

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

БГМУ

в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник
научных трудов

Выпуск 13

Основан в 2011 году

*Под редакцией ректора члена-корреспондента
Национальной академии наук Беларуси,
доктора медицинских наук, профессора С. П. Рубниковича,
проректора по научной работе доктора медицинских наук,
профессора В. А. Филонюка*

В двух томах

Том 1

Минск
2023

УДК 61(082)

ББК 5я43

Б34

БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохра. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. — Минск : ИВЦ Минфина, 2023. — Вып. 13. — Т. 1 : Клиническая медицина. Фармация. — 347 с. : табл., ил.

В сборнике представлены результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований и наблюдений, проводимых в БГМУ, других государственных медицинских, фармацевтических научных организациях Республики Беларусь, Российской Федерации в медицинской, биологической, фармацевтической отраслях науки: внутренние и инфекционные болезни, эпидемиология и гигиена, кардиология, акушерство и гинекология, психиатрия, неврология и нейрохирургия, общая патология, хирургия, онкология, педиатрия, стоматология, травматология и ортопедия, военная медицина, фармация и фармацевтика, медицинское и фармацевтическое образование.

Освещаемые результаты научных достижений будут интересны и полезны для профессорско-преподавательского состава, аспирантов и докторантов, клинических ординаторов, студентов медицинских и фармацевтических учреждений высшего образования, широкого круга научных работников и специалистов, работающих в областях теоретической и практической медицины, фармации.

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

Редакционная коллегия:

главный редактор – чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. С. П. Рубникович;
заместитель главного редактора – д-р мед. наук, проф. В. А. Филонюк;
секретарь редколлегии – канд. техн. наук Г. А. Жалейко

Члены редакционной коллегии:

д-р мед. наук, проф. *Н. А. Бизунок*; д-р мед. наук, проф. *В. Г. Богдан*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *Ф. И. Висмонт*; д-р мед. наук, проф. *А. И. Волотовский*; д-р мед. наук, проф. *Ю. М. Гаин*; д-р мед. наук, проф. *В. Н. Гапанович*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *М. А. Герасименко*; д-р биол. наук, проф. *Н. С. Гурина*; д-р мед. наук, проф. *Т. А. Имшенецкая*; д-р мед. наук, проф. *С. Л. Кабак*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *И. А. Карпов*; д-р мед. наук, проф. *В. С. Камышиников*; д-р мед. наук, проф. *Н. Д. Коломиец*; канд. хим. наук, доц. *Ф. Ф. Лахвич*; д-р мед. наук, проф. *Н. П. Митьковская*; д-р мед. наук, проф. *И. Н. Мороз*; д-р мед. наук, проф. *Т. В. Мохорт*; д-р мед. наук, проф. *М. С. Пристром*; д-р мед. наук, проф. *А. В. Прохоров*; д-р мед. наук, проф. *М. И. Римжа*; д-р мед. наук, проф. *О. Н. Романова*; канд. мед. наук, проф. *И. В. Романовский*; акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *О. О. Руммо*; д-р мед. наук, проф. *О. А. Скугаревский*; д-р мед. наук, проф. *А. В. Солнцева*; д-р биол. наук, проф. *А. Н. Стожаров*; д-р мед. наук, проф. *В. В. Строгий*; д-р мед. наук, проф. *А. Д. Таганович*; акад. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *С. И. Третьяк*; д-р мед. наук, проф. *А. С. Федулов*; д-р биол. наук, доц. *В. В. Хрусталева*; д-р фарм. наук, проф. *В. М. Царенков*; канд. мед. наук, доц. *Т. Л. Шевела*; канд. мед. наук, доц. *И. П. Щербинская*

Рецензенты:

канд. хим. наук, доц. *В. Н. Беляцкий*; канд. мед. наук, доц. *Т. С. Борисова*; канд. хим. наук, доц. *Т. И. Борщевская*; д-р мед. наук, доц. *А. В. Бутвиловский*; канд. мед. наук, доц. *Л. Н. Васильева*; чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф. *Ф. И. Висмонт*; канд. мед. наук, доц. *А. В. Глинник*; канд. мед. наук, доц. *С. В. Глинник*; канд. мед. наук, доц. *Ф. А. Горбачев*; канд. мед. наук, доц. *С. С. Грачев*; д-р мед. наук, проф. *Д. Е. Данилов*; канд. мед. наук, доц. *И. И. Довгалевиц*; канд. мед. наук, доц. *В. И. Дорошевич*; д-р мед. наук, проф. *М. Л. Доценко*; канд. мед. наук, доц. *В. Л. Евтухов*; д-р мед. наук, проф. *С. В. Жаворонок*; д-р мед. наук, проф. *С. Л. Кабак*; канд. мед. наук, доц. *Т. И. Каленчиц*; канд. мед. наук, доц. *Т. В. Качан*; канд. мед. наук, доц. *Е. Н. Кириллова*; канд. хим. наук, доц. *Н. Н. Ковганко*; канд. мед. наук, доц. *Ж. И. Кривошеева*; канд. мед. наук, доц. *И. И. Ленькова*; канд. мед. наук, доц. *Л. Н. Ломать*; канд. мед. наук, доц. *Е. В. Максимович*; канд. мед. наук, доц. *Л. А. Малькевич*; канд. мед. наук, доц. *В. А. Маргунская*; д-р мед. наук, проф. *Л. Ф. Можейко*; д-р мед. наук, проф. *Т. В. Мохорт*; д-р мед. наук, проф. *В. А. Переверзев*; канд. мед. наук, доц. *В. А. Прилуцкая*; канд. мед. наук, доц. *И. П. Семёнов*; канд. мед. наук, доц. *И. М. Семченко*; канд. мед. наук, доц. *Г. В. Ситник*; д-р мед. наук, проф. *В. В. Строгий*; д-р мед. наук, проф. *В. А. Филонюк*; д-р мед. наук, доц. *И. М. Хмара*; д-р биол. наук, доц. *В. В. Хрусталева*; д-р мед. наук, проф. *В. П. Царев*; канд. биол. наук, доц. *Ж. Ф. Циркунова*; д-р мед. наук, проф. *Н. В. Шаковец*; канд. мед. наук, доц. *Т. Л. Шевела*

Ответственные за выпуск – *В. А. Филонюк, И. П. Щербинская*

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 13

Published since 2011

*Edited by rector Corresponding member of the National Academy
of Sciences of Belarus, MD, Ph.D DSc., prof. S. P. Rubnikovich
and vice-rector for scientific work MD, Ph.D. DSc., prof. V. Filanyuk*

In two volumes

Volume 1

Minsk
2023

Editors & Board:

Editor-in-chief S. P. Rubnikovich, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.;
Deputy Editor-in-chief V. Filanyuk, MD, Ph.D. DSc., prof.;
Executive Secretary – G. A. Zhaleika, Ph.D. tech. sciences

Editorial Advisory Board:

N. A. Bizunok, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. G. Bogdan*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *F. I. Vismont*, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. I. Volotovskii*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *Y. M. Gayin*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. N. Gapanovic*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. A. Gerasimenko*, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *N. S. Gurina*, Ph.D. DSc., prof.; *T. A. Imshenetskaya*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *S. L. Kabak*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *I. A. Karpov*, Corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. S. Kamyshnikov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *N. D. Kolomiets*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. T. Lakhvich*, Ph.D., Associate prof.; *N. P. Mitkovskaya*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *I. N. Moroz*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. V. Mohort*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. S. Pristrom*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *M. I. Rimzha*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *O. N. Romanova*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *I. V. Romanovsky*, MD, Ph.D., prof.; *O. O. Rummo*, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *O. A. Skugarevsky*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. V. Solntseva*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. N. Stozharov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. V. Strogij*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. D. Tahanovich*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *S. I. Tretjak*, academician of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Ph.D. DSc., prof.; *A. S. Fedulov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *V. V. Khrustalev*, MD, Ph.D., DSc., Associate prof.; *V. M. Tsarenkov*, MD, Ph.D. DSc., prof.; *T. L. Shevela*, Ph.D., Associate prof.; *I. P. Shcherbinskaja*, Ph.D., Associate prof.

Issue editor – *V. Filanyuk, I. P. Shcherbinskaja*

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 Commission of the Republic of Belarus for the publication of the results of scientific researches in the field of medical sciences.





Ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, доктор медицинских наук, профессор С. П. Рубникович

Повышение качества и продолжительности жизни населения Республики Беларусь является одной из главных задач государственной политики, основным индикатором эффективности стратегического развития страны. На недавнем совещании по актуальным вопросам здравоохранения Президент Беларуси Александр Лукашенко заявил: «Медицина, как известно, не только лечение пациентов, но и важная составляющая безопасности любого государства, тем более нашего. Без здоровой нации никакой экономики не будет. В любом государстве экономика является фундаментом. Без дисциплины, без готовности правильно реагировать на современные вызовы не будет реального суверенитета и независимости».

Государственная поддержка научных исследований по приоритетным направлениям развития национальной экономики создаст все условия для решения первоочередных задач здравоохранения, среди которых применение новых методов оказания медицинской помощи (медицинской профилактики, диагностики, лечения заболеваний, медицинской реабилитации и абилита-

ции пациентов, протезирования), разработка и производство новых лекарственных препаратов, конкурентоспособных медицинских изделий. Их внедрение в практическое здравоохранение будет способствовать не только повышению качества и доступности медицинских услуг, но и улучшению характеризующих здоровье населения показателей, что приведет к снижению заболеваемости, инвалидности, смертности, а в итоге — к увеличению продолжительности и качества жизни населения Беларуси.

В 13-м выпуске сборника научных трудов «БГМУ в авангарде медицин-

ской науки и практики» освещены результаты исследований и разработок белорусских и российских научных организаций в различных сферах медицинской и фармацевтической отрасли, в том числе полученных на стыке смежных академических дисциплин, отражены новые направления и перспективы развития фундаментальной науки и практики.

Мы и в дальнейшем приложим все усилия, чтобы создавать основу для эффективного и успешного развития отрасли здравоохранения нашего государства и возможности противостоять современным вызовам.

С искренней признательностью, наилучшими пожеланиями новых идей и их воплощения,



С. П. Рубникович



Клиническая медицина



Фармация



**Клиническая
медицина**

**Clinical
medicine**



УДК 616.716.4-006-08-036.82:616.212.1

REHABILITATION OF PATIENTS WITH ORONASAL COMMUNICATION AFTER COMBINED TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE UPPER JAW

Shevela T. L., Petrazhytskaya G. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Purpose of the study is to develop a medical rehabilitation method of the patients with oronasal communication by manufacturing a separating mouth guard. A clinical examination of 15 patients with malignant neoplasms of the maxillary sinus after combined treatment was carried out on the basis of the State Institution "The University Dental Clinic". Clinically, patients had a postoperative defect of hard and soft tissues of the maxillofacial region: hard and soft palate, alveolar process of the upper jaw, anterior and lower walls of the maxillary sinus. Prosthetics were performed after radiation therapy in the long-term period for this group of patients (6 months). An impression was taken by a standard impression tray and alginate impression material in patients with a postoperative tissue defect. A plaster cast was made with the marking the defect border. A separating obturating mouth guard was made by thermovacuum forming process using a crystal (hard) and soft polymer plates with dimensions of 125×125 mm and a thickness of 2 mm. The edge of the mouth guard was smoothed to prevent trauma to the oral mucosa and was fixed in the oral cavity. The developed technology for manufacturing a separating obturating mouth guard by thermovacuum forming process makes it possible to improve the functional and aesthetic results of prosthetics, to reduce the treatment time (the mouth guard is made in one visit). The process of adaptation of patients took a short period of time due to the elastic properties of the polymeric material for the manufacture of mouth guards and the method of manufacture. The maximum number of corrections was 3 visits (for 1 patient). One mouth guard correction was required for 73.3 % (11 patients), two for 20 % (3 patients). Medical rehabilitation of patients with oronasal communication may include a prosthetics with the manufacture of a separating obturating mouth guard in a short time in one visit according to individual anatomical features of a postoperative defect of hard and soft tissues.

Keywords: rehabilitation, prosthetics, malignant neoplasms, maxillary sinus, oronasal communication.

Introduction. Postoperative defects of the maxillofacial region, formed as a result of the combined treatment of patients with malignant neoplasms of the maxillary sinus, are a serious pathology, since the destruction of the anatomical formations of this area leads to functional and cosmetic disorders, which significantly worsens the quality of life of patients and creates great problems in their social adaptation and rehabilitation [1, 4, 6, 7]. Postoperative defects of the upper jaw lead to loss of teeth, cause asymmetry of the face. It means that the aesthetic optimum of a person is destroyed.

Typical chewing and swallowing disorders occur, when there is connection of oral with nasal cavity. Food gets in the sinus and causes chronic mucosal inflammation. Dysfunction of the maxillofacial system leads to pathological changes in the structure of temporomandibular

joint. Diseases of the gastrointestinal tract are developed or the course of them get heavier, when the function of chewing and swallowing is destroyed [1, 2, 3].

Oronasal communication causes respiratory distress. The body's resistance to the development of colds reduces, because the warming of the air in the nasal cavity is not carried out. In addition, the presence of constant nasal secretion causes inflammation and atrophy of the tissues in the oral cavity, worsening the hygienic characteristics of the prosthesis [4, 5].

There is a resonance lesion of the pharynx and nasopharynx cavities, the speech becomes to be unclear due to nasal sound distortion, acquires a nasal tone due to rhinophony, and generally the sound formation is distorted after surgical treatment of patients. In addition, pronounced structural and functional disorders of

the maxillofacial region lead to the psycho-emotional status changes of patients [3, 5, 7].

According to special literature, prosthodontic treatment is the most effective method for restoring functional and aesthetic disorders in cancer patients with postoperative defects of the upper jaw. However, there is no unified approach to the medical rehabilitation of this group of patients nowadays. The purpose of prosthodontic treatment of postoperative defects of the upper jaw is to restore lost functions, which increases the social adaptation and quality of life of patients, contributes to the most complete medical and social rehabilitation.

At present there are two methods of prosthodontic treatment of the defect of the upper jaw — immediate and remote. The immediate prosthesis is prepared before the operation and fixed immediately after the operation on the operating table. A remote prosthesis is made at various times after the operation, on average 3–4 months after surgery.

The advantage remains with immediate prosthetics, due to the fact that scarring of the postoperative wound occurs around the prosthesis in accordance with its shape and leads to the formation of a tissues in the oral cavity, and this improves the fixation of the prosthesis on the healthy part of the jaw remaining after surgery. The healing of soft tissues occurs arbitrarily in the absence of an immediate prosthesis. The resulting massive scars worsen the fixation of a prosthesis made in the remote term, which cause the appearance of mobility of the teeth remaining on the jaw and leads to their loss.

Medical rehabilitation of patients with this pathology is associated with the elimination of extensive postoperative defects by prosthetics and remains one of the most urgent problems of modern dentistry.

Purpose of the study is to develop a medical rehabilitation method of the patients with oronasal communication by manufacturing a separating mouth guard at the stage of prosthetics.

Materials and methods. Clinical examination and prosthodontic treatment of patients was carried out on the basis of the State Institution “The University Dental Clinic”. Totally 39 patients with a defect in the upper jaw as a result of surgical operation of a malignant neoplasm of the maxillary sinus were examined, 15 of them were selected with defects in the upper

jaw and with partial secondary adentia, who had not previously received an immediate construction. All patients had combined treatment, including surgery, radiation therapy and/or chemotherapy.

The peak incidence was in the group of patients aged 50 years and older (50,4 %), the average age was 57 years. Approximately 72,0 % of patients had a prevalence of the tumor process in the volume of stage III–IV. In this group of patients, prosthetics was carried out after combined treatment in the remote period (6 months). The oronasal communication was tamponed by the patients themselves with gauze tampons during the postoperative period.

At the time of treatment, patients complained of breathing, speech disorders and the presence of nasality. They were in a depressed psychological state and noted difficulty in communicating with people. In 100,0 % of patients, the main complaint was a chewing and swallowing disorder, the loss of hermetic isolation of the oronasal communication of the postoperative defect by tamponade, the liquid migration into the nasopharynx during eating.

An objective examination was carried out after a detailed collected anamnesis. During external examination attention was paid to the general configuration of the face, the size of the lower part of the face, the position of the lips, cheeks, the severity of the nasolabial folds, the symmetry of the face, the deformation of the soft tissues, the presence of scars, the degree of mouth opening. In most cases patients had speech disorder, nasality, facial asymmetry due to retraction of the buccal region and upper lip on the side of the defect.

The hygienic state of the oral cavity was analyzed during the intraoral examination. The degree of atrophy, the shape and direction of the alveolar process, the presence of exostoses, the size of the alveolar arches, the ratio of the jaws, the condition of the mucous membrane (color, compliance and moisture) at the localization of previous tumor, possible structural changes in nearby organs and tissues, the presence of scar changes at the points of frenums attachment was analyzed in the upper jaw. Clinically, patients had a postoperative defect of hard and soft tissues of the maxillofacial region: hard and soft palate, alveolar process of the upper jaw, anterior and lower walls of the maxillary sinus.



Figure 1 — Postoperative hard and soft palate defect, oronasal communication



Figure 2 — Taking an impression with a standard impression tray and alginate material



Figure 3 — Isolation of undercuts and marking the defect border

Particular attention was paid to the characteristic of the communication of the oral cavity with the nasal cavity and maxillary sinuses, as well as the totality of the dentition. The dentition in the region of the preserved area of the upper jaw is extremely important for creating an additional retention point in order to hold and stabilize the prosthesis. An X-ray examination was performed to clarify the state of hard tissues of teeth, periodontal tissues, the degree of bone resorption.

A separating obturating mouth guard was made by thermovacuum forming process for the patients for the period of manufacturing of the final prosthesis-obturator. Clinical and laboratory stages are shown in Figures 1–4. In patients with a postoperative tissue defect (Figure 1) an impression was taken by a standard impression tray and alginate impression material (Figure 2). A plaster cast was made with the marking the defect border (Figure 3). A separating obturating mouth guard (Figure 4) was made by thermovacuum forming process using a crystal (hard) and soft polymer plates with dimensions of 125×125 mm and a thickness of 2 mm. The edge of the mouth guard was smoothed to prevent trauma to the oral mucosa and was fixed in the oral cavity (Figure 5).

After fitting and applying a separating obturating mouth guard, the patient was taught the rules for using and caring for the prosthesis and was invited to follow-up examinations for correction the next day, after 3 days, and then, as necessary. The subjective state of the patient (complaints), the state of the tissues in the oral cavity (areas of hyperemia, erosion, ulcers), the hygienic state of the oral cavity and the hygienic state of the prosthesis were monitored. It was obligatory to control the functional effectiveness of the mouth guard and its tightness (test with cheek puffing and swallowing water).

Results and discussion. The developed technology for manufacturing a separating obturating mouth guard by thermovacuum forming process makes it possible to improve the functional and aesthetic results of prosthetics, to reduce the treatment time (the mouth guard is made in one visit). The process of adaptation of patients took a short period of time due to the elastic properties of the polymeric material for the manufacture of mouth guards and the method of manufacture. The maximum number of corrections was 3 visits (for 1 patient). One

mouth guard correction was required for 73,3 % (11 patients), two for 20 % (3 patients). A significant improvement in the psycho-emotional state of patients was noted with the use of a separating obturating mouth guard.

The staged prosthetics technique has received the greatest recognition in the prosthodontic treatment nowadays [1, 2, 5, 7].

The first stage of prosthetics is the manufacture of an immediate prosthesis in the preoperative period. The aims of prosthetics at the first stage: providing the possibility of eating after a surgical operation, fixing a bandage with medicines in the postoperative cavity, maintaining speech, creating a reliable separation between the wound surface and the oral cavity.

The second stage of prosthetics is the manufacture of a forming prosthesis-obturator on the 10th day after the operation or 2–3 weeks after the operation. The aims of prosthetics at the second stage: improving chewing, swallowing, breathing, speech, preventing the development of scar deformation of the face, creating a tissues for the obturating part of the permanent prosthesis.

The third stage of prosthetics is the manufacture of the final prosthesis-obturator in 3–6 months or in the period from one month to a year after the operation. The aims of prosthetics at the third stage: restoration of lost oral cavity functions (chewing, swallowing, breathing, speech), achievement of tightness of the oral and nasal cavities, preservation of the patient's aesthetic optimum, improvement of the quality of life, social rehabilitation.

In the majority of cases, prostheses are made without taking into account the individual reaction of the tissues of oral cavity and the body to the prosthesis itself and the prosthetic materials used. This approach to complex prosthetics is due not only to the limited choice of constructional materials, but also to the lack of theoretical knowledge of this problem.

Up to now general methods of prosthetics in the immediate postoperative period have not been developed. There is no consensus on the timing of prosthetics. There are still many controversial and unresolved issues that require further development and study regarding the structure of the prosthesis that replaces the defects of the maxillofacial region, formed as a result of the combined treatment of patients with malignant neoplasms.



Figure 4 — The mouth guard manufactured by thermovacuum forming process



Figure 5 — A mouth guard fixation with obturation of oronasal communication in the patient's mouth

Conclusion. An important component in the complex of rehabilitation measures is medical rehabilitation. Restoring the integrity of the lost organ or part of it (jaw, palate, alveolar margin, etc.) is the first step. Medical rehabilitation is aimed at full or partial restoration or compensation of one or another lost body function. Medical rehabilitation of patients with oronasal communication may include a prosthetics with the manufacture of a separating obturating mouth guard in a short time in one visit according to individual anatomical features of a postoperative defect of hard and soft tissues.

References

1. Арутюнов, А. С. Совершенствование ортопедического стоматологического лечения больных с послеоперационными дефектами верхней челюсти онкологического генеза / А. С. Арутюнов, С. Д. Арутюнов // Учен. записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2015. — Т. XXII, № 2. — С. 45–49.
2. Новые подходы в устранении дефектов челюстей с одномоментной зубочелюстной реабилитацией / К. С. Гилёва [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. — 2020. — № 1. — С. 30–45.
3. Ортопедическое лечение дефектов верхней челюсти с применением резекционного замещающего протеза с пневматическим obturatorом / С. И. Абакаров [и др.] // Стоматология. — 2020. — № 99 (5). — С. 74–79.
4. Убайдуллаев, Х. Реабилитация онкологических больных с дефектами челюстно-лицевой области / Х. Убайдуллаев // Медицина и инновации. — 2022. — № 1 (4). — С. 329–332.
5. Creating a digitized database of maxillofacial prostheses (obturators): A pilot study / M. Elbashti [et al.] // J. of Advanced Prosthodontics. — 2016. — № 8. — P. 219–223.
6. Health-related quality of life after maxillectomy: Obturator rehabilitation compared with flap reconstruction / J. Breeze [et al.] // British J. of Oral and Maxillofacial Surgery. — 2016. — № 54. — P. 857–862.
7. Michelinakis, G. Rehabilitation of a maxillectomy patient using intraoral scanning impression technology and a computer-aided design/computer-aided manufacturing fabricated obturator prosthesis / G. Michelinakis, M. Pavlakis // J. of Indian Prosthodontic Society. — 2018. — № 18 (3). — P. 282–287.

Реабилитация пациентов с ороназальным сообщением после комбинированного лечения злокачественных новообразований верхней челюсти

Шевела Т. Л., Петражицкая Г. В.

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

Реферат. Целью исследования является разработка методов медицинской реабилитации пациентов с ороназальным сообщением путем изготовления разобщающей каппы на этапе протезирования. На базе ГУ «Университетская стоматологическая клиника» проведен клинический осмотр 15 пациентов со злокачественными новообразованиями верхнечелюстной пазухи после комбинированного лечения. Клинически у пациентов определялся послеоперационный дефект твердых и мягких тканей челюстно-лицевой области: твердого и мягкого неба, альвеолярного отростка верхней челюсти, передней и нижней стенки верхнечелюстной пазухи. Данной группе пациентов протезирование проводилось после лучевой терапии в отдаленные сроки наблюдения (6 месяцев). У пациентов с послеоперационным дефектом тканей получали оттиск при помощи стандартной оттискной ложки и альгинатного оттискного материала. Изготавливали гипсовую модель с нанесением границ пластинки. С помощью вакуумного формователя и полимерной заготовки Crystal (твердые) и Soft (мягкие) с размерами 125×125 мм толщиной 2 мм изготавливали разобщающую obtурирующую пластинку, проводили фиксацию каппы в полости рта с заглаживанием края каппы для предотвращения травматизации слизистой оболочки полости рта. В результате разработанной технологии изготовления разобщающей obtурирующей каппы методом термовакуумного прессования улучшились функциональные и эстетические исходы ортопедического лечения, сократились сроки лечения (изготовление каппы проводится в одно посещение). Медицинская реабилитация пациентов с ороназальным сообщением может включать ортопедический этап лечения с изготовлением в короткие сроки за одно посещение изолирующей obtурирующей каппы с учетом индивидуальных анатомических особенностей послеоперационного дефекта твердых и мягких тканей.

Ключевые слова: реабилитация, протезирование, злокачественные новообразования, верхнечелюстная пазуха.

Поступила 13.06.2023

УДК 616.716.85-089.843-036

МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ КОСТНОГО ЛОЖА ПРИ ОДНОМОМЕНТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Белый М. Г.¹, Шевела Т. Л.¹, Злобич А. С.²

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

²Учреждение здравоохранения «11-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Успех имплантации во многом зависит от правильного определения показаний к осуществлению данного вида реабилитационных мероприятий, выбора конструкции имплантата, подготовки полости рта, метода проведения оперативного вмешательства. Один из известных методов — одномоментная установка имплантата в альвеолу удаленного зуба. Применение данного метода требует определенной тактики оперативного вмешательства: одним из этапов операции является санационная обработка костного ложа для дентальной имплантации. В статье проведен сравнительный анализ качества обработки зубных альвеол перед проведением одномоментной дентальной имплантации.

Ключевые слова: зубная альвеола, костное ложе, дентальный имплантат, одномоментная имплантация.

Введение. На современном этапе развития стоматологии и челюстно-лицевой хирургии не возникает сомнений в перспективности и целесообразности широкого внедрения методов имплантологического лечения. Большая часть врачей-стоматологов считают необходимым восстановление утраченного зуба сразу после его удаления с целью улучшения эстетики или восстановления жевательной функции [2]. Мнение ряда авторов по поводу одномоментной дентальной имплантации и немедленной нагрузки весьма разноречивы. В связи с появлением новых методов и материалов (например, адгезивное протезирование) восстановление утраченного зуба получило широкое распространение. Но с видимыми преимуществами (меньше стоимость, меньше затрачивается времени на изготовление) имеются и недостатки (непродолжительный срок службы). Например, при изготовлении наиболее известных ортопедических мостовидных конструкций в ряде случаев необходимо препарировать и/или депульпировать опорные зубы, что не соответствует современной концепции шадящего (минимального) воздействия на твердые ткани зуба [3]. Сама идея имплантологии не нова, и развитие материаловедения дало бы-

стрый толчок к активному внедрению использования дентальных имплантатов. Существует множество методик установки таких конструкций. Однако спорным до сих пор считается вопрос о возможности одномоментной имплантации при удалении зубов с хроническими воспалительными процессами в области верхушек корней зубов или при маргинальном периодонтите. Предметом дискуссии также могут являться возможность немедленной имплантации в области однокорневых и многокорневых зубов, эффективность и целесообразность обязательного использования барьерных мембран и остеопластических материалов. Научные исследования позволяют дать обоснование оптимальным способам их использования. Результатом является разработка новых подходов хирургического и ортопедического вмешательства. При этом наиболее распространенным является метод отсроченной, двухэтапной установки имплантатов. В силу своей научной обоснованности и клинической эффективности он признан классическим [5].

На основании клинических исследований рядом авторов было проведено медико-биологическое обоснование одномоментной

дентальной имплантации, преимуществом которой в настоящее время считается сохранение объема и архитектоники кости в зоне удаленных зубов (при одномоментной имплантации сохраняется 60–90 % объема костной ткани альвеолярного отростка); уменьшение количества операций и, как следствие, минимизация как травматического воздействия на ткани, так и негативного психологического фона для пациентов; существенное, как минимум на 3–6 месяцев, сокращение сроков лечения.

В то время как без имплантации (после удаления зуба) вследствие резорбции и атрофии костной ткани через 6–12 месяцев высота альвеолярного отростка снижается на 3–7 мм и составляет 50 % от прежнего объема.

На качество соединения «имплантат–костная ткань» влияют, помимо прочих факторов, качество костной ткани и локальное микробиологическое состояние сегмента, где проводится оперативное вмешательство [1].

Цель работы — разработка и научное обоснование методов хирургической обработки зубных альвеол при одномоментной дентальной имплантации.

Материалы и методы. С целью дифференцированного подхода к обработке зубных альвеол после удаления зубов пациенты были разделены на группы наблюдений с учетом применяемого метода. В исследование были включены 63 пациента без наличия сопутствующих соматических заболеваний, не имеющих противопоказаний к операции в виде дентальной имплантации.

В исследовании участвовали пациенты, которым после проведения клинического и дополнительного метода исследования (конусно-лучевой компьютерной томографии), консультации врача-стоматолога-ортопеда и врача-стоматолога-хирурга было показано удаление зубов по санационным, протетическим или функциональным показаниям с проведением одномоментной имплантации.

Были предложены методы обработки зубной альвеолы перед проведением дентальной имплантации. С этой целью наблюдались три группы пациентов, которым в 1-й группе (21 пациент) после удаления зуба зубная альвеола обрабатывалась ручным ме-

тодом с применением кюретажной ложки с последующей инстилляцией антисептиком — 0,05%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата. Во 2-й группе (21 пациент) зубная альвеола обрабатывалась механическим методом с применением шаровидного бора и физиодиспенсера (в режиме со скоростью 450 об/мин и с усилием 25 Н/см²) и обработкой стерильным раствором 0,9%-го хлорида натрия). Пациентам 3-й группы (21 пациент) зубные альвеолы обрабатывались шаровидной насадкой с алмазным покрытием с применением пьезохирургического аппарата (пъезотома). Эффективность обработки стенок и дна зубных альвеол от грануляций, остатков эпителиальной ткани, хронических очагов одонтогенной инфекции оценивали с помощью бинокулярной оптики [4].

Всем пациентам проводилось удаление причинных зубов с одномоментной установкой дентальных имплантатов и установкой формирователей десневой манжетки. Проводилась конусно-лучевая компьютерная томография в день операции, после установки дентальных имплантатов, на 10-е сутки после операции снимались швы. Пациенты находились на динамическом наблюдении. Ортопедический этап лечения (установка временных или постоянных ортопедических конструкций) проводился через 4 месяца после операции.

Результаты и их обсуждение. При анализе данных конусно-лучевой компьютерной томографии было выявлено, что в 100 % наблюдений при проведении санации полости рта и удалении зубов перед проведением одномоментной дентальной имплантации определялись патологические изменения в апикальной части корней зубов.

При проведении анализа качества обработки зубных альвеол с помощью бинокулярной оптики были получены следующие результаты. У пациентов 1-й группы удаление патологических тканей методом ручной обработки: из альвеол кюретажной ложкой с последующей инстилляцией антисептиком (0,05%-м водным раствором хлоргексидина биглюконата) было не в полном объеме — в области дна альвеол наблюдались остатки грануляционной ткани у 18 пациентов, что составило 85,7 %.

Во 2-й группе у 20 пациентов (95,2 %) в лунке после механической обработки зубной альвеолы отсутствовала патологически измененная ткань.

У пациентов 3-й группы с обработкой шаровидной насадкой с алмазным покрытием с применением пьезотома в области стенок и дна зубной альвеолы патологически измененные ткани отсутствовали в 100 % наблюдений.

Наличие хронического патологического процесса в области верхушки корня зуба не следует безоговорочно считать противопоказанием к одномоментной дентальной имплантации, именно в таких случаях показана механическая и медикаментозная обработка альвеолы. Успех в данном случае зависит от качества обработки костного ложа для дентального имплантата, инстилляцией растворами антисептика, назначения антибактериальной терапии. Этапы операции включают удаление зуба с тщательной синдесмотомией и туалетом костной раны. При ревизии альвеолы проводится выскабливание тканей или активный кюретаж, удаление вросшей слизистой оболочки [6]. Далее альвеолу промывают антисептиком, затем проводится остеотомия и установка имплантата. Противопоказанием к одномоментной имплантации является наличие острого или обострение хронического воспалительного процесса в периодонте [6].

Через 4 месяца после дентальной имплантации развитие осложнений (периимплантит и дезинтеграция дентальных имплантатов) наблюдалось в 1-й группе у 7 пациентов, что составило 33,3 %. Во 2-й группе периимплантит развился у одного пациента (4,7 %). В 3-й группе все имплантаты были остеоинтегрированы.

Таким образом, проведение предоперационной подготовки зубных альвеол позволяет предотвратить развитие инфекционно-воспалительных процессов в зоне установленного дентального имплантата путем снижения микробной контаминации и удаления очагов хронической одонтогенной инфекции. Включение данного этапа в операционный протокол будет способствовать интеграции дентальных имплантатов и препятствовать развитию воспалительно-деструктивных осложнений в зоне «имплантат–костная ткань».

Заключение. Представленные результаты исследования позволяют сделать вывод, что подготовка костного ложа при одномоментной дентальной имплантации является обязательным этапом санации операционной зоны. Методом выбора обработки зубных альвеол может стать механический, т. е. с применением шаровидного бора и физиодиспенсера или пьезохирургический с использованием шаровидной насадки с алмазным покрытием.

Список цитированных источников

1. Анализ результатов дентальной имплантации по данным анкетирования врачей-стоматологов на примере отдельных субъектов Российской Федерации / Е. Ю. Дьячкова [и др.] // Клиническая стоматология. — 2022. — Т. 25, № 3. — С. 32–37.
2. Гударьян, А. А. Особенности непосредственной имплантации при наличии хронических очагов одонтогенной инфекции / А. А. Гударьян, М. Г. Дробязго, А. Н. Шамрай // Медичні перспективи. — 2016. — Т. XXI, № 4. — С. 84–91.
3. Идэ, С. Немедленная нагрузка. Руководство по успешной имплантации / С. Идэ, А. Идэ // International Implant Foundation Publishing. — Мюнхен, 2013. — С. 385.
4. Мохначева, С. Б. Существующие методики ведения лунки удаленного зуба для отсроченной установки дентального имплантата (обзор) / С. Б. Мохначева, Н. И. Васильев // Клиническая стоматология. — 2022. — Т. 25, № 3. — С. 38–46.
5. Робустова, Т. Г. *Имплантация* зубов (хирургические аспекты) / Т. Г. Робустова. — М.: Медицина, 2001. — 560 с.
6. Якупов, Б. А. Воспалительные осложнения дентальной имплантации / Б. А. Якупов // Ортодонтия. — 2022. — № 3. — С. 86–87.

Methods of preparation of the bone seat for one-stage dental implantation

Bely M. G.¹, Shevela T. L.¹, Zlobich A. S.²

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

²11th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

The success of implantation largely depends on the correct of indication for the implementation of this type of rehabilitation measures, the choice of implant design, preparation of the oral cavity, and the method of surgical intervention. One of the options is the one-stage implantation in the alveolus of the extracted tooth. The use of this method requires a certain tactics of surgical intervention, one of the stages of the operation is the sanitation treatment of the bone seat for dental implant. The article provides a comparative analysis of the quality of treatment of dental alveoli before immediate dental implantation.

Keywords: dental alveolus, bone seat, dental implant, one-stage implantation.

Поступила 26.06.2023

УДК 616.96:616.15-085.246.9:577.213.47

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭКСТРОКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕМОСОРБЕНТА «ГЕМОПРОТЕАЗОСОРБ» НА КОНЦЕНТРАЦИЮ МЕРОПЕНЕМА В ПЛАЗМЕ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ

Белявский Н. В., Якубцевич Р. Э., Курбат М. Н.

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

Реферат. Гемосорбция широко используется в терапии сепсиса, однако способность гемосорбентов сорбировать антибактериальные препараты до конца не изучена. В данном исследовании мы определяли влияние гемосорбции с использованием гемосорбента «Гемопротеазосорб» (Республика Беларусь) на концентрацию меропенема в плазме у пациентов с сепсисом различной этиологии. Обследовано 19 пациентов с сепсисом: контрольная группа без применения гемосорбции (9 пациентов); опытная группа (10 пациентов), в которой применялась экстракорпоральная гемосорбция с использованием гемосорбента «Гемопротеазосорб». В контрольной группе снижение концентрации меропенема в плазме выявлено лишь у одного пациента; в группе сорбента «Гемопротеазосорб» — у 70 % пациентов после гемосорбции концентрация препарата снижалась на 11 % (–2,49 мкг/мл; $p < 0,05$).

Таким образом, применение гемосорбции приводит к снижению концентрации в плазме меропенема, рекомендована модификация режима дозирования антибактериального препарата.

Ключевые слова: сепсис, гемосорбция, «Гемопротеазосорб», меропенем.

Введение. Сепсис остается одной из главных проблем современной анестезиологии и реаниматологии. Возникающий в результате дисрегуляции ответа организма на инфекцию, сепсис характеризуется высокой летальностью, низкой эффективностью лече-

ния, что выражается в большом количестве случаев неблагоприятного исхода в отделениях интенсивной терапии. Провоцирующими факторами развития сепсиса и септического шока являются инвазия микроорганизмов, бактериальный эндотоксин и про-

воцируемый инфекционным процессом выброс провоспалительных цитокинов. Бактериальный эндотоксин (липополисахарид) способен связываться с клетками эндотелия, оказывать токсическое действие и провоцировать тяжелую воспалительную реакцию, индуцирующую окислительный стресс и развитие апоптоза. Провоспалительные цитокины способны вызвать «цитокиновый шторм», который сопровождается повышением проницаемости капилляров, разрушением митохондрий, развитием полиорганной недостаточности [1]. Эффективно удалить из крови пациента основные патогенетические факторы развития сепсиса возможно с помощью экстракорпоральной гемосорбции. В различных исследованиях доказано, что применение гемосорбции совместно с традиционными методами этиотропной и патогенетической терапии сепсиса позволяют уменьшить необходимые для стабилизации гемодинамики пациента дозы вазопрессоров, а также увеличивают выживаемость [2].

Учитывая тот факт, что главной причиной сепсиса является источник инфекции, эффективная борьба с ним не представляется возможной без применения антибактериальных препаратов. Доказано, что выживаемость пациентов с сепсисом может существенно снизиться при задержке начала антибиотикотерапии даже на один час. Следовательно, все факторы, которые способны повлиять на величину концентрации антибактериальных препаратов в плазме, могут значительно ухудшить результаты лечения [3]. Одним из таких факторов может быть экстракорпоральная гемосорбция. В зарубежной литературе существуют исследования, данные которых показывают, что такие гемосорбенты, как Cytosorb (США) или Тогаутухин (Япония) существенно снижают концентрации в плазме некоторых препаратов, например, меропенема и ванкомицина, что может препятствовать достижению минимальной ингибирующей концентрации и способствовать снижению результативности антибактериальной терапии. В Республике Беларусь широко применяется гемосорбент «Гемопротеазосорб», однако его взаимодействие с различными антибактериальными препаратами ранее не исследовалось [4]. Учитывая то, какие риски может нести неэффективная антибиотикотерапия для паци-

ента с сепсисом, а также клиническую эффективность гемосорбента «Гемопротеазосорб» в элиминации цитокинов и широту его использования в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь, нам представляется важным изучить влияние гемосорбции с использованием этого гемосорбента на концентрацию в плазме антибактериальных препаратов на фоне интенсивной терапии пациентов с сепсисом различной этиологии.

Цель работы – изучить влияние гемосорбции с использованием гемосорбента «Гемопротеазосорб» (Республика Беларусь) на концентрацию меропенема в плазме у пациентов с сепсисом различной этиологии.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты, которым был выставлен диагноз «сепсис» любой этиологии. Всего в исследование было включено 19 пациентов в возрасте от 25 до 85 лет. Основанием для выставления диагноза были критерии SCCM/ESICM 2016–2021 гг., а также учитывалось наличие диагностически значимого повышения уровня лабораторных маркеров сепсиса: С-реактивного белка, содержания прокальцитонина (более 2 нг/мл), пресепсина (более 800 пг/мл). Исключались пациенты с беременностью; острым нарушением мозгового кровообращения, инфарктом миокарда, коронарной ангиопластикой или шунтированием в течение последних трех месяцев до исследования; наличием у пациента злокачественного новообразования в момент включения в исследование; наличием ВИЧ-инфекции или хронического активного вирусного гепатита В или С с повышением уровня трансаминаз; туберкулезом легких или внутренних органов, эпилепсией с клонико-тоническими судорогами; неконтролируемой артериальной гипертензией, хроническим алкоголизмом и наркоманией; циррозом печени в стадии декомпенсации; хронической болезнью почек 3–5-й стадий.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы. В контрольную группу вошли 9 пациентов, которым терапия сепсиса осуществлялась стандартными методами, без использования экстракорпоральной детоксикации. В опытную группу были включены 10 пациентов, которым, помимо консервативной терапии сепсиса, проводили гемосорбцию с сорбен-

том «Гемопротеазосорб» согласно стандартному протоколу гемосорбции. Возрастной и гендерный состав, а также тяжесть состояния пациентов не отличались между группами. В качестве стартовой эмпирической антибиотикотерапии пациенты и контрольной, и опытной групп получали меропенем (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Данный препарат был выбран для исследования ввиду своего широкого спектра действия, эффективности против грамотрицательных палочек, грамположительных кокков и анаэробных микроорганизмов, распространенности назначения в качестве стартовой терапии сепсиса и септического шока в отделениях интенсивной терапии. Рекомендуемый режим дозирования меропенема для эффективного достижения минимальной ингибирующей концентрации у пациентов с сепсисом, составляет 2 г препарата с интервалом в 8 часов при отсутствии у пациента нарушений почечной функции и нормальном значении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5]. Препарат вводили внутривенно через инфузомат в течение часа с интервалом в 8 часов. Дозу корректировали в соответствии с СКФ (~20 мг/кг). Гемосорбцию в опытных группах выполняли следующим образом: перед началом процедуры пунктировали и катетеризировали одну из центральных вен, затем внутривенно вводилось 5000 ЕД гепарина. Далее с соблюдением правил асептики подключался экстракорпоральный контур. Перед гемосорбцией массообменники промывали пятикратным объемом стерильного 0,9%-го раствора NaCl. После этого осуществляли забор крови из вены в магистраль для гемоперфузии МКА 0/330-МКВ01 (Республика Беларусь) однократного применения с помощью роликового насоса аппарата multiFiltrate

(Fresenius, Германия). Кровь проходила через колонку с сорбентом, после чего возвращалась в предварительно катетеризованную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали составляла 80–90 мл/мин. Начинали гемосорбцию на вторые сутки после старта антибактериальной терапии, через час после очередного введения меропенема. Процедуру продолжали 60 мин. Забор крови в опытной группе осуществляли до проведения процедуры гемосорбции и непосредственно по ее окончании. Забор крови в контрольной группе также выполняли на вторые сутки от начала антибактериальной терапии, первую пробу брали через час после очередного введения антибиотика и затем еще через час после первого забора. Таким образом, время между введением препарата и первым забора крови, а также время между первым и вторым заборами крови в контрольной и опытной группах совпадало. Для определения концентрации меропенема в плазме использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реагентов Meropenem ELISA Kit (Cloud-Clone Corp, США) и спектрофотометра TECAN Sunrise (Австрия). Последующая статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 8. Для определения достоверности различий между концентрацией меропенема до и после гемосорбции использовался критерий Уилкоксона в связи с небольшим размером выборки. Для определения достоверности связи между снижением концентрации меропенема и применением гемосорбции использовали критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение. Результаты измерения концентрации меропенема в контрольной и опытной группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Концентрация меропенема в плазме пациентов с сепсисом

Пациент	Контрольная группа			Группа гемосорбции		
	Концентрация меропенема, мкг/мл плазмы					
	Первый забор крови	Второй забор крови	Δс	До сорбции	После сорбции	Δс
1	21,59	29,97	8,38	18,55	14,67	-3,88
2	16,98	24,38	7,40	21,27	20,99	-0,28
3	27,38	28,78	1,40	12,68	19,81	7,12
4	19,39	19,91	0,52	27,87	27,45	-0,42
5	25,71	28,99	3,28	25,01	24,45	-0,56

Окончание табл. 1

Пациент	Контрольная группа			Группа гемосорбции		
	Концентрация меропенема, мкг/мл плазмы					
	Первый забор крови	Второй забор крови	Δc	До сорбции	После сорбции	Δc
6	19,25	22,01	2,76	20,40	23,40	3,00
7	25,01	22,32	-2,69	23,65	15,34	-8,31
8	20,12	21,87	1,74	21,17	19,84	-1,33
9	15,65	22,18	6,53	23,26	25,15	1,89
10	—	—	—	20,40	17,78	-2,62

Примечание — Величина Δc отражает разность концентраций меропенема между вторым забором крови и первым, отрицательное значение соответствует снижению концентрации со временем, положительное — увеличению.

При анализе различий между группами получено следующее: и в контрольной, и в опытной группах обнаружено множество случаев, когда уровень меропенема в плазме увеличивался со временем. Причиной подобного увеличения свободной фракции препарата в плазме крови может быть сепсис-индуцированная гипоальбуминемия, а также развитие нарушений почечной функции в результате прогрессирования полиорганной недостаточности. В среднем уровень меропенема в плазме в обеих группах пациентов не опускался ниже рекомендуемых значений для терапии тяжелых инфекций (8 мкг/мл) и в основном соответствовал результатам других исследований фармакокинетики меропенема у пациентов с сепсисом. Из чего следует, что наши методы определения концентрации препарата в плазме и схема его дозирования подобраны верно [5].

Случаи снижения концентрации меропенема в контрольной группе наблюдались

значительно реже, чем в опытной. В группе пациентов, которым проводилась гемосорбция с использованием сорбента «Гемопротеазосорб», снижение концентрации меропенема наблюдалось в 70 % случаев, в то время как в контрольной группе всего в одном случае из девяти. Учитывая, что снижение концентрации меропенема было выявлено и в контрольной, и в опытной группах, было решено доказать связь этого явления с экстракорпоральной гемосорбцией с помощью двустороннего точного критерия Фишера, в результате чего была доказана достоверная связь ($p = 0,0198$). Величина отношения шансов составила 18,67 (95% ДИ: 1,934–230,0). В ходе оценки степени уменьшения концентрации меропенема выявлено следующее: в опытной группе сорбента «Гемопротеазосорб» снижение составило 2,49 мкг/мл ($p < 0,05$), что в относительном выражении составляет 11 % от исходного уровня (таблица 2).

Таблица 2 — Статистический анализ случаев снижения концентрации меропенема в плазме у пациентов с сепсисом в опытной группе

Показатель	До гемосорбции	После гемосорбции	Δc	Доля снижения концентрации от исходной, %
Концентрация препарата ($M(Sd)$), мкг/мл	22,56 ($\pm 3,16$)	20,07 ($\pm 4,67$)	-2,49	11
p (критерий Уилкоксона)	$p < 0,05$			

Примечание — M — среднее значение; Sd — стандартное отклонение; величина Δc отражает разность концентраций меропенема между вторым забором крови и первым; отрицательное значение соответствует снижению концентрации со временем, положительное — увеличению.

Полученные показатели влияния используемого нами гемосорбента на уровень антибактериального препарата в плазме несколько выше, чем у иностранных аналогов [6].

Чтобы оценить клиническую значимость такого эффекта, необходимо учесть, что, по литературным данным, у пациентов в критическом состоянии, которым проводится ан-

тибактериальная терапия меропенемом в рекомендуемых производителем дозировках, средняя концентрация в плазме составляет 8,5 мг/л [7], поэтому даже падение ее на 11 % после гемосорбции может привести к преодолению порога минимальной эффективной дозы в 8 мг/л, что снизит результативность антибактериальной терапии и увеличит риск развития антибиотикорезистентности [5]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что гемосорбент «Гемопротеазосорб» обладает неполной селективностью действия и способен адсорбировать меропенем в объеме, достаточном для снижения его концентрации в плазме у пациентов с сепсисом. С целью сохранения эффективности антибактериальной терапии рекомендуется изменение режима дозирования антибактериального препарата в период проведения экстракорпоральной гемосорбции, предполагающее увеличение дозы меропенема как минимум на 10 % от расчетной.

Подобная модификация режима дозирования меропенема у пациентов с сепсисом, в комплексную интенсивную терапию которых входит применение гемосорбента «Гемопротеазосорб», может быть использована для профилактики критического снижения концентрации препарата и обеспечения успешной терапии тяжелой инфекции.

Заключение. Экстракорпоральная гемосорбция является важной частью комплексной терапии сепсиса и септического шока. Однако, нами выявлено, что применение гемосорбента «Гемопротеазосорб» может приводить к снижению концентрации меропенема в плазме у пациентов с сепсисом различной этиологии в сравнении с контрольной группой. В связи с этим рекомендуется изменение схемы введения антибактериального препарата у пациентов, которым показано проведение экстракорпоральной гемосорбции с использованием исследуемого гемосорбента.

Список цитированных источников

1. Zhang, Y. Y. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis / Y. Y. Zhang, B. T. Ning // Signal Transduct Target Ther. — 2021. — Vol. 6, № 1. — P. 407.
2. Blood purification in sepsis and COVID-19: what's new in cytokine and endotoxin hemoadsorption / J. C. Ruiz-Rodríguez [et al.] // J. of Anesthesia, Analgesia and Critical Care. — 2022. — Vol. 2, № 1. — P. 15.
3. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department / D. F. Gaieski [et al.] // Crit Care Med. — 2010. — Vol. 38, № 4. — P. 1045–1053. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181cc4824.
4. Якубцевич, Р. Э. Воздействие экстракорпоральной гемосорбции на элиминацию антибактериальных препаратов при сепсисе / Р. Э. Якубцевич, Н. В. Белявский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2021. — Т. 19, № 1. — С. 10–15.
5. Scharf, C. Therapeutic Drug Monitoring of Meropenem and Piperacillin in Critical Illness-Experience and Recommendations from One Year in Routine Clinical Practice / C. Scharf, M. Paal, I. Schroeder // Antibiotics (Basel). — 2020. — Vol. 9, № 3. — P. 131. DOI:10.3390/antibiotics9030131.
6. Pharmacokinetics of anti-infective agents during CytoSorb hemoadsorption / A. G. Schneider [et al.] // Sci Rep. — 2021. — Vol. 11, № 1. — P. 10493. DOI:10.1038/s41598-021-89965-z.
7. Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients in Saudi Arabia / A. Alsultan [et al.] // Saudi Pharm J. — 2021. — Vol. 29, № 11. — P. 1272–1277.

Effect of extracorporeal hemoperfusion using “hemoproteasesorb” hemisorbent on meropenem plasma concentration in patients with sepsis

Belyavsky N. V., Yakubtsevich R. E., Kurbat M. N.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Hemoadsorption is widely used in the sepsis treatment, but the ability of hemoadsorbents to absorb antibacterial drugs has not been fully studied. In this study, we determined the effect of

hemoadsorption using the “Hemoproteasesorb” hemoadsorbent (RB) on the meropenem plasma levels in septic patients. 19 patients with sepsis were examined: the control group without the use of hemoadsorption (9 patients); an experimental group (10 patients) in which “Hemoproteasesorb” hemoperfusion was used. In the control group, a decrease in the plasma concentration of meropenem was detected in only one patient; in the experimental group — in 70 % of patients after hemoadsorption, the concentration of the drug decreased by 11 % ($-2.49 \mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$). Thus, the use of hemoadsorption decreases plasma concentration of meropenem, a modification of the dosing regimen of the antibacterial drug is recommended.

Keywords: sepsis, hemoperfusion, “Hemoproteasesorb”, meropenem.

Поступила 08.06.2023

УДК 616.718.5-001.514-001.5-031.3-089

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДЕКСОВ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАКРЫТЫМИ СЕГМЕНТАРНЫМИ И МНОГООСКОЛЬЧАТЫМИ ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

Ванькович П. Э.¹, Кезля О. П.², Селицкий А. В.¹, Юрага Т. М.¹

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

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

Реферат. В статье представлены результаты лечения 101 пациента с закрытыми сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени. Выполнено исследование, направленное на изучение в динамике гематологических показателей с целью определения тяжести эндогенной интоксикации, выраженности воспаления и прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Все пациенты были разделены на три группы исследования. Группу сравнения составили 24 пациента, у которых послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны. В основную группу было включено 57 пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода. Контрольная группа включала в себя 20 практически здоровых пациентов, у которых не проводили хирургические вмешательства. Всем пациентам основной группы и группы сравнения выполнялся накостный металлоостеосинтез пластиной. Установлено, что у пациентов с переломами костей голени в первые двое суток от момента травмы развивается синдром эндогенной интоксикации. Группу риска по развитию инфекционного осложнения послеоперационной раны составляют пациенты, у которых показатели индексов интоксикации не снижаются к третьим суткам до границ нормальных значений. Если значения индексов в день операции превышают границы нормальных величин, увеличивается риск развития инфекционного осложнения в ране при последующем лечении. Следовательно, чем выше величина индексов интоксикации в день операции, тем выше вероятность развития инфекционного осложнения раны в послеоперационном периоде. Для оценки риска развития осложнений необходимо выполнять общий анализ крови накануне хирургического вмешательства с расчетом лейкоцитарного индекса интоксикации, гематологического показателя интоксикации и показателя тяжести интоксикации.

Ключевые слова: сегментарные и многооскольчатые диафизарные переломы, индекс интоксикации, накостный металлоостеосинтез, голень.

Введение. Несмотря на значительный прогресс в развитии травматологии и ортопедии, остается актуальным вопрос снижения количества инфекционных осложнений после металлоостеосинтеза у пациентов с сегментарными и многооскольчатыми переломами костей голени. Трудности в лечении таких переломов связаны с развитием инфекционных осложнений ран после открытых хирургических вмешательств, а также с анатомически неоднородным распределением мягких тканей, отсутствием мышечной прослойки по передней поверхности голени, особенностями кровоснабжения, что в свою очередь отягощает состояние поврежденного сегмента нижней конечности. Необходимо отметить, что частота и тяжесть этих повреждений увеличивается из года в год, часто они носят множественный и сочетанный характер [1, 2].

При развитии осложнений часто требуются повторные хирургические вмешательства, длительное медикаментозное лечение и реабилитация, что значительно замедляет срок сращения перелома и восстановления нормальной функции конечности, ухудшает прогноз выздоровления и ведет к инвалидизации пациентов [3].

По данным зарубежных коллег, частота инфекционных осложнений после накостного металлоостеосинтеза (НМОС) составляют от 4 до 64 % [4]. Хронический остеомиелит развивается в 10–30 % случаев после хирургического вмешательства [3], одной из причин которого является снижение резистентности организма в послеоперационном периоде на фоне развития воспаления и эндогенной интоксикации, обусловленной накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов обмена и деструкции тканевых структур. Прогностическое значение различных иммунологических тестов при этих осложнениях продемонстрировано в ряде работ [2, 4, 5]. Однако по-прежнему самым распространенным лабораторным методом остается общий анализ крови. Между тем возможности этого рутинного метода при переломах костей голени раскрыты недостаточно. Достоверно доказана информативность лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), показателя тяжести интоксикации (ПТИ), гематологического показателя интоксикации (ГПИ) у

пациентов с воспалительными и гнойными заболеваниями легких, органов брюшной полости для определения тяжести течения и их прогноза развития [2–4; 6]. Использование этих показателей в качестве прогностических критериев дает возможность клиницисту, наряду с клиническими данными, диагностировать прогрессирование процесса с развитием гнойных осложнений [7]. Приведенные данные свидетельствуют об актуальности данной проблемы и необходимости проведения научных разработок в этом направлении с целью внедрения их в практическое здравоохранение для улучшения результатов лечения пациентов с закрытыми сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени.

Цель работы — оценка индексов интоксикации у пациентов с закрытыми сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени путем анализа собственных результатов.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 101 пациент с закрытыми сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени, находившийся на стационарном лечении в травматолого-ортопедических отделениях УЗ «Минская областная клиническая больница» (МОКБ) в период с января 1999 по апрель 2023 г. Пациенты были разделены на три группы исследования. Контрольная группа включала в себя 20 практически здоровых пациентов, из них 15 мужчин и 5 женщин, средний возраст $39,19 \pm 12,01$ лет. Группу сравнения составили 24 пациента, из них 7 — женщины и 17 — мужчины, средний возраст $38,79 \pm 11,99$ лет, у которых послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны. В основную группу было включено 57 пациентов с нормальным течением послеоперационного периода, из них 44 — мужчины и 13 — женщины, средний возраст составил $41,18 \pm 12,08$ лет. Все пациентам основной группы и группы сравнения выполнялся НМОС пластиной.

Анализ клинических характеристик всех пациентов выявил преобладание лиц мужского пола (75,3 %, 61 пациент) наиболее трудоспособного возраста — от 26 до 55 лет (72,8 %, 59 пациентов). Аналогичный ген-

дерно-возрастной состав был характерен для отдельно взятых групп исследования. Структура пациентов в зависимости от типа по-

вреждения костной ткани и мягких тканей согласно классификации АО/ASIF [7] представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Структура пациентов с закрытыми переломами в группах исследования согласно классификации АО/ASIF, абс. (%)

Показатель	Контрольная группа, n = 20		Группа сравнения, n = 24		Группа основная, n = 57		p	Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		абс.	%
IC1	—	—	1	4,1	7	12,2	НЗ	8	9,8
IC2	—	—	3	12,5	27	47,3	F = 0,2, P = 0,001	30	37,0
IC3	—	—	13	54,1	18	31,5	НЗ	31	38,2
IC4	—	—	6	25,2	4	7,0	НЗ	10	12,3
IC5	—	—	1	4,1	1	2	НЗ	2	2,4
Всего закрытых переломов	—	—	24	29,6	57	70,4	НЗ	101	100
АО 42С2	—	—	20	83,3	50	87,7	НЗ	70	86,4
АО 42С3	—	—	4	16,7	7	12,3		11	13,6

Примечание — p — достоверность различий внутри групп в разные сроки наблюдения; НЗ — различия не значимы.

Анализ данных у всех пациентов показал, что в структуре пациентов в зависимости от типа повреждения костной ткани и мягких тканей преобладали сегментарные переломы диафиза большеберцовой кости АО 42С2 — 86,4 % случаев (70 пациентов). Среди переломов чаще всего встречались повреждения типа IC2–IC3 — 75,3 % (61 пациент). Удельный вес таких переломов за десять последних лет на фоне общего числа переломов костей голени в МОКБ составил 3,2 (1,4–3,5) %, а среди диафизарных переломов голени — 8,0 (2,9–8,4) %.

Оценку интенсивности болевого синдрома у пациентов проводили при помощи 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) — оценивали выраженность боли в области перелома в день операции, на 2–3-и сутки и на 10–12-е сутки со дня операции. На основании распределения баллов использовалась следующая классификация: нет боли (0–4 мм), слабая боль (5–44 мм), умеренная боль (45–74 мм), сильная боль (75–100 мм). При динамической оценке изменение интенсивности боли считали объективным и существенным, если настоящее значение ВАШ отличалось от предыдущего более чем на 13 мм (на неградуированной линии длиной 10 см).

Всем пациентам выполняли расчет показателей ЛИИ, ГПИ и ПТИ по известным формулам [3, 5] до хирургического вмешательства, на 2–3-и и 10–12-е сутки со дня операции. Оценка тяжести интоксикации по ЛИИ проводилась согласно следующим значениям: <1 усл. ед. — показатель в норме; 1,5–2 усл. ед. — легкая степень интоксикации; 2–3 усл. ед. — средняя степень интоксикации; >3 — тяжелая степень интоксикации. Диапазон нормальных значений для ГПИ варьировался от 0,5 до 2,5 усл. ед., а для ПТИ — от 2 до 3.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica 10.0. Проверку числовых значений на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($X \pm Sx$), при ненормальном — в виде медианы и процентилей Me [25 %; 75 %]. Однородность состава сравниваемых групп пациентов по полу и возрасту оценивалась по точному критерию Фишера, для анализа качественных данных использовали χ^2 Пирсона. Анализ различий в двух зависимых

группах по количественному параметру проводили с помощью критерия Вилкоксона или t -критерия Стьюдента, при межгрупповом сравнении применяли критерий Манна – Уитни или однофакторный дисперсионный анализ. Наличие связи двух случайных величин и оценку тесноты этой связи определяли с помощью корреляционного анализа Спирмена, коэффициент корреляции r оценивали по шкале Чеддока: 0,1–0,3 – связь слабая, 0,3–0,5 – связь умеренная, 0,5–0,7 – связь заметная, 0,7–0,9 – связь высокая (сильная). Статистически значимыми являлись результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обследованные пациенты в группах исследования были сопоставимы по гендерному и возрастному признаку ($p > 0,05$). Продолжительность стационарного лечения всех пациентов с сегментарными и многоосколь-

чатыми переломами костей голени составила $18,4 \pm 0,7$ койко-дня. Причем в группе сравнения сроки нахождения в стационаре составили $21,2 \pm 1,8$ койко-дня, в основной группе – $14,4 \pm 0,8$ ($p = 0,001$).

При анализе интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ (таблица 2) установлено, что в день хирургического вмешательства все 101 (100 %) пациент отмечал сильную боль от 57 до 69 баллов одинаковой интенсивности. После хирургической операции на 2–3-и сутки отмечался умеренный болевой синдром у пациентов всех групп. Однако его интенсивность была менее выражена в основной группе, также в этой группе отмечалось купирование болевого синдрома на 10–12-е сутки после оперативного лечения, что составило 21 (20–24) балла по шкале ВАШ. Тогда как в группе сравнения интенсивность болевого синдрома оставалась на уровне.

Таблица 2 — Оценка интенсивности болевого синдрома в группах исследования по шкале ВАШ, Me [25 %; 75 %]

Шкала ВАШ	Основная группа, $n = 57$	Группа сравнения, $n = 24$	p
В день операции	60 (58–63)	65 (62–69)	НЗ
2–3-и сутки после операции	34 (31–35)	55 (50–57)	$p = 0,000$
10–12-е сутки после операции	21 (20–24)	45,5 (38–49)	$p = 0,000$

Примечание — p — достоверность различий между группами в разные сроки наблюдения; НЗ — различия не значимы.

Динамический анализ гематологических показателей крови в процессе лечения пациентов с закрытыми сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами большеберцовой кости позволил нам выделить три периода, что представлено в таблицах 2–4. Первый период (1–2 суток) соответствует моменту травмы, отражает выраженные сдвиги в клеточном составе

крови, которые обусловлены травмой тканей голени, ишемией и общей реакцией организма на нее. Второй период (3-и сутки) отражает снижение исходных показателей клеточного состава. Третий период (10–12-е сутки) характеризуется нормализацией показателей клеточного состава и уменьшением эндогенной интоксикации в поврежденном сегменте нижней конечности.

Таблица 3 — Индексы интоксикации в трех группах исследования до хирургического вмешательства, $X \pm Sx$

Группа	Показатель					
	ЛИИ	p	ГПИ	p	ПТИ	p
Контроль	$1,24 \pm 0,24$	—	$1,44 \pm 0,44$	—	$2,60 \pm 0,15$	—
Основная	$2,15 \pm 0,27$	0,020	$3,16 \pm 0,48$	0,016	$4,76 \pm 0,64$	0,001
Сравнения	$2,95 \pm 0,30$	0,017	$4,19 \pm 0,65$	0,001	$4,99 \pm 0,42$	0,001

Примечание — p — достоверность различий между группами наблюдения и контрольной группой; p_1 — достоверность различий между группами наблюдения; НЗ — различия не значимы.

Таблица 4 — Индексы интоксикации в трех группах исследования на 2–3-и сутки после хирургического вмешательства, $X \pm Sx$

Группа	Показатель					
	ЛИИ	p	ГПИ	p	ПТИ	p
Контроль	$1,24 \pm 0,24$	—	$1,44 \pm 0,44$	—	$2,60 \pm 0,15$	—
Основная	$1,81 \pm 0,54$ $p_1 = 0,031$	0,023	$2,68 \pm 0,68$	0,026	$3,54 \pm 0,49$	0,038
Сравнения	$2,64 \pm 0,23$	0,025	$2,99 \pm 0,37$	0,021	$3,89 \pm 0,26$	0,031

Примечание — p — достоверность различий между группами наблюдения и контрольной группой; p_1 — достоверность различий между группами наблюдения; НЗ — различия не значимы.

Величина ЛИИ у пациентов с переломами костей голени в основной группе и группе сравнения в первые двое суток с момента травмы увеличилась в 1,7 и 2,4 раза соответственно по сравнению с контрольной группой ($p = 0,020$ и $p = 0,017$ соответственно) (см. таблицу 3). Аналогичный характер изменений наблюдается по ГПИ (в 2,2 и 2,9 раза; $p = 0,016$ и $p = 0,001$) и ПТИ (в 1,8 и 1,9 раза; $p = 0,001$ и $p = 0,001$). Увеличение индексов в это время обусловлено не инфекционным воспалением, а наличием перелома костей, контузией, ушибом мягких тканей голени и общей реакцией организма на травму. Данные значения индексов у пациентов с переломами костей голени были сопоставимы с таковыми у пациентов с воспалительными заболеваниями легких, брюшной полости и мягких тканей, где величина ЛИИ при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания соответствовала диапазону от 2,5 до 3,6 усл. ед. [5].

На 2–3-и сутки после хирургического вмешательства в основной группе величина индексов была достоверно выше, чем в кон-

трольной группе (таблица 4). Так, уровень ЛИИ превышал контрольный в 1,5 раза ($p = 0,022$), аналогичные изменения претерпевали другие индексы интоксикации. В группе сравнения наблюдалась схожая картина динамики изучаемых показателей, что свидетельствует об усилении клеточного компонента иммунного ответа у пациентов с переломами костей голени обеих групп исследования. Причем схожие нарушения иммунных реакций наблюдаются при хирургических вмешательствах на органах брюшной и грудной полости, при гнойно-воспалительных заболеваниях различных органов [2, 4, 5, 7].

Однако как на 2–3-и сутки, так и на 10–12-е сутки после хирургического лечения между пациентами основной группы и группы сравнения наблюдалась значимая разница по уровню ЛИИ в 1,45 раза ($p = 0,031$) и 1,66 раза ($p = 0,034$), что отражает благополучное течение послеоперационного периода у пациентов основной группы и свидетельствует о высокой диагностической значимости ЛИИ для выбора сроков хирургического вмешательства (таблицы 4, 5).

Таблица 5 — Индексы интоксикации в трех группах исследования на 10–12-е сутки после хирургического вмешательства, $X \pm Sx$

Группа	Показатель					
	ЛИИ	p	ГПИ	p	ПТИ	p
Контроль	$1,24 \pm 0,24$	—	$1,44 \pm 0,44$	—	$3,07 \pm 0,61$	—
Основная	$1,2 \pm 0,25$ $p_1 = 0,034$	НЗ	$1,73 \pm 0,37$	НЗ	$3,45 \pm 0,49$	НЗ
Сравнения	$2,00 \pm 0,19$	0,035	$1,89 \pm 0,27$	0,031	$3,32 \pm 0,35$	НЗ

Примечание — p — достоверность различий между группами наблюдения и контрольной группой; p_1 — достоверность различий между группами наблюдения; НЗ — различия не значимы.

На 10–12-е сутки послеоперационного периода у пациентов основной группы установлена нормализация всех индексов ин-

токсикации и сокращение срока госпитализации до $14,4 \pm 0,8$ койко-дней (таблица 5). При этом в группе сравнения значе-

ния ЛИИ и ГПИ отличались от контрольных величин при нормализации уровня ПТИ, что отражает выраженное нарушение течения послеоперационного периода и ведет к увеличению сроков стационарного лечения до $21,2 \pm 1,8$ койко-дня.

До хирургического вмешательства ЛИИ в группе сравнения превышал таковой в основной группе в 1,37 раза ($p = 0,037$), что, по-видимому, и является одним из факторов, способствующих развитию осложнений в группе сравнения. Следовательно, если показатели гематологических индексов в предоперационном периоде имеют высокие значения без тенденции к уменьшению, что наблюдается в нашем исследовании, существует риск развития у пациентов инфекционного осложнения в послеоперационном периоде.

В группах наблюдения отмечались однонаправленные изменения индексов, которые имели тенденцию к уменьшению на протяжении всего периода исследования (см. таблицы 4 и 5). Однако динамика их снижения различалась. Так, в группе пациентов с нормальным течением послеоперационного периода значения индексов имели тенденцию к снижению и приближались к значениям контрольной группы уже на 2–3-и сутки лечения.

Анализ внутригрупповых различий в группе с осложненным течением показал, что ЛИИ в раннем послеоперационном периоде не отличался от начального уровня до операции и лишь на 10–12-е сутки его значение значительно снизилось. Остальные показатели тяжести уменьшались во всех сроках наблюдения ($p < 0,05$) (рисунок). Аналогичные изменения зафиксированы в основной группе.

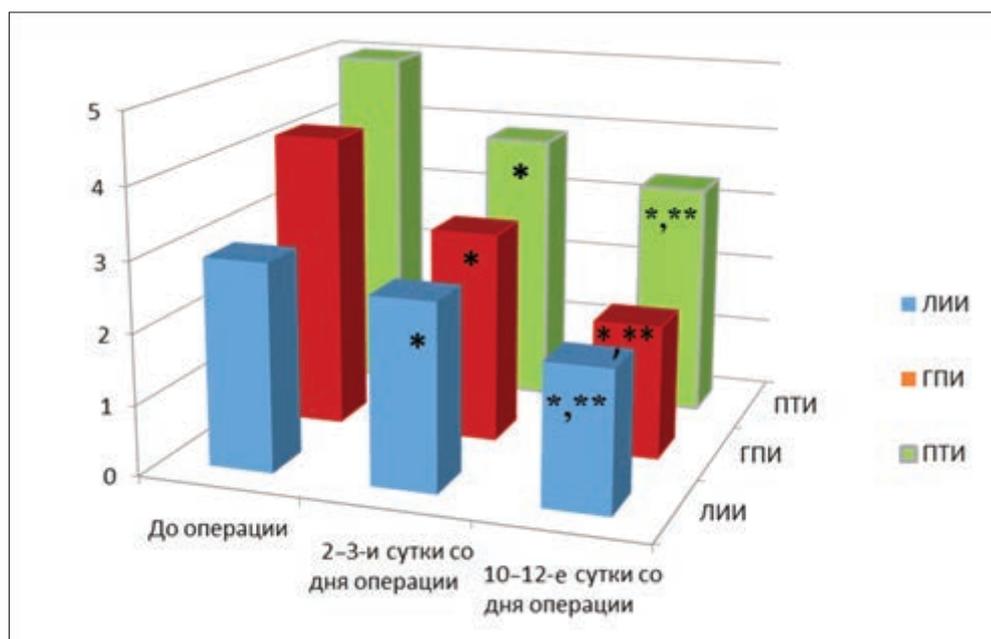


Рисунок — Показатели индексов интоксикации у пациентов группы сравнения в разные сроки наблюдения: * — достоверность различий по сравнению с дооперационным уровнем; ** — достоверность различий между 2–3 сутками и 10–12 сутками со дня операции

По мнению ряда авторов, гематологические индексы позволяют объективно оценить выраженность интоксикации, которая негативно влияет на состояние систем организма, их адаптацию к стрессовым воздействиям, тормозит процессы заживления и саногенеза, способствует возникновению послеоперационных осложнений [1; 3–5]. Полученные нами резуль-

таты свидетельствуют о том, что в первые двое суток у пациентов обеих групп наблюдения развивается синдром эндогенной интоксикации (ЭИ), связанный с разрушением костной и окружающих тканей, развитием воспаления в зоне перелома. На 3-и сутки в этих группах ЭИ уменьшается за счет выведения продуктов повреждения из организма.

С целью установления взаимосвязей между степенью ЭИ и тяжестью клинического состояния по шкале ВАШ у пациентов проведен корреляционный анализ. В основной группе оценка корреляции исследуемых показателей выявила следующие статистически значимые взаимосвязи: ЛИИ на уровне заметной положительной ($r = 0,58, p = 0,012$) до операции и на уровне умеренной положительной ($r = 0,43, p = 0,003$) на 2–3-и сутки после операции. У пациентов группы сравнения оценка корреляции исследуемых показателей выявила следующие статистически значимые взаимосвязи: ЛИИ на уровне высокой положительной ($r = 0,72, p = 0,006$) и ГПИ на уровне умеренной положительной ($r = 0,52, p = 0,017$) до операции, ЛИИ на уровне высокой положительной ($r = 0,75, p = 0,001$) на 2–3-и сутки послеоперационного периода.

Следовательно, чем выше величина индексов интоксикации и, прежде всего, ЛИИ в день операции, тем выше вероятность развития инфекционного осложнения раны в послеоперационном периоде. Можно заключить, что целесообразность выбора сроков выполнения хирургического вмешательства определяется уровнем ЛИИ в 1-е сутки после травмы.

Таким образом, нами проанализировано влияние открытой репозиции при остеосинтезе на изменение индексов интоксикации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что операционная травма (osteosинтез переломов) значимо не влияет на динамику уровня индексов в изучаемых группах в процессе лечения. Установлено, что операционная травма и ответная реакция на нее организма несопоставимо малы по сравнению с

повреждением анатомических структур сегмента голени при первичной травме. Так, ЛИИ обладает высокой диагностической ценностью, оценка его уровня позволяет прогнозировать развитие нагноения у пациентов с закрытыми сегментарными и многооскольчатыми диафизарными переломами костей голени.

Заключение. Представленные в работе результаты исследований позволили сделать следующие выводы:

1. Установлена тесная прямая взаимосвязь между величиной ЛИИ и тяжестью течения послеоперационного периода по шкале ВАШ у пациентов с осложненным течением в группе сравнения ($r = 0,75, p = 0,001$). Следовательно, чем больше величина индексов интоксикации в день операции, тем выше вероятность развития инфекционного осложнения в послеоперационной ране.

2. У пациентов с неосложненным течением послеоперационного лечения наблюдается сокращение сроков госпитализации до $14,4 \pm 0,8$ койко-дней. При этом в группе сравнения на 10–12-е сутки наблюдения значения ЛИИ и ГПИ отличались от контрольных величин при нормализации уровня ПТИ, что отражает выраженное нарушение течения послеоперационного периода и ведет к увеличению сроков стационарного лечения до $21,2 \pm 1,8$ койко-дня.

3. Изменение показателей интоксикации в процессе лечения у пациентов с переломами костей голени требует более внимательного подхода к выбору метода лечения, срокам его проведения, более длительной антибиотикопрофилактики и проведения дезинтоксикационной терапии у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией.

Список цитированных источников

1. Инфекционные осложнения послеоперационной раны при металлоosteосинтезе закрытых переломов длинных трубчатых костей / В. В. Писарев [и др.] // Травматология и ортопедия России. — 2008. — № 2. — С. 14–19.
2. Островский, В. К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при злокачественных опухолях / В. К. Островский, Л. А. Кишенина, Н. С. Плаксина // Вопросы онкологии. — 2005. — № 5. — С. 567–570.
3. Писарев, В. В. Гематологические показатели интоксикации при оценке тяжести течения и ранней диагностике воспалительных осложнений у больных с переломами длинных костей конечностей / В. В. Писарев, С. Е. Львов // Травматология и ортопедия России. — 2012. — № 2. — С. 41–47.
4. Воронкевич, И. А. Новые способы костной пластики при остеосинтезе переломов большеберцовой кости / И. А. Воронкевич // Травматология и ортопедия России. — 2018. — № 3. — С. 75–82.



5. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний различных локализаций / В. К. Островский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2005. — № 6. — С. 25–29.

6. A prospective, randomized trial comparing closed intramedullary nailing with percutaneous plating in the treatment of distal metaphyseal fractures of the tibia / J. J. Guo [et al.] // J. Bone Joint. Surg. Br. — 2018. — Vol. 92, № 7. — P. 984–988.

7. Руководство по внутреннему остеосинтезу : методика, рекомендованная группой АО (Швейцария) / М. Е. Мюллер [и др.]. — М. : Ad Marginem, 1996. — 750 с.

Evaluation of intoxication indexes in patients with closed segmental and multi-fragmented diaphyseal fractures of the lower leg bones

Vankovich P. E.¹, Kezlya O. P.², Selitsky A. V.¹, Yuraga T. M.¹

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

²Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

This article presents the results of treatment of 101 patients with closed segmental and multi-fragmented diaphyseal fractures of the lower leg bones. The present research aims to studying the dynamics of hematological parameters in order to determine the severity of endogenous intoxication, the severity of inflammation and to predict the purulent-inflammatory complications in the early postoperative period. All patients were divided into 3 study groups.

It has been established that patients with fractures of the shin bones develop endogenous intoxication syndrome in the first two days from the moment of injury. The risk group for the development of an infectious complication of a postoperative wound consists of patients whose intoxication indices do not decrease to the limits of normal values by the third day. Consequently, the higher the value of intoxication indices, and first of all LII, on the day of surgery, the more probability of development an infectious complication of the wound in the postoperative period.

Keywords: segmental and multi-fragmented diaphyseal fractures, intoxication index, bone metallosteosynthesis, tibia.

Поступила 01.06.2023

УДК 616.314.13-089.28-76-073

ПРОЧНОСТЬ СЦЕПЛЕНИЯ БРЕКЕТА С ЭМАЛЬЮ ЗУБА ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ ПОДГОТОВКИ

Горлачева Т. В.¹, Нисс В. С.², Терехова Т. Н.¹

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

²Инновационно-производственный центр медицинского оборудования и изделий
Белорусского национального технического университета,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Существуют различные методы подготовки эмали зубов к фиксации брекет-системы при помощи композиционных материалов: использование самопротравливающего праймера или травления эмали в течение 15–60 с. Использование кислоты приводит, с одной стороны, к деминерализации эмали зубов, способствующей хорошей фиксации брекет-системы, с другой — к повышению риска развития кариеса зубов во время ортодонтического лечения. Кроме того, чрезмерная прочность сцепления брекета с эмалью зуба может явиться причиной отлома эмали при снятии брекет-системы. Поэтому важно определить оптимальный метод подготовки эмали к фиксации брекет-системы.

Ключевые слова: время травления эмали, лазерная флуоресценция эмали зубов, прочность сцепления брекета с эмалью зуба.

Введение. В настоящее время для лечения зубочелюстных аномалий у пациентов с постоянным прикусом в большинстве клинических случаев применяют брекет-систему. Перед установкой этого аппарата для более прочного сцепления композиционного материала с эмалью зуба проводят ее травление кислотой или обработку самопротравливающим праймером [4].

В период ортодонтического лечения на элементы брекет-системы действуют относительно невысокие силы составляющих ее механически действующих элементов, поэтому многие авторы считают приемлемой прочность сцепления брекета с эмалью зуба в диапазоне от 5,0–6,0 МПа до 10,0–10,3 МПа [4, 6, 7]. Однако не стоит забывать о дополнительной силе, возникающей при пережевывании пищи, максимальное значение которой при нормальном строении зубочелюстной системы составляет у ребенка 6–11 лет 49 Н, у взрослого — 149 Н [7]. Если предположить, что площадь основания брекета 10,5 мм², прочность сцепления должна составлять у детей до 11 лет 4,7 Мпа, у взрослых — 14,2 Мпа. Также имеются данные о том, что для сохранения целостности эмали

при снятии брекетов прочность их сцепления не должна превышать 14 МПа [2].

В научной литературе имеются различные данные (от 15 до 60 с) о необходимой длительности воздействия кислоты на зуб при фиксации брекетов [2]. Мнения авторов относительно влияния времени травления эмали на прочность ее сцепления с брекетом расходятся. Одни считают, что такая взаимосвязь отсутствует, другие свидетельствуют, что чем большее, до определенного момента, время проводится травление эмали, тем выше прочность сцепления брекета с эмалью зуба [2].

С другой стороны, травление эмали вызывает деминерализацию эмали и, как следствие, повышение риска развития кариеса зубов [1, 4]. Кроме того, ортодонтическое лечение несъемной техникой само по себе является фактором риска развития кариеса зубов [5]. Поэтому некоторые авторы для подготовки эмали рекомендуют использовать самопротравливающий праймер, который вызывает меньшую деминерализацию эмали [3].

Приведенные данные и наличие современных публикаций свидетельствуют об актуальности изучения влияния разных мето-



Рисунок 1 — Эксперимент определения силы сдвига брекета относительно вестибулярной поверхности зуба:
а — универсальная испытательная машина Criterion 43; б — процесс перемещения пуансона к брекету

дов подготовки эмали к фиксации брекет-системы на прочность сцепления и состояние эмали с целью определения оптимального способа, который бы обеспечивал хорошее сцепление при минимальном риске деминерализации эмали для пациентов Республики Беларусь.

Цель работы — определение прочности сцепления брекета с эмалью зуба посредством композиционного материала Transbond Plus Color Change Adhesive, 3М при разных методах подготовки эмали.

Материалы и методы. Исследование проводили на удаленных по ортодонтическим показаниям премолярах, не имеющих признаков патологии твердых тканей зубов. Перед фиксацией брекетов проводили подготовку эмали зубов. Зубы очищали профессионально щеткой и пастой, не содержащей фтор, а затем промывали водой и высушивали с использованием водно-воздушного пистолета стоматологической установки.

Исследуемые зубы были распределены на пять групп. Зубы 1–4-й групп подвергали травлению протравливающим гелем N-Etch (37 %) фирмы Ivoclar Vivadent в течение 15 с (24 зуба 1-й группы), 30 с (22 зуба 2-й группы), 45 с (23 зуба 3-й группы) и 60 с (26 зубов 4-й группы). Затем протравливающий гель смывали в течение времени травления эмали, зуб высушивали. После этого на эмаль зубов первых четырех групп наносили бонд Single Bond Universal, 3М, раздували его воздухом, проводя фотополимеризацию в течение 5 с.

В эмаль зубов 5-й группы в течение 4 с втирали самопротравливающий праймер Transbond Plus, 3М, проводя его фотополимеризацию в течение 5 с. После этого на основание металлических брекетов для премоляров Viktory, 3М наносили Transbond Plus Color Change Adhesive, позиционировали брекет на зубе, проводили фотополимеризацию материала в течение 20 с — с окклюзионной стороны и 20 с — с десневой стороны.

С использованием прибора DIAGNOdent фирмы KaVo определяли показатели лазерной флуоресценции эмали зубов до подготовки их к фиксации брекетов (интактные зубы) и после подготовки (после травления эмали, обработки бондом или самопротравливающим праймером). Показания прибора

от 1 до 13 свидетельствуют о здоровой эмали зуба, от 14 до 20 — о кариесе эмали и необходимости профессиональной гигиены полости рта с применением препаратов фтора, 21–29 — о глубоком кариесе зубной эмали и необходимости интенсивной профилактики или минимально инвазивного восстановления зуба, 30 и более — о кариесе дентина и необходимости восстановления зуба и интенсивной профилактики.

На базе Белорусского национального технического университета выполнено исследование силы сдвига брекета относительно вестибулярной поверхности зуба с использованием универсальной испытательной машины Criterion 43 фирмы MTS-Solutions (рисунок 1, а) в пяти изучаемых группах. Для этого зубы предварительно загипсовывали в прямоугольные блоки из супергипса Elite model, Zhermack, которые фиксировали нижним зажимным устройством испытательной машины. Пуансон в форме лезвия, закрепленный в верхнем зажимном устройстве, перемещали вертикально вниз со скоростью 0,02 мм/с к месту соединения крыльев брекета с его основанием (рисунок 1, б) и далее до момента отклеивания брекета от зуба. Фиксировали силу, при которой происходило отклеивание брекета.

Затем рассчитывали прочность сцепления брекета с эмалью зуба посредством материала Transbond Plus Color Change Adhesive

как отношение силы сдвига брекета к площади его основания:

$$X = \frac{F}{S}, \text{ Н/мм}^2, \quad (1)$$

где X — прочность сцепления брекета; F — сила сдвига брекета; S — площадь основания брекета.

Основание брекета Viktory имеет форму трапеции, поэтому его площадь (S) определяли по формуле

$$S = \frac{a+b}{2} \cdot h, \text{ мм}^2, \quad (2)$$

где a — верхний край основания брекета; b — нижний край основания брекета; h — высота брекета.

Статистический анализ проведен в программе Statistical10. Использовали методы описательной статистики, достоверность различий признаков оценивали непараметрическими методами с использованием критериев Краскела — Уоллиса (H) и z . Различия считали статистически достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исследуемые группы были однородны по показателю лазерной флуоресценции эмали до нанесения на нее протравливающего геля или самопротравливающего праймера, поскольку статистически достоверных различий этого параметра не обнаружено ($p > 0,05$) (таблица).

Таблица — Параметры лазерной флуоресценции эмали и прочности сцепления брекета с эмалью зуба в изучаемых группах, Me [25 %; 75 %]

Параметры	Время травления эмали, с				Трансбонд (группа 5)
	15 (группа 1)	30 (группа 2)	45 (группа 3)	60 (группа 4)	
Показатели лазерной флуоресценции эмали до ее травления	2,9 (2,0–3,5)	2,9 (2,6–3,0)	5,0 (3,9–6,0)	4,0 (3,0–4,2)	3,7 (1,8–4,4)
Показатели лазерной флуоресценции эмали после ее травления	3,6 (2,5–5,0)	4,0 (3,2–4,2)	7,0 (5,5–7,0)	5,6 (4,6–6,0)	3,5 (2,0–5,0)
Показатели лазерной флуоресценции эмали после ее обработки бондом	2,9 (2,0–3,0)	2,8 (2,8–3,5)	5,8 (5,0–6,2)	4,2 (4,0–5,0)	3,5 (2,0–5,0)
Прочность сцепления брекета с эмалью зуба, МПа	6,43 (5,95–7,63)	8,56 (6,31–11,06)	9,35 (7,02–11,59)	10,2 (8,20–11,0)	14,17 (11,33–15,46)

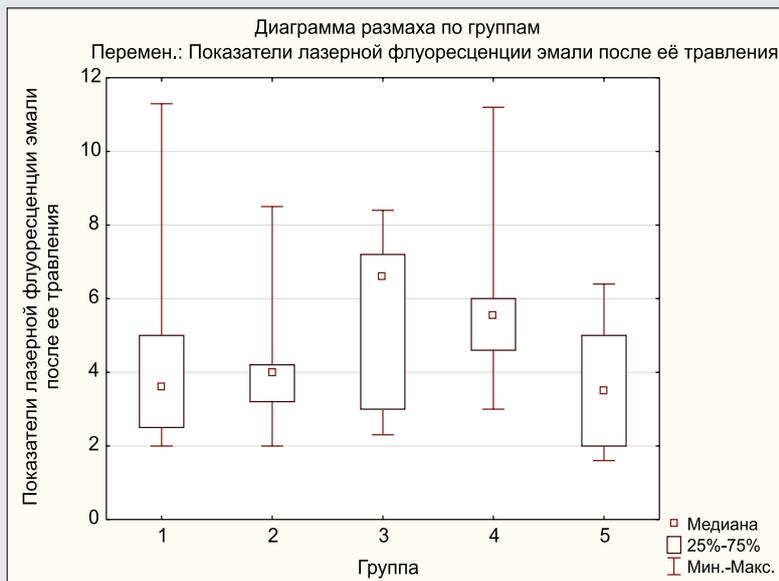


Рисунок 2 — Показатели лазерной флуоресценции эмали после ее обработки протравкой или самопротравливающим праймером в группах

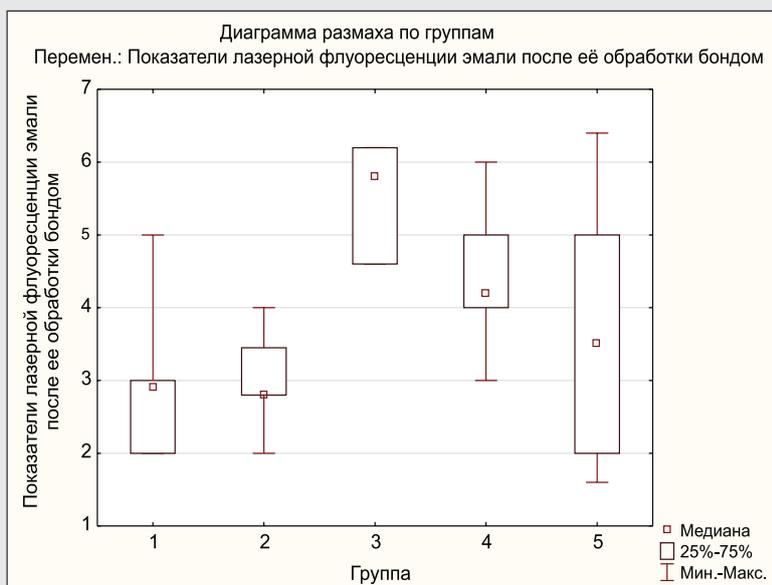


Рисунок 3 — Показатели лазерной флуоресценции эмали после ее обработки бондом или самопротравливающим праймером в группах

Выявлены статистически достоверные различия показателей лазерной флуоресценции эмали после обработки ее протравкой в четырех группах и самопротравливающим праймером в 5-й группе ($H = 23,5$; $p < 0,001$): в группе 1 (3,6 (2,5–5,0) единиц) этот параметр статистически достоверно меньше ($z = 2,8$, $p < 0,05$; $z = 3,5$, $p < 0,01$ соответственно), чем в группах 3 (7,0 (5,5–7,0)) и 4 (5,6 (4,6–6,0)), в группе 2 (4,0 (3,2–4,2)) — статистически достоверно меньше, чем в группе 4 ($z = 3,0$; $p < 0,05$), в группе 3 и 4 — статистически достоверно больше ($z = 3,0$; $p < 0,05$; $z = 3,5$; $p < 0,01$), чем в группе 5 (3,5 (2,0–5,0)) (рисунок 2).

Выявлены статистически достоверные различия показателей лазерной флуоресценции эмали после обработки ее бондом в четырех группах и самопротравливающим праймером в 5-й группе ($H = 39,9$; $p < 0,001$): в 1-й (2 (2,0–3,0)) и 2-й (2,8 (2,8–3,5)) группах статистически достоверно меньше ($z = 4,7$, $p < 0,001$; $z = 4,4$, $p < 0,001$ и $z = 4,4$, $p < 0,001$; $z = 4,0$, $p < 0,001$ соответственно), чем в 3-й (5,8 (5,0–6,2)) и 4-й (4,2 (4,0–5,0)) группе, в группе 5 (3,5 (2,0–5,0)) — статистически достоверно ($z = 3,2$, $p < 0,05$) меньше, чем в группе 3 (рисунок 3).

Показатели сцепления брекета с эмалью зуба также имеют статистически достоверные различия в группах ($H = 34,4$; $p < 0,001$): медиана этого показателя имеет достоверно большее значение ($z = 5,7$, $p < 0,001$; $z = 4,2$, $p < 0,001$; $z = 3,1$, $p < 0,05$; $z = 3,0$, $p < 0,05$ соответственно) в группе 5 (14,17 (11,33–15,46) МПа), по сравнению с группа-

ми 1 (6,43 (5,95–7,63) МПа), 2 (8,56 (6,31–11,06) МПа), 3 (9,35(7,02–11,59) МПа) и 4 (10,2(8,20–11,04) МПа), а в группе 1 — до-

стоверно меньшее значение, чем в группе 4 ($z = 2,9$, $p < 0,05$ соответственно) (рисунок 4).

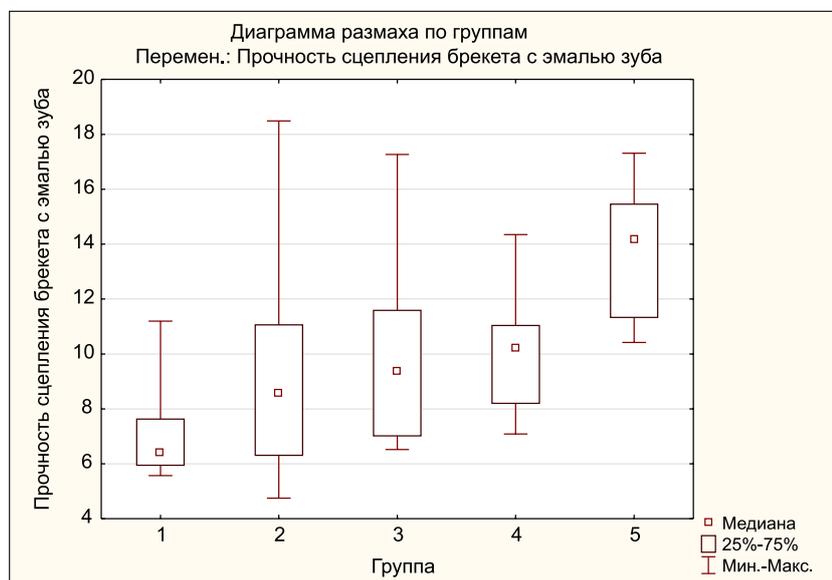


Рисунок 4 — Прочность сцепления брекета с эмалью зуба в группах, Мпа

Заключение. Травление эмали в течение 45 и 60 с вызывает появление статистически достоверных различий показателей лазерной флуоресценции эмали по сравнению с травлением в течение 15 с и обработкой эмали самопротравливающим праймером. При травлении эмали в течение 30 с появляются статистически достоверные различия с группой, время травления которой 45 с.

При обработке эмали бондом после ее травления значения показателей лазерной флуоресценции эмали возвращаются к значениям показателей интактной эмали. В группах с травлением эмали в течение 45 и 60 с показатели флуоресценции достоверно больше, чем при травлении 15, 30 с. Использо-

вание самопротравливающего праймера вызывает появление достоверно меньших значений показателей лазерной флуоресценции, чем травление эмали в течение 45 с.

Наибольшая прочность сцепления брекета с эмалью зуба посредством материала Трансбонд выявлена в группе с использованием самопротравливающего праймера. При использовании травления эмали в течение 15, 30, 45, 60 с прочность сцепления брекета прямо пропорциональна времени травления.

Авторы выражают благодарность компании «Медсистемс» за предоставление брекетов для настоящего исследования.

Список цитированных источников

1. Increased susceptibility for white spot lesions by surplus orthodontic etching exceeding bracket base area / M. Knösel [et al.] // *Orthod Fr.* — 2015, Sep. — № 86 (3).— P. 233–44.
2. Influence of different acid etching times on the shear bond strength of brackets bonded to bovine enamel / Clyvis Maurício Ferreira da Silva [et al.] // *J. of Prosthetic Dentistry.* — 2014, Aug. — Vol. 112, № 2. — P. 122–135.
3. Microphotographic Assessment of Enamel Surface using Self-Etching Primer and Conventional Phosphoric Acid: An *In vitro* Study / Geetanjali Gandhi [et al.] // *Saudi Dent. J.* — 2021, Nov. — № 33 (7). — P. 474–480.
4. Orthodontic Bonding: Review of the Literature / A. H Alzainal [et al.] // *Int. J. Dent.* — 2020, Jul. — № 14. — P. e8874909.
5. Risk factors and management of white spot lesions in orthodontics / K. Srivastava [et al.] // *J. Orthod. Sci.* — 2013, Apr.–Jun. — № 2 (2).— P. 43–40.

6. The critical bond strength of orthodontic brackets bonded to dental glass-ceramics / Luís António Di Guida [et al.] // *Contemp. Clin. Dent.* — 2018, Jan–Mar. — № 9 (1). — P. 15–19.

7. The effect of orthodontic bracket pad shape on shear bond strength, an *in vitro* study on human enamel / Nirav Patel [et al.] // *J. Clin Exp. Dent.* — 2018, Aug. — № 10 (8). — P. e789–e793.

Adhesion strength of brace to tooth enamel with different preparation methods

Gorlacheva T. V.¹, Niss V. S.², Terekhova T. N.¹

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

²Innovation and Production Center of Medical Equipment and Products of the Belarusian National Technical University, Minsk, Republic of Belarus

There are various methods of preparing tooth enamel for fixation of the bracket system using composite materials: using a self-etching primer or etching the enamel for 15–60 seconds. The use of acid leads, on the one hand, to demineralization of tooth enamel, which contributes to a good fixation of the bracket system, on the other hand, to an increased risk of dental caries during orthodontic treatment. In addition, excessive bonding strength of the bracket to the tooth enamel can cause the enamel to break off when the bracket system is removed. Therefore, it is important to determine the optimal method of preparing the enamel for fixing the bracket system.

Keywords: enamel etching time, laser fluorescence of tooth enamel, bonding strength of bracket to tooth enamel.

Поступила 14.06.2023

УДК 618.39-039.41:611.664-074/078

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

Грудницкая Е. Н., Владимирская Т. Э., Воскресенский С. Л.,
Волковец Э. Н., Жилкевич А. В.

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

Реферат. В статье изложены результаты данных, полученных при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании ткани эндометрия женщин с повторяющимися потерями беременности ($n = 85$). У $97,7 \pm 1,6\%$ из них для опорожнения полости матки после неуспешной беременности в анамнезе использовался медикаментозный аборт. Установлено, что на 8–10-й день менструального цикла эндометрий соответствовал фазе пролиферации без признаков хронического эндометрита. Соотношение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону (Е/Р) у пациенток с привычным выкидышем и репродуктивно здоровых женщин не имело достоверных различий и составило 6:1 ($p > 0,05$). Полученные данные подтверждают преимущества применения медикаментозного аборта над хирургическим.

Ключевые слова: привычный выкидыш, эндометрий, рецепторы к эстрогену, рецепторы к прогестерону.

Введение. Пациентки с привычным выкидышем (код по МКБ-10 — N96, код по МКБ-11 — GA33) составляют особую группу женщин с нереализованными репродуктивными возможностями. Повторяющиеся у них потери беременности приводят к ухудшению соматического и гинекологического здоровья, создают дополнительные условия для развития вторичного бесплодия, что еще больше снижает шансы успешного материнства. Внутренняя слизистая оболочка матки (эндометрий) выстилает полость матки и обеспечивает условия для имплантации эмбриона. В то же время именно в эндометрии обнаруживают отдаленные постабортные осложнения (код по МКБ-10 — N71.1. Хроническая воспалительная болезнь матки, код по МКБ-11 — GA01.10. Хронический эндометрит), имеющие стертые клинические течение и препятствующие последующей инвазии эмбриона. По данным ВОЗ: «Каждая четвертая женщина, прервав первую беременность хирургическим путем, становится бесплодной» [1].

Цель работы — оценить морфологическое состояние и экспрессию рецепторов к эстрогену и прогестерону в эндометрии у пациенток с привычным выкидышем.

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 125 пациенток репродуктивного возраста (18–39 лет). Общим условием для включения было добровольное информированное согласие на участие в научном исследовании. Сформировано две группы женщин: I группа основная — с двумя и более самопроизвольными абортами в анамнезе ($n = 85$); II группа сравнения — с двумя и более родами в срок ($n = 40$).

Клиническое обследование пациенток включало в себя изучение жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, соматического

и гинекологического анамнезов, особенностей менструальной и репродуктивной функций, общий и гинекологический осмотр.

Для получения образцов ткани эндометрия и подготовки к иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию мы отбирали пациенток, у которых по данным анамнеза и УЗИ органов малого таза были подозрения на хроническую воспалительную болезнь матки или железистую гиперплазию эндометрия (код по МКБ-10 — N85.0, код по МКБ-11 — GA16.0) [2]. Аспирационную биопсию выполняли в среднюю фазу стадии пролиферации (на 8–10-й день менструального цикла) согласно инструкции по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 100-1011 «Методика забора материала для исследования при аспирационной биопсии эндометрия». В случае отсутствия патоморфологического подтверждения подозреваемой патологии и соответствия эндометрия средней стадии фазы пролиферации образец ткани эндометрия использовали для ИГХ исследования.

Биоптаты ткани эндометрия матки фиксировали в 10%-м нейтральном формалине (АО «База № 1 Химреактивов», Россия) в течение 24 ч. Затем промывали в проточной воде в течение 24 ч, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70, 80, 96 %, абсолютный спирт). Далее материал проводили через спирт-ксилол, ксилол, ксилол-парафин (АО «База № 1 Химреактивов», Россия) и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали гистологические срезы толщиной 3–4 мкм.

ИГХ-исследование уровней экспрессии молекулярно-биологических маркеров проводили с использованием следующих поликлональных и моноклональных антител, представленных в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика использованных в исследовании первичных антител

Антитело	Производитель	Тип	Источник	Разведение
Progesterone	Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company» (Китай)	Моноклональное	Моноклональный мышинный IgG	1:300
Estrogen	Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company» (Китай)	Поликлональное	Поликлональный кроличий IgG	1:200

Для ИГХ-окрашивания гистологические срезы депарафинировали в ксилоле, исполь-

зуя две смены, по 10–15 мин в каждой. Далее срезы регидратировали в спиртах восходя-

щей концентрации, используя две смены, по 5 мин в каждой с последующим промыванием в дистиллированной воде. Демаскировку антигенов выполняли в печи СВЧ (Samsung, Китай) в 0,01 М цитратном буфере (Wuhan Elabscience Biotechnology Incorporated Company, Китай) (pH 6,0) в течение 10 мин, предварительно нагрев буфер для демаскировки. После окончания обработки препараты остывали в растворе при комнатной температуре не менее 15–20 мин. В качестве систем визуализации использовали 2-step Plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System, содержащие комплекс вторичных антител и хромоген диаминобензидин (DAB) (Elabscience, Китай). Эндогенную пероксидазу блокировали 3%-м H_2O_2 в течение 10 мин. После чего срезы обрабатывали нормальной козьей сывороткой (Elabscience, Китай) в течение 30 мин при 37 °С. Инкубацию с первичными антителами проводили во влажной камере примерно 1–2 ч при температуре 37 °С или 24 ч при температуре 4 °С. Далее последовательно производили выдержку срезов под воздействием Polymer Helper и Polyperoxidase-Anti-Mouse/Rabbit IgG при 37 °С 20 и 30 мин соответственно. Время инкубации с DAB считали достаточным, если структуры, подлежащие окрашиванию, приобретали ярко-золотисто-коричневый цвет, в то время как фоновое окрашивание отсутствовало. После каждой процедуры срезы споласкивали в нескольких сменах ФБР в разведении одна таблетка на 100 мл H_2O . После окраски с DAB срезы докрашивали гематоксилином. Препараты помещали в абсолютные спирты в 2 смены по 7 мин, после чего для просветления в ксилол в 2 смены по 10 мин и заключали в «канадский бальзам» (AppliChem, Испания).

Количественную оценку экспрессии биомолекулярных маркеров выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа Leica DMLS с программным обеспечением (Германия) и цифровой камерой JVC (при увеличении в 400 раз и минимальном количестве полей зрения 20), с использованием алгоритма positive pixel count и программы для морфометрии Aperio Image Score 12.3.3. Результаты проведенного анализа получены в виде данных о распространенности и интенсивности

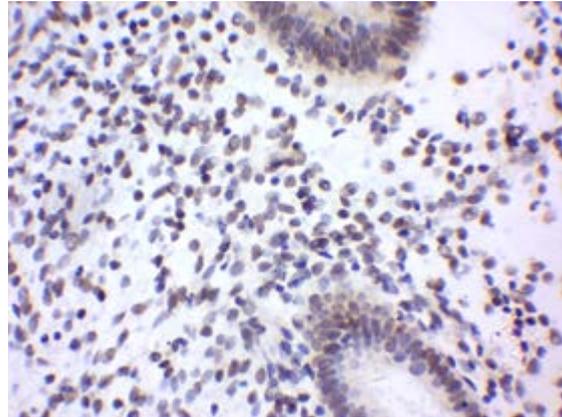
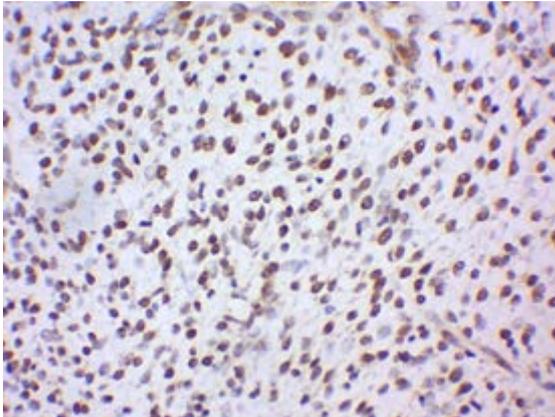
коричневой окраски продуктов реакции DAB (красные поля — выраженная экспрессия, оранжевые — умеренно выраженная, желтые — слабовыраженная, синяя и белая окраски — отсутствие экспрессии). Для анализа отбирались цифровые изображения неперекрывающихся полей зрения с четкой визуализацией клеток стромы эндотелия матки. В дальнейшем показатель экспрессии (ПЭ) этих маркеров рассчитывали по формуле

$$\text{ПЭ} = \frac{\text{Число позитивных пикселей}}{\text{Общее число пикселей}} \cdot 100.$$

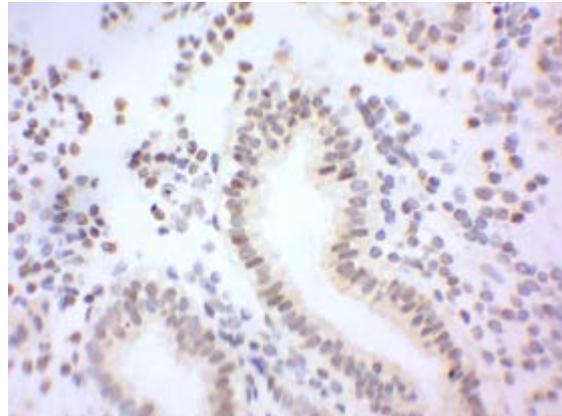
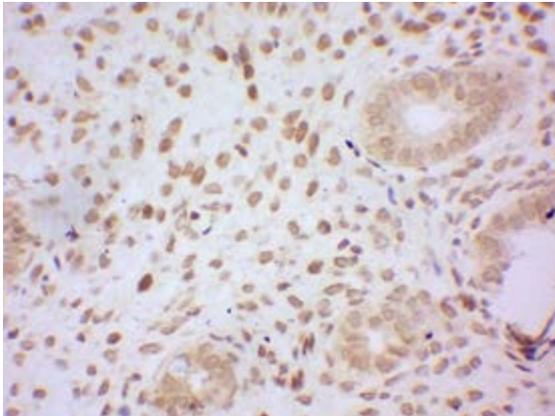
Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica v10.0, AtteStat 8.0. Проверку числовых значений на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 процентилями. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($X \pm Sx$). Однородность состава сравниваемых групп пациентов по полу оценивалась по точному критерию Фишера и критерию Манна — Уитни. Статистически значимыми являлись результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. ИГХ-окрашивание с поликлональными антителами к эстрогеновому рецептору (ER) в функциональном слое эндометрия у женщин с повторяющимися репродуктивными неудачами в средней фазе пролиферации (8–10-й день менструального цикла) оценивали в 20 полях зрения при увеличении в 400 раз. Анализировали цифровые изображения неперекрывающихся полей зрения с четкой визуализацией ядер и цитоплазмы клеток и сосудов стромы эндометрия матки. Показатель экспрессии ER в эндометрии женщин основной группы составил 14,01 (9,60; 18,57) (рисунок 1, а), у пациенток группы сравнения — 11,64 (7,60; 17,92), (рисунок 1, б). У женщин с повторяющимися репродуктивными потерями экспрессия рецепторов к эстрогену оказалась выше, чем у женщин с двумя и более родами в анамнезе, однако разница оказалась недостоверной ($p > 0,05$).

а



б



**Рисунок 1 — Экспрессия ER в ткани эндометрия в среднюю фазу стадии пролиферации, ×400:
а — основная группа; б — группа сравнения**

ИГХ-окрашивание с моноклональными антителами к прогестероновому рецептору (PR) в функциональном слое эндометрия у пациенток основной группы в средней фазе пролиферации (8–10-й день менструального цикла) оценивали в 20 полях зрения при увеличении в 400 раз. Анализировали цифровые изображения неперекрывающихся полей зрения с четкой визуализацией ядер и цитоплазмы клеток и сосудов стромы эндометрия матки. Показатель экспрессии PR в эндометрии пациенток основной группы составил 2,23 (1,02; 6,01) (рисунок 2, *а*), у пациенток группы сравнения — 1,92 (0,84; 4,39) (рисунок 2, *б*). У женщин двумя и более самопроизвольными абортами в анамнезе экспрессия рецепторов к прогестерону так же, как и к эстрогену, была выше, чем у женщин с двумя и более родами в анамнезе, однако разница оказалась недостоверной ($p > 0,05$).

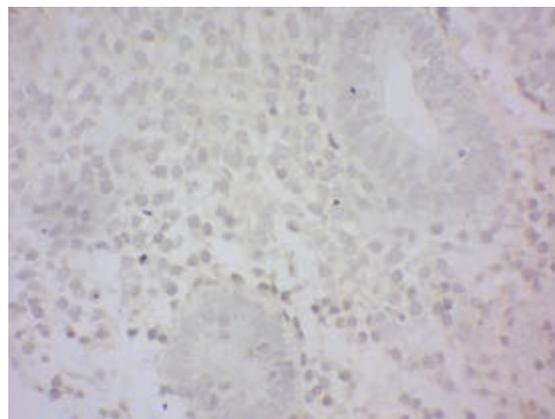
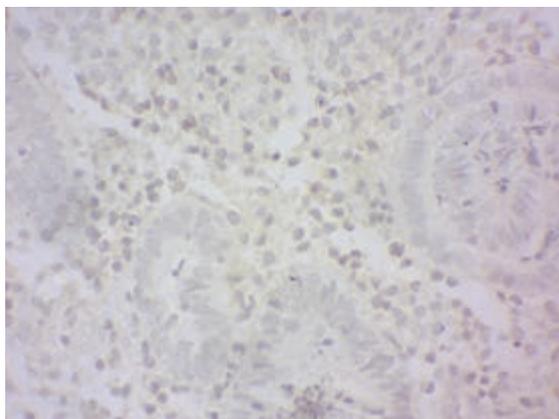
В настоящее время при оказании медицинской помощи пациенткам с самопроиз-

вольным абортом все реже используется хирургический способ опорожнения полости матки, травмирующий эндометрий, а порой и миометрий. Применяется щадящий метод медикаментозного прерывания беременности. Эффект отторжения и изгнания погибшего плодного яйца из полости матки достигается за счет агонистического действия лекарственного средства на уровне прогестероновых рецепторов эндометрия и миометрия. Сравнительная морфологическая оценка биоптатов эндометрия после хирургического и медикаментозного абортов продемонстрировала преимущества медикаментозного аборта над хирургическим. После медикаментозного аборта структура эндометрия не имела различий с морфологическими характеристиками эндометрия пациенток, не перенесших данный вид вмешательства. В то время как после инструментального выскабливания слизистой стенок матки определялись некротизированные

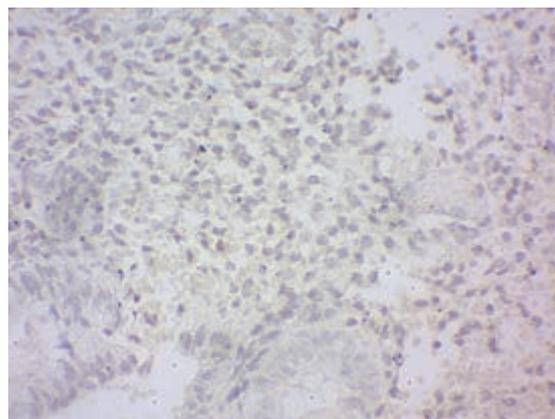
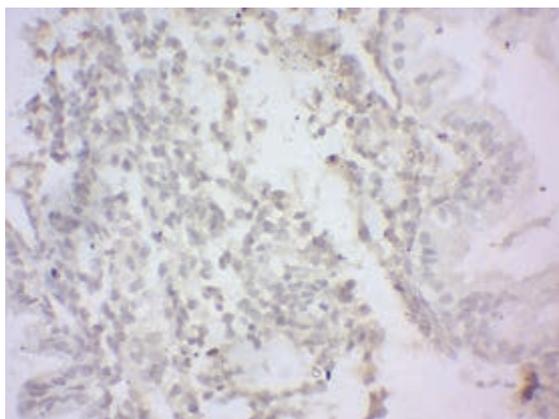
фрагменты поверхностного и глубокого слоев эндометрия с признаками частичного восстановления маточного эпителия, фрагмен-

ты базального (росткового) слоя эндометрия с воспалительным валиком и единичными железами [3].

а



б



**Рисунок 2 — Экспрессия PRA в ткани эндометрия в среднюю фазу стадии пролиферации, $\times 400$:
а — основная группа; *б* — группа сравнения**

Среди 85 пациенток основной группы с повторяющимися самопроизвольными абортми у большинства ($97,7 \pm 1,6 \%$, $n = 83$) в анамнезе был применен медикаментозный аборт. При морфологической характеристике данных аспирационной биопсии эндометрия у этих пациенток мы не обнаружили патологических изменений, результат соответствовал структуре эндометрия средней стадии фазы пролиферации. Соотношение экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону (E/P) у пациенток основной и группы сравнения составило 6:1. То есть в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток с повторяющимися выкидышами соотношение рецепторов к эстрогену и прогестерону соответствовали таковым у жен-

щин с двумя и более родами в анамнезе ($p > 0,05$).

Мы считаем, что данный результат подтверждает преимущества применения медикаментозного опорожнения полости матки при погибшем плодном яйце по сравнению с хирургическим абортм. Такой способ удаления эмбриональных структур позволяет избежать последующих осложнений (хронический эндометрит, синехии полости матки) и сохранить репродуктивный потенциал.

Данные научных литературных источников подтверждают полученные нами результаты: так исследование ткани эндометрия, полученной при гистероскопии, позволило установить острый эндометрит у 14,9 % па-

циенток после хирургического аборта и ни одного случая после медикаментозного [4].

Эндометрий — это уникальная ткань в организме женщины. Процессы ежемесячного физиологического повреждения и образования раневой поверхности сопряжены с механизмами быстрого восстановления ткани эндометрия. Активаторами этих процессов являются эстрадиол и прогестерон, их меняющаяся концентрация служит фактором, запускающим процесс роста, пролиферации клеток, их трансформации и десквамации. Физиологическая роль эстрогенов и прогестерона в женском эндометрии хорошо известна. На основании реакции на стероидные гормоны (прогестерон и эстроген) эндометрий имеет пролиферативную и секреторную фазы. Эстроген может воздействовать на эндометрий, взаимодействуя с эстрогеновыми рецепторами (ER), вызывая рост клеток слизистой оболочки матки во время пролиферативной фазы и синтез рецепторов прогестерона (PR), которые под-

готавливают эндометрий к секреторной фазе. Эстрогены оказывают непосредственное влияние на циклические процессы, происходящие в эндометрии, обеспечивают подготовку эндометрия к имплантации плодного яйца и играют существенную роль в период беременности.

Заключение. Таким образом, данные морфологического исследования ткани эндометрия у пациенток с привычным выкидышем на 8–10-й день менструального цикла, перенесших в анамнезе медикаментозный аборт, соответствовали фазе пролиферации и не имели признаков хронической воспалительной болезни матки. Соотношение экспрессии рецепторов эстрогена к прогестерону было 6:1, как у репродуктивно здоровых женщин ($p > 0,05$). Использование медикаментозного аборта для оказания медицинской помощи пациенткам с привычным выкидышем позволяет избежать осложнений, связанных с воспалением, снизить вероятность вторичного бесплодия.

Список цитированных источников

1. World Health Organization. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. — 2nd (2013). — Geneva : WHO. — P. 141.
2. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь от 19 февраля 2018 г. № 17 «Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». — Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/KP_Медицинское_наблюдение_и_оказание_медицинской_помощи_женщинам_в_акушерстве_и_гинекологии_пост_МЗ_19.02.2018_№_17.pdf. — Дата доступа: 15.05.2023.
3. Мельник, Т. Н. Реабилитация после медицинского аборта — путь к сохранению здоровья женщин / Т. Н. Мельник, О. Ф. Серова // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 17. — С. 1266–1269.
4. Морозов, К. В. Клинико-морфологические аспекты различных методик медицинского аборта / К. В. Морозов // Казанский медицинский журнал. — 2008. — № 3. — С. 274–276.

The results of the study of endometrial tissue in women with habitual miscarriage

Grudnitskaya E. N., Vladimirskaia T. E., Voskresensky S. L., Volkovets E. N., Zhilkevich A. V.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of data obtained during morphological and immunohistochemical examination of endometrial tissue of women with recurrent pregnancy losses ($n = 85$). In 97.7 ± 1.6 % of them, a medical abortion was used to empty the uterine cavity after an unsuccessful pregnancy in the anamnesis. It was found that on the 8–10 day of the menstrual cycle, the endometrium corresponded to the proliferation phase without signs of chronic endometritis. The



ratio of estrogen and progesterone receptor expression (E/P) in women with habitual miscarriage and reproductively healthy women had no significant differences and was 6:1 ($p > 0.05$). The data obtained confirm the advantages of using a medical abortion over a surgical one.

Keywords: habitual miscarriage, endometrium, estrogen receptors, progesterone receptors.

Поступила 01.06.2023

УДК 617.735-002.16-073.756.8-07-085.216.84:611.018.74

ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ

Гудиевская И. Г., Марченко Л. Н., Далидович А. А.

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

Реферат. В статье описаны изменения структурных (ОКТ-биомаркеров) и функциональных показателей сетчатки глаз 53 пациентов (81 глаз) с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией (нВМД), находившихся на лечении в кабинетах ретиальной патологии УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» и проходивших курс интравитреальной терапии препаратами против фактора роста эндотелия сосудов (анти-ФРЭС) с 2019 по 2023 г. Проведены анализ и оценка динамики ответа наиболее важных ОКТ-биомаркеров неоваскулярной ВМД при долговременной анти-ФРЭС терапии.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, фактор роста эндотелия сосудов, хориоидальная (макулярная) неоваскуляризация, максимально корригируемая острота зрения.

Введение. Возрастная макулярная дегенерация сетчатки глаза (ВМД) — это ведущая причина слепоты у населения старше 50 лет в развитых странах [1].

Из двух форм заболевания — сухой и влажной ВМД (неоваскулярной, нВМД) — последняя характеризуется хориоидальной/макулярной неоваскуляризацией (ХНВ/МНВ) трех типов с сопутствующими экссудацией, кровоизлияниями и фиброзом в сетчатке. Такие изменения глазного дна характеризуются снижением центральной остроты зрения. Появление препаратов, подавляющих фактор роста эндотелия сосудов, изменило течение неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации и дало шанс пациентам на сохранение и даже улучшение зрительных функций.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет оценить форму среза, толщину и объем ткани (морфологические особенности), а также внутреннюю архитектуру

(структурные особенности) сетчатки [2]. Накопление данных по ОКТ с преобразованием Фурье (SD-ОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) у пациентов с ВМД позволило определить ОКТ-биомаркеры — структурные изменения сетчатки, которые могут быть использованы для контроля за развитием заболевания [3]. ОКТ-биомаркеры при нВМД можно разделить на две категории: с одной стороны, биомаркеры, основанные на распределении жидкости в сетчатке, а с другой — структурные биомаркеры, основанные на наличии или отсутствии специфических признаков, которые могут наблюдаться в слоях сетчатки, сосудистой оболочке или витреомакулярном интерфейсе [4]. Ретиальные жидкости наблюдаются при экссудативной ВМД и подчеркивают наличие ХНВ/МНВ, в то время как структурные биомаркеры могут наблюдаться как при экссудативной, так и при сухой ВМД и являться маркерами прогрессирования заболевания [5].

Подобран набор из 13 структурных биомаркеров нВМД, который отражает широкий спектр патологических изменений, связанных с ХНВ/МНВ, и может быть использован в клинической практике для диагностики и оценки состояния пациентов, мониторинга течения заболевания и анализа результатов терапевтических вмешательств, включая интравитреальные инъекции анти-ФРЭС препаратов.

Цель работы — оценка динамики ответа наиболее важных ОКТ-биомаркеров нВМД на долговременную анти-ФРЭС терапию, анализ их связи с показателями максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ).

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе кафедры глазных болезней УЗ «Белорусский государственный медицинский университет». В проспективное исследование были включены 53 пациента (81 глаз, из них мужчины — 32 %, женщины — 68 %) с неоваскулярной ВМД, находившихся на лечении в кабинетах ретиальной патологии УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» с 2019 по 2023 г. Средний возраст пациентов составил $70,1 \pm 7,2$ года. Для мониторинга частоты встречаемости ОКТ-биомаркеров нВМД в популяции Республики Беларусь использовали спорадический контроль — группу сравнения из 42 человек (81 глаз) сопоставимой возрастной группы, в анамнезе которых отсутствовали указания на патологию макулы.

Критериями включения в исследование было наличие неоваскулярной формы ВМД с показателями к лечению: наличие активной ХНВ/МНВ, выполнение загрузочной фазы анти-ФРЭС терапии, период наблюдения за течением анти-ФРЭС не менее 48 месяцев с промежуточной контрольной точкой. Критериями исключения были наличие в анамнезе офтальмологических заболеваний, таких как отслойка сетчатки, воспалительные за-

болевания глаз, витреомакулярный тракционный синдром, эпиретинальная мембрана, окклюзия сосудов сетчатки, глаукома, катаракта, влияющая на остроту зрения.

В офтальмологическое обследование пациентов включали данные визометрии, максимально корригированной остроте зрения (МКОЗ), при наличии искривления линий на сетке Амслера, внутриглазном давлении (БТМ, Non-Contact Tonometer, K0039, Huvitz Co.), результатах осмотра глазного дна с фотофиксацией на фундус камере (Visucam 524, Zeiss), данных оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (REVO 80, Optopol Technology).

В представленной работе оценка эффективности терапии проводилась по динамике функциональных результатов (визометрии и выравнивании линий на сетке Амслера) и структурных показателей (изменение толщины сетчатки в макулярной зоне и динамике ангиографических показателей).

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0.1011 Russian (StatSoft, США). Полученные результаты обработаны с вычислением медианы (Me), выборочного среднего (\bar{x}), среднеквадратичного отклонения (σ), коэффициента вариации (CV), максимального (max) и минимального (min) значений. Значимость различий между количеством исходов в группе пациентов с нВМД и группе сравнения оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для проверки гипотезы о равенстве медиан в двух связанных выборках использовали критерий знаков (Z).

Результаты и их обсуждение. Мы проанализировали частоту встречаемости 13 биомаркеров нВМД у 53 пациентов (81 глаз) исследуемой группы и группы сравнения (таблица 1). С использованием критерия χ^2 Пирсона оценили значимость выявленных различий.

Таблица 1 — Частота встречаемости ОКТ-биомаркеров в глазах пациентов группы исследования и группы сравнения

ОКТ-биомаркер нВМД	Статус признака	Группа исследования (с нВМД)		Группа сравнения		χ^2 (исследование vs сравнение)
		2019	2023	2019	2023	
Отслойка НЭС/ПЭС	–	12	69	80	1	75,76**
	+	23	58	79	2	
	Z (– vs +)	2,34**		0		

Окончание табл. 1

ОКТ-биомаркер нВМД	Статус признака	Группа исследования (с нВМД)		Группа сравнения		χ^2 (исследование vs сравнение)
		2019	2023	2019	2023	
Стадия друзообразования	–	19	61	64	17	30,42**
	+	29	52	64	17	
	Z (– vs +)	2,06**		0		
Активность ХНВ	–	12	69	81	0	79,06**
	+	27	54	81	0	
	Z (– vs +)	3,25**		0		
Скрытая ХНВ	–	41	40	81	0	40,31**
	+	44	37	81	0	
	Z (– vs +)	0,89		0		
Классическая ХНВ	–	58	23	81	0	26,75**
	+	59	22	81	0	
	Z (– vs +)	0		0		
РАП ретинальная ангиоматозная пролиферация	–	72	9	81	0	7,69**
	+	74	7	81	0	
	Z (– vs +)	0,42		0		
Стадия фиброзного рубца	–	67	14	81	0	35,56**
	+	53	28	81	0	
	Z (– vs +)	2,91**		0		
Стадия дисковидного рубца	–	77	4	81	0	12,40**
	+	70	11	81	0	
	Z (– vs +)	2,26**		0		
Географическая атрофия ПЭ и хориокапилляров	–	80	1	78	3	0,16
	+	79	2	78	3	
	Z (– vs +)	0		0		
Субфовеальная атрофия/фиброз с разрывом РПЭ	–	80	1	81	0	14,85**
	+	81	0	81	0	
	Z (– vs +)	0				
Кистозная дегенерация	–	79	2	81	0	12,29**
	+	68	13	81	0	
	Z (– vs +)	3,02**		0		
Отсутствие/истончение РПЭ/сетчатки	–	74	7	78	3	127,88**
	+	61	20	78	3	
	Z (– vs +)	3,10**		0		

Примечание – «–» — биомаркер отмечен; «+» — биомаркер не отмечен.

** Значимо при $p \leq 0,01$.

В обеих группах не было отмечено случаев редкой идиопатической патологии — полипоидной хориоидальной васкулопатии (ПХВ). Все остальные биомаркеры, за исключением географической атрофии ПЭС и хориокапилляров ($\chi^2 = 0,16$), значимо чаще отмечались в сетчатке глаза с диагностированной влажной формой ВМД. Таким образом, показано, что для мониторинга течения нВМД можно использовать сокращенный набор из 11 биомаркеров. Однако для

точной диагностики и выявления редких форм заболевания, таких как ПХВ, может потребоваться использование всех 13 биомаркеров и дополнительных методов исследования.

Для сравнения частоты встречаемости ОКТ-биомаркеров в глазах пациентов с нВМД на момент постановки на учет (2019 г.) и после пятилетней анти-ФРЭС терапии (2023 г.) использовали критерий знаков Z. Статистически значимые разли-

чия показаны по признакам: отслойка НЭС/ПЭС, стадия друзообразования, активность ХНВ/МНВ, стадия фиброзного рубца, стадия дисковидного рубца, кистозная дегенерация, атрофия/истончение ПЭС. При этом с терапией ассоциированы: снижение частоты отслоек НЭС/ПЭС, активности ХНВ/МНВ и уменьшение количества друз, однако количество фиброзных и дисковидных рубцов, кист и степень истончения сетчатки в процессе лечения выросло. Эти данные могут указывать как на связанное с прогрессированием заболевания ухудшение состояния глазного дна пациентов, так и на последствия купирования васкулярного отека сетчатки, приводящие к образованию рубцов и кист. Полученные результаты демонстрируют значимое влияние анти-ФРЭС терапии на наличие и клиническую выраженность семи биомаркеров. Однако следует отметить, что пациенты могут по-разному реагировать на лечение и возможно получение менее выраженных результатов, зависящих от генетических и средовых факторов.

В некоторых глазах отмечено наличие нескольких биомаркеров нВМД (максимум

6). Каждому анализируемому глазу в соответствии с количеством отмеченных биомаркеров был присвоен ОКТ-балл от 0 до 6 (таблица 2). Частота встречаемости глаз с определенным значением ОКТ-балла в группах пациентов с нВМД и группе сравнения значимо различаются ($\chi^2 = 127,88$). В макуле 77,8 % глаз из группы сравнения мы не отметили наличия какого-либо из биомаркеров нВМД, при этом максимальное значение ОКТ-балла составило 3 и было отмечено для двух глаз в 2023 г. (наблюдалось сочетание друзообразования с отслойками НЭС/ПЭС и истончением ПЭС). До начала анти-ФРЭС терапии у пациентов с нВМД медианное и модальное значения ОКТ-балла составляли 4 (45 глаз). Лечение не оказало значимого влияния как на меры центральной тенденции выборки ($Me = 4$), так и на распределение частот встречаемости ОКТ-баллов ($Z = 1,03, p = 0,3$). Однако после пятилетней терапии отмечено увеличение частот встречаемости высоких ОКТ-баллов (5–6), при этом большинство таких изменений связаны с появлением кистозной дегенерации и рубцов макулы.

Таблица 2 — ОКТ-баллы глаз пациентов с нВМД и пациентов группы сравнения до (2019 г.) и после (2023 г.) проведения анти-ФРЭС терапии

Группа/дата обследования	ОКТ-балл						
	0	1	2	3	4	5	6
Группа сравнения/2019 г.	63	13	4	1	0	0	0
Группа сравнения/2023 г.	63	13	3	2	0	0	0
Группа исследования/2019 г.	0	7	2	14	45	11	2
Группа исследования/2023 г.	0	4	13	17	20	19	8
Всего глаз/2019 г.	63	20	6	15	45	11	2
Всего глаз/2023 г.	63	17	16	19	20	19	8

В дополнение к анализу пятилетней динамики встречаемости ОКТ-биомаркеров в сетчатке пациентов с нВМД изучили сопутствующие изменения МКОЗ и толщины пяти зон макулы (центр, верхняя, нижняя, назальная, темпоральная). Эти параметры предоставляют дополнительную информацию о состоянии макулы и остроты зрения. Описательная статистика толщины зон макулы, МКОЗ до и после анти-ФРЭС терапии представлена в таблице 3. Разница средних значений толщины зон макулы на ОКТ снимках до и после терапии статистически незначима

($t = 0,5$). При этом после прохождения терапии наблюдается увеличение размаха изменчивости ($max - min$) и коэффициента вариации исследуемых ОКТ-признаков, что может отражать различия в индивидуальном ответе пациентов на анти-ФРЭС препараты, различия в динамике развития заболевания или иные генетико-средовые факторы патогенеза.

Средневыборочные показатели МКОЗ у пациентов с нВМД в 2019 и 2023 гг. статистически значимо различаются ($t = 8,97; p = 0,05$). На фоне лечения наблюдается значимое снижение МКОЗ, что отражает про-

грессирование заболевания. Коэффициенты вариации превышают 80 %, что опять же указывает на значительное разнообразие значений внутри когорты пациентов и индивидуальные различия в отклике на лечение.

При снижении средневыборочной МКОЗ наблюдаются случаи восстановления остроты зрения до значений, которые пациент имел до появления первых признаков заболевания.

Таблица 3 — Показатели толщины зон макулы, МКОЗ у группы исследования с нВМД до начала и после прохождения анти-ФРЭС терапии

Зона макулы	До начала терапии (2019 г.)				После терапии (2023 г.)			
	\bar{x}	min	max	CV, %	\bar{x}	min	max	CV, %
Центр	296,85	192,00	578,00	25,11	291,14	80,00	629,00	33,05
Темпоральная	318,41	174,00	552,00	17,15	317,44	200,00	484,00	20,05
Верхняя	323,76	197,00	559,00	17,96	315,73	203,00	604,00	22,87
Назальная	315,39	195,00	543,00	16,84	315,06	210,00	606,00	25,02
Нижняя	318,44	178,00	600,00	17,31	306,75	200,00	529,00	20,61
МКОЗ	0,38	0,01	1,00	81,30	0,30	0,01	1,00	99,05

Сравнили толщину пяти зон макулы у пациентов с разным ОКТ-баллом морфологических изменений сетчатки (рисунок). При значении ОКТ-балла от 1 до 3 толщина на всех пяти зон макулы составила около 300 мкм, что может указывать на относительную сохранность макулярной зоны. Более высокий ОКТ-балл (4–5) ассоциирован с увеличением толщины макулярной зоны

свыше 320 мкм, т. е. с более выраженными изменениями в макулярной области и возможным прогрессированием нВМД. Увеличение толщины макулярной зоны может быть связано с накоплением жидкости, отеком, интравитреальными дегенеративными кистами или другими патологическими процессами, приводящими к снижению остроты зрения.

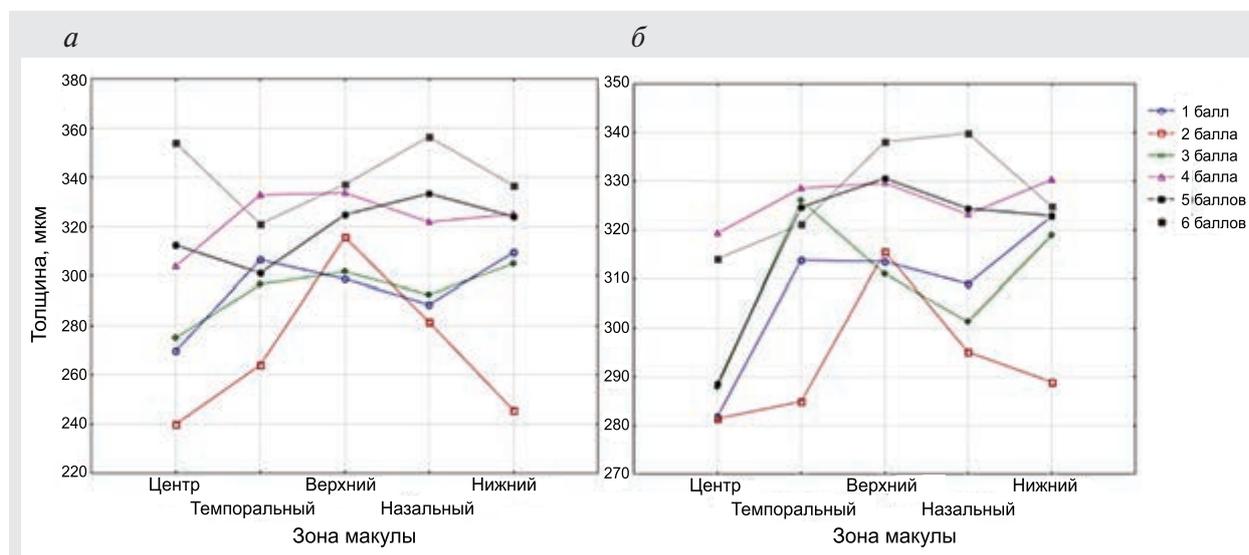


Рисунок — Толщина зон макулы (мкм) пациентов с нВМД в зависимости от ОКТ-балла морфологических изменений сетчатки: а — 2019 г.; б — 2023 г.

Заключение. Анти-ФРЭС терапия оказывает значимое влияние на встречаемость и клиническую выраженность биомаркеров при нВМД. Однако ответ пациентов на лечение

вариабелен, что может быть обусловлено генетическими и средовыми факторами.

Для диагностики и мониторинга течения нВМД можно использовать сокращенный

набор из 11 ОКТ-биомаркеров, но для редких форм заболевания, таких как ПХВ, может потребоваться использование дополнительных методов исследования.

В группе пациентов с нВМД после проведения пятилетней анти-ФРЭС терапии показаны статистически значимые отличия частоты встречаемости семи биомаркеров от их уровня зарегистрированного до начала лечения: снижение частоты отслоек НЭС/ПЭС, активности ХНВ/МНВ; увеличение количества дисковидных и фиброзных рубцов, дегенеративных кист, атрофии/истончения ПЭ сетчатки.

При диагностированной нВМД низкое значение ОКТ-балла (от 1 до 3) ассоцииро-

вано с относительной сохранностью макулярной зоны (средняя толщина около 300 мкм), накопление 4–6 биомаркеров связано с ростом толщины макулярной зоны (>320 мкм), что отражает более выраженные изменения сетчатки с прогрессированием нВМД.

Анализ изменений толщины пяти зон макулы не выявил статистически значимых различий до и после пятилетней терапии, однако возросшая вариация исследуемых признаков указывает на эффективность анти-ФРЭС терапии и стабилизацию структурных изменений сетчатой оболочки при нВМД.

Список цитированных источников

1. Age-related macular degeneration: emerging pathogenetic and therapeutic concepts / K. Gehrts [et al.] // *Ann. Med.* — 2006. — Vol. 38. — P. 450–471.
2. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes / H. E. Grossniklaus [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 126. — P. 59–69.
3. Optical coherence tomography angiography of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration // L. Kuehlewein [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 160. — P. 739–748.
4. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review / C. Metrangolo [et al.] // *J. of Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 2. — P. 42–58.
5. Hyperreflective dots: a new spectraldomain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration / G. Coscas [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* — 2013. — Vol. 229. — P. 32–33.

Dynamics of biomarkers of optical coherence tomography in long-term intravitreal therapy with drugs against vascular endothelial growth factor in patients with age-related macular degeneration

Gudievskaya I. G., Marchenko L. N., Dalidovich A. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents changes in the structural and functional parameters of visual organ under the influence of intravitreal therapy with drugs against vascular endothelial growth factor in 81 eyes of 53 patients with age-related macular degeneration who were treated in the offices of retinal pathology of the 3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumov from 2019 to 2023. The analysis and evaluation of the response dynamics of the most important OCT biomarkers of neovascular AMD in long-term anti-VEGF therapy was carried out.

Keywords: age-related macular degeneration, vascular endothelial growth factor, choroidal (macular) neovascularization, maximally corrected visual acuity.

Поступила 30.06.2023



УДК 616.98-022:578

ОСТРАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ВЗРОСЛЫХ

Давидович Г. М., Грибок И. А.

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

Реферат. Острая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) может служить причиной лихорадки неустановленной этиологии как у иммуносупрессивных, так и у иммунокомпетентных взрослых. В статье предоставлен анализ случаев острой ЦМВИ у иммунокомпетентных взрослых, которые находились на лечении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска (УЗ ГКИБ) с ноября 2017 по декабрь 2018 г.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, лихорадка неясного генеза, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, атипичные лимфоциты.

Введение. Цитомегаловирус (ЦМВ) — герпесвирус человека 5-го типа (HHV-5) широко распространен в человеческой популяции, о чем свидетельствуют данные об обнаружении антител к ЦМВ у населения в разных регионах мира. В большинстве случаев инфицирование происходит в детском возрасте и протекает бессимптомно, не оказывая выраженного патологического влияния на состояние здоровья человека. С другой стороны, персистенция возбудителя может сопровождаться хроническим воспалением, формировать разнообразные многочисленные иммунные дисфункции, что впоследствии приводит к органным нарушениям. Исследования серопозитивности показали, что распространенность ЦМВИ в популяции здоровых взрослых составляет 50–90 %, причем с возрастом она увеличивается [1, 2].

Цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных лиц редко вызывает клинически выраженные заболевания, тогда как у лиц с иммуносупрессией различной этиологии заражение ЦМВ может привести к поражениям различных органов и систем, стать причиной тяжелых заболеваний с неблагоприятным исходом.

Цитомегаловирус является наиболее распространенным оппортунистическим патогеном у лиц с ослабленным иммунитетом. У пациентов с иммунодефицитом ЦМВ — главная причина заболеваемости и смертности [3]. Болезнь часто следует после реактивации латентного вируса с вовлечением в

патологический процесс легких, глаз, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы (ЦНС).

ЦМВИ является одной из оппортунистических инфекций, обуславливающей тяжелые состояния в результате ее реактивации. К тому же ЦМВИ ассоциируется с ВИЧ-прогрессией, требующей мультидисциплинарного подхода в лечении пациента с привлечением инфекциониста, невролога, окулиста, гастроэнтеролога и с выполнением множества диагностических тестов и дорогостоящего лечения. По данным научной литературы частота поражения легких ЦМВ у больных ВИЧ-инфекцией составила 70 % (12 % среди поражений легких на стадии СПИДа), сетчатки — 45 % (95 % среди поражений органов зрения), надпочечников — 60 %, ЖКТ — 39 %, пищевода — 13 % (10 % среди больных эзофагитом), печени — 13 %, головного мозга — 16 % (2 % среди поражений ЦНС), спинного мозга — 8 %, корешков спинных нервов — 20 %. Летальность среди страдающих ЦМВИ стационарных больных ВИЧ-инфекцией составляет 25–27 % [4].

Цитомегаловирусная инфекция — важный фактор, утяжеляющий течение язвенного колита (ЯК) и приводящий к гормональной резистентности и резистентности к иммуносупрессивной терапии. Особая опасность этой инфекции заключается в возможности ее генерализации, что приводит к утяжелению течения основного заболевания. Распространенность активной ЦМВИ у пациен-

тов с ЯК высокая: 40–57 % — у пациентов с тяжелой атакой ЯК и 31–36 % — у пациентов с гормональной резистентностью [5].

За последние десятилетия проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции приобретает все большую актуальность в практической медицине. Врожденная ЦМВИ занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости. Так, ЦМВИ признана серьезной проблемой в акушерстве и неонатологии в связи с широким ее распространением среди беременных женщин и возможностью передачи возбудителя плоду или новорожденному [6]. Врожденная ЦМВИ отличается высоким риском формирования пороков развития, приводящих к инвалидизации ребенка, таких как потеря слуха, зрения, умственная отсталость, микроцефалия, судорожный синдром. Внутриутробная патология развивается примерно у каждого пятого ребенка с врожденной ЦМВИ, что требует проведения обследования беременных для своевременной диагностики риска развития врожденной ЦМВИ [6]. Высокая частота внутриутробного инфицирования ЦМВ обусловлена эпидемиологией инфекции, а также особенностями иммунитета беременной, плода и новорожденного. Заболеваемость ЦМВИ зависит не столько от наличия вируса в организме матери, сколько от активности инфекционного процесса в период беременности. По данным научных литературных источников, частота первичной ЦМВИ у женщин во время беременности не превышает 1–4 %, при этом внутриутробное инфицирование плода происходит в 30–50 % случаев, в том числе у 5–18 % детей отмечается развитие манифестной врожденной ЦМВИ, которая характеризуется тяжелым течением и нередко заканчивается летально [2, 6]. Острая ЦМВИ у беременных протекает бессимптомно или с умеренно выраженными признаками фарингита, незначительного повышения температуры тела, признаками астении. Заражение вирусом в первые 20 недель беременности может быть причиной самопроизвольного выкидыша, внутриутробной гибели плода, мертворождения, пороков развития. При заражении в более поздние сроки у ребенка может быть врожденная инфекция, симптомы которой обнаруживаются с первых дней внеутробной жизни [6].

Для острой ЦМВИ у лиц с сохранным иммунитетом характерны высокая лихорадка длительностью более двух недель, общее недомогание, выраженная утомляемость, лимфаденопатия. Отмечаются головная боль, миалгии, артралгии, гепатоспленомегалия, повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. Возможно развитие гепатита и пневмонии [1, 2]. Острая инфекция у лиц с сохранным иммунитетом может протекать бессимптомно или вызывать легкое заболевание, которое у взрослых часто описывается как мононуклеоз [2]. Согласно данным научных литературных источников ЦМВ мононуклеоз диагностируется лишь у 5 % взрослых и у 3–5 % беременных. Основные отличительные признаки — высокая лихорадка, слабость, утомляемость, выраженный и длительный астенический синдром, в крови — относительный лимфоцитоз, атипичные лимфоциты. Отличить заболевание по клинической картине от инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейн — Барр, практически невозможно [2]. Многообразие клинической симптоматики заболевания и общность клинических проявлений ЦМВИ с другими инфекциями не позволяют диагностировать ЦМВИ только по клиническим признакам, поэтому лабораторные методы исследования на современном этапе приобретают большое значение.

Цель работы — оценка частоты манифестных форм острой ЦМВИ у лиц с сохранным иммунитетом.

Материалы и методы. Необходимость клинико-лабораторного обследования: общий анализ крови с оценкой показателей эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, изменений в лейкоцитарной формуле с определением уровня реактивных лимфоцитов, моноцитоза. Исследование биохимического анализа крови включало определение уровня билирубина и его фракций, показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гаммаглутамат-транспептидазы (ГГТП), уровня амилазы, мочевины и креатинина. Назначается общий анализ мочи, а при выявлении изменений — анализ мочи по Нечипоренко, посев мочи на флору. Для верификации диагноза проведено серологическое (ИФА с определением IgM и IgG) и молекулярно-биологическое

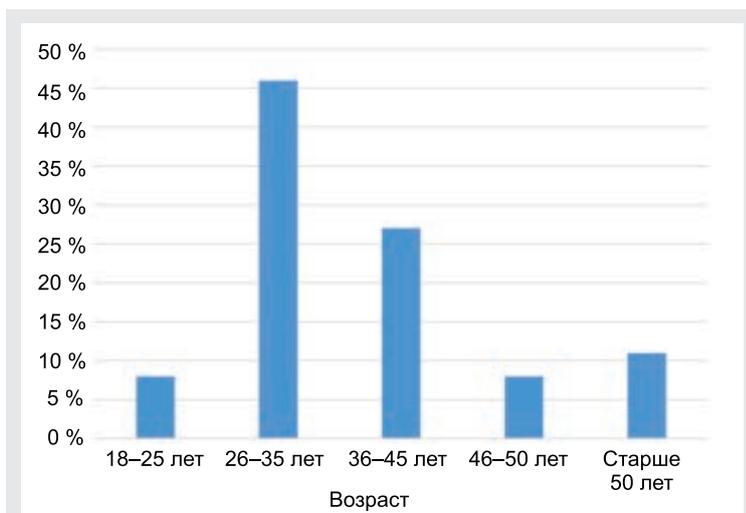


Рисунок 1 — Распределение пациентов, находившихся на стационарном лечении, по возрасту

кое (ПЦР ДНК ЦМВ) тестирование сыворотки крови. Всем пациентам проведено обследование на ВИЧ (методом ИФА), ВЭБ (иммуноферментный анализ с определением IgM и IgG к капсидному антигену вируса), ВПГ (иммуноферментный анализ с определением IgM и IgG, ПЦР ДНК ВПГ), ВГВ (HBsAg, anti-HB-core-Ig M и Ig G), ВГС (anti-HCV), токсоплазмоз (иммуноферментный анализ с определением IgM и IgG, ПЦР ДНК T.gondii). Для исключения сепсиса проведены посевы крови на стерильность, рентгенограмма ОГК, КТ ОГК, УЗИ и КТ брюшной полости. Статистический анализ проводился с использованием программы «Statistica 10.0»

Результаты и их обсуждение. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в УЗ ГКИБ г. Минска с ноября 2017 по декабрь 2018 г. Всего за период исследования было изучено 186 историй болезни, из которых 26 пациентов соответствовали критериям включения в данный анализ, что составило 14 %. Средний возраст пациентов составил $38 \pm 9,2$ года (18–54 года), распределение по полу: 15 пациентов — мужчины (58 %) и 11 пациентов — женщины (42 %). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

Выявлено позднее поступление пациентов в стационар: 19 пациентов (73 %) госпитализированы спустя две недели от начала

заболевания, в первую неделю болезни госпитализированы 12 % (3 пациента) и 15 % (4 пациента) госпитализированы через месяц от начала заболевания. Средняя продолжительность заболевания составила $26 \pm 0,82$ дня при диапазоне 18–45 дней. Средняя длительность пребывания в стационаре составила $14 \pm 0,35$ дней (от 7 до 45 дней). Диагноз при направлении указан в таблице 1.

Спектр диагнозов, выставленных в направлениях, сроки госпитализации свидетельствуют о низкой настороженности в отношении ЦМВИ на амбулаторном этапе, что приводит к увеличению длительности болезни и госпитализации, а также может способствовать раз-

витию серьезных осложнений и органной дисфункции у пациентов.

Таблица 1 — Диагноз, выставленный при направлении пациентов в УЗ ГКИБ

Диагноз	Количество пациентов	
	n	%
Лихорадка неясного генеза	11	42
Инфекционный мононуклеоз	6	23
Без диагноза	4	15
ОРВИ	2	8
Грипп	2	8
Инфекция мочевыводящих путей	1	4

Заболевание в основном протекало в среднетяжелой форме. Тяжелое течение выявлено у двух пациентов (8 %).

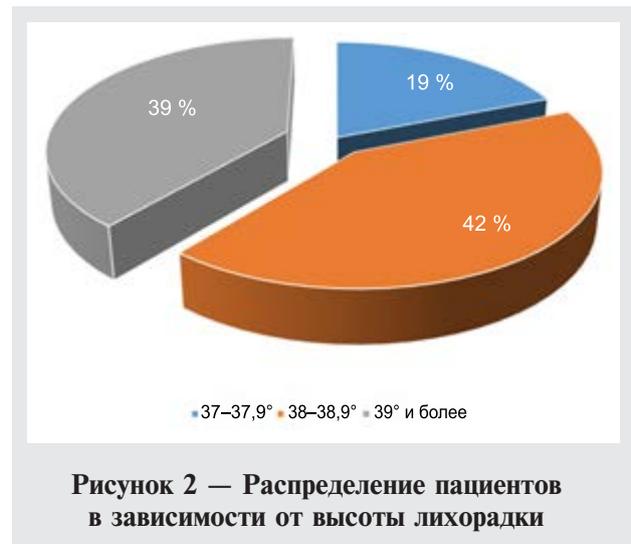
Клиническая манифестация ЦМВИ в исследуемой группе не имела патогномичных проявлений. Наиболее частыми симптомами были лихорадка (92 %), слабость (81 %), ночная потливость (61 %), лимфаденопатия (54 %), увеличение печени (50 %) и селезенки (46 %). Редким проявлением острой ЦМВИ у взрослых была экзантема. Она выявлена у 5 пациентов (19 %). Преобладал пятнисто-папулезный характер сыпи, петехиальная сыпь наблюдалась у одного пациента. Частота встречаемости клинических симптомов представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Частота встречаемости клинических симптомов у иммунокомпетентных пациентов

Симптом	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Лихорадка	24	92
Слабость	21	81
Головная боль	6	23
Кашель	6	23
Артралгии	1	4
Боли в горле	6	23
Потливость	16	61
Экзантема	5	19
Лимфаденопатия	14	54
Гепатомегалия	13	50
Спленомегалия	12	46
Гиперемия зева	8	31
Миалгии	1	4

Следует отметить редкую частоту катаральных явлений на фоне лихорадки у взрослых пациентов. Наиболее частыми проявлениями в исследуемой группе были лихорадка, лимфаденопатия, слабость и гепатомегалия. Лихорадка имела фебрильный характер и длительное течение у большинства обследованных. Повышение температуры более трех недель отмечено у 19 %, от 14 до 20 дней — 46 % и только у 9 пациентов (35 %) длительность лихорадки составила менее 7 дней. Интервалы наиболее часто встречающихся показателей лихорадки представлены на рисунке 2.

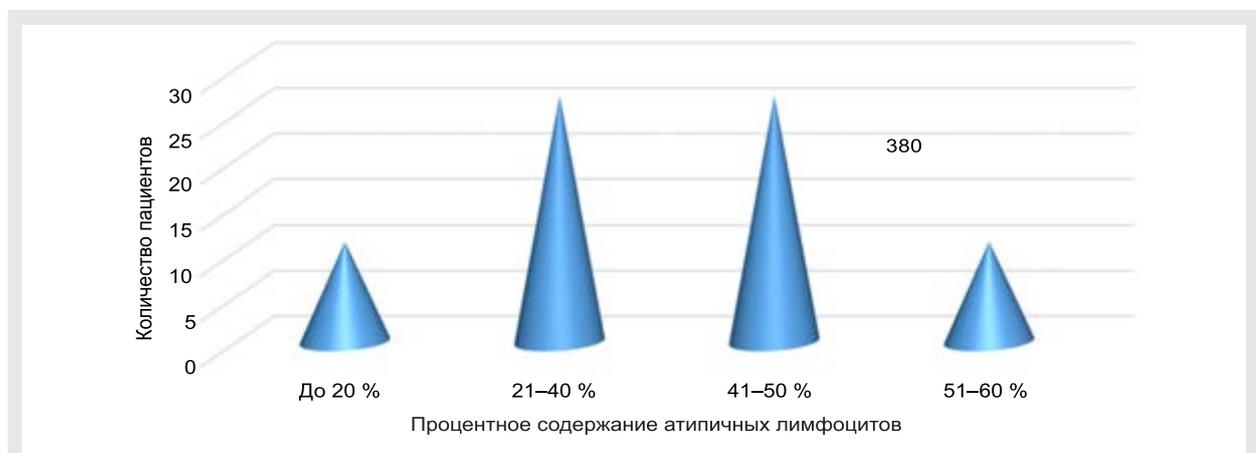
Тяжелое течение заболевания сопровождалось развитием тромбоэмболических осложнений у пациентов молодого возраста,



без сопутствующей патологии: ТЭЛА мелких ветвей на 10-й день госпитализации и тромбоз верхней брыжеечной артерии.

Изменения лабораторных показателей характеризовались относительно неспецифическими изменениями. В гемограмме у большинства выявлен лейкоцитоз (62 %), лимфоцитоз с повышением уровня активированных лимфоцитов у 17 пациентов (65 %). У 38 % пациентов уровень лейкоцитов был в пределах возрастной нормы. Частота встречаемости атипичного лимфоцитоза представлена на рисунке 3.

Количество тромбоцитов (Тц) в среднем составило $(208 \pm 62) \cdot 10^9/\text{л}$. Тромбоцитопения с уровнем Тц менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ выявлена у двух пациентов, что составило 11 %. У одного пациента (4 %) выявлен тромбоцитоз с уровнем Тц $624 \cdot 10^9/\text{л}$.



Изменения биохимических показателей сопровождались повышением уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) — 81 % обследованных, повышением ЩФ (38 %), ЛДГ (46 %), ГГТП (50 %). Показатели билирубина оставались в пределах возрастной нормы у всех обследованных. Повышение уровня АЛТ носило умеренный характер (54 %), высокие показатели АЛТ (в 10 раз превышало норму) наблюдались у 12 % обследованных.

При анализе показателей коагулограммы выявлено повышение плазменной концентрации Д-димеров в 15 % случаев, что требует исследования данного показателя в динамике для ранней диагностики тромбоэмболических осложнений. При серологическом обследовании IgM к ЦМВ выявлены у 17 пациентов (65 %), 9 пациентов (35 %) имели отрицательный результат IgM к ЦМВ при наличии ДНК ЦМВ в крови и все пациенты были серонегативными по IgG к ЦМВ. Кроме серологического обследования, всем па-

циентам в исследуемой группе для верификации диагноза проведено молекулярно-биологическое исследование сыворотки крови на наличие ДНК ЦМВ. Так, ДНК ЦМВ выявлена у 96 % обследованных.

Обнаружение Ig M и ДНК ЦМВ в крови при отсутствии IgG к ЦМВ в сочетании с атипичным лимфоцитозом и длительной лихорадкой, гепатоспленомегалией и лимфаденопатией позволили диагностировать острую ЦМВИ.

Заключение. В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Острая ЦМВИ встречается у лиц старшей возрастной группы и может быть причиной длительной лихорадки у лиц с сохраненным иммунитетом любой возрастной категории.

2. Острая ЦМВИ не имеет типичных клинических симптомов и поэтому пациенты с длительной лихорадкой, слабостью, ночными потами требуют обязательного тестирования на ЦМВИ.

Список цитированных источников

1. Manfredi, R. Primary cytomegalovirus infection in otherwise healthy adults with Fever of unknown origin: a 3-year prospective survey / R. Manfredi, L. Calza, F. Chiodo // *Infection*. Infection. — 2006. — Vol. 34, № 2. — P. 87–90.
2. Кочкина, С. С. Особенности цитомегаловирусной инфекции: обзор литературы / С. С. Кочкина, Е. П. Ситникова // *Pediatrics*. — 2016. — Vol. 6, № 123. — P. 62–67.
3. Primary cytomegalovirus infection in immunocompetent adults in the United States — A case series / N. Nolan [et al.] // *IDCases*. Elsevier Ltd. — 2017. — Vol. 10. — P. 123–126.
4. Покровский, В. В. Лекции по ВИЧ-инфекции / В. В. Покровский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 848 с.
5. Харитонов, А. Г. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника / А. Г. Харитонов, О. Б. Шукина, Э. А. Кондрашина // *Альманах клинической медицины*. — 2016. — Vol. 44, № 6. — P. 73.
6. Цинзерлинг, В. А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В. А. Цинзерлинг // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Vol. 6. — P. 5–10.

Acute cytomegalovirus infection in immunocompetent adults

Davidovitch G. M., Gribok I. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Acute cytomegalovirus infection (CMVI) can cause fever of unknown origin (FUO) in immunocompetent adults (both immunosuppressive and immunocompetent adults). The article provides an analysis of cases of acute CMVI in immunocompetent adults who were treated at the Healthcare Institution “City clinical infectious hospital” in Minsk from November 2017 to December 2018.

Keywords: cytomegalovirus infection, fever of unknown origin, lymphadenopathy, hepatomegaly, splenomegaly, atypical lymphocytes.

Поступила 19.06.2023

УДК 617.735-007.281-002-02-085:616.379-008.64:615.457

ВИТРЕКТОМИЯ ТРАКЦИОННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ

Далидович А. А.¹, Марченко Л. Н.¹, Ращинская Н. Е.²

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

²Учреждение здравоохранения «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье приведены результаты хирургического лечения тракционной отслойки сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии методом витрэктомии 150 глаз 150 пациентов, прооперированных в отделениях микрохирургии № 1 и 2 УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» г. Минска с сентября 2007 по январь 2023 г.

В предоперационный период опытной группе (91 пациент, 91 глаз) выполняли однократную интравитреальную инъекцию препарата против фактора роста эндотелия сосудов, в группе сравнения (59 пациентов, 59 глаз) интравитреальная подготовка не проводилась.

Анализ оперативного вмешательства показал меньшую частоту возникновения кровотечений из новообразованных сосудов, лучшую визуализацию глазного дна, отсутствие технических сложностей при выполнении эндолазерфотокоагуляции, а также более редкое развитие рецидивирующих гемофтальмов после хирургии в опытной группе в сопоставлении с группой сравнения.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, тракционная отслойка сетчатки, интравитреальная инъекция, препараты против фактора роста эндотелия сосудов, витрэктомия.

Введение. Тракционная отслойка сетчатки (ТОС) может осложнять поздние стадии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). ТОС с вовлечением макулы является классическим первичным показанием для парс-плана витрэктомии (ППВ). Целями оперативного лечения являются ослабление тракции сетчатки, удаление заднего гиалоида, фиброваскулярной ткани и лечение участков ретинальной ишемии эндолазерфотокоагуляцией для предотвращения выработки фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и последующей неоваскуляризации сетчатой оболочки [1]. С появлением препаратов, блокирующих ФРЭС, офтальмологи стали использовать предоперационное интравитреальное введение этих средств для снижения вероятности кровотечения во время хирургического вмешательства [2]. Однако остается спорным выбор интервала между интравитреальной инъекцией и ППВ, недостаточно информации о ее влиянии на ход

операции при различной степени агрессивности новообразованных сосудов.

Цель работы — оценка влияния предоперационного интравитреального введения препаратов против фактора роста эндотелия сосудов на ход витрэктомии при тракционной отслойке сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии.

Материалы и методы. Выполнен анализ медицинских карт 150 пациентов с диагнозом «тракционная отслойка сетчатки, пролиферативная диабетическая ретинопатия», находившихся на лечении в отделениях микрохирургии № 1 и 2 УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова» г. Минска с сентября 2007 по январь 2023 г.

Оценка клинического статуса пациентов проводилась на основании данных визометрии, В-сканирования, осмотра с фундуслинзой, панорамных фотоснимков глазного дна, оптической когерентной томографии.

Все 150 пациентов, из них 78 — женщины, 72 — мужчины, были разделены на две группы: в опытную группу (группа О) вошел 91 пациент (91 глаз), которым в предоперационный период выполняли однократную интравитреальную инъекцию (ИВИ) препарата против фактора роста эндотелия сосудов, группу сравнения (группа С) составили 59 пациентов (59 глаз). Данным лицам предоперационная интравитреальная подготовка анти-ФРЭС препаратами не проводилась. В обе группы входили лица с сахарным диабетом 1-го типа (48 пациентов (32,0 %); средний возраст $34,2 \pm 5,8$ лет) и 2-го типа (102 пациента (68,0 %); средний возраст $63,4 \pm 7,2$ года).

Так, ИВИ выполняли за 3, 5–7 дней до оперативного вмешательства. Считают, что промежуток времени между интравитреальным введением анти-ФРЭС препаратов и ППВ должен составлять менее 7–10 дней, чтобы снизить вероятность прогрессирующей ТОС. Если интервал между ИВИ и ППВ более длительный, существует риск прогрессирования ТОС из-за сокращения мембран [3].

С 2009 г. использовали препарат бевацизумаб (Roche, Швейцария) в дозировке 1,25 мг в 50 мкл раствора (ИВБ), а с 2014 г. — также и афлиберцепт (Bayer, Германия), разовая доза которого составляет 2 мг в 50 мкл раствора (ИВА). Оба препарата применялись офф-лейбл после подписания пациентом информированного согласия.

Всем пациентам была выполнена трехпортовая парс-плана 20, 23, 25 либо 27G витрэктомия на витреальных системах Alcon Accurus и Alcon Constellation Vision System. Три канюли троакара вводились трансконъюнктивально в 4 мм от лимба в инфратемпоральном квадранте (4:30 или 7:30) для инфузионной линии, а затем в супратемпоральном и супраназальном квадрантах (10:30 и 2:30 соответственно).

Все хирургические вмешательства были выполнены одним хирургом — доцентом кафедры глазных болезней УО БГМУ А. А. Далидович.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 10.0. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Во время операции было выявлено, что протяженность

ТОС у пациентов варьировала от единичного очага до больших ретинальных участков. Зоны отслойки окружали очаги неоваскуляризации на сосудистых аркадах сетчатки, вокруг диска зрительного нерва и часто являлись мультифокальными. Большинство тракционных отслоек имели спаечные прикрепления, а большая площадь адгезии наблюдалась на уязвимой к манипуляциям поверхности головки зрительного нерва.

В группе О отмечена обширная регрессия неоваскуляризации сетчатки после применения ИВБ и ИВА, более выраженная через 5 и 7 дней после лечения по сравнению с тремя днями до хирургического вмешательства. Интраоперационное кровотечение возникло значительно реже в группе О, чем в группе С ($p < 0,001$), особенно при сегментации мембран, что обеспечило лучшую визуализацию глазного дна, уменьшение технических сложностей при выполнении эндолазерфотокоагуляции, минимизировало возникновение ятрогенных разрывов. В результате в опытной группе зафиксировано меньшее затраченное хирургом интраоперационное время.

Помимо этого, введенные до хирургии анти-ФРЭС препараты снизили риск раннего рецидива кровоизлияния (первые дни после операции). Частота рецидивов послеоперационного гемофтальма была меньше в глазах, предварительно пролеченных бевацизумабом и афлиберцептом. Кроме того, время до разрешения послеоперационного кровоизлияния в стекловидное тело было значительно короче в этих глазах.

Важным результатом исследования было отсутствие прогрессирования тракционной отслойки сетчатки при ИВИ анти-ФРЭС препаратов при их введении в сроки от трех до семи суток до проведения ППВ вне зависимости от площади вовлечения сетчатки.

Следует отметить, что технически было сложнее проводить иссечение длительно существующих адгезивных преретинальных фиброваскулярных мембран. При удалении толстой фиброваскулярной ткани от отслоенной сетчатки и при наличии тонкой атрофической ретины, склонной к разрывам при минимальной тракции, возрастал риск возникновения ятрогенных разрывов сетчатки в обеих группах.

Постепенное, в течение 15 лет, внедрение в лечение пациентов миниинвазивной смешанной витрэктомии с использованием витректоров 23, 25 и 27 калибра, инструментов 27 калибра, канюлей 23 или 25 калибра революционизировало хирургическое восстановление ТОС. Освещение чендельером во время ППВ позволило использовать обе руки для работы с инструментами. Бимануальная диссекция тракционных мембран от сетчатки с использованием освещения чендельером — дополнительная техника, которую применяли в сложных случаях. При удалении мембраны ее край приподнимали захватом пинцетом, в то время как другой рукой отсекали ее ножницами. Некоторые мембраны обрезали витректорами, эффективно «сбывая» ее до очищения сетчатки. Однако применение всех технических усовершенствований не влияло на частоту возникновения интраоперационных кровотечений. Именно использование интравитреальных инъекций бевацизумаба и афлиберцепта позволило устранить отрицательные влияния неоваскуляризации на ход оперативных вмешательств.

Иллюстративным клиническим материалом результативности предоперационного интравитреального введения препаратов против фактора роста эндотелия сосудов на ход витрэктомии при тракционной отслойке сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии служат рисунки 1–4, на которых представлены фото и оптические когерентные томограммы двух

пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. На них видна ликвидация геморрагических проявлений заболевания и стойкая положительная тенденция к нормализации ретинального статуса.

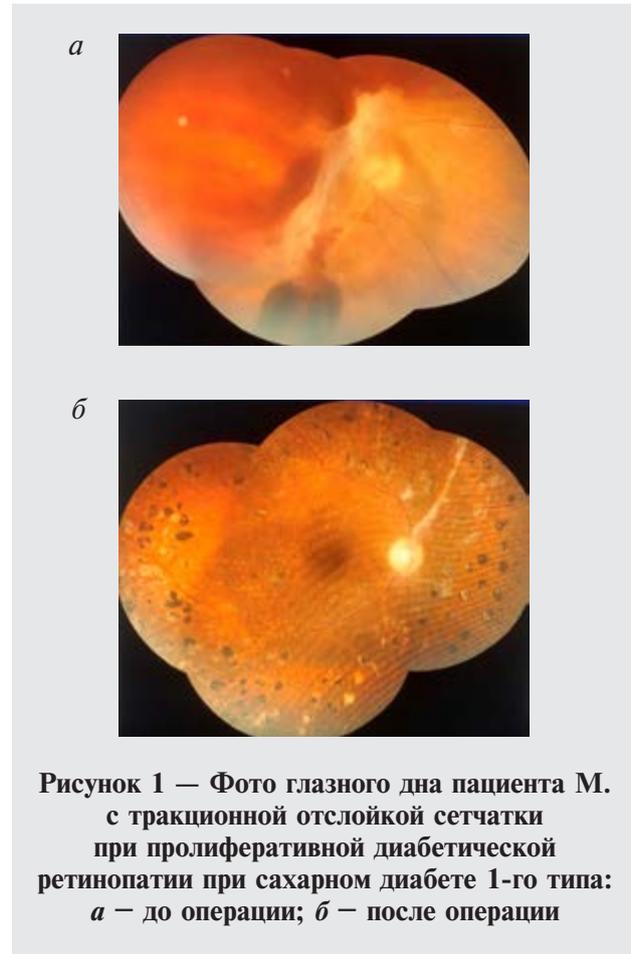


Рисунок 1 — Фото глазного дна пациента М. с тракционной отслойкой сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 1-го типа: а — до операции; б — после операции

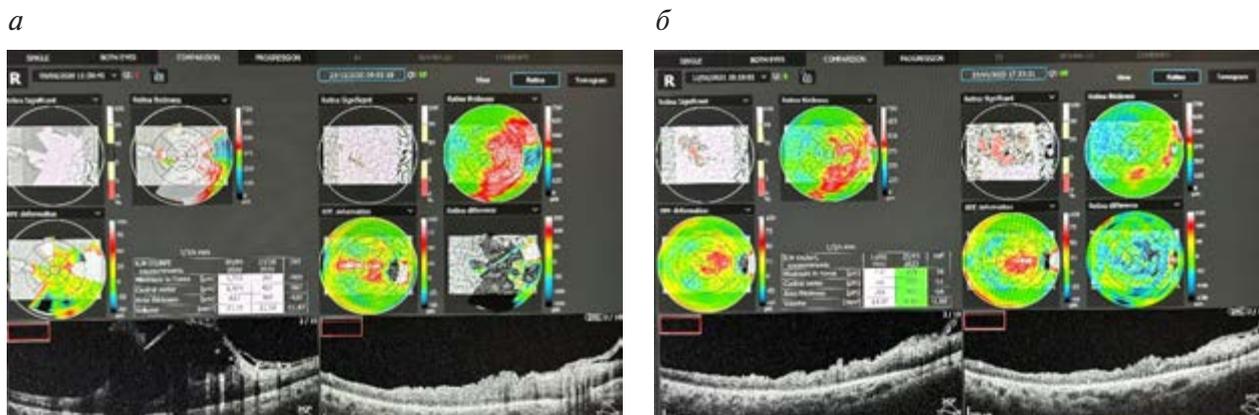


Рисунок 2 — Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента М. с тракционной отслойкой сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 1-го типа: а — до и через неделю после операции; б — через 3 месяца и 2,5 года после операции

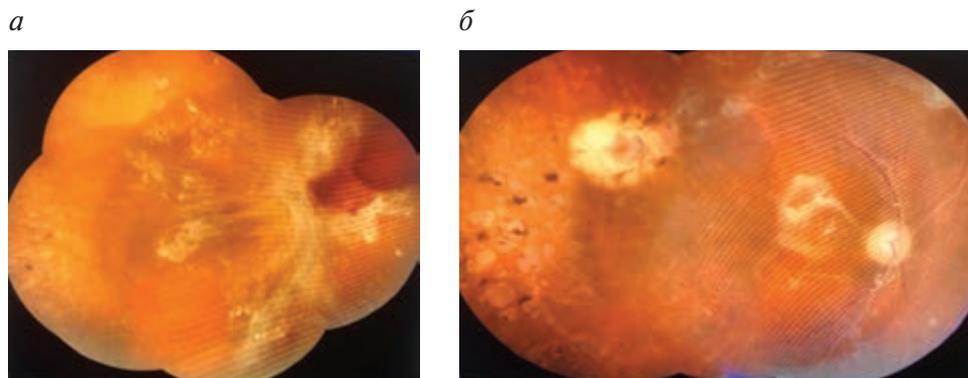


Рисунок 3 — Фото глазного дна пациента П. с тракционной отслойкой сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа:
a — до операции; *б* — после операции

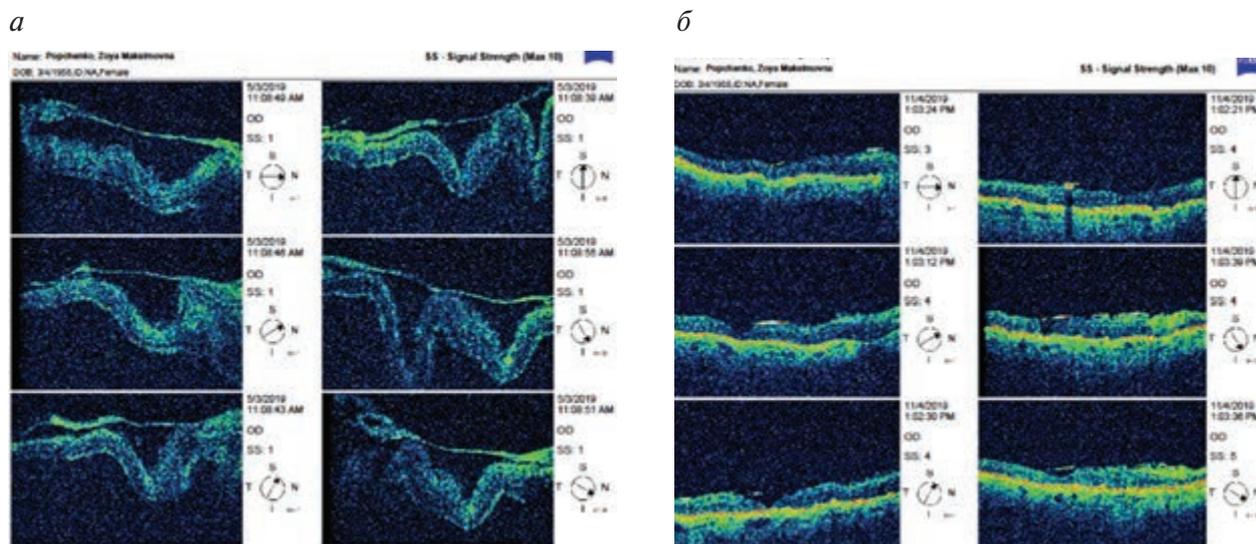


Рисунок 4 — Оптическая когерентная томограмма глазного дна пациента П. с тракционной отслойкой сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа:
a — до операции; *б* — после операции; *в* — через 3 года после операции

Прогностические факторы функционального послеоперационного успеха включали предоперационную остроту зрения, анатомический статус макулы и осложнения при иссечении фиброваскулярной мембраны.

Таким образом, достижения в разработке хирургического инструментария и витрэктомических приборов улучшили анатомический успех операции при диабетической ТОС благодаря более эффективному иссечению фиброваскулярных мембран. Усовершенствованию витреоретинальной хирургии способствовало развитие витрэктомии с малыми разрезами (23, 25 и 27 калибров) и систем широкоугольного обзора. Эти методы делают витрэктомию менее инвазивной и более безопасной, поэтому пациентам с ПДР может быть показана более ранняя витрэктомия в случаях натяжения макулы фиброваскулярной тканью. Предварительное предоперационное лечение анти-ФРЭС препаратами пациентов с активной неоваскуляризацией облегчает операцию. Введенные в полость стекловидного тела за несколько дней до парс-плана витрэктомии 1,25 мг бевацизумаба или 2 мг афлиберцепта вызывают регрессию неоваскулярных сосудов, уменьшают частоту интраоперационных кровоте-

чений и послеоперационных кровоизлияний. В связи с вероятностью усиления контрактуры фиброзной ткани по мере регресса неоваскуляризации, приводящей к увеличению ТОС, если промежуток времени между инъекцией и витрэктомией длительный, для предотвращения прогрессирования отслойки под воздействием ИВИ препаратов против фактора роста эндотелия сосудов, их следует выполнять не ранее 3, 5–7 дней до операции.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Следует применять предоперационную интравитреальную терапию препаратами против фактора роста эндотелия сосудов за 3, 5–7 дней до витрэктомии тракционной отслойки сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии.

2. Предварительная интравитреальная терапия бевацизумабом и афлиберцептом снижает частоту интраоперационных кровоизлияний, обеспечивает лучшую визуализацию глазного дна, уменьшение технических сложностей при выполнении эндолазерфотокоагуляции, минимизирует возникновение ятрогенных разрывов.

Список цитированных источников

1. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology database study of vitreoretinal surgery: report 6, diabetic vitrectomy / T. L. Jackson [et al.] // J. AMA Ophthalmol. — 2016. — Vol. 134, № 1. — P. 79–85.
2. Zhao, X. Y. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: A meta-analysis of randomised controlled trials / X. Y. Zhao, S. Xia, Y. X. Chen // Br. J. Ophthalmol. — 2018. — Vol. 102, № 8. — P. 1077–1085.
3. Dervenis, P. Intravitreal bevacizumab prior to vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy: a systematic review / P. Dervenis, N. Dervenis, D. Steel // Ther. Adv. Ophthalmol. — 2021. — Vol. 13, № 1. — P. 1–23.

Vitrectomy of tractional retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy using intravitreal injections of antivascular endothelial growth factor agents

Dalidovich A. A.,¹ Marchenko L. N.,¹ Rashchinskaya N. E.²

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

²3rd City Clinical Hospital named E. V. Klumovs, Minsk, Republic of Belarus

This article reports the results of the surgical treatment of the traction retinal detachment in the proliferative diabetic retinopathy by vitrectomy in 150 eyes. In the experimental group (91 eyes) an intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents was performed. It was

demonstrated the lower incidence of bleeding, better visualisation of the fundus, no technical difficulties in performing endolaser photocoagulation and a rarer development of recurrent vitreous hemorrhage in the experimental group.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, tractional retinal detachment, intravitreal injection, antivascular endothelial growth factor agents.

Поступила 19.06.2023

УДК 618.3-06-037:616.28-008.1-053.31

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Дегтярева Е. В.¹, Лемешко Ю. И.², Шишко Г. А.²

*¹Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

*²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Эхокардиография является ведущим методом диагностики сердечно-сосудистой патологии во всех возрастных группах пациентов. Наличие большого количества вариантов ультразвуковых исследований позволяет получить точную анатомическую и гемодинамическую информацию. Анатомо-функциональные особенности системы кровообращения у новорожденных детей определяют склонность к развитию гемодинамических нарушений на фоне патологии перинатального периода, в том числе возможность быстрой декомпенсации. Раннее выявление и коррекция этих нарушений являются важнейшими задачами при проведении интенсивной терапии. В статье представлен обзор данных по применению метода функциональной эхокардиографии в неонатологии с использованием различных способов оценки центрального и системного кровотока, учитывая имеющиеся референтные значения показателей у новорожденных детей и возможности их использования врачом-неонатологом в urgentных условиях.

Ключевые слова: новорожденные, функциональная эхокардиография, гемодинамика.

Введение. Диагностика и лечение гемодинамических нарушений у новорожденного ребенка представляет целый ряд трудностей. Стандартная клиническая оценка общего состояния системы кровообращения является субъективной и не всегда достоверной. Физиологические особенности сердечно-сосудистой системы новорожденных детей, наличие транзиторной легочной гипертензии, функционирование фетальных коммуникаций могут усугублять течение различных заболеваний, характерных для этой категории пациентов. Клинические проявления гемодинамической нестабильности могут значительно запаздывать, что подчеркивает необходимость в объективных методах мониторинга [1].

Для определения адекватности кровообращения необходима комплексная оценка

следующих гемодинамических переменных: преднагрузка, сократимость миокарда, постнагрузка, перфузия органов-мишеней, капиллярная перфузия [2]. Основными принципами мониторинга гемодинамики являются доступность, точность, надежность, комплексность, наличие минимального количества осложнений, практичность и низкая стоимость. Основная задача любого мониторинга — анализ каждого показателя в динамике при наблюдении за пациентом и проведении интенсивной терапии [3].

Наиболее доступным и часто используемым маркером гемодинамических расстройств является среднее артериальное давление. Однако нормальное артериальное давление не всегда означает достаточный кровоток в органах-мишенях. Интегративную деятельность системы кровообращения

и дыхания, адекватность доставки кислорода к тканям отражают показатели кислотно-основного состояния крови. Но данные показатели отражают конечную цель, но не отвечают на вопрос, каким образом эта цель достигнута [1].

Эхокардиография (ЭхоКГ) представляет собой объективный метод, позволяющий оценить не только структуру и морфологию сердца, но и состояние гемодинамики. С помощью ЭХоКГ можно охарактеризовать четыре из пяти гемодинамических переменных, указанных выше (сократимость миокарда, преднагрузка, постнагрузка, перфузия органов) [4].

Современная ЭхоКГ в неотложной неонатологии основывается на двух основных принципах: 1) фокусность, или проблемная ориентированность (*focused ultrasound — FOCUS*); 2) максимальная приближенность к пациенту (*point-of-care ultrasound — POCUS*) [5]. Несмотря на множество положительных моментов ЭхоКГ имеет свои ограничения, в первую очередь оператор-зависимость. Согласно требованиям Американского общества эхокардиографии для достижения базового уровня экспертизы в эхокардиографии необходимо провести и проанализировать не менее 300 исследований, для достижения более высокого уровня требуется дополнительное проведение 200 исследований и анализ еще 200 результатов исследований, срок обучения при этом составляет до года [1].

Цель работы — изучение наиболее информативных и легко воспроизводимых в условиях неонатальной реанимации возможностей оценки гемодинамического статуса у

новорожденных детей с использованием ультразвуковых методов исследования.

Материалы и методы. Проведен анализ отечественной и зарубежной научных литературных источников по использованию функциональной ЭхоКГ у новорожденных детей, а также собственных исследований, выполненных в отделении анестезиологии и реанимации для новорожденных детей УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска и практических занятий на базе учебного центра MedTrain г. Екатеринбурга. При проведении исследования использовался метод ЭхоКГ с оценкой качества и точности выполнения, времени достижения результата, повторяемости результатов для нескольких измерений, межисследовательской разницы полученных данных. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.0. При уровне значимости p менее 0,05 различия расценивались как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение. 1. **Оценка систолической функции.** Данная оценка является важнейшей задачей при проведении ЭхоКГ, так как именно систолическая функция определяет способность сердца эффективно сокращаться. Наиболее часто определяемым параметром для оценки систолической функции сердца в детской кардиологии является *фракция укорочения (ФУ)*, которая представляет собой отношение конечно-диастолического к конечно-систолическому размеру левого желудочка (КДР ЛЖ и КСР ЛЖ соответственно), выраженное в процентах [5]. Определение ФУ в М-режиме по методу Тейхольца отражено на рисунке 1.

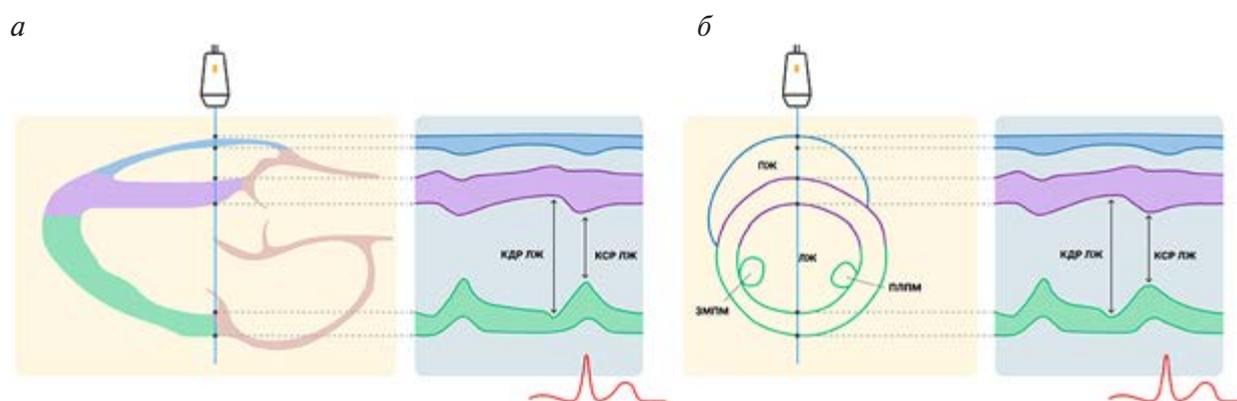


Рисунок 1 — Измерение ФУ по методу Тейхольца в М-режиме:
а — парастеральный доступ по длинной оси ЛЖ; **б** — по короткой оси ЛЖ

Так, ФУ, соответствующую 26–40 %, расценивают как нормальные значения. О снижении сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) свидетельствует ФУ менее 26 %; о повышении сократительной функции миокарда ЛЖ — ФУ более 45 %. Метод Тейхольца можно использовать также для определения объемов ЛЖ (конечно-диастолического и конечно-систолического) и фракции выброса, подставляя полученные линейные значения в соответствующую формулу. Метод прост, воспроизводим и занимает немного времени. Уже в первый день обучения все обучающиеся смогли оценить ФУ, причем межисследовательская разница результатов составила менее 20 %. Среднее время оценки ФУ в исследовании составило 15 ± 3 с в первый день, 10 ± 1 с на 7-й день, для опытного специалиста данный показатель составляет не более 5–7 с. Возможность многократного повторения измерений на фоне проводимой терапии может дать представление о динамике размеров ЛЖ. Ограничения при вычислении объемов методом Тейхольца связаны с тем, что при расчете не учитывается сложная геометрия ЛЖ и возможность наличия нарушений локальной сократимости.

Для оценки глобальной систолической функции ЛЖ наиболее часто оценивается фракция выброса (ФВ), отражающая изменение объема ЛЖ в процессе перехода из диастолы в систолу, выраженное в процентах [5]. ФВ можно вычислить по формуле

$$\text{ФВ} = \frac{\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}}{\text{КДО ЛЖ}} \cdot 100 \% \quad (1)$$

Для точной оценки объемов и ФВ ЛЖ рекомендуется использовать биплановый метод Симпсона. Интерпретация значения ФВ приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Интерпретация значения фракции выброса

ФВ, %	Интерпретация
55–80	Норма
45–54	Слегка снижена
30–44	Умеренно снижена
Менее 30	Значительно снижена

Однако расчет ФВ по данной методике может представлять определенные методоло-

гические трудности. Так, на практических занятиях на базе учебного центра MedTrain только к 7 дню обучения был достигнут удовлетворительный уровень выполнения (качественная оценка куратором), причем среднее время, затраченное на оценку ФВ по данной методике, составило 35 ± 5 с, отмечалась высокая межисследовательская разница (более 50 % и более 40 % в первый и на 7-й день обучения соответственно), а повторяемость результатов исследования достигнута лишь к 10 дню обучения. Значения ФВ, вычисленные по методу Тейхольца и по методу Симпсона, значимо не отличались (до 1,5 %, $p > 0,05$). Следовательно, метод Тейхольца можно рекомендовать для оценки систолической функции левого желудочка в urgentных условиях.

Расчет скорости циркулярного укорочения волокон миокарда (VCF — velocity of circumferential fiber shortening) может быть проведен, используя значения, полученные в М- или В-режиме. Дополнительно применяют импульсно-волновой доплер для расчета времени выброса: $VCF = FS/LVET$, где FS — фракция укорочения волокон миокарда, LVET — время выброса. В норме показатель VCF равен более 1,1 [2].

Говоря о систолической функции сердца, традиционно подразумевается систолическая функция ЛЖ. Однако нарушение систолической функции правого желудочка (ПЖ) можно диагностировать раньше, еще до того, как разовьется дисфункция левого желудочка.

Фракция изменения площади правого желудочка (ФИП) является параметром, характеризующим глобальную сократительную функцию ПЖ. Для расчета этого параметра определяются конечно-диастолическая и площадь конечно-систолическая площадь поверхности ПЖ (КДП ПЖ и КСП ПЖ соответственно:

$$\text{ФИП ПЖ} = \frac{\text{КДП ПЖ} - \text{КСП ПЖ}}{\text{КДП ПЖ}} \cdot 100 \% \quad (2)$$

В норме величина данного показателя более 36 % [5]. Метод также требует достаточного уровня практических навыков, но может быть весьма полезен, когда необходимо максимально рано диагностировать нарушение функции ПЖ в ситуациях ожидаемой повышенной нагрузки на него.

Систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (TAPSE-Tricuspid annular Systolic Excursion) и систолическая экскурсия кольца митрального клапана (MAPSE-Mitral annular Systolic Excursion). Во время систолы кольца митрального и трехстворчатого клапанов движутся в направлении верхушки сердца. Это движение соответствует продольному укорочению желудочков в систолу. Поскольку движение именно ПЖ в систолу проявляется главным образом продольным укорочением, к измерению этого укорочения прибегают для описания функции ПЖ. Измерения проводят в М-режиме из апикального доступа в четырехкамерном сечении, направляя ультразвуковой луч через латеральный сегмент кольца трехстворчатого клапана. Показатель зависит от абсолютного размера сердца, объема желудочков, глобальной сократительной функции сердца и для новорожденных детей должен составлять не менее 7 мм [5]. Методика измерения данного параметра проста и воспроизводима.

Систолическую экскурсию кольца митрального клапана (MAPSE) определяют аналогично TAPSE, однако в этом случае измерения проводят на уровне кольца митрального клапана. Методика не учитывает сложную геометрию сокращения ЛЖ, и в клинической практике данный параметр используется только в особых случаях. Нормативные значения у новорожденных детей 3,8–7,6 мм [5].

Оценка систолической функции ЛЖ по скорости систолического смещения фиброзного кольца в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии (рисунок 2). Пиковая скорость (Sm) отражает функцию продольных волокон (эндокардиальный слой) и является более чувствительным показателем в отношении систолической дисфункции ЛЖ, так как именно эндокардиальный слой первым реагирует на неблагополучие. В норме данный показатель для взрослых составляет более 6 см/с, для детей референтные значения отсутствуют. Использование данной методики перспективно, так как уровень фиброзных колец всегда отчетливо виден даже при плохой визуализации (пневмония, пневмоторакс, тяжелый РДС) и он не зависит от геометрии ЛЖ, а для расчета используется только один линейный параметр, что уменьшает вероятность ошибки [5].

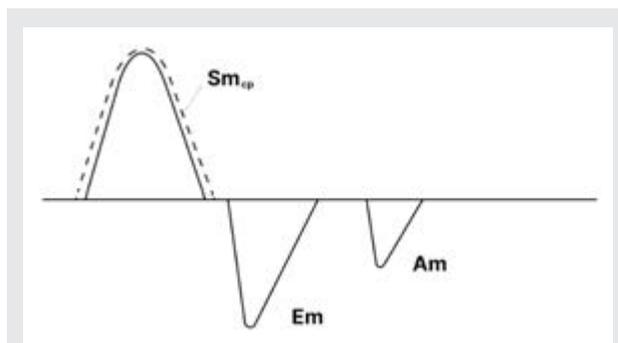


Рисунок 2 — Оценка скорости систолического смещения фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевой импульсно-волновой доплерографии

При исследовании систолической функции следует помнить о том, что миокард представляет собой сложную пространственную сеть уложенных в три слоя мышечных волокон. Благодаря такому строению желудочки сердца сокращаются в систолу не в каком-то одном направлении, а совершают сложное трехмерное движение: укорочение вдоль продольной оси, радиальное и циркулярное укорочение. Сокращение желудочков происходит настолько эффективно, что в систолу ЛЖ опорожняется на 60–70 %, хотя его отдельные саркомеры укорачиваются только на 15 %. Традиционные методики оценки систолической функции дают представление о циркулярном сокращении, тканевая доплерография может дать представление о продольном. Особенностью миокарда новорожденных детей является слабая организованность слоев, исходя из этого точная оценка систолической функции должна проводиться с использованием нескольких методик [1, 5].

2. **Оценка системного кровотока и сердечного выброса.** Сердечный выброс (СВ) — это количество крови, выброшенной сердцем за минуту и представляет собой произведение ударного объема ЛЖ и частоты сердечных сокращений. СВ является величиной, характеризующей системный кровоток. Как правило, под СВ подразумевают СВ левого желудочка. В неонатологии, учитывая функционирование фетальных коммуникаций, для точной оценки системного кровотока проводят измерение СВ левого и правого желудочков.

Ударный объем можно оценивать на основании измерений разницы конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка, однако он может быть переоценен при наличии клапанных регургитаций или септальных пороков. Более точную оценку эффективного ударного объема можно сделать на основании измерения площади под кривой средней скорости кровотока через выносящий отдел левого желудочка (VTI, velocity time integral — интеграл линейной скорости кровотока). Движение эритроцитов вдоль оси сосуда вызывает доплеровский сдвиг частот. Математический анализ этого изменения частот преобразует его в диаграммы зависимости скорости от времени. Расчетная площадь под кривой зависимости скорости кровотока от времени представляет собой интеграл линейной скорости кровотока (VTI). Если известна площадь поперечного сечения (ППС), можно рассчитать ударный объем ($УО = VTI \times ППС$). Поэтому оценку кровотока с помощью ЭхоКГ можно провести, применяя уравнение

$$\begin{aligned}
 \text{СВ (мл/кг/мин)} &= \\
 &= \frac{\pi \cdot (D/2)^2 (\text{см}^2) \cdot \text{VTI (см)} \cdot \text{ЧСС (мин)}}{\text{Масса тела (кг)}}, \quad (3)
 \end{aligned}$$

где D — диаметр выходного отдела левого желудочка; число $\pi = 3,14$.

Данный метод представлен на рисунке 3.

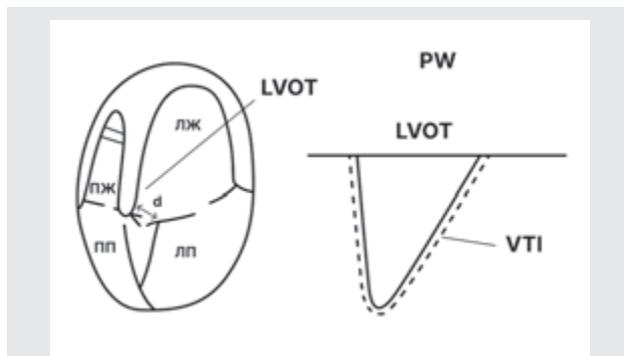


Рисунок 3 — Измерение эффективного ударного объема ЛЖ: LVOT — выходной отдел левого желудочка; VTI — интеграл объемной скорости кровотока

У детей величину сердечного выброса принято стандартизировать по площади поверхности тела. Сердечный выброс в пересчете на 1 м^2 поверхности тела пациента называется сердечным индексом. В норме его значение колеблется в пределах $3,5\text{--}5,5 \text{ л}/(\text{мин} \cdot \text{м}^2)$ [5].

Выброс правого желудочка. Оценку выброса правого желудочка можно провести, используя ту же формулу, что и при оценке выброса левого желудочка. Диаметр выходного тракта правого желудочка измеряется в левой парастеральной плоскости по длинной оси выводного отдела правого желудочка в месте прикрепления клапана легочной артерии; VTI определяют в этой же проекции или в парастеральной проекции по короткой оси на уровне основания сердца. При расчете нужно учитывать влияние сброса крови через артериальный проток на результат измерения.

Исследование кровотока в верхней полой вене. Работу сердечно-сосудистой системы можно сравнить с работой насоса в закрытом контуре циркуляции жидкости. Насос нагнетает лишь тот объем, который к нему притекает, а притекает к нему ровно столько, сколько он нагнетает, т. е. в замкнутом контуре приток равен оттоку. Кровоток в верхней полой вене представляет собой объем крови, проходящий через нее на уровне впадения в правое предсердие, и составляет $30\text{--}50 \%$ выброса правого желудочка. На $70\text{--}80 \%$ он представляет ту часть системного кровотока, которая собирает кровь от верхней половины туловища и головного мозга. Кровоток значительно возрастает в первые 48 ч жизни — от 70 мл/кг/мин в возрасте 5 ч жизни до 90 мл/кг/мин в возрасте 48 ч. Таким образом, нормальные значения составляют $40\text{--}120 \text{ мл/кг/мин}$. Критическое значение кровотока в ВПВ, повышающее вероятность неблагоприятных исходов, составляет 40 мл/кг/мин [1, 2]. Измеряют минимальный и максимальный диаметр верхней полой вены, анализируя от 3 до 5 последовательных сердечных циклов, и среднее значение принимают за средний диаметр. Значения VTI также рекомендуется усреднить, чтобы свести к минимуму колебания, связанные с дыханием. Показатели кровотока через верхнюю полую вену могут использоваться как замена сердечного выборо-

са при оценке системного кровотока в случае наличия значительных по объему фетальных шунтов. Метод непрост для усвоения и может быть неточным. В проведенном исследовании 5 обучающихся имели сложности с выведением ВПВ даже к 10-му дню обучения, а межисследовательская разница показателя кровотока составила более 50 %.

Исследование кровотока в нисходящей аорте. Кровоток в нисходящей части аорты (НАо) ниже уровня артериального протока отражает системный кровоток в нижней части тела. В научной литературе описано использование этого показателя у недоношенных новорожденных детей [6]. При наличии открытого артериального протока характер кровотока через НАо может также давать информацию о величине сброса крови через проток. VTI для кровотока через НАо можно

оценивать из высокой парастернальной, так и из субкостальной сагитальной проекции, диаметр НАо измеряют в левой парастернальной проекции по длинной оси ЛЖ. Кровоток через НАо рассчитывается по формуле

$$\text{Кровоток через НАо (мл/кг/мин)} = \frac{\pi \cdot (D_{\text{НАо}}/2)^2 \cdot VTI \cdot ЧСС}{\text{Масса тела (кг)}}, \quad (4)$$

где D_{НАо} — диаметр нисходящей аорты; VTI — объемная скорость кровотока в нисходящей аорте; число $\pi = 3,14$.

В норме у новорожденных детей выбросы желудочков составляют 150–300 мл/кг в минуту [1]. Референтные значения показателей системного кровотока у новорожденных детей приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Референтные значения показателей системного кровотока у новорожденных детей ($M \pm m$)

Показатель	Возраст после рождения			
	3–9 ч	24 ч	2-й день	7–14 дней
Выброс правого желудочка, мл/кг/мин				
Недоношенные	≥ 180	260 ± 90	270 ± 90	430 ± 100
Доношенные	≥ 170	255 ± 60	255 ± 60	255 ± 60
Выброс левого желудочка, мл/кг/мин				
Недоношенные	≥ 150	240 ± 60	260 ± 60	400 ± 75
Доношенные	≥ 150	220 ± 60	220 ± 60	220 ± 60
Кровоток в верхней полой вене, мл/кг/мин				
Недоношенные	60 ± 25	80 ± 20	90 ± 25	90 ± 30
Доношенные	75 ± 35	95 ± 30	100 ± 30	90 ± 30
Кровоток в нисходящей аорте, мл/кг/мин				
Недоношенные	160 ± 70	160 ± 70	160 ± 70	≥ 126
Доношенные	163 ± 75	163 ± 70	163 ± 70	≥ 126

Данная методика оценки кровотока имеет определенные особенности и ограничения. Поток крови измеряется в центре сосуда, где кровь движется с наиболее высокой скоростью. При этом не учитывается более медленное перемещение крови на периферии сосуда, вблизи его стенок. Это означает, что использование рассматриваемого метода для оценки сердечного выброса всегда будет приводить к завышению истинных значений. Нужно стремиться к минимизации угла между направлением потока крови и направлением доплеровского сигнала и с особой

тщательностью подходить к измерению выводящих отделов желудочков и сосудов.

Уровень сердечного выброса может оцениваться как нормальный (150–600 мл/кг/мин), низкий (< 150 мл/кг/мин), патологически низкий (< 120 мл/кг/мин), или высокий (> 600 мл/кг/мин). Выявлена связь между ростом уровня смертности и количеством осложнений при сердечном выбросе < 150 мл/кг/мин, кровотоком в верхней полой вене < 30 мл/кг/мин через 5 ч после рождения или < 40–45 мл/кг/мин в более поздние сроки [1].

3. **Оценка регионарного кровотока.** Нормальные показатели сердечного выброса не означают автоматически, что перфузия во всех тканях достаточна. Для интерпретации гемодинамических нарушений также необходимо учитывать регионарное кровообращение, оценка которого возможна при ультразвуковом исследовании. С помощью доплерографии можно выявить гипоперфузию внутренних органов, определяя стандартные количественные показатели артериального кровотока (пиковая систолическая скорость, конечная диастолическая скорость и индекс резистентности (ИР)) в передней мозговой артерии, верхней брыжеечной артерии, чревном стволе, а также в правой и левой магистральных почечных артериях [3, 4]. Признаками нарушения органного кровотока (гипоперфузия органа) считается $ИР \geq 0,8$ и динамическое снижение пиковой систолической скорости. Для воспроизведения методики необходимо получение продольных сечений исследуемых сосудов в стандартных позициях, что технически несложно при знании анатомии. Методика показала себя как легко воспроизводимая и имеющая низкую межисследовательскую разницу (менее 15 %), в то же время несущая ценную информацию, что может служить поводом для рекомендации к ее использованию не только при исследовании изолированных нарушений ренального, церебрального и мезентериального кровотоков, но и при нарушениях системной гемодинамики [4].

4. **Оценка внутрисосудистого объема жидкости.** Для создания достаточной преднагрузки на миокард необходимо наличие соответствующего внутрисосудистого объема жидкости. Увеличение внутрисосудистого объема жидкости часто используется в качестве первой линии терапии при нарушениях гемодинамики у новорожденных детей. В случае истинной гиповолемии инфузионная поддержка играет важную роль, однако избыточное введение жидкости связано с ростом смертности и числа осложнений [1, 6].

К факторам, влияющим на преднагрузку, относятся венозный возврат, внутригрудное давление, а также систолическая и диастолическая функции сердца [2].

Оценка преднагрузки с помощью фокусной ЭхоКГ может осуществляться качественно и количественно. Качественная оценка

наполнения сердца и косвенно волевического статуса осуществляется путем определения размеров камер сердца, размера и степени коллабирования нижней полой вены (НПВ) при дыхании. Измерение размера и индекса коллабирования НПВ методологически несложно, но применимо только у новорожденных детей на самостоятельном дыхании [5]. При проведении искусственной вентиляции легких, повышении транспульмонального давления и катетеризации пупочной вены оценка НПВ может быть некорректна. При кардиогенном шоке и повышении давления в легочной артерии отмечается не только расширение и отсутствие коллабирования НПВ, но и резкое расширение печеночных вен [1]. В то же время уменьшение диаметра НПВ менее 3 мм у доношенных новорожденных детей свидетельствует в пользу гиповолемии.

Качественная визуальная оценка размеров полостей сердца проводится в стандартном парастернальном сечении по длинной оси ЛЖ. В норме в систолу передняя створка митрального клапана достигает межжелудочковой перегородки. Противоположной ситуацией является так называемый Kissing-миокард — явление, когда в систолу происходит полное сближение межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ [5].

Количественная оценка размеров ЛЖ (КДР и КСР) проводится посредством 2D-измерений или в М-режиме в апикальной или парастернальной позиции по длинной оси в конце диастолы и систолы соответственно. О рестриктивном наполнении ЛЖ свидетельствует снижение КДР ЛЖ менее двух стандартных отклонений по Z-score с учетом площади поверхности тела (ППТ) [2]. Важным количественным показателем является отношение размеров полостей сердца к площади поверхности тела. Снижение соотношения площадь ЛЖ к ППТ менее $5,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ указывает на вероятное гиповолемическое состояние.

Еще один количественный показатель объема циркулирующей крови — отношение диаметра левого предсердия к корню аорты [5]. Его получают при измерении из позиции по короткой оси аорты или парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в М-режиме. Снижение соотношения диаметров левого предсердия и аорты менее 1,1–1,0 может

считаться абсолютно достоверным признаком гиповолемии. Увеличение данного соотношения $\geq 1,5$ является критерием гиперволемии малого круга кровообращения.

Количественная оценка наполнения сердца (преднагрузки) также будет осуществляться путем определения выбросов желудочков, оценки объемного кровотока в нисходящей аорте и верхней полой вене.

5. Оценка постнагрузки. Постнагрузка представляет собой постоянное давление, оказываемое на стенку желудочка во время его активного сокращения. Напряжение стенки левого желудочка напрямую связано со средним артериальным давлением и диаметром полости левого желудочка и обратно пропорционально толщине его задней стенки [2].

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) — это сопротивление сосудов току крови, обусловленное свойствами сосудов, тонусом сосудов и вязкостью крови [2]. ОПСС также определяет постнагрузку левого желудочка. Снижение ОПСС отмечается при периферической вазодилатации и является основной причиной артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных детей при перестройке кровообращения в фазу ранней адаптации, а у доношенных — вследствие вазопареза под воздействием эндотоксинов [1]. Повышение постнагрузки ЛЖ отмечается как фаза кардиогенного шока или при переизбытке вазопрессорных препаратов. Значение ОПСС можно получить, используя формулу

$$\text{ОПСС} = \frac{\text{АД ср} \cdot 1332 / \text{УО (дин} \times \text{с} \times \text{см} - 5)}{\text{УО}}, \quad (5)$$

где АД ср — среднее артериальное давление; 1332 — коэффициент для перерасчета; УО — ударный объем.

Тренды изменений состояния периферического сопротивления на фоне вазопрессорной терапии важно и нужно оценивать, так как повышение постнагрузки неизбежно приводит к снижению систолической функции миокарда [3].

Комплексное использование клинических данных, значений артериального дав-

ления, частоты сердечных сокращений и информации, полученной при эхокардиографии, позволяет оценить гемодинамический статус новорожденного ребенка и определить патофизиологические процессы, лежащие в основе нарушений в каждом конкретном случае [6]. Своевременное начало лечебных мероприятий дает возможность предотвратить повреждение тканей и улучшить клинический исход.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Функциональная ЭхоКГ — рациональный и неинвазивный метод, который может играть важную роль в комплексной оценке гемодинамических нарушений у новорожденного ребенка и лечебной тактике.

2. Существует множество методик по определению различных составляющих гемодинамического статуса, которые требуют понимания поставленной задачи, тщательности и методичности выполнения, имеют свои особенности и ограничения. Точность определения показателей возрастает с увеличением количества исследований.

3. Метод измерения линейных размеров левого желудочка в М-режиме является наиболее простым и воспроизводимым. Владея информацией об изменении размеров левого желудочка в систолу и в диастолу, можно получить представление о его объемах, систолической функции, сердечном выбросе, преднагрузке и постнагрузке. Доступность метода дает возможность отслеживания трендов и анализа показателей в динамике в процессе осуществления интенсивной терапии.

4. С целью дополнительной оценки волемического статуса определяется диаметр нижней полой вены, а фокусная оценка органного кровотока в передней мозговой, верхней брыжеечной и почечных артериях позволяет оценить состояние периферического кровообращения. Вычисление TAPSE может быть рекомендовано в качестве скрининговой оценки функции ПЖ.

5. Определение объемных показателей кровотока, новые методы оценки сложной механики сокращения миокарда позволяют более точно оценить данные параметры, но требуют более высокого уровня профессиональной подготовки в эхокардиографии.

Список цитированных источников

1. Де Буде Виллем, П. Роль эхокардиографии, выполненной неонатологом, при оценке и лечении шока у новорожденных / Де Буде Виллем, П., ван дер Ли, Робин // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 6, № 4. — С. 86–101.
2. Рудакова, А. А. Возможности и ограничения применения эхокардиографии врачом интенсивной терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / А. А. Рудакова // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2022. — Т. 10, № 4. — С. 54–62.
3. Боронина, И. В. Гемодинамический мониторинг при проведении интенсивной терапии у новорожденных / И. В. Боронина, Ю. С. Александрович // Педиатрия. — 2017. — Т. 8. — Вып. 5. — С. 74–82.
4. Иванова, А. В. Мониторинг гемодинамики с применением ультразвуковых методов у новорожденных в критическом состоянии / А. В. Иванова, А. В. Голомидов // Сибирский медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 37–41.
5. Клайдайттер, У. Детская эхокардиография / У. Клайдайттер, Р. Далла Поцца, Н. А. Хаас. — М. : МЕДпресс-информ, 2022. — 420 с
6. Elsayed, Y. new physiologic-based integrated algorithm in the management of neonatal hemodynamic instability [Electronic resource] / Y. Elsayed, Y. Abdul Wahab Elsayed // Eur. J. Pediatr. — 2022. — № 18. — P. 1277–1291. — Mode of access: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-021-04307-5#citeas>. — Date of access: 11.05.2023.

Possibilities of ultrasound assessment of hemodynamic disorders in newborns

Degtyareva E. V.¹, Lemeshko Y. I.², Shishko J. A.²

1^{5th} City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus;

2 Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Echocardiography is the leading method for diagnosing cardiovascular pathology in patients of all age groups. The availability of a wide range of ultrasound examinations allows to obtain precise anatomical and hemodynamic information. The functional characteristics of the circulatory system in newborns determine their predisposition to developing hemodynamic disorders against the background of perinatal pathology, including the potential for rapid decompensation. Previously detected cardiovascular disorders and the in are the most important tasks in intensive therapy. This article provides an overview of the application of functional echocardiography in neonatology, utilizing various methods for assessing central and systemic blood flow, taking into account the available reference values for indicators in newborns and the potential for their utilization by neonatologists in urgent conditions

Keywords: newborns, functional echocardiography, hemodynamics.

Поступила 19.06.2023

УДК 616.71-001.5

РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДВУХ- И ТРЕХФРАГМЕНТНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ШЕЙКИ ПЛЕЧА

Дерман С. И.¹, Ярмолевич В. А.², Кезля О. П.²

¹Учреждение здравоохранения «Минская областная клиническая больница»,
Минская область, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье обсуждается проблема лечения двух- и трехфрагментных переломов проксимального отдела плечевой кости. С этой целью предложено применение клинической классификации, основанной на критерии стабильности перелома. Доказано, что тактика, базирующаяся на ее использовании в сочетании с малоинвазивным ретроградным остеосинтезом интрамедуллярными стержнями, позволяет достоверно улучшить результаты лечения этих повреждений.

Ключевые слова: перелом проксимального отдела плеча, интрамедуллярный остеосинтез гибкими стержнями, хирургическая шейка плеча, классификация переломов проксимального отдела плеча.

Введение. Актуальность проблемы лечения переломов проксимального отдела плеча в настоящее время высока и имеет не только медицинскую, но и социальную значимость. Эти повреждения встречаются у 0,1 % населения (174 случая на 100 тыс. населения у женщин против 53:100 000 у мужчин). Их частота неуклонно возрастает: если в 2000 г. они встречались у 9,5 на 100 тыс. населения, то в 2015 г. — 15,45 на 100 тыс. [1]. Широкое распространение остеопороза у пациентов при этих повреждениях сопровождается значительным истончением кортикального слоя в области перелома и, соответственно, значительными проблемами при открытом вправлении и стабильном остеосинтезе пластинами.

Значительный прогресс в лечении переломов проксимального отдела плеча связан не только с применением новых способов функционально-стабильного остеосинтеза, но и с широким распространением компьютерной томографии и дальнейшим совершенствованием существующих тактических подходов, основывающихся на клинических классификациях.

В работах современных авторов, посвященных этой проблеме, отмечается, что еди-

ной клинической классификации этих повреждений в настоящее время не существует [2]. Например, критерии для различия смещенных и несмещенных переломов в наиболее широко применяемой в настоящее время классификации Neer, предложенной в начале 1970-х гг., по мнению самого автора, являются относительными и могут изменяться со временем [3]. Известная классификация Hertel, предложенная значительно позже, характеризуется невысокой воспроизводимостью, что отмечают G. I. Iordens с соавт. [4]. Применение классификации Ассоциации остеосинтеза (АО) при этих повреждениях затрудняется тем, что она сложна в клинической практике, не обладает адекватной воспроизводимостью и, кроме того, недостаточно надежна прогностически [5]. Отсутствие единой клинической классификации объясняет наличие существенных различий в тактических подходах к лечению переломов проксимального отдела плеча [3, 4, 5].

Цель работы — оценка эффективности предложенной тактики лечения двух- и трехфрагментных переломов проксимального отдела плеча, основанной на предложенной клинической классификации и выборе соот-

ветствующего оптимального функционального метода лечения.

Материалы и методы. Мы провели ретроспективное моноцентровое исследование с целью сравнительной оценки эффективности различных тактических подходов к лечению двух- и трехфрагментных переломов проксимального отдела плеча. Всего обследованы 126 пациентов, из них 59 — пациенты, находившиеся на лечении в УЗ «Минская областная клиническая больница» в 2008 г. (группа 1) и 67 — пациенты, получившие лечение в 2020 г. (группа 2).

В группе 1 было 17 пациентов (28,8 %) — мужчины и 42 пациента (71,2 %) — женщины. Медианный возраст составил 66 (23–78) лет. Пациентов трудоспособного возраста было 19 (32,2 %). Двухфрагментные переломы имелись у 33 (77,7 %), трехфрагментные — у 13 (22,3 %). В этой группе тактика лечения определялась на основании клинической классификации А. В. Руцкого, согласно которой на основании рентгеновских критериев выделялись три типа переломов: легкие (переломы без смещения или со смещением в области метафиза под углом до 45° и по ширине до 1/2 поперечника), повреждения средней степени тяжести (переломы хирургической шейки плеча со смещением под углом более 45° или по ширине, превышающем 1/2 поперечника, но с сохраненным торцевым контактом и смещением большого бугорка до 5 мм) и тяжелые (переломы с полным смещением по ширине в области метафиза, смещением бугорков более 5 мм, а также невправленные переломы средней степени тяжести и перелома-вывихи). По степени тяжести переломы в этой группе распределились следующим образом: легких переломов было 11 (18,6 %), переломов средней степени тяжести — 33 (55,9 %) и 15 (25,5 %) — тяжелых повреждений.

Тактика лечения пациентов этой группы была следующей: легкие повреждения лечились иммобилизационным методом в гипсовой повязке на отводящей подушке по Волковичу сроком 4–5 недель. При повреждениях средней степени тяжести выполнялась закрытая репозиция по Бёлеру с последующей иммобилизацией в гипсовой повязке. В большинстве случаев при этом выполняли чрезкожную фиксацию отломков спицами. При тяжелых переломах выполнялась откры-

тая репозиция с фиксацией спицами или Т-образной пластиной с последующей иммобилизацией гипсовой повязкой.

В группе 2 было 67 пациентов, из них 24 (35,8 %) — мужчины, 43 (64,2 %) — женщины. Медианный возраст составил 68 (от 20 до 81) лет. Трудоспособных пациентов было 15 (22,4 %). Двухфрагментные переломы были у 40 (76,9 %), трехфрагментные — у 12 (23,1 %) пациентов.

У пациентов 2-й группы рентгеновские критерии оценки степени тяжести перелома были изменены с учетом современных данных о стабильности перелома в зависимости от степени смещения [7] и определялись на основании рентгеновской компьютерной томографии с 3D-реконструкцией. К легким относили повреждения со смещением по ширине до 1/3 поперечника метафиза, наличии угловой деформации до 20°, смещении большого бугорка до 5 мм. К повреждениям средней степени тяжести — переломы хирургической шейки плеча со смещением под углом более 20° или по ширине, превышающим 1/3 поперечника, но с сохраненным торцевым контактом. При тяжелых повреждениях имелось полное смещение по ширине, смещение бугорков более 5 мм. К ним же относили невправленные переломы средней степени тяжести и перелома-вывихи.

Кроме рентгеновских критериев, у пациентов 2-й группы при определении степени тяжести перелома оценивали его стабильность. Для этого у пациентов с повреждениями легкой степени выполняли клинический ротационный тест. Он заключался в следующем: исследователь располагал ладонь одной руки в дельтовидной области, охватывая головку плеча, а второй рукой ротировал плечо, охватив локоть. Перелом считался стабильным при синхронном движении диафиза и головки плеча.

Во 2-й группе было 8 (11,9 %) легких стабильных переломов, 7 (10,4 %) — легких нестабильных переломов, 40 (59,7 %) — переломов средней степени тяжести и 12 (18,0 %) — тяжелых повреждений.

В соответствии с типом перелома и наличием (или отсутствием) стабильности фрагментов у пациентов 2-й группы применялись исключительно функциональные методы лечения (консервативные или хирургические). При стабильных легких переломах

накладывали повязку типа Дезо сроком не более 3 недель (что позволяло избежать контрактур) с последующим восстановительным лечением. При нестабильных легких переломах выполняли малоинвазивный ретроградный чрезкожный интрамедуллярный остеосинтез с целью стабилизации повреждения. При переломах средней степени тяжести ретроградный чрезкожный интрамедуллярный остеосинтез выполняли после одномоментной закрытой репозиции. При этом перелом большого бугорка при необходимости репозиции закрывали при помощи шила и фиксировали

чрезочно канюлированным винтом. Дальнейшее ведение этих пациентов осуществляли по методике ведения стабильных легких повреждений. При безуспешности вправления (или при наличии первичных критериев тяжелого повреждения) выполняли открытую репозицию и остеосинтез перелома блокируемой анатомической пластиной. Дальнейшее ведение пациента также было функциональным.

В зависимости от метода лечения пациенты 1-й и 2-й групп распределились следующим образом (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 — Методы лечения, применяемые при переломах проксимального отдела плеча различной степени тяжести (группа 1)

Степень тяжести перелома	Метод лечения			
	Иммобилизация гипсовой повязкой, <i>n</i>	Закрытое вправление + фиксация спицами + гипсовая повязка, <i>n</i>	Открытое вправление + фиксация спицами + гипсовая повязка, <i>n</i>	Открытое вправление + фиксация Т-образной пластиной + гипсовая повязка, <i>n</i>
Легкая	11	2	—	—
Средней степени тяжести	2	28	1	2
Тяжелая	—	2	5	6
Итого	13	32	6	8

Таблица 2 — Методы лечения, применяемые при переломах проксимального отдела плеча различной степени тяжести (группа 2)

Степень тяжести перелома	Метод лечения			
	Иммобилизация повязкой Дезо, <i>n</i>	Чрезкожный ретроградный интрамедуллярный остеосинтез, <i>n</i>	Открытое вправление + фиксация спицами + гипсовая повязка, <i>n</i>	Остеосинтез блокируемой пластиной, <i>n</i>
Легкие переломы стабильные	8	—	—	—
Легкие переломы нестабильные	—	7	—	—
Переломы средней степени тяжести	2	30	2	6
Тяжелые переломы	1	0	2	9
Итого	11	37	4	15

Результаты и их обсуждение. Результаты лечения изучались методом анкетирования. Анкетированию подверглись 72 человека (57,1 % от общего числа пролеченных), из них 27 пациентов — 1-й группы, 45 пациентов — 2-й группы. Обе группы сопоставимы по возрасту, полу, характеру и механизму травмы, типам переломов. Оценка результатов производилась по шкале Constant. Статистический анализ результа-

тов осуществлялся параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакетов программы Statistica 10.0 и программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости *p* принимался равным 0,05.

Продолжительность лечения пациентов 1-й и 2-й групп с переломами различной степени тяжести отражена в таблице 3.

Таблица 3 — Средняя продолжительность лечения пациентов 1-й и 2-й групп в зависимости от степени тяжести перелома (недель)

Степень тяжести перелома	Группа 1 ($n = 59$)	Группа 2 ($n = 67$)	Статистическая значимость различий, p
Легкая	7,2	3,3	0,019
Средняя	10,1	7,8	0,089
Тяжелая	12,3	9,4	0,026

Продолжительность лечения удалось снизить у всех пациентов 2-й группы. Достоверным это снижение было при легких и тяжелых повреждениях, при этом наиболее значимым — у пациентов с легкими повреждениями, где применялась дифференцированная тактика, основанная на оценке стабильности перелома. Такой подход к лечению пациентов с переломами легкой степени позволил предотвратить развитие контрактур в плечевом суставе, отказавшись от

необоснованной стандартной иммобилизации гипсовой шиной сроком 4–5 недель: при стабильных легких переломах она была не обоснована, после стабилизации же нестабильных легких повреждений методом малоинвазивного интрамедуллярного остеосинтеза ее применение было излишним.

Сравнительные функциональные результаты лечения пациентов 1-й и 2-й групп оценивались в баллах по шкале Constant. Они отражены в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнительные функциональные результаты лечения двух- и трехфрагментных переломов проксимального отдела плеча у пациентов 1-й и 2-й групп

Степень тяжести перелома	Группа 1 (баллы по Constant)	Группа 2 (баллы по Constant)	Статистическая значимость различий, p
Легкая	77 (72–83)	93 (86–96)	0,006
Средняя	69 (65–74)	78 (72–86)	0,01
Тяжелая	62 (58–67)	68 (61–70)	0,014

Функциональные результаты лечения также были достоверно лучше у всех пациентов 2-й группы, особенно при легких повреждениях. Это объясняется не только отказом от иммобилизационного метода лечения, но и тем, что применение ретроградного интрамедуллярного остеосинтеза значительно снизило частоту воспалительных реакций со стороны мягких тканей по сравнению с чрезкожным остеосинтезом спицами. Воспаление в месте введения спиц развилось у 19 (33,3 %) пациентов первой группы и лишь у 4 (6 %) пациентов 2-й группы.

Принципиальной особенностью предложенной клинической классификации двух- и трехфрагментных переломов проксимального отдела плеча является применение при оценке степени тяжести перелома не только современных рентгенологических критериев стабильности, но и клинического теста на стабильность. К рентгенологическим параметрам, характеризующим ста-

бильность, относятся: 1) величина торцевого контакта между отломками или его отсутствие; 2) величина углового смещения в сагитальной или фронтальной плоскостях; 3) наличие или отсутствие перелома бугорков; 4) наличие или отсутствие сопутствующего вывиха головки плеча. Эти параметры, согласно самым современным данным, являются одними из самых надежных и воспроизводимых при рентгеновской диагностике переломов проксимального отдела плеча [7].

Дополнительное использование клинического критерия стабильности (ротационного теста) позволило обеспечить не только количественную, но и качественную оценку стабильности. В результате удалось избежать необоснованного применения длительной иммобилизации при стабильных легких переломах, а в сочетании с применением ретроградного интрамедуллярного малоинвазивного остеосинтеза обеспечить стабилизацию и раннее функциональное

лечение всех нестабильных переломов с допустимым смещением.

Заключение. Предложенная клиническая классификация с учетом клинического и рентгенологических критериев стабильности позволяет осуществить оптимальный выбор соответствующего функционального метода

лечения двух- и трехфрагментных переломов проксимального отдела плеча. Ее применение в комплексе с малоинвазивным ретроградным интрамедулярным остеосинтезом позволяет достоверно улучшить результаты лечения этих повреждений.

Список цитированных источников

1. Proximal humerus fractures: epidemiology and trends in surgical management of hospital-admitted patients in Portugal / Miguel Relvas Silva [et al.] // J.SES International. — 2022, May. — Vol. 6, № 3. — P. 380–384.
2. Imaging to improve agreement for proximal humeral fracture classification in adult patient: a systematic review of quantitative studies / H. Bougher [et al.] // J. Clin. orthopaedics Trauma. — 2020, Feb. — № 11. — P. 16–24.
3. Neer, C. S. Four-segment classification of proximal humeral fractures: purpose and reliable use / C. S. Neer // J. Shoulder. Elbow. Surg. — 2002, July. — Vol. 11. — P. 389–400.
4. The reliability and reproducibility of the Hertel classification for comminuted proximal humeral fractures compared with the Neer classification / G. I. Iordens [et al.] // J. Orthop. Sci. — 2016, Sep. — № 21 (5). — P. 596–602.
5. Reliability and reproducibility of the new AO/OTA 2018 classification system for proximal humeral fractures: a comparison of three different classification systems / G. Marongiu [et al.] // J. Orthop. Traumatol. — 2020, Dec. — № 21 (1). — P. 1–9.

The role of clinical classification in improving the results of treatment of two- and three-part fractures of the surgical neck of the humerater

Dzerman S. I.¹, Yarmolovith V. A.², Kezlya O. P.²

¹Minsk Regional Clinical Hospital, Minsk region, Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

The article discusses the problem of treatment of two and three fragmentary fractures of the proximal humerus. For this purpose, the use of minimally invasive retrograde osteosynthesis with intramedullary flexible rods based on the use of clinical classification is proposed. The proposed clinical classification makes it possible to make the optimal choice of the appropriate functional method for the treatment of two and three fragmented fractures of the proximal shoulder.

Keywords: fracture of the proximal shoulder, intramedullary osteosynthesis with flexible rods, surgical neck of the shoulder, classification of shoulder fractures.

Поступила 29.06.2023

УДК 616-053.2-056.232-07-036.82/.85

ДОРОЖНАЯ КАРТА ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ

Дорошенко И. Т.¹, Голикова В. В.²

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», район д. Юхновка, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Реабилитация детей является приоритетным направлением социально-экономического развития государства. С целью разработки дорожной карты проведения медицинской реабилитации детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, на основе международных подходов к проведению реабилитации, было проведено клинико-экспертное исследование 300 детей с низкорослостью. Анализ результатов позволил установить, что определенный реабилитационный потенциал непосредственно влиял на объем ($p < 0,001$) и виды ($p < 0,05$) мероприятий медицинской реабилитации, в которых нуждались дети-инвалиды с низкорослостью, как на амбулаторном этапе медицинской реабилитации, так и на этапе поздней (повторной) медицинской реабилитации в стационарных условиях, что позволило, в свою очередь, разработать дорожную карту проведения им медицинской реабилитации.

Ключевые слова: низкорослость, дети-инвалиды, Международная классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, реабилитация.

Введение. Реабилитация — это сложный комплексный процесс, включающий медицинские, социальные, профессиональные и трудовые аспекты [1]. Наиболее актуальный подход на современном этапе развития медицинской реабилитации детей — это использование для описания имеющихся нарушенных функций органов и систем организма, ограничений жизнедеятельности Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Внедрение и применение указанной классификации включено в Национальный план действий по реализации положений конвенции о правах инвалидов на 2017–2025 гг. [2].

Международная классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья является инструментом для описания и измерения здоровья и инвалидности с 2001 г., а версия для детей и подростков — с 2007 г. Ее целью является описание показателей здоровья и показателей, связанных со здоровьем, унифицированным стандартным языком, понятным для специали-

стов разных ведомств, оказывающих помощь лицам с ограниченными возможностями [3].

Данная классификация является важным аспектом интеграции различных подходов и взглядов на инвалидность и ограничения жизнедеятельности, к которым она приводит — биопсихосоциальная модель (медицинская и социальная модели) [4]. Последние исследования демонстрируют огромные возможности оценки состояния здоровья с использованием Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у детей с различными заболеваниями и состояниями, в том числе для целей медицинской реабилитации. Также следует учитывать, что она не ограничивается описанием здоровья людей с инвалидностью. У детей данная классификация применима для описания также и единичных отклонений в физическом развитии — нарушения роста, сохранения массы тела, полового развития и иных состояний. Существуют различные базовые наборы (перечни) функционирования для детей

разного возрастного периода [4, 5], а также такой патологии. Базовых наборов (перечней) категорий для детей с низкорослостью с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в настоящее время не разработано.

Цель работы — сформировать дорожную карту медицинской реабилитации детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низким ростом на основе международных подходов к проведению реабилитации лиц с ограничениями жизнедеятельности.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 150 детей-инвалидов с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью в возрасте от 2 до 18 лет, и 150 детей не инвалидов с низкорослостью вследствие конституциональной или семейной задержки роста, задержки внутриутробного развития, низкорослостью неуточненного генеза, сочетания указанных патологий, проходивших освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссиях Республики Беларусь и консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», а также получавших медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска за период 2013–2017 гг.

Всем детям было проведено комплексное клиничко-экспертное исследование нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности, в том числе с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, а также осуществлялась оценка нуждаемости в мероприятиях медицинской реабилитации, оценка реабилитационных возможностей и реабилитационного потенциала. В ходе исследования применялась стандартизированная система кодирования в соответствии с четырьмя разделами классификации: 1. «Функции организма» (bxxx — код домена с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья); 2. «Структуры организма» (sxxx); 3. «Активность и участие» (dxxx); 4. «Факторы окружающей среды» (exxx). Ранжирова-

ние проблем по разделу «Функции организма», затруднений по разделу «Активность и участие» осуществлялось в зависимости от степени выраженности проблемы (затруднения), где xxx.0 характеризовало отсутствие или незначительную выраженность (0–4 %); xxx.1 — легкую (5–24 %); xxx.2 — умеренную (25–49 %); xxx.3 — тяжелую (50–95 %); 4 — абсолютную или полное отсутствие (96–100 %).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием VassarStats. Применялись следующие методы описательной статистики: абсолютное число (абс.), относительная величина в процентах (p), 95%-доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий между исследуемыми группами оценивалась с использованием критерия χ^2 . Анализ взаимосвязи (силы связи) между ранговыми показателями проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Тендал — Тау (r), ранговыми и дихотомическими — коэффициента ассоциации Крамера Фи (ϕ).

Результаты и их обсуждение. По результатам экспертно-реабилитационной диагностики и оценки функционирования детей с низкорослостью с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья было установлено, что среди детей-инвалидов, имеющих ограничение жизнедеятельности вследствие синдромов и заболеваний, проявляющимися низкорослостью (150 пациентов), имели место следующие нарушения с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: функций роста (b560) — отмечались в 94,7 % (ДИ: 89,8–97,3) случаев, функций эндокринных желез (b555) — в 68,0 % (ДИ: 60,2–57,9), функций сохранения массы тела (b530) — в 47,3 % (ДИ: 39,5–55,3), общих метаболических функций (b540) — в 46,0 % (ДИ: 38,2–54,0) и функций толерантности к физической нагрузке (b455) — в 42,0 % (ДИ: 34,4–50,0), а у детей, достигших наступления максимальной границы старта пубертата (15 пациентов), в 66,7 % (ДИ: 41,7–84,8) случаев встречались нарушения функций полового созревания (b5550), что представлено в таблице 1. Иные нарушения функций встречались в единичных случаях. Среди детей

группы сравнения было установлено, что лидирующие позиции занимали нарушения функций, отражающих показатели физического развития. Нарушение функций роста (b560) встречалось у 63,3 % (ДИ: 55,4–70,6)

пациентов, сохранения массы тела (b530) — у 45,3 % (ДИ: 37,6–53,3), полового созревания (b5550) — у 50,0 % (ДИ: 29,0–71,0) детей, достигших наступления максимальной границы старта пубертата (18 пациентов).

Таблица 1 — Удельный вес случаев нарушений функций организма с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у детей с низкорослостью ($n = 300$)

Категория домена	Основная группа			Группа сравнения		
	абс.	p , %	ДИ	абс.	p , %	ДИ
1. У детей в возрасте 1–17 лет:	$n = 150$			$n = 150$		
b110 функции сознания	2	1,3	0,4–4,7	—	0,0	0,0–2,5
b117 интеллектуальные функции	6	4,0	1,9–8,5	—	0,0	0,0–2,5
b130 волевые и побудительные функции	5	3,3	1,4–7,6	—	0,0	0,0–2,5
b167 умственные функции речи	4	2,7	1,0–6,7	—	0,0	0,0–2,5
b410 функции сердца	12	8,0	4,6–13,5	—	0,0	0,0–2,5
b320 функции артикуляции	1	0,7	0,1–3,7	—	0,0	0,0–2,5
b435 функции иммунной системы	4	2,7	1,0–6,7	—	0,0	0,0–2,5
b455 функции толерантности к физической нагрузке	63	42,0	34,4–50,0	29	20,0	14,4–27,1
b460 ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем	3	2,0	0,7–5,7	3	2,0	0,7–5,7
b515 функции пищеварения	2	1,3	0,4–4,7	1	0,0	0,0–2,5
b525 функции дефекации	1	0,7	0,1–3,7	—	0,7	0,1–3,7
b530 функции сохранения массы тела	71	47,3	39,5–55,3	68	45,3	37,6–53,3
b540 общие метаболические функции	69	46,0	38,2–54,0	18	12,0	7,7–18,2
b545 функции водного, минерального и электролитного баланса	5	3,3	1,4–7,6	—	0,0	0,0–2,5
b555 функции эндокринных желез	102	68,0	37,6–53,3	—	0,0	0,0–2,5
b560 функции роста	142	94,7	89,8–97,3	95	63,3	55,4–70,6
b710 функции подвижности суставов	11	7,3	4,1–12,7	1	0,7	0,1–3,7
b730 функции мышечной силы	15	10,0	6,2–15,8	2	1,3	0,4–4,7
b735 функции мышечного тонуса	12	8,0	4,6–13,5	—	0,0	0,0–2,5
b740 функции мышечной выносливости	12	8,0	4,6–13,5	—	0,0	0,0–2,5
2. У детей, достигших наступления максимальной границы старта пубертата:	$n = 15$			$n = 18$		
b5550 функции полового созревания	10	66,7	41,7–84,8	9	50,0	29,0–71,0

Имеющиеся у детей функциональные нарушения приводили к различным затруднениям, охарактеризованным через буквенно-числовой код по разделу Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья «Активность и участие» и оцененным с учетом возрастных особенностей формирования навыков и умений у ребенка в соответствии с характерной для его возрастного периода деятельностью. Результаты исследования

свидетельствуют, что у всех детей основной группы отмечались затруднения, относящиеся к категориям домена развлечения и досуг (d920) в 96,0 % (ДИ: 91,6–98,2) случаев и забота о своем здоровье (d570) — в 93,3 % (ДИ: 88,2–96,3) случаев (таблица 2). В то же время среди детей в возрасте 1–5 лет (47 пациентов) имелись затруднения, описанные посредством категорий следующих доменов: дошкольное образование (d815) — в 93,6 % (ДИ: 82,8–97,8) случаев, занятия игрой

(d880) — в 85,1 % (ДИ: 72,3–92,6) и дошкольная жизнь и общественная деятельность (d816) — в 72,3 % (ДИ: 58,2–83,1) случаев; в возрасте 6–17 лет (103 пациента) — школьное образование (d820) и школьная жизнь и

общественная деятельность (d835) — в 84,5 % (ДИ: 76,3–90,2) и в 58,3 % (ДИ: 48,6–67,3) случаев соответственно; в возрасте 14–17 лет (13 пациентов) — ученичество (d840) — в 61,5 % (ДИ: 35,5–82,3) случаев.

Таблица 2 — Удельный вес случаев затруднений при выполнении активности и вовлечении в участие с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у детей-инвалидов с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью ($n = 150$)

Категория домена и код домена	Количество		
	абс.	р, %	ДИ
d131 изучение через действия с предметами, изучение через действия, неуточненное ($n = 47^1$)	2	4,3	1,2–14,3
d132 получение информации ($n = 150$)	3	2,0	0,7–5,7
d137 овладение понятиями ($n = 150$)	3	2,0	0,7–5,7
d140 усвоение навыков чтения ($n = 150$)	2	1,3	0,4–4,7
d145 усвоение навыков письма ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d150 усвоение навыков счета ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d160 концентрация внимания ($n = 150$)	7	4,7	2,3–9,3
d161 устойчивость внимания ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d163 мышление ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d166 чтение ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d170 письмо ($n = 150$)	2	1,3	0,4–4,7
d210 выполнение отдельных задач ($n = 150$)	2	1,3	0,4–4,7
d230 выполнение повседневного распорядка ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d250 организация собственного поведения ($n = 150$)	6	4,0	1,9–8,5
d330 речь ($n = 150$)	3	2,0	0,7–5,7
d340 составление и изложение сообщений на языке формальных символов ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d350 разговор ($n = 150$)	6	4,0	1,9–8,5
d415 поддержание положения тела ($n = 150$)	7	4,7	2,3–9,3
d430 поднятие и перенос объектов ($n = 150$)	8	5,3	2,7–10,2
d440 использование точных движений кисти ($n = 150$)	6	4,0	1,9–8,5
d445 использование кисти руки ($n = 150$)	18	12,0	7,7–18,2
d450 ходьба ($n = 150$)	20	13,3	8,8–19,7
d455 передвижение способами, отличающимися от ходьбы ($n = 150$)	20	13,3	8,8–19,7
d460 передвижение в различных местах ($n = 150$)	11	7,3	4,1–12,7
d510 мытье ($n = 150$)	1	0,7	0,1–3,7
d540 одевание ($n = 150$)	6	4,0	1,9–8,5
d570 забота о своем здоровье ($n = 150$)	140	93,3	88,2–96,3
d815 дошкольное образование ($n = 47^1$)	44	93,6	82,8–97,8
d816 дошкольная жизнь и общественная деятельность ($n = 47^1$)	34	72,3	58,2–83,1
d820 школьное образование ($n = 103^2$)	87	84,5	76,3–90,2
d835 школьная жизнь и общественная деятельность ($n = 103^2$)	60	58,3	48,6–67,3
d840 ученичество ($n = 13^3$)	8	61,5	35,5–82,3
d880 занятия игрой ($n = 47^1$)	40	85,1	72,3–92,6
d920 развлечения и досуг ($n = 150$)	144	96,0	91,6–98,2

Примечание — Количество детей в возрасте: ¹ — 1–5 лет; ² — 6–17 лет; ³ — 14–17 лет.

Совокупность потенциальных возможностей, прогноз эффективности медицинской реабилитации, максимальная возможность восстановления (компенсации) нарушенных функций органов и систем организма и минимизация или полное устранение имеющихся ограничений жизнедеятельности (вероятность достижения намеченных целей медицинской реабилитации в определенный отрезок времени) для каждого конкретного ребенка определяется уровнем реабилитационного потенциала. Реабилитационный потенциал оценивается на основании комплексной экспертно-реабилитационной диагностики, включающей медицинский осмотр ребенка, установление клинико-функционального диагноза, определение наличия и степени выраженности нарушений функций органов и систем организма и ограничения базовых категорий жизнедеятельности [6]. Оценка реабилитационного потенциала предварительно проводилась по существующим на момент исследования критериям. Высокий реабилитационный потенциал присваивался детям, у которых в результате проведения мероприятий медицинской реабилитации прогнозировалось полное восстановление или высокий уровень восстановления (компенсации) нарушенных функций органов и систем организма до незначительной или легкой степени, базовых категорий жизнедеятельности пациента до функционального класса 0, функционального класса 1; средний реабилитационный потенциал — прогнозировалось восстановление (компенсация) нарушенных функций до умеренной степени, базовых категорий жизнедеятельности пациента до функционального класса 2; низкий — прогнозировалось частичное восстановление (компенсация, адаптация) нарушенных функций до выраженной степени, базовых категорий жизнедеятельности пациента до функционального класса 3 [6]. Высокий реабилитационный потенциал наблюдался у 44,0 % (ДИ: 36,3–52,0) пациентов, средний — у 36,0 % (ДИ: 28,8–43,9), низкий — у 20,0 % (ДИ: 14,4–27,1). У всех (100,0 %, ДИ: 97,5–100,0) детей группы сравнения прогнозировалась полная или частичная компенсация нарушений функций роста к 18-летнему возрасту, вследствие чего

был определен высокий реабилитационный потенциал.

Для объективной и научно обоснованной оценки реабилитационного потенциала у детей-инвалидов с низкорослостью нами была разработана формула расчета реабилитационных возможностей. Предварительно были определены различные нарушения функций и затруднения активности и участия с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, степень выраженности которых значимо влияла ($r \geq 0,50$, $p < 0,05$) на уровень реабилитационного потенциала детей-инвалидов с низкорослостью, на основе чего были сформированы блоки заинтересованных категорий домена «Активность и участие», влияющих на уровень реабилитационного потенциала у детей-инвалидов с низкорослостью (рисунок 1) с учетом возраста и выделен показатель степени выраженности нарушений функций роста (b560), которые вошли в уравнение расчета РВ ($r^2 = 0,761$, скорректированный $r^2 = 0,753$) для детей с низкорослостью [7].

Созданное уравнение позволяло проводить оценку реабилитационного потенциала с использованием международных подходов, учитывая возраст ребенка, степень выраженности имеющихся нарушения функций роста (b560.x) и затруднений выполнения активности и вовлечения в участие с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (dxxx.x), на основе сформированных блоков заинтересованных категорий домена: высокий реабилитационный потенциал определяется при реабилитационных возможностях ниже 0,723 баллов, средний — от 0,723 до 1,562 баллов, низкий — выше 1,562 баллов [7].

Всем детям-инвалидам с низкорослостью была проведена оценка реабилитационного потенциала на основе разработанных критериев и анализ нуждаемости в мероприятиях медицинской реабилитации. Нуждаемость определялась с учетом комплексного и мультидисциплинарного подхода к проведению экспертно-реабилитационной диагностики, формированию цели медицинской реабилитации и оценке имеющих нарушений функций и затруднений активности и участия.

Блоки заинтересованных категорий домена «Активность и участие»		
Для детей в возрасте до 6 лет	Домен	Для детей в возрасте от 6 лет и старше
Категория домена		Категория домена
d450 ходьба ($r = 0,65, p < 0,05$) d455 передвижение способами, отличающимися от ходьбы ($r = 0,75, p < 0,01$)	d4	d445 использование кисти руки ($r = 0,70, p < 0,05$) d450 ходьба ($r = 0,81, p < 0,001$) d455 передвижение способами, отличающимися от ходьбы ($r = 0,73, p < 0,01$)
d570 забота о своем здоровье ($r = 0,64, p < 0,001$)	d5	d570 забота о своем здоровье ($r = 0,72, p < 0,001$)
d815 дошкольное образование ($r = 0,55, p < 0,001$) d880 занятия игрой ($r = 0,74, p < 0,001$)	d8	d820 школьное образование ($r = 0,81, p < 0,001$) d835 школьная жизнь и общественная деятельность ($r = 0,60, p < 0,001$) d840 ученичество ($r = 0,77, p < 0,01$)
d920 развлечения и досуг ($r = 0,76, p < 0,001$)	d9	d920 развлечения и досуг ($r = 0,70, p < 0,001$)

Рисунок 1 — Блоки заинтересованных категорий домена «Активность и участие», оказывающих влияние на реабилитационный потенциал детей-инвалидов с низкорослостью с учетом возрастного периода

Детям с низким реабилитационным потенциалом требовался больший объем мероприятий медицинской реабилитации, чем детям со средним и высоким реабилитационным потенциалом, а детям со средним реабилитационным потенциалом — больший объем мероприятий медицинской реабилитации, чем детям с высоким реабилитационным потенциалом ($r = 0,29, p < 0,001$). Кроме того, детям с более низким реабилитационным потенциалом чаще требовалось проведение таких мероприятий, как психотерапия и диетотерапия.

Уровень реабилитационного потенциала непосредственно влиял на объем и виды мероприятий физической реабилитации. Было установлено, что при низком реабилитационном потенциале потребность в общеразвивающих ($p = 0,015, \varphi = 0,24$) и специальных ($p = 0,005, \varphi = 0,27$) упражнениях лечебной гимнастики была выше, чем при высоком и среднем, а в упражнениях на вытяжения ($p = 0,005, \varphi = 0,27$), наоборот, ниже. Нуждаемость в игровых гимнастических упражнениях у детей с низким и средним реабилитационным потенциалом была выше, чем с

высоким ($p < 0,001$). Потребность в мероприятиях гидрокинезотерапии ($p < 0,001, \varphi = 0,33$) и эрготерапии ($p = 0,001, \varphi = 0,30$) нарастала с ухудшением уровня реабилитационного потенциала: у детей с низким реабилитационным потенциалом она была наиболее высокой.

Анализ нуждаемости в мероприятиях физиотерапии в зависимости от уровня реабилитационного потенциала у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью, показал, что детям с высоким реабилитационным потенциалом, чаще требовались минеральные ванны ($p = 0,041, \varphi = 0,20$) и ванны контрастные ($p < 0,001, \varphi = 0,37$), со средним — электросон ($p = 0,032, \varphi = 0,21$), амплипульстерапия ($p = 0,022, \varphi = 0,22$) и подводный душ-массаж ($p = 0,026, \varphi = 0,22$), а с низким — инфракрасная сауна ($p < 0,001, \varphi = 0,37$). Кроме того, было установлено, что рефлексотерапия ($p < 0,001, \varphi = 0,37$) и питьевое лечение минеральной водой ($p < 0,001, \varphi = 0,42$) чаще требовались детям с высоким реабилитационным потенциалом, а оксигенотерапия ($p = 0,032, \varphi = 0,22$) — со средним.

Таким образом, определенный реабилитационный потенциал (высокого, среднего или низкого) непосредственно влиял на объем ($p < 0,001$) и виды ($p < 0,05$) мероприятий медицинской реабилитации, в которых нуждались дети-инвалиды с низкорослостью (вследствие синдромов и заболеваний как на амбулаторном этапе медицинской реабилитации, так и на этапе поздней (повторной) медицинской реабилитации в стационарных условиях).

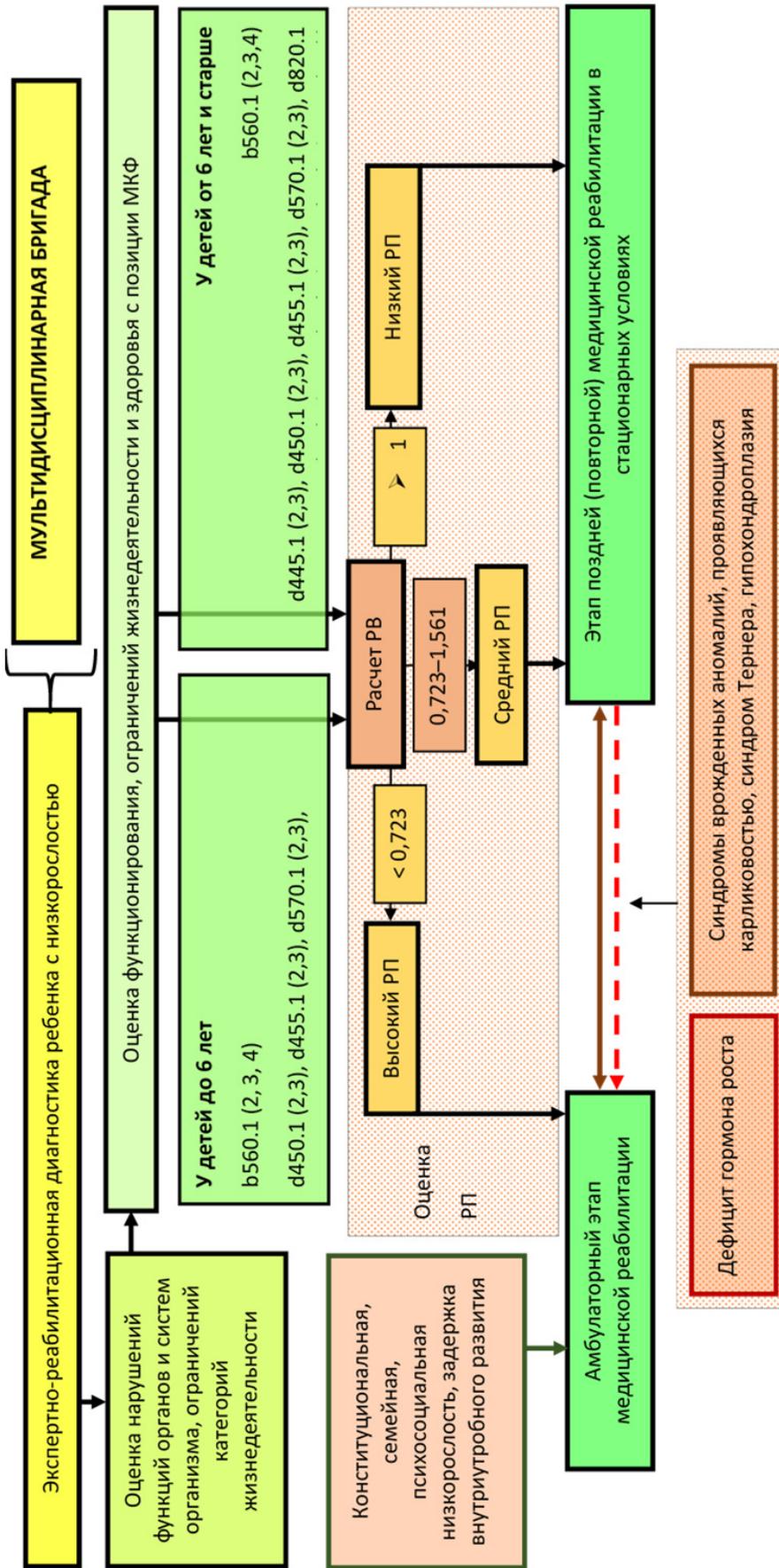
По результатам проведенного исследования был сформирован реабилитационный маршрут пациентов в возрасте до 18 лет с низкорослостью, который представлен в виде дорожной карты на рисунке 2.

Заключение. В ходе проведенного исследования было установлено, что среди детей-инвалидов с низкорослостью имели место следующие нарушения с позиции Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья: функций роста (b560) — отмечались в 94,7 % (ДИ: 89,8–97,3) случаев, функций эндокринных желез (b555) — в 68,0 % (ДИ: 60,2–57,9). Результаты исследования свидетельствуют,

что у всех детей основной группы отмечались затруднения, относящиеся к категориям домена развлечения и досуг (d920) в 96,0 % (ДИ: 91,6–98,2) случаев и забота о своем здоровье (d570) — в 93,3 % (ДИ: 88,2–96,3) случаев. Анализ данных показал, что детям с низким реабилитационным потенциалом требовался больший объем мероприятий медицинской реабилитации, чем детям со средним и высоким реабилитационным потенциалом, а детям со средним реабилитационным потенциалом больший, чем детям с высоким ($r = 0,29$, $p < 0,001$). Кроме того, детям с более низким реабилитационным потенциалом чаще требовалось проведение таких мероприятий, как психотерапия и диетотерапия. Уровень реабилитационного потенциала непосредственно влиял на объем и виды мероприятий физической реабилитации. По результатам проведенного исследования была сформирована дорожная карта медицинской реабилитации детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низким ростом на основе международных подходов к проведению реабилитации у лиц с ограничениями жизнедеятельности.

Список цитированных источников

1. Смычек, В. Б. Медицинская реабилитация: история становления, современное состояние, перспективы развития / В. Б. Смычек // Физ. и реабилитац. медицина. — 2020. — Т. 2, № 2. — С. 7–17.
2. Об утверждении Национального плана действий по реализации в Республике Беларусь положений Конвенции о правах инвалидов на 2017–2025 годы [Электронный ресурс] : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 13 июня 2017 г., № 451 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2023.
3. International classification of functioning, disability and health: children & youth version: ICF-CY [Electronic resource] / World Health Org. — Geneva: WHO, 2007. — 351 p. — Mode of access: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43737/9789241547321_eng.pdf. — Date of access: 06.03.2023.
4. Смычек, В. Б. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки состояния здоровья детей: теория, инструмент, практика / В. Б. Смычек, В. В. Голикова, А. В. Копыток. — Минск: Колорград, 2021. — 350 с.
5. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья в практике детского реабилитолога : учеб. пособие / Т. Т. Батышева [и др.]. — М. : Нац. ассоц. дет. реабилитологов : РУДН, 2020. — 104 с.
6. О порядке организации и проведения медицинской реабилитации пациентов в возрасте до 18 лет [Электронный ресурс]: приказ М-ва здравоохран. Респ. Беларусь, 31 янв. 2018 г., № 65 // КонсультантПлюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. — Минск, 2023.
7. Дорошенко, И. Т. Оценка реабилитационного потенциала у детей с синдромами и заболеваниями, проявляющимися низкорослостью / И. Т. Дорошенко, В. В. Голикова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рец. ежегод. сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. — Минск, 2021. — Вып. 11. — С. 338–344.



Условные обозначения. РВ — реабилитационная возможность в баллах; РП — реабилитационный потенциал; —> — лица с синдромами врожденных аномалий, проявляющихся карликовостью, синдромом Тернера, гипохондроплазией; - - -> — лица с средним и низким РП при дефиците гормона роста; * — определители 1 (2, 3, 4) после категорий доменов обозначают степень выраженности нарушения указанных функций (bxxx) или затруднений активности и участия (dxxx), где 1 — легкие, 2 — умеренные, 3 — тяжелые, 4 — абсолютные.

Рисунок 2 — Дорожная карта медицинской реабилитации детей с низкорослостью в зависимости от реабилитационного потенциала и нозологии

Roadmap for medical rehabilitation in children with short stature

Doroshenko I. T.¹, Golikova V. V.²

¹National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation, district of the village of Yukhnovka, Republic of Belarus;

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of a clinical and assessment disability in children with short stature based the International Classification of Functioning, Disabilities and Health, as well as the development of a roadmap for medical rehabilitation in children with short stature into account their rehabilitation potential.

Keywords: short stature, children with disability, International Classification of Functioning, Disabilities and Health, rehabilitation.

Поступила 02.06.2023

УДК 616-058-036.865-053.2-616.62-008.222

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ДЕТЕЙ С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ

Ильюхин П. А.¹, Голикова К. В.², Короткий А. А.¹

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

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

Реферат. Социальные последствия заболеваний, проявляющихся недержанием мочи, являются важной проблемой детского возраста, зачастую приводя к ограничениям жизнедеятельности пациентов и, соответственно, к инвалидности. Клинико-экспертное исследование 46 детей-инвалидов с недержанием мочи позволило сгруппировать признаки инвалидности с учетом патогенеза заболеваний, выделяя органическую и неорганическую природу. Выявлено, что установление категории «ребенок-инвалид» у лиц с недержанием мочи органической природы (78,3 %, ДИ: 64,4–87,7) приводит к нарушениям функций выделения ($p < 0,001$) и ограничению способности к самообслуживанию ($p < 0,001$), а неорганической (21,7 %, ДИ: 12,3–35,6) — нарушениям психических функций ($p < 0,001$) и ограничению способности к самообслуживанию и способности контролировать свое поведение ($p < 0,05$). Недержание мочи, возникающее реже раза в сутки, не является инвалидизирующим ($p < 0,05$). Доказано, что с увеличением частоты недержания мочи у детей возрастает нуждаемость в мероприятиях реабилитации и абилитации ($r = 0,24$, $p < 0,05$). Был разработан метод оценки ограничений жизнедеятельности у детей с мочевого инконтиненцией и энурезом, проявляющимися недержанием мочи.

Ключевые слова: дети-инвалиды, недержание мочи, ограничение категорий жизнедеятельности, мочевого инконтиненция, энурез.

Введение. Актуальность проблемы недержания мочи обусловлена высокой распространенностью этого заболевания в детском возрасте и социально-гигиеническими аспек-

тами. Своевременное выявление, лечение, медицинская реабилитация и абилитация недержания мочи у детей помогает предупредить негативное воздействие этого явления

не только на жизнедеятельность организма в физическом аспекте, но и на формирование личности, психическое состояние ребенка и его адаптацию в обществе. Важность изучения данного вопроса определяется и тем фактом, что подобные нарушения неблагоприятно влияют на качество жизни детей и их родителей, способствуют формированию психопатологических реакций и черт личности у ребенка, часто искажая, отягощая или даже замедляя эволюцию его психофизического развития [1].

Цель работы — разработка метода оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием мочи.

Материалы и методы. Исследование проводилось в несколько этапов, включающих:

1. *Ретроспективный анализ медицинской документации* на 50 детей с недержанием мочи с целью уточнения патогенетических механизмов, приводящих к недержанию мочи в детском возрасте, проходивших медико-социальную экспертизу в медико-реабилитационных экспертных комиссиях г. Минска и Минской области за период 2019–2021 гг., а также ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации». К недержанию мочи у исследуемых детей ретроспективной группы в 22,0 % (ДИ: 12,8–35,2) случаев приводило морфоструктурное нарушение спинного мозга (*spina bifida*), в 78,0 % (ДИ: 64,8–87,3) — мочевыделительной системы, в 26,0 % (ДИ: 15,9–39,6) — другие заболевания.

2. *Проспективное клинико-экспертное исследование* 46 детей-инвалидов в возрасте от года до 17 лет с недержанием мочи органической природы, классифицируемым как мочеважная инконтиненция (78,3 %, ДИ: 64,4–87,7), и неорганической природы — энурезом (21,7 %, ДИ: 12,3–35,6). Выявлено, что установление категории «ребенок-инвалид» у лиц с недержанием мочи органической природы приводит к нарушениям функций выделения ($p < 0,001$) и ограничению способности к самообслуживанию ($p < 0,001$), а неорганической — к нарушениям психических функций ($p < 0,001$) и ограничению способности к самообслуживанию и способности контролировать свое поведение ($p < 0,05$). При этом недержание мочи, возникающее реже раза в сутки, во всех случаях

не являлось инвалидизирующим ($p < 0,05$). С увеличением частоты недержания мочи у детей возрастала нуждаемость в мероприятиях реабилитации и абилитации ($r = 0,24$, $p < 0,05$). В социальной реабилитации и абилитации нуждалось 24 (52,2 %, ДИ: 38,1–65,9) ребенка, при этом в социально-педагогической поддержке — 17 (37,0 %, ДИ: 24,5–51,4) детей, психологической помощи — 19 (41,3 %, ДИ: 28,3–55,7), в создании специальных условий для получения образования — 15 (32,6 %, ДИ: 20,9–47,0) детей.

Оценка основных категорий жизнедеятельности у детей проводилась в соответствии с нормативными правовыми документами, регламентирующими проведение медико-социальной экспертизы в Республике Беларусь. У детей оцениваются следующие основные категории жизнедеятельности: способность к самостоятельному передвижению, к самообслуживанию, к общению, к ориентации, к обучению, к ведущей возрастной деятельности (лица в возрасте до 14 лет), к трудовой деятельности (лица в возрасте старше 14 лет) и способность контролировать свое поведение.

Результаты и их обсуждение. В ходе научно-исследовательской работы нами был создан метод оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием мочи.

Данный метод показан детям в возрасте до 18 лет с недержанием мочи вследствие нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря, не классифицированной в других рубриках (N31 — код в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра), нейрогенной слабости мочевого пузыря (N31.2), непроизвольного мочеиспускания (N39.3), других уточненных видов недержания мочи (N39.4), недержания мочи неуточненного (R32), энуреза (F98.0).

Важно, что степень выраженности ограничения категорий жизнедеятельности, являющаяся основанием для решения вопроса об установлении инвалидности, у данных детей оценивается на основании результатов экспертно-реабилитационной диагностики, включающей следующие блоки:

1. Сбор и оценка жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни пациента: сбор и оценка сведений о наличии перинатальной

патологии, травм, оперативных вмешательств, эндокринных заболеваний, заболеваний нервной системы и др., сведений о длительности недержания мочи, первых проявлениях недержания мочи; сведений о сформированности навыков опрятности по удержанию мочи до того, как развилось недержание мочи и сопоставление с должествующим возрастным сроком формирования данного навыка, соответствующего 4–5 годам; сведений о частоте и характере симптомов недержания мочи (время суток, наличие факторов, провоцирующих недержание мочи (психоэмоциональное перенапряжение, физические нагрузки и др.), императивные позывы к мочеиспусканию, болезненность при мочеиспускании, необходимость применения режима принудительного мочеиспускания, в том числе при помощи катетера, нуждаемость в напоминании и др.), а также о наличии способности осуществлять гигиенические процедуры по завершению акта мочеиспускания приемлемым в окружающем социуме способом и в соответствии с возрастом, в том числе самостоятельно пользоваться горшком (туалетом); сведений, содержащихся в дневнике мочеиспускания ребенка, заполненного в течение не менее 3 дней для детализации времени мочеиспускания и объема выделенной мочи, не менее 7 дней — для детализации частоты эпизодов мочеиспускания и частоты императивных позывов и других симптомов; сведений о лице, осуществляющим уход за ребенком, социально-бытовой среде в семье с целью уточнения, являются ли симптомы недержания мочи проявлением заболевания или недостаточного ухода; также оценка результатов оказания медицинской помощи, включая медицинскую реабилитацию и абилитацию в амбулаторных и стационарных условиях, хирургического лечения, в том числе реконструктивных операций, сроков и качества (в полном объеме, частично, невыполнения с детализацией причины и др.) их выполнения, эффективности; изучение и анализ медицинских и иных документов (история развития ребенка, эпикризы, психолого-педагогическая характеристика и др.), позволяющих объективизировать жалобы, кратность и характер симптомов недержания мочи, частоту обращений за медицинской помощью, отражающих выполнение

рекомендаций по лечению, медицинской реабилитации и абилитации и т. д.

2. Комплексный медицинский осмотр: исследование и оценка соматического статуса и анализ соматометрических показателей, отражающих уровень физического развития; визуальное исследование и оценка состояния кожных покровов (гиперемия, раздражение, мацерация и др.) паховой области, внутренней поверхности бедер и области промежности; исследование и оценка психологической сферы и неврологического статуса, особенностей психомоторного развития (у детей в возрасте до 3 лет); объективный осмотр и оценка состояния органов мочевыделительной системы путем визуального осмотра передней брюшной стенки (форма, симметричность живота и др.) и поясничной области, пальпации области живота (поверхностная, глубокая) и перкуссии мочевого пузыря и почек; проведение и оценка стрессового теста.

3. Анализ результатов проведенных исследований:

- при мочевой инконтиненции: анализ результатов клинико-лабораторных и клинико-инструментальных исследований: общего анализа крови, общего анализа мочи, анализа мочи по Зимницкому (по показаниям), биохимического анализа крови (по показаниям), ультразвукового исследования органов брюшной полости, в том числе почек, органов малого таза, мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, урофлоуметрии (по показаниям), магнитно-резонансной томографии и (или) компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, почек, органов малого таза (по показаниям при первичном направлении на медико-социальную экспертизу), уродинамического исследования (по показаниям); анализ данных медицинского осмотра врачей-специалистов: врача-педиатра (врача общей практики), врача-уролога, врача-детского невролога (врача-невролога), врача-детского хирурга, врача-нефролога (по показаниям), врача-гинеколога (по показаниям);

- при энурезе: анализ результатов клинико-лабораторных и клинико-инструментальных исследований: общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (по показаниям), ультразвуково-

вого исследования органов брюшной полости, в том числе почек, органов малого таза, мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи (при первичном направлении на медико-социальную экспертизу), магниторезонансной томографии и (или) компьютерной томографии пояснично-крестцового отдела позвоночника, почек, органов малого таза (по показаниям при первичном направлении на медико-социальную экспертизу), электроэнцефалографии (по показаниям); анализ данных медицинского осмотра врачей специалистов врача-педиатра (врача общей практики), врача-психиатра детского (врача-психиатра-нарколога) с оценкой результатов психологической диагностики, врача-детского невролога (врача-невролога) (по показаниям), врача-уролога (по показаниям), врача-детского хирурга (по показаниям), врача-гинеколога (по показаниям).

4. Оценка степени выраженности нарушений функций выделения и нарушений психических функций (незначительные, легкие, умеренные, выраженные, резко выраженные). Дополнительно необходимо оценивать другие функции организма (нарушения функций обмена веществ и метаболизма и др.), являющиеся причиной возникновения недержания мочи или отражающие его последствия для организма.

5. Оценка категорий жизнедеятельности ребенка, которая осуществляется через понятие «функциональный класс» (ФК), где ФК0 характеризует незначительное нарушение или его отсутствие, что соответствует 0–4 %, ФК1 — легкое (5–25 %), ФК2 — умеренное (26–50 %), ФК3 — выраженное (51–75 %), ФