лабораторная инициатива).
5. Child and Adolescent TB Working Group (Рабочая группа по детскому и подростковому туберкулезу).
6. The Public-Private Mix Working Group (Рабочая группа по связи между государственным и частными секторами).
7. Working Group on New TB Diagnostics (Рабочая группа по новым средствам диагностики туберкулеза).
8. Working Group on New TB Drugs (Рабочая группа по новым противотуберкулезным препаратам).
9. Working Group on New TB Vaccines (Рабочая группа по новым противотуберкулезным вакцинам).

Нами были подробно изучены данные восьмой рабочей группы — Working Group on New TB Drugs по новым противотуберкулезным лекарственным средствам, находящимся на стадии доклинических испытаний [1], которые будут представлены в данной статье.

Процесс создания новых лекарственных средств в настоящее время является рациональным конструированием эффективных лекарств для этиотропной или патогенетической терапии благодаря прорывам в молекулярной биологии, геномике и компьютерных технологиях [2]. В процессе создания новых лекарственных средств выделяют несколько ключевых этапов, каждый из которых имеет свой существенный вклад (рисунок 1).

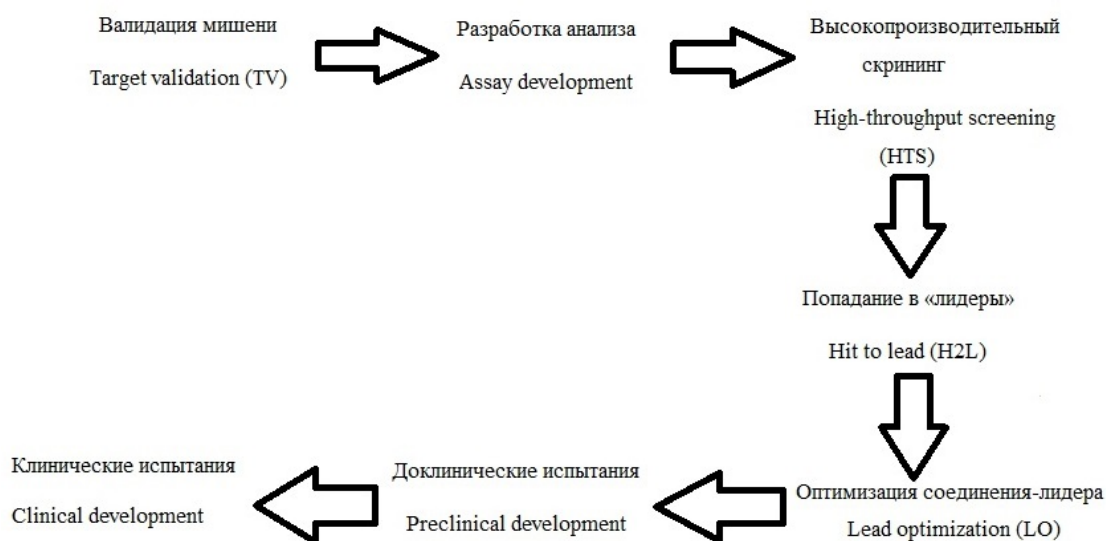


Рисунок 1 — Ключевые этапы процесса создания новых лекарственных средств



Ниже будет представлен обзор соединений, которые обладают противотуберкулезной активностью, которые по состоянию на ноябрь 2020 г. находятся на стадии доклинических испытаний, их испытаний и показателей безопасности.

*Соединения, обладающие противотуберкулезной активностью, которые находятся на стадии доклинических испытаний*

1. Название разрабатываемого соединения — Sanfetrinem (Sanfetrinem cilexetil, GV-104326) (рисунок 2).

Класс соединения: Тринем β-лактамы.

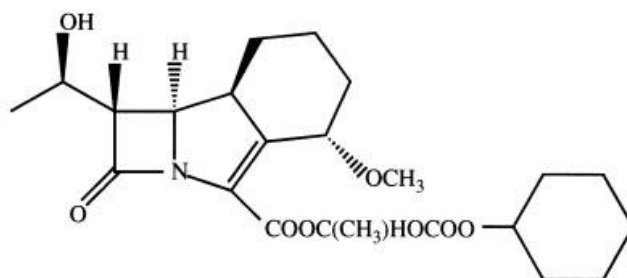


Рисунок 2 — Структурная формула санфетринема

Разработчик: GlaxoSmithKline, Bill&Melinda Gates Foundation.

Научная новизна: санфетринем цилексетил — пероральное пролекарство санфетринема, которое представляет собой новое трициклическое β-лактамыное соединение, разработанное фармацевтической компанией GlaxoSmithKline в 1990-х гг. (рисунок 3).

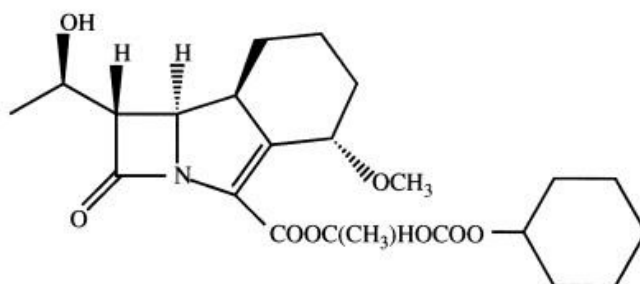


Рисунок 3 — Структурная формула санфетринема цилексетила

Санфетринем цилексетил обладает противотуберкулезной активностью *in vitro* и *in vivo* [3].

В испытаниях *in vitro* на *Mycobacterium Tuberculosis H37Rv* минимальная ингибирующая концентрация (МИК) санфетринема оказалась ниже, чем МИК уже известных β-лактамов, таких как меропенем, тебипенем, фаропенем, эртапенем, причем в эксперименте определяли МИК всех вышеперечисленных соединений как с добавлением 4 мкг/мл ингибитора β-лактамаз клавуланата калия, так и без клавуланата калия (таблица 1) [3].

Таблица 1 — Значения минимальных ингибирующих концентраций санфетринема и уже известных β-лактамов

Соединение	МИК с клавуланатом калия, μМ	МИК без клавуланата калия, μМ
Санфетринем (натриевая соль)	2,9	5
Санфетринемцилексетил	8,6	10,6
Меропенем	6,9	31,7
Тебипенем	1,25	7,5
Фаропенем	8,9	15,7
Эртапенем	16,7	>80

Согласно данным таблицы 1, МИК санфетринема в виде натриевой соли и в виде санфетринема цилексетила значительно ниже, чем МИК уже известных  $\beta$ -лактамов (кроме Тебипенема), причем добавление ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавуланата калия значительно снизило значение МИК.

Кроме того, противотуберкулезную активность *in vitro* определяли, используя *Mycobacterium Tuberculosis H37Rv*, растущих внутри человеческих моноцитов ТНР-1. Определяли МИК50 и МИК90 для санфетринема и уже известных  $\beta$ -лактамов, таких как меропенем, тебипенем, фаропенем, эртапенем как с добавлением ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавуланата калия, так и без клавуланата калия (таблица 2) [3].

Таблица 2 — Значения минимальных ингибирующих концентраций 50 (МИК50) и минимальных ингибирующих концентраций 90 (МИК90) санфетринема и уже известных  $\beta$ -лактамов

Соединение	МИК50 с клавуланатом калия, $\mu\text{M}$	МИК50 без клавуланата калия, $\mu\text{M}$	МИК90 с клавуланатом калия, $\mu\text{M}$	МИК90 без клавуланата калия, $\mu\text{M}$
Санфетринем (натриевая соль)	1,64	1,65	7,25	5,57
Санфетринемцилсексетил	0,6	0,85	5	5,2
Меропенем	1,94	6,78	5,55	17,01
Тебипенем	0,49	4,51	3,61	46,48
Фаропенем	1,1	1,85	5,75	12,35
Эртапенем	3,84	29,56	21,02	>50

Согласно данным таблицы 2, МИК50 санфетринема в виде санфетринема цилексетила с клавуланатом калия ниже, чем МИК50 уже известных  $\beta$ -лактамов с клавуланатом калия (кроме тебипенема). МИК50 санфетринема в виде натриевой соли с клавуланатом калия находится в промежутке со значениями МИК50 для уже известных  $\beta$ -лактамов — меропенема и фаропенема с клавуланатом калия. Добавление ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавуланата калия значительно снизило значение МИК50 для всех исследуемых соединений, кроме санфетринема в виде натриевой соли (значение снизилось на 0,01  $\mu\text{M}$ ).

Согласно данным таблицы 2, МИК90 санфетринема в виде санфетринема цилексетила с клавуланатом калия ниже, чем МИК90 уже известных  $\beta$ -лактамов с клавуланатом калия (кроме тебипенема). МИК90 санфетринема в виде натриевой соли с клавуланатом калия находится в промежутке со значениями МИК90 для уже известных  $\beta$ -лактамов — фаропенема и эртапенема с клавуланатом калия. Добавление ингибитора  $\beta$ -лактамаз клавуланата калия значительно снизило значение МИК90 для всех исследуемых соединений, кроме санфетринема в виде натриевой соли (значение увеличилось на 1,68  $\mu\text{M}$ ).

Кроме того, противотуберкулезную активность санфетринема в виде натриевой соли *in vitro* определяли, используя лабораторные штаммы и клинические изолированные штаммы, которые включали как лекарственно-чувствительные штаммы, так и штаммы, устойчивые к одному из лекарственных средств, используемых для лечения туберкулеза (рифампицин, изониазид, стрептомицин, моксифлоксацин, линезолид). Для эксперимента было отобрано 23 штамма. Оценивали четыре концентрации санфетринема в виде натриевой соли — 0,5; 1,25, 5 и 20  $\mu\text{M}$ . МИК, равная 5  $\mu\text{M}$  подавляла рост 15 штаммов из 23. МИК меньше 5  $\mu\text{M}$  подавляла рост 4 штаммов из 23. МИК выше 5  $\mu\text{M}$  подавляла рост 4 штаммов из 23 [3].

Таким образом, было доказано, что как лекарственно-чувствительные штаммы, так и штаммы, устойчивые к одному из лекарственных средств, используемых для лечения туберкулеза (рифампицин, изониазид, стрептомицин, моксифлоксацин, линезолид), были чувствительны к санфетринему в виде натриевой соли в пределах диапазона выбранных концентраций (0,5; 1,25; 5 и 20  $\mu\text{M}$ ).

Противотуберкулезную активность *in vivo* определяли в эксперименте на мышях, зараженных *Mycobacterium Tuberculosis H37Rv*. Санфетринем цилексетил и клавуланат калия вводили перорально, санфетринем в виде натриевой соли и меропенем вводили подкожно. Все субстанции вводили 2 раза в день с 9-го по 14-й день со дня заражения. Сравнивали действие санфетринема в виде натриевой соли, санфетринема цилексетила с комбинацией меропенем + клавуланат калия путем подсчета логарифма количества колониеобразующих единиц в легких мышей. Легкие удаляли на 9-й день со дня заражения и на 15-й день со дня заражения. У мышей, которым не вводили изучаемые субстанции,

значение показателя log CFU (Colony Forming Unit — колониеобразующая единица) оказалось равным 7,4 на 9-й день со дня заражения и 9,0 — на 15-й день со дня заражения. У мышей, которым вводили санфетринем в виде натриевой соли log CFU оказался равным 7,3, у мышей, которым вводили санфетринем цилексетил log CFU оказался равным 7,6, у мышей, которым вводили комбинацию меропенем + клавуланат калия log CFU оказался равным 7,3 [3].

Таким образом, санфетринем в виде натриевой соли и санфетринем цилексетил оказались настолько же эффективными, как и комбинация меропенем + клавуланат калия. Все субстанции, которые изучались в эксперименте, подавляли рост *Mycobacterium Tuberculosis H37Rv* в легких мышей.

Разработчики санфетринема предлагают использовать санфетринем не только в качестве противотуберкулезного лекарственного средства, но и в комбинации с уже известными лекарственными средствами, которые используются в химиотерапии туберкулеза (рифампицин, этамбутол, деламаид, амоксициллин) или с противовирусными лекарственными средствами или с комбинацией амоксициллин + клавулановая кислота. Поэтому был проведен эксперимент *in vitro*, в ходе которого были установлены значения IC90 (inhibitory concentration 90, ингибирующая концентрация 90) — показатель, соответствующий значению концентрации, которая ингибирует 90 % роста *Mycobacterium Tuberculosis*. Для установления IC90 использовали санфетринем в виде натриевой соли с концентрациями от 0,1 до 8 µg/ml и комбинировали санфетринем с амоксициллином с концентрациями 5 и 10 µg/ml и клавуланатом калия с концентрацией 4 µg/ml [3]. В таблице 3 представлены полученные значения IC90 изучаемых комбинаций.

Таблица 3 — Значения ингибирующих концентраций 90 (IC90) для санфетринема и санфетринема в комбинации с амоксициллином и клавуланатом калия

Соединения	IC90, µg/ml
Санфетринем	1,22
Санфетринем + клавуланат калия	0,55
Санфетринем + амоксициллин (5 µg/ml)	0,91
Санфетринем + амоксициллин (5 µg/ml) + клавуланат калия	0,1
Санфетринем + амоксициллин (10 µg/ml)	0,33
Санфетринем + амоксициллин (10 µg/ml) + клавуланат калия	0,1

Согласно данным таблицы 3, самое низкое значение показателя IC90 равное 0,1 µg/ml наблюдалось у двух комбинаций — санфетринем + амоксициллин (5 µg/ml) + клавуланат калия и санфетринем + амоксициллин (10 µg/ml) + клавуланат калия.

Для оценки синергизма комбинаций, использовали показатель FICI (The Fractional Inhibitory Concentration Index, индекс фракционной ингибирующей концентрации) [4], который основан на модели аддитивности Loewe [5]. Для 90 % ингибирования роста (в условиях представленного эксперимента — роста *M. Tuberculosis, in vitro*) показатель обозначается FICI90. Считается, что FICI < 0,5 отражает синергию. Количественная оценка синергии с помощью показателя FICI является исследовательской и не объясняет фактическую синергию или механизм антагонизма.

Формула для расчета FICI:

$$FICI90 = IC90 (\text{комбинации соединений}) / IC90 (\text{Санфетринема})$$

Таблица 4 — Значения индексов фракционной ингибирующей концентрации (FICI90) для санфетринема и санфетринема в комбинации с амоксициллином и клавуланатом калия

Комбинации	FICI90
Санфетринем + клавуланат калия	0,45
Санфетринем + амоксициллин (10 µg/ml)	0,27
Санфетринем + амоксициллин (5 µg/ml) + клавуланат калия	0,1

Согласно данным таблицы 4, значительный синергический эффект у двух комбинаций — санфетринем + амоксициллин (10 µg/ml) и санфетринем + амоксициллин (5 µg/ml) + клавуланат калия.

Кроме того, показатель FICI был установлен для санфетринема в виде натриевой соли в комбинации с рифампицином, этамбутолом, деламанидом и амоксициллином. Показатель FICI рассчитывали по следующей формуле:

$$FICI = [FICA + FICB],$$

где FICA — фракционная ингибирующая концентрация соединения А; FICB — фракционная ингибирующая концентрация соединения В.

Для нахождения показателя FICA использовали следующую формулу:

$$FICA = \text{МИК соединения А в присутствии соединения В} / \text{МИК только соединения А}.$$

Для нахождения показателя FICB использовали следующую формулу:

$$FICB = \text{МИК соединения В в присутствии соединения А} / \text{МИК только соединения В}.$$

Для установления МИК использовали санфетринем в виде натриевой соли с концентрациями от 12,8 до 0,4  $\mu\text{M}$  и комбинировали санфетринем с рифампицином с концентрациями от 0,08 до 0,00015625  $\mu\text{M}$ , с этамбутолом с концентрациями от 32 до 0,06  $\mu\text{M}$ , с деламанидом с концентрациями от 40 нМ до 0,078 нМ и с амоксициллином с концентрациями от 128 до 0,25  $\mu\text{M}$ . Для установления показателей «МИК соединения А в присутствии В» и «МИК соединения В в присутствии А» использовали субминимальные ингибирующие концентрации соединений которые добавлялись, т. е. в присутствии которых производился расчет МИК.

Определяя показатель «МИК в присутствии дополнительного соединения» использовали следующие комбинации:

- санфетринем в присутствии рифампицина (2,5 и 5  $\mu\text{M}$ );
- рифампицин в присутствии санфетринема (0,4 и 0,8  $\mu\text{M}$ );
- санфетринем в присутствии этамбутола (1 и 2  $\mu\text{M}$ );
- этамбутол в присутствии санфетринема (0,4 и 0,8  $\mu\text{M}$ );
- санфетринем в присутствии деламанида (2,5 и 5  $\mu\text{M}$ );
- деламанид в присутствии санфетринема (0,4 и 0,8  $\mu\text{M}$ );
- санфетринем в присутствии амоксициллина (8  $\mu\text{M}$ );
- амоксициллин в присутствии санфетринема (0,5  $\mu\text{M}$ ).

В таблицах 5 и 6 представлены полученные значения МИК изучаемых комбинаций [3].

Таблица 5 — Значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) для санфетринема и санфетринема в комбинации с рифампицином, этамбутолом, деламанидом и амоксициллином

Соединение А	Соединение В	МИК А, $\mu\text{M}$	МИК В, $\mu\text{M}$	МИК А в присутствии В, $\mu\text{M}$	МИК В в присутствии А, $\mu\text{M}$
Санфетринем	Рифампицин	3,2	0,04	0,4	0,005
Санфетринем	Этамбутол	1,6	8	0,4	2
Санфетринем	Деламанид	1,6	0,01	0,4	0,0025
Санфетринем	Амоксициллин	4	128	0,5	8

Таблица 6 — Значения фракционных ингибирующих концентраций (FIC) и индексов фракционной ингибирующей концентрации (FICI) для санфетринема в комбинации с рифампицином, этамбутолом, деламанидом и амоксициллином.

Соединение А	Соединение В	FICA	FICB	FICI
Санфетринем	Рифампицин	0,125	0,125	0,25
Санфетринем	Этамбутол	0,25	0,25	0,5
Санфетринем	Деламанид	0,25	0,25	0,5
Санфетринем	Амоксициллин	0,125	0,0625	0,1875

Считается, что  $FICI < 0,5$  отражает синергию [3]. Согласно данным таблицы 6 значительный синергический эффект у двух комбинаций — санфетринем + рифампицин и санфетринем + амоксициллин.

2. Название разрабатываемого соединения — BVL-GSK098 (рисунок 4).  
Класс соединения: амидопиперидин.

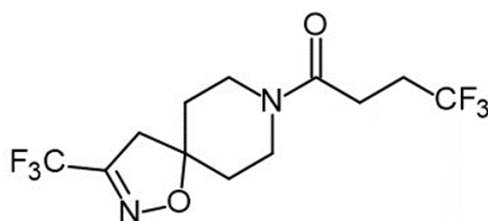


Рисунок 4 — Структурная формула BVL-GSK098

Разработчик: BioVersys AG, GlaxoSmithKline

Научная новизна: Механизм действия BVL-GSK098 основан на технологии TRIC (Transcriptional Regulator Inhibitory Compound, с английского — соединение, ингибирующее регулятор транскрипции), которая разработана BioVersys. Технология TRIC заключается в следующем.

Этионамид является пролекарством. Этионамид неактивен до тех пор, пока фермент, продуцируемый микобактерией, флавиномоноксигеназа (EthA), не начинает катализировать ковалентное присоединение никотинамидадениндинуклеотида к молекуле этионамида, тем самым активируя его. Активированный этионамид связывается и ингибирует редуктазу белка-носителя эноилацильного белка (InhA), которая требуется микобактериям для синтеза миколовых кислот — важнейших составляющих микобактериальной клеточной стенки. Это прерывание биосинтеза клеточной стенки приводит к гибели клеток. Таким образом, увеличение количества EthA приводит к более высокому содержанию активированного этионамида и увеличению гибели бактерий. Транскрипция EthA регулируется репрессором EthR, который кодируется рядом с геном EthA. Таким образом, EthR отвечает за относительно низкую экспрессию EthA и как следствие слабую активацию этионамида с помощью EthA.

Именно поэтому было предложено ингибировать действие EthR, тем самым увеличивая концентрацию EthA. Работа N. Willand с соавт. направлена на разработку ингибиторов EthR, согласно полученным результатам соединения BDM31343 и BDM31381 увеличивали антибактериальную эффективность этионамида в отношении *M. tuberculosis* в 10 раз и 20 соответственно [6].

На сегодняшний день уже установлены новые пути активации этионамида, которые были открыты с помощью полногеномного транскрипционного анализа [7]. Результаты анализа позволили установить вторую пару генов, которые оказались гомологичны с EthA и EthR, их обозначают EthA2 и EthR2. Аналогичным образом EthR2 подавляет транскрипцию EthA2 (но не EthA). Молекула SMART-420 (Small Molecule Aborting Resistance) по химической природе спироизоксазолин, связывается с EthR2 и блокирует его действие на EthA2. Эксперимент, проведенный на мышах C57BL6 / J, инфицированных аэрозолем с  $10^5$  устойчивых к этионамиду бактерий *M. Tuberculosis* с мутацией по EthA, показал, что через семь дней после заражения мышей, которым ежедневно вводили до 50 мг/кг этионамида в течение 3 недель, этионамид оказался неэффективным в значительном снижении бактериальной нагрузки в легких мышей, что подтверждает устойчивость к этионамиду этого штамма. Мыши, которым вводили комбинацию этионамида и SMART-420 (оба по 50 мг/кг), показали поразительное снижение бактериальной нагрузки в легких. При введении только SMART-420 наблюдалось отсутствие эффекта. Этот эксперимент подтверждает противотуберкулезную активность комбинации этионамида и SMART-420, которая обусловлена запуском молекулой SMART-420 альтернативного пути активации для этионамида. Таким образом, устойчивый к этионамиду штамм восстановил чувствительность к этионамиду, т. е. молекула SMART-420 делает устойчивые к этионамиду штаммы *Mycobacterium tuberculosis* полностью восприимчивыми [8].

BVL-GSK098 создан компанией BioVersys по технологии TRIC — соединение, ингибирующее регулятор транскрипции в сотрудничестве с GSK, Институтом Пастера Лилля и Университетом Лилля. BVL-GSK098 завершил токсикологические исследования GLP и готовится к первым клиническим испытаниям на людях во втором полугодии 2020 г.

BioVersys разрабатывают BVL-GSK098 в комбинации с этионамидом/протионамидом в качестве перорального средства для лечения туберкулеза легких. Этионамид и протионамид используются в терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) в качестве ПТЛС II ряда, однако для достижения клинической эффективности требуются их высокие дозы, которые обычно



связаны с проявлением побочных реакций, связанных с деятельностью желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичностью.

Основываясь на экспериментах, проведенных на животных ожидается, что BVL-GSK098 может снизить эффективную дозу этионамида для человека по крайней мере в 3 раза, что потенциально может значительно минимизировать дозозависимые побочные эффекты и улучшить комплаентность пациента, что позволит, наконец, задействовать весь потенциал этого препарата 50-летней давности. Комбинация BVL-GSK098 и низких доз этионамида/протионамида позволила бы получить более безопасную и лучше переносимую дозу этионамида/протионамида, этого быстродействующего противотуберкулезного препарата, без дифференциации активности для резистентных и чувствительных штаммов. Это может привести к тому, что этионамид/протионамид станет ценным средством лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, широкой лекарственной устойчивостью и туберкулеза резистентного к изониазиду. Кроме того, BVL-GSK098 в сочетании с этионамидом/протионамидом может использоваться как лекарственное средство первого ряда против *M. tuberculosis*, заменяющее изониазид [6].

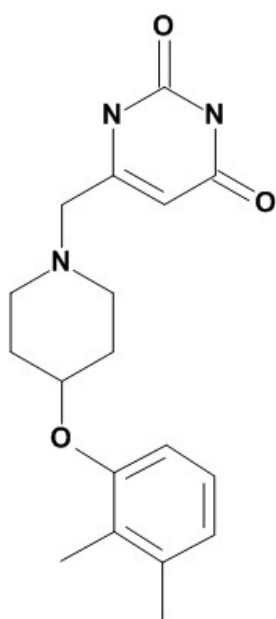


Рисунок 5 — Структурная формула GSK-286

Соединение, ингибирующее регулятор транскрипции в бактериальной клетке — это новое направление в фармацевтической разработке в борьбе с бактериальной инфекцией, которое до сих пор не использовалось в коммерческих целях. BVL-GSK098 будет первым образцом, эффект которого будет оценен в ходе клинических испытаний.

3. Название разрабатываемого соединения — GSK-286 (рисунок 5).

Класс соединения: пиперидинилпиримидин.

Разработчик: GlaxoSmithKline, TB Drug Accelerator, Bill & Melinda Gates Foundation.

Научная новизна: GSK 2556286 (GSK-286) — это новое химическое соединение с новым механизмом действия, связанным с катаболизмом микобактериального холестерина. GSK-286 селективно поражает внутриклеточных *Mycobacterium Tuberculosis H37Rv*: MIC > 10  $\mu\text{M}$ , внутримакрофагальная активность < 0,1  $\mu\text{M}$ . GSK-286 проникает в некротические очаги и поражает внутриклеточных *M. Tuberculosis H37Rv*, уменьшает воспаление (ПЭТ/КТ инфицированных обезьян). Было доказано, что GSK-286 активен *in vivo* у разных видов (мыши, кролики, обезьяны) и снижает частоту рецидивов у мышей [1], [9].

4. Название разрабатываемого соединения — TBAJ-587, Diarylquinoline (рисунок 6).

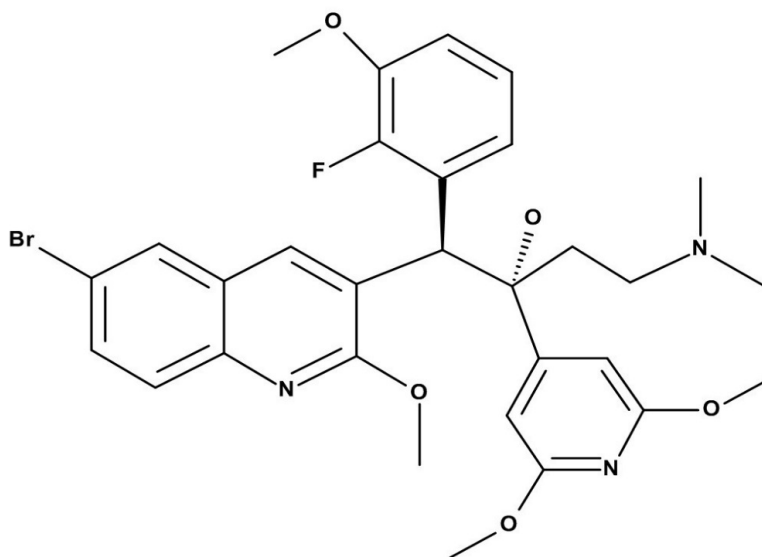


Рисунок 6 — Структурная формула TBAJ-587

Класс соединения: диарилхинолин

Разработчик: TB Alliance, University of Auckland, Merck & Co., Inc.

Научная новизна: бедаквилин является представителем нового химического класса — диарилхинолины (DARQs), и обладает новым механизмом избирательного действия на *M. Tuberculosis* — прямое ингибирование АТФ-синтазы микобактерии. Так, ТВАJ-587 был идентифицирован в результате проекта оптимизации нового поколения диарилхинолинов, целью которого было установить новые соединения этого химического ряда, которые сохраняют противотуберкулезную активность бедаквилина и обладают улучшенными свойствами. Таким образом, ТВАJ-587 обладает более высокой активностью против *M. tuberculosis* и более эффективен против туберкулеза на животных. Предварительные исследования показывают, что его безопасность и фармакокинетический профиль лучше, чем у бедаквилина. Доклиническая разработка ТВАJ-587 продолжается.

Бедаквилин (торговое название Сиртуро®, Janssen and Janssen) относится к группе диарилхинолинов — новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы (аденозин 5'-трифосфат-синтазы) — фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *M. tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки. [10]. Лекарственное средство Сиртуро доказало высокую эффективность при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в клинических исследованиях [11].

Недостатком бедаквилина является длительный период полувыведения *in vivo* из-за его очень высокой липофильности ( $\log P = 7,52$ ), что увеличивает риск приобретенной резистентности [12]. Кроме того, бедаквилин (ингибирующая концентрация 50 (IC50) = 1,6 мкМ) оказывает влияние на интервал QT сердечного цикла, что связывают преимущественно с ингибированием гена HERG (human ethera-go-go-related gene), который регулирует ток ионов по калиевым каналам IKr, что может способствовать риску удлинения интервала QT сердечного цикла [11]. Удлинение интервала QT является предиктором фатальных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти. Увеличение интервала QT, превышающего норму, проявляется эпизодами потери сознания и нередко заканчивается фибрилляцией желудочков, являющихся непосредственной причиной внезапной смерти, в том числе внезапной сердечной смерти, вследствие развития фатальных желудочковых аритмий, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии — желудочковой тахикардии типа *пируэт* — torsadepointes, (TdP). Наиболее частой причиной удлинения интервала QT является влияние лекарственных средств. Перечень лекарственных средств, которые приводят к риску удлинения интервала QT и сердечным аритмиям, постоянно обновляется на интернет-ресурсе (Режим доступа: <http://crediblemeds.org>), информация публикуется на веб-сайтах CredibleMeds® и QTdrugs[13].

Хотя действие бедаквилина может быть уменьшено одновременным назначением верапамила [14], он по-прежнему является фактором риска, который необходимо учитывать при разработке комбинированных лекарственных средств и при назначении схем лечения, включающих нескольких лекарственных средств, включая бедаквилин.

Соединение ТВАJ-587 — это 3,5-диалкоксипиридиновый аналог бедаквилина, который разрабатывается с целью улучшить свойства бедаквилина. Так, Н. S. Sutherland с соавт. установили, что соединение ТВАJ-587 обладает более низкой липофильностью по сравнению с бедаквилином, лучшей противотуберкулезной активностью *in vitro* и *in vivo*, более высоким клиренсом и уменьшает риск удлинения интервала QT (ингибирующая концентрация IC50 = 13 мкМ) [15].

Липофильность определяли, используя величину коэффициента распределения (P), который определяется как отношение концентраций растворенного вещества между двумя растворителями (двухфазная система), в частности, для неионизирующихся веществ логарифм отношения обозначается как  $\log P$ . Так, Н. S. Sutherland с соавт. установили: у соединения ТВАJ-587  $\log P = 5,80$ , что ниже, чем у бедаквилина —  $\log P = 7,25$ , и характеризует более низкую липофильность соединения ТВАJ-587.

Кроме того, Н. S. Sutherland с соавт. оценивали способность исследуемого соединения ТВАJ-587 ингибировать рост *M. Tuberculosis H37Rv* как при репликации (анализ MABA10), так и при отсутствии репликации (анализ LORA assay 11).

Результаты оценивали по показателю МИК90. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Значения минимальных ингибирующих концентраций 90 (МИК90) для бедаквилина и соединения ТВАЖ-587, установленные для реплицирующихся *M. Tuberculosis H37Rv* и при отсутствии репликации

Соединение	МИК90, мкг/мл	
	MAVA	LORA
Бедаквилин	0,04	0,08
ТВАЖ-587	0,006	<0,02

Согласно данным таблицы 7, соединение ТВАЖ-587 имеет более низкие значения МИК90, чем бедаквилин в испытании как для реплицирующихся *M. Tuberculosis H37Rv*, так и при отсутствии репликации.

Н. S. Sutherland с соавт. оценивали способность соединения ТВАЖ-587 ингибировать ген HERG, который регулирует ток ионов по калиевым каналам IKr, ингибирование которого может способствовать риску удлинения интервала QT сердечного цикла. Измеряли ингибирующую концентрацию 50 (IC50) в  $\mu\text{M}$ , причем чем больше значение показателя IC50, тем лучше, так как это свидетельствует о том, что для ингибирования гена HERG нужно большее количество изучаемого соединения. А в данном исследовании, наоборот, нужно устранить ингибирование на ген HERG, т. е. повысить значение показателя IC50. В таблице 8 представлены полученные значения IC50 для бедаквилина и ТВАЖ-587 [15].

Таблица 8 — Значения ингибирующих концентраций 50 (IC50) для бедаквилина и соединения ТВАЖ-587, характеризующие ингибирование гена HERG

Соединение	IC50, $\mu\text{M}$
Бедаквилин	1,6
ТВАЖ-587	13

Согласно данным таблицы 8, соединение ТВАЖ-587 имеет значение IC50 в 8 раз больше, чем бедаквилин, что свидетельствует о том, что соединение ТВАЖ-587 значительно меньше ингибирует ген HERG по сравнению с бедаквилином.

Кроме того, Н. S. Sutherland с соавт. измеряли клиренс бедаквилина и ТВАЖ-587 *in vitro*, используя микросомы из печени человека и мышей. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Значения клиренса (Cl) *in vitro* для бедаквилина и соединения ТВАЖ-587 в эксперименте на микросомах из печени человека и мышей

Соединение	Микросомы печени человека	Микросомы печени мышей
	Cl, мкл/мин/мг	
Бедаквилин	3	7
ТВАЖ-587	2	18

Согласно данным таблицы 9, соединение ТВАЖ-587 имеет значение клиренса, измеренное *in vitro* на микросомах из печени человека меньше, чем бедаквилин, а значение клиренса, измеренное *in vitro* на микросомах из печени мышей в 2,5 раза больше. Полученные результаты значения клиренса (Cl) *in vitro* не коррелируют, что может быть связано с различным вкладом в метаболизм бедаквилина и соединения ТВАЖ-587 изоформ CYP в микросомах человека и микросомах мышей. Клиренс, измеренный в ходе исследования на микросомах из печени человека может лучше предсказать клиренс, измеренным в теле человека только, если микросомальный метаболизм является репрезентативным для метаболизма изучаемых соединений.

Так, Н. S. Sutherland с соавт. измерили клиренс (Cl), биодоступность (F), средний кажущийся объем распределения после внутривенного (в/в) введения ( $V_z$ ) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC (0 $\rightarrow\infty$ )), где AUC — area under the curve бедаквилина и ТВАЖ-587 в *in vivo* эксперименте путем введения однократной пероральной дозы мышам и после однократного внутривенного введения изучаемого соединения мышам. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 10.

Таблица 10 — Значения клиренса, биодоступности, среднего кажущегося объема распределения после внутривенного введения, площади под фармакокинетической кривой для бедаквилина и соединения ТВАJ-587 в эксперименте на мышах

Соединение	Cl, мкл/мин/мг	F, %	V <sub>z</sub> , л/кг	AUC (0→∞), мкг·ч/мл
Бедаквилин	7	56	22	20,9
ТВАJ-587	48	48	95	1,72

Согласно данным таблицы 10, соединение ТВАJ-587 имеет значение клиренса, измеренное *in vivo* в эксперименте на мышах почти в 7 раз больше, чем у бедаквилина. Биодоступность соединения ТВАJ-587, измеренное *in vivo*, в эксперименте на мышах ниже на 8 % в сравнении с биодоступностью бедаквилина. Следует отметить, что более высокий уровень clogP (clogP (бедаквилина) = 7,25, clogP (ТВАJ-587) = 5,80) был одним из факторов, связанных с более высокой биодоступностью. Средний кажущийся объем распределения после внутривенного введения у соединения ТВАJ-587 высокий, примерно в 4 раза больше, чем у бедаквилина. Площадь под фармакокинетической кривой у соединения ТВАJ-587 в 12 раз меньше, чем у бедаквилина. Значения AUC коррелируют со значениями клиренса, поэтому можно предположить, что воздействие плазмы варьировалось в зависимости от относительного клиренса.

Так, Н. S. Sutherland с соавт. измерили связывание с белками плазмы крови человека бедаквилина и соединения ТВАJ-587 (для обоих соединений результат >99,9 %) и оценивали эффективность бедаквилина и соединения ТВАJ-587 *in vivo* на мышах-самках линии BALB/c, зараженных вирулентным штаммом *M. Tuberculosis H37Rv* путем введения дозировки 20 мг/кг внутрижелудочно ежедневно в течение 12 дней, начиная с 10-го дня со дня заражения. Относительную активность изучаемых соединений *in vivo* оценивали по логарифму (log) числа сокращения колониеобразующих единиц (КОЕ) в гомогенате легких мышей-самок [16, 17, 18]. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Значения логарифмов числа сокращения колониеобразующих единиц (КОЕ) в гомогенате легких мышей-самок для бедаквилина и соединения ТВАJ-587

Соединение	log числа сокращения КОЕ в гомогенате легких мышей-самок
Бедаквилин	6,1
ТВАJ-587	5,2

В условиях эксперимента у мышей-самок, зараженных вирулентным штаммом *M. Tuberculosis H37Rv*, которые были контрольной группой и им вводили растворитель без изучаемого соединения, log числа КОЕ был равен 5–6. Поэтому log числа сокращения КОЕ >5 свидетельствует о том, что *M. Tuberculosis H37Rv* не были обнаружены в гомогенате легких мышей-самок. Если у обоих соединений log числа сокращения КОЕ > 5 (таблица 11), то можно сделать вывод что оба соединения являются эффективными в отношении *M. Tuberculosis H37Rv* в рамках данного эксперимента.

Нужно отметить, что соединение ТВАJ-587 имеет высокую эффективность против *M. Tuberculosis H37Rv in vivo* (таблица 11), при AUC в 12 раз меньше, чем у бедаквилина (таблица 10), что свидетельствует о том, что соединение ТВАJ-587 имеет потенциал продемонстрировать эффективность против *M. Tuberculosis H37Rv* у пациентов, страдающих туберкулезом, при более низких концентрациях в плазме крови, чем бедаквилин. К тому же ТВАJ-587 имеет значение IC50 в 8 раз больше, чем бедаквилин (таблица 8), что свидетельствует о том, что соединение ТВАJ-587 значительно меньше ингибирует ген HERG по сравнению с бедаквилином. Это означает, что ТВАJ-587 не удлиняет интервал QT сердечного цикла. Недостатком бедаквилина является длительный период полувыведения *in vivo* из-за его очень высокой липофильности (clogP = 7,25), что увеличивает риск приобретенной резистентности, а у соединения ТВАJ-587 более низкая липофильность (clogP = 5,80). Установив вышеперечисленные преимущества соединения ТВАJ-587, Н. S. Sutherland с соавт. выбрали это соединение для дальнейших доклинических испытаний и продолжили его изучать: оценивали фармакокинетические параметры у грызунов и негрызунов, МИК против клинических изолятов *M. Tuberculosis*, эффективность против хронического мышинного туберкулеза и токсичность на крысах. Основываясь на результатах всех перечисленных выше исследований, было установлено, что у соединения ТВАJ-587

МИК против клинических изолятов *M. Tuberculosis* ниже, чем у бедаквилина, соединение ТВАJ-587 не удлиняет интервал QT сердечного цикла (приемлемая безопасность, основанная на безопасном воздействии на крыс доз, эффективных для мышей доз).

5. Название разрабатываемого соединения — Spectinamide 1810 (рисунок 7).

Класс соединения: спектинамид.

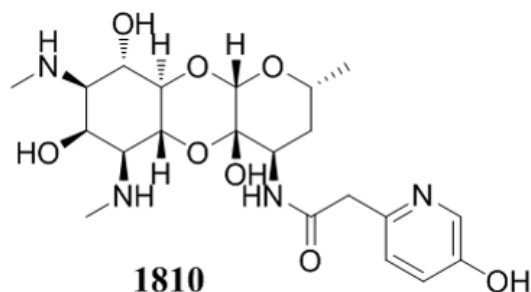


Рисунок 7 — Структурная формула Spectinamide 1810

Разработчик: Microbiotix, Inc.

Научная новизна: спектинамиды — новые полусинтетические противотуберкулезные агенты, производные спектиномицина, с селективным рибосомным ингибированием и узкоспектральной противотуберкулезной активностью, которые были созданы с помощью структурного дизайна.

Спектиномицин — это аминоклиситол, производимый *Streptomyces spectabilis*. Спектиномицин ингибирует рибосомы бактерий путем избирательного связывания с уникальным сайтом связывания РНК в 34 спирали головного домена бактериальной 30S рибосомной субъединицы, которая блокирует транслокацию, и, следовательно, блокирует синтез белка. К сожалению, спектиномицин не обладает антибактериальной активностью в отношении ряда бактериальных патогенов, в первую очередь из-за эффлюкса — одного из механизмов лекарственной устойчивости бактерий, при котором доступ препарата к мишени предотвращается или снижается путем уменьшения его переноса в клетку или путем увеличения выведения лекарственного средства из клетки в окружающую среду [19]. Однако спектиномицин является перспективным каркасом для разработки производных спектиномицина, поскольку является мощным ингибитором бактериальных рибосом, причем рибосомы млекопитающих он не ингибирует, кроме того спектиномицин — безопасное соединение и в отличие от других аминогликозидов не ототоксичное и нефротоксичное соединение. Структура спектиномицина является уникальной среди аминогликозидных антибиотиков. Слабая активность спектиномицина в отношении *M. tuberculosis* является результатом устойчивости микобактерий, механизм которой — повышенная экспрессия гена Rv1258c, кодирующего эффлюксный насос [20].

Например, J. Liu с соавт. синтезировали 50 производных спектиномицина — спектинамиды и изучили взаимосвязь между структурой и активностью производных спектинамида, проанализировали влияние структуры производных спектинамида на ингибирование рибосом микобактерий и на ген Rv1258c микобактерий, кодирующего эффлюксный насос. Выводы, сделанные J. Liu с соавт., представлены на рисунке 8.

Установлено что ряд производных спектиномицина (спектинамид 1599, спектинамид 1810 и др.) обладают селективным ингибированием рибосом микобактерий и узкоспектральной противотуберкулезной активностью. В моделях множественной инфекции у мышей эти производные хорошо переносились, значительно снижали микобактериальную нагрузку в легких мышей и увеличивали их выживаемость. Исследования *in vitro* продемонстрировали отсутствие перекрестной устойчивости с существующими противотуберкулезными препаратами, активность против туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивости, а также отличный фармакологический профиль. Преимуществом спектинамида 1599, спектинамида 1810 и других является противотуберкулезная активность против устойчивых штаммов, устойчивость которых сформирована эффлюксом. Противотуберкулезная эффективность спектинамидов демонстрирует, что синтетические модификации классических антибиотиков могут преодолеть проблему внутренней резистентности микобактерий, опосредованной повышенной экспрессией гена Rv1258c, кодирующего эффлюксный насос, что расширяет возможности открытия целевых препаратов для лечения туберкулеза.



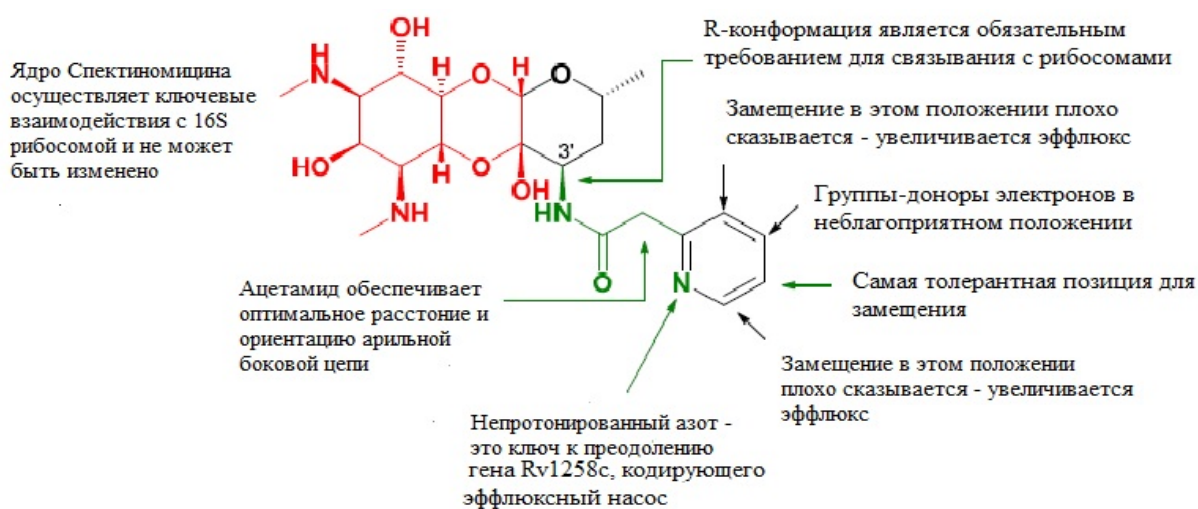


Рисунок 8 — Взаимосвязь между структурой и активностью производных спектинамида

Спектинамид 1810 был выбран в качестве кандидата для доклинических исследований из-за его положительного профиля безопасности (максимально переносимая доза 500 мг/кг при внутривенной инфузии) и из-за его эффективности на мышах, инфицированных туберкулезом. Кроме того, он активен в отношении штаммов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, стабильный, слабо связывается с белками, обладает синергическим действием с комбинацией рифампицин-пиразинамид, которая была доказана в эксперименте на мышах, инфицированных туберкулезом. Механизм действия спектинамида 1810 — связывается с рибосомами микобактерий и подавляет синтез белка [21].

**Заключение.** Согласно данным международной организации Stop TB Partnership (Партнерство «Остановить туберкулез») рабочей группы — Working Group on New TB Drugs (Рабочая группа по новым противотуберкулезным препаратам) по состоянию на ноябрь 2020 г. на стадии доклинических испытаний находится 5 соединений — Sanfetrinem, BVL-GSK098, GSK-286, TBAJ-587 и Spectinamide 1810, причем все 5 соединений оригинальные и с новым механизмом действия. Однако только успешные результаты доклинических испытаний позволят приступить к клиническим испытаниям этих соединений.

### Литература

1. Clinical Pipeline of working group on new TB drugs. — Mode of access: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical/> — Date of access: 05.09.2020.
2. Головкин, Ю. С. Современные методы поиска новых лекарственных средств / Ю. С. Головкин, О. А. Ивашкевич, А. С. Головкин // Вестник БГУ. Сер. Химия. Биология. География. — 2012. — № 1. — С. 7–15.
3. Sanfetrinem or a salt or ester thereof for use in treating mycobacterial infection: заявл. пат. 16611908 (США) / D. B. Aguirre [et al.]. — 2020.
4. Odds, F. C. Synergy, antagonism, and what the checkerboard puts between them / F. C. Odds // J. of Antimicrobial Chemotherapy. — 2003. — Т. 52, № 1. — С. 1.
5. Tang, J. What is synergy? The Saarisekд agreement revisited / J. Tang, K. Wennerberg, T. Aittokallio // J. Frontiers in pharmacology. — 2015. — Т. 6. — С. 181.
6. Synthetic EthR inhibitors boost antituberculous activity of ethionamide / N. Willand [et al.] // J. Nature medicine. — 2009. — Т. 15, № 5. — С. 537–544.
7. Rubin, E. J. Reviving a Drug for Tuberculosis? / E. J. Rubin // New England J. of Medicine. — 2017. — Т. 376, № 23. — С. 2292–2294.
8. Reversion of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis by spiroisoxazoline SMART-420 / N. Blondiaux [et al.] // Science. — 2017. — Т. 355, № 6330. — С. 1206–1211.
9. Discovery of a Potent and Specific M. tuberculosis Leucyl-tRNASynthetase Inhibitor: (S)-3-(Aminomethyl)-4-chloro-7-(2-hydroxyethoxy) benzo [c] [1, 2] oxaborol-1 (3 H)-ol (GSK656) / X. Li [et al.] // J. of medicinal chemistry. — 2017. — Т. 60, № 19. — С. 8011–8026.

10. Инструкция по медицинскому применению препарата Сиртуро [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [https://rceth.by/NDfiles/instr/10672\\_18\\_i.pdf](https://rceth.by/NDfiles/instr/10672_18_i.pdf). — Дата доступа: 15.09.2020.
11. Bedaquiline in the treatment of multidrug-and extensively drug-resistant tuberculosis / A. S. Pym [et al.] // *European Respiratory J.* — 2016. — Т. 47, № 2. — С. 564–574.
12. Leibert, E. New drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis: the case for bedaquiline / E. Leibert, M. Danckers, W. N. Rom // *Therapeutics and clinical risk management.* — 2014. — Т. 10. — С. 597.
13. Современные аспекты безопасности применения лекарственных средств, удлиняющих интервал QT / Е. В. Ших [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* — 2016. — Т. 61, № 5.
14. Can the addition of verapamil to bedaquiline-containing regimens improve tuberculosis treatment outcomes? A novel approach to optimizing TB treatment / G. Srikrishna [et al.] // *Future microbiology.* — 2015. — Т. 10, № 8. — С. 1257–1260.
15. Variations in the C-unit of bedaquiline provides analogues with improved biology and pharmacology / H. S. Sutherland [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* — 2020. — Т. 28, № 1. — С. 115213.
16. 3, 5-Dialkoxypyridine analogues of bedaquiline are potent antituberculosis agents with minimal inhibition of the hERG channel / H. S. Sutherland [et al.] // *Bioorganic & Medicinal chemistry.* — 2019. — Т. 27, № 7. — С. 1292–1307.
17. Synthesis and evaluation of analogues of the tuberculosis drug bedaquiline containing heterocyclic B-ring units / P. J. Choi [et al.] // *Bioorganic & Medicinal chemistry letters.* — 2017. — Т. 27, № 23. — С. 5190–5196.
18. Structure-activity relationships for analogs of the tuberculosis drug bedaquiline with the naphthalene unit replaced by bicyclic heterocycles / H. S. Sutherland [et al.] // *Bioorganic & Medicinal chemistry.* — 2018. — Т. 26, № 8. — С. 1797–1809.
19. Молекулярные основы возникновения лекарственной устойчивости у *Mycobacterium tuberculosis* / М. А. Дымова [и др.]. — 2012.
20. Rossi, E. D. Role of mycobacterial efflux transporters in drug resistance: an unresolved question / E. D. Rossi, J. A. Аннса, G. Riccardi // *FEMS microbiology reviews.* — 2006. — Т. 30, № 1. — С. 36–52.
21. Structure-activity relationships of spectinamide antituberculosis agents: a dissection of ribosomal inhibition and native efflux avoidance contributions / J. Liu [et al.] // *ACS infectious diseases.* — 2017. — Т. 3, № 1. — С. 72–88.

## The present state of development of compounds with anti-tuberculosis activity

*Sechko O. G.*

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

The article presents compounds with anti-tuberculosis activity such as Sanfetrinem, BVL-GSK098, GSK-286, TBAJ-587 и Spectinamide 1810, which are at the stage of preclinical development at the time of November 2020 according to the international organization Stop TB Partnership of the Working Group on New TB Drugs. The current state of the development of compounds, preclinical development, studying of safety have been assessed.

**Keywords:** anti-tuberculosis activity, tuberculosis, resistance, preclinical development, minimum inhibitory concentration.

*Поступила 10.11.2020*

## Содержание

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<b>АНАЛИЗ АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ</b>	
<i>Тихонович Е. В., Можейко Л. Ф.</i> .....	6
<b>АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ СИНДРОМОВ И ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОЯВЛЯЮЩИХСЯ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ</b>	
<i>Голикова В. В., Дорошенко И. Т., Луцинская С. И.</i> .....	10
<b>АНАЛИЗ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АСИМПТОМНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ</b>	
<i>Найда Е. Н., Митьковская Н. П.</i> .....	17
<b>ВЛИЯНИЕ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА ПЕРИОПЕРАЦИОННУЮ ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У МУЖЧИН С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ДЕСТРУКЦИЯМИ ЛЕГКИХ</b>	
<i>Ермашкевич С. Н., Петухов В. И., Кунцевич М. В.</i> .....	22
<b>ВЛИЯНИЕ ОГРАНИЧИТЕЛЬНЫХ ТЕНДЕНЦИЙ В ПИТАНИИ НА КЛИНИКУ РАССТРОЙСТВ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА</b>	
<i>Шубина С. Н., Скугаревский О. А.</i> .....	31
<b>ВЛИЯНИЕ ЧАСТЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ</b>	
<i>Походенько-Чудакова И. О., Максимович Е. В., Саид Омар Абдулрахман Саид, Коршикова Е. Б.</i> .....	35
<b>ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДА УСИЛЕННОЙ НАРУЖНОЙ КОНТРУЛЬСАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКСТРАСИСТОЛИИ</b>	
<i>Бируля А. А., Митьковская Н. П.</i> .....	40
<b>ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ</b>	
<i>Санникова Н. Н.</i> .....	46
<b>ВЫЯВЛЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МУСКУЛАТУРЫ И ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ</b>	
<i>Крумкачева А. Ю.</i> .....	51
<b>ГАЛЕКТИН-3 КАК МАРКЕР РАЗВИТИЯ АНЕВРИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ДВУСТВОРЧАТЫМ АОРТАЛЬНЫМ КЛАПАНОМ</b>	
<i>Рудой А. С., Бова А. А., Валюженич Я. И., Урываев А. М.</i> .....	56
<b>ДВАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ</b>	
<i>Семак Г. Р.</i> .....	62

<b>ДИАГНОСТИКА СУБЪЕКТИВНОГО ТИННИТУСА И РАННЕГО СНИЖЕНИЯ СЛУХА У ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОБИЛЬНОГО ПРИЛОЖЕНИЯ ДЛЯ СМАРТФОНА</b> <i>Бондарчук Ю. М., Хоров О. Г., Урбанович А. И.</i> .....	71
<b>ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ШКАЛ PSOFA, PELOD И PRISM ПРИ СЕПСИСЕ У ДЕТЕЙ</b> <i>Сергиенко Е. Н., Романова О. Н., Осипчик В. Н.</i> .....	76
<b>ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВотоКА В ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ</b> <i>Григоренко Е. А.</i> .....	81
<b>ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ РАННЯЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ В РОДАХ</b> <i>Яковлева Н. В., Волотовская А. В., Войченко Н. В., Сущеня Е. А.</i> .....	88
<b>ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ЕГО ГИПОПЛАЗИИ</b> <i>Царева Н. В., Анфиногенова Е. А.</i> .....	94
<b>КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ</b> <i>Герасименко Д. С., Митьковская Н. П.</i> .....	100
<b>КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ СО СНИЖЕННОЙ ЗАВИСИМОЙ ОТ ЭНДОТЕЛИЯ ДИЛАТАЦИЕЙ СОСУДОВ</b> <i>Парфенова И. В., Максимович Н. А.</i> .....	105
<b>КОНТУЗИОННЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА У ДЕТЕЙ</b> <i>Сущеня Г. А., Марченко Л. Н.</i> .....	109
<b>МЕТОД АВТОМАТИЧЕСКОГО ВЫДЕЛЕНИЯ МНОГООЧАГОВОГО МРТ-ПАТТЕРНА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, ОСНОВАННЫЙ НА ПРИМЕНЕНИИ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ</b> <i>Косик И. И., Андреева М. А., Федулов А. С., Карапетян Г. М., Ермаков В. В., Цвирко В. Н.</i> .....	119
<b>МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ДЕТЕЙ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ</b> <i>Лукиша А. В., Максимович Н. А., Кизелевич А. И., Миклаш Н. В., Яхимчик А. И.</i> .....	126
<b>МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА С МНОГОЧИСЛЕННЫМИ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ</b> <i>Козич Ж. М., Мартинков В. Н., Пугачева Ж. Н., Доманцевич В. А., Доманцевич А. В., Жандаров М. Ю., Близин Д. А., Смирнова Л. А.</i> .....	132
<b>МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ ПРИ АРТРОПАТИЯХ КОЛЕННОГО СУСТАВА РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА</b> <i>Полуян О. С., Костюк С. А., Бенько А. Н., Герасименко М. А.</i> .....	140
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧЕНИЙ ВАЗОАКТИВНЫХ АГЕНТОВ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНТРАМУРАЛЬНЫМ ХОДОМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ</b> <i>Дечко С. В., Митьковская Н. П.</i> .....	147

<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОСТНОГО ВОЗРАСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА</b> <i>Косик И. И., Кабак С. Л., Карапетян Г. М., Кислая Е. И., Ермаков В. В., Недзьведь О. В., Шевчук Т. А.</i> .....	154
<b>ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ НАЛИЧИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ</b> <i>Статкевич Т. В., Балыш Е. М., Патеюк И. В., Петрова Е. Б., Керко Е. М., Митьковская Н. П.</i> .....	165
<b>ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У МУЖЧИН В ВОЗРАСТЕ 18–29 ЛЕТ С СИНДРОМОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ</b> <i>Заяц А. Н., Шишко В. И.</i> .....	171
<b>ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА ПРИ НАЛИЧИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ</b> <i>Патеюк И. В., Семенюк О. П., Терехов В. И., Шкробнева Э. И., Люй Янь, Статкевич Т. В., Митьковская Н. П.</i> .....	178
<b>ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ</b> <i>Власова-Розанская Е. В.</i> .....	183
<b>ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И ИХ СВЯЗЬ С ТИРЕОИДНЫМ СТАТУСОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК</b> <i>Сазонова Е. Г.</i> .....	190
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ</b> <i>Можейко Л. Ф., Пинчук Т. В.</i> .....	198
<b>ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ</b> <i>Семак Г. Р., Потапнев М. П., Жерко И. Ю., Сментина А. В., Марушко А. В.</i> .....	202
<b>ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ</b> <i>Ласкина О. В., Митьковская Н. П.</i> .....	207
<b>ПНЕВМОКОККОВЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ</b> <i>Соколова М. В., Босяков С. М., Романова О. Н., Ханенко О. Н.</i> .....	210
<b>РАННИЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И МЕТОТРЕКСАТ: ВОЗМОЖЕН ЛИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД С УЧЕТОМ ФАКТОРА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ</b> <i>Мартусевич Н. А., Аксенова Е. А., Гудкевич Е. В.</i> .....	215
<b>РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ В г. МИНСКЕ В 2012–2019 гг.</b> <i>Милькото Н. А.</i> .....	222



<b>РОЛЬ ЧАСТЫХ ОРВИ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ С ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ</b> <i>Позднякова А. С.</i> .....	227
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ. СТРУКТУРА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ</b> <i>Плешко А. А., Митьковская Н. П.</i> .....	232
<b>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ СОСТОЯНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА АЛЮСТАТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ</b> <i>Тагиева Ф. Р., Гапанович В. Н., Мельнова Н. И.</i> .....	236
<b>СТРУКТУРА ГОСПИТАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ</b> <i>Романовский Е. В., Волошенюк А. Н.</i> .....	242
<b>ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА</b> <i>Голикова В. В., Дорошенко И. Т., Голикова К. В., Лапковский В. И., Алферова А. И.</i> .....	248
<b>ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ</b> <i>Далидович А. А., Марченко Л. Н., Стальмашко Т. С., Гудиевская И. Г., Сушеня Г. А.</i> .....	254
<b>ХРОНИЧЕСКАЯ ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ</b> <i>Лапицкий Д. В., Ряполов А. Н., Пупкевич В. А., Чирикова Т. В., Арабей А. А., Гончарик А. В., Ибрагимова Ж. А., Митьковская Н. П.</i> .....	259
<b>THE FORECASTING IMPLANT STABILITY QUOTIENT (ISQ) COEFFICIENT OF DENTAL IMPLANTS IN DIFFERENT TYPES OF JAW BONE</b> <i>Shevela T. L., Kuznetsov Y. O.</i> .....	268
<b>ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b>	
<b>АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА ПРЕДПРИЯТИИ МАШИНОСТРОЕНИЯ ЗА ПЕРИОД С 2009 ПО 2019 ГОД</b> <i>Гиндюк А. В., Биран М. Н.</i> .....	274
<b>ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОТНИКОВ, ЗАНЯТЫХ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ</b> <i>Арабей С. В., Гиндюк А. В.</i> .....	279
<b>ИЗУЧЕНИЕ РИСКОВ ЗАВОЗА ГЕПАТИТА Е В РЕСПУБЛИКУ БЕЛАРУСЬ</b> <i>Давыдов В. В., Жаворонок С. В., Анисько Л. А., Гасич Е. Л., Марчук С. И., Семижон П. А., Карлсен А. А., Кюреган К. К., Михайлов М. И., Алаторцева Г. И.</i> .....	285
<b>ОБРАЩАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ЗА АНТИРАБИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩЬЮ И ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОЙ ИММУНИЗАЦИИ</b> <i>Ханенко О. Н., Коломиец Н. Д., Тонко О. В.</i> .....	291

<b>ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ДЕТСКОМУ НАСЕЛЕНИЮ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ</b> <i>Перковская А. Ф., Ушакевич И. Г.</i> .....	295
<b>ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ «ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИЕ»</b> <i>Алексеева Е. С.</i> .....	300
<b>УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА АНАЛИЗА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ НУКЛЕОТИДНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ ИЛ-1<math>\beta</math>, COL2A1, MMP-8 У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИОДОНТА</b> <i>Руденкова Т. В., Костюк С. А., Полуян О. С., Юдина Н. А., Глинкина Т. В., Яковлева-Малых М. О.</i> .....	305
<b>CLINICAL RELEVANCE OF CARDIOVASCULAR-HORMONAL RESPONSE IN COMPETITIVE ATHLETES</b> <i>Natallia Maroz-Vadalazhskaya, Danilo Neglia, Anna Zakharevich, Natallia Ivanchikova, Elena Brutsкая-Stempkovskaya, Vadim Sushynski</i> .....	312
<b>ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА — МЕДИЦИНА</b>	
<b>ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ИЗОКСАЗОЛИНА: ПОЛУЧЕНИЕ И АНАТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА</b> <i>Ковганко Н. Н., Слабко И. Н., Ковганко В. Н.</i> .....	322
<b>АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА COMT У ЛИЦ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ, СОВЕРШИВШИХ СУИЦИДАЛЬНУЮ ПОПЫТКУ</b> <i>Давидовский С. В., Ибрагимова Ж. А., Марчук С. И., Леонов Н. Н., Бабенко А. С., Миқицкий Ю. М.</i> .....	325
<b>АССОЦИАЦИЯ ГЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ КАК ФАКТОР ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ</b> <i>Хотько Е. А., Таганович А. Д.</i> .....	331
<b>БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУС САМОК КРЫС В ПОСТЛАКТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ФОНЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЖИРОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b> <i>Басалай А. А.</i> .....	338
<b>ВЛИЯНИЕ ГИПОДИНАМИИ НА СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У КРЫС, ПОЛУЧАЮЩИХ ВЫСОКОКАЛОРИЙНУЮ ДИЕТУ</b> <i>Чудиловская Е. Н., Басалай А. А., Мигалевич А. С., Митюкова Т. А.</i> .....	342
<b>ВЛИЯНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ АНТИБИОТИКОВ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ У БАКТЕРИЙ</b> <i>Тонко О. В.</i> .....	348
<b>ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ПРОЦЕСС ЖЕВАНИЯ ПРИ ПЕРЕЛОМЕ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ СТРЕССА</b> <i>Городецкая И. В., Маркевич Т. Н.</i> .....	355
<b>ИЗМЕНЕНИЯ В ФОНДЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ИНГИБИРОВАНИИ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА МЕТОТРЕКСАТОМ</b> <i>Новгородская Я. И., Курбат М. Н.</i> .....	364

<b>ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛЛОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА</b> <i>Черношей Д. А., Хватова Л. А., Павлов К. И., Лагода О. Ю., Кундельская Л. М.</i> .....	368
<b>МЕТОД ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПОЛНОГО ГЕНОМА <i>STARHYLOCOCCUSspp</i></b> <i>Слизень В. В., Горецкий Д., Гудкова Е. И.</i> .....	375
<b>ОБ УЧАСТИИ ЛАКТАТА В МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ ИНФАРКТ-ЛИМИТИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ</b> <i>Чепелев С. Н., Висмонт Ф. И., Губкин С. В.</i> .....	380
<b>ОСНОВНЫЕ ТРЕНДЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В 2021 ГОДУ</b> <i>Хрыщанович В. Я., Гудкова Е. И., Жалейко Г. А.</i> .....	386
<b>ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ КРОВИ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ</b> <i>Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.</i> .....	390
<b>ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ СОДЕРЖАНИИ НА КЕТОГЕННЫХ ДИЕТАХ РАЗЛИЧНОГО СОСТАВА</b> <i>Каравай Т. В., Рожко А. А., Мелик-Касумов Т. Б.</i> .....	395
<b>ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ТОПОГРАФИИ ТЕМЕННЫХ И СОСЦЕВИДНЫХ ОТВЕРСТИЙ НА НАРУЖНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ЧЕРЕПА ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА</b> <i>Татур А. А., Денисов С. Д., Левина Д. И.</i> .....	403
<b>РАЗВИТИЕ ПУПОЧНЫХ И ОКОЛОПУПОЧНЫХ ВЕН У ЗАРОДЫШЕЙ ЧЕЛОВЕКА</b> <i>Гордионюк Д. М., Денисов С. Д.</i> .....	411
<b>СИНТЕЗ 4-ГИДРОКСИФЕНИЛ-ДИГИДРОПИРИМИДИНОВ</b> <i>Ковганко Н. Н., Ковганко В. Н., Слабко И. Н.</i> .....	426
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕЗОРБИРУЕМЫХ МЕМБРАН</b> <i>Рачков А. А., Юдина О. А., Шевела Т. Л.</i> .....	430
<b>ЧАСТОТА КОНТАКТА КОРНЕЙ ЗУБОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ С КАНАЛОМ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ ПО ДАННЫМ КЛКТ</b> <i>Журавлева Н. В., Кабак С. Л.</i> .....	434
<b>ФАРМАЦИЯ</b>	
<b>ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАЗВУКА НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЛАВОНОИДОВ ИЗ КАЛЕНДУЛЫ ЦВЕТКОВ</b> <i>Лукашов Р. И., Гурина Н. С.</i> .....	440

<b>ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ВИЧ-1 К ИНГИБИТОРАМ ИНТЕГРАЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ</b> <i>Бунас А. С., Гасич Е. Л., Конончик Е. С., Булда К. Ю.</i> .....	445
<b>ПАРАМЕТРЫ ГАЛОГЕНОВОЙ СВЯЗИ КАК ДЕТЕРМИНАНТЫ ЛИГАНД-ЛИГАНДНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГИПОКРЕТИНА С СУВАРЕКСАНТОМ И ЕГО ГАЛОГЕН- АНАЛОГАМИ</b> <i>Лахвич Ф. Ф., Терлецкая В. А.</i> .....	450
<b>ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРАВЫ КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО</b> <i>Шевчук С. В., Гурина Н. С.</i> .....	460
<b>РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДРАГ-ДИЗАЙН КАПСАИЦИНОМИМЕТИКОВ В ПОИСКЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b> <i>Лахвич Ф. Ф., Пириштук А. М.</i> .....	463
<b>РЕЗИСТЕНТНОСТЬ 1В ПОДГЕНОТИПА ВИРУСА ГЕПАТИТА С К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ</b> <i>Кабанькова А. Н., Гасич Е. Л., Гудель А. С., Жаворонок С. В., Еремин С. В., Конончик Е. С., Головчак Ю. В.</i> .....	471
<b>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ СОЕДИНЕНИЙ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ</b> <i>Сечко О. Г.</i> .....	475

Научное издание

**БГМУ**  
в авангарде медицинской  
науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов

Выпуск 10

Редактор *В. А. Захарычева*  
Дизайн обложки *Н. П. Засулевич*  
Компьютерная верстка *Е. А. Титовой*

Подписано в печать 28.12.2020. Формат 60×84/8  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 57,66. Уч.-изд. л. 41,46.  
Тираж 115 экз. Заказ 417.

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.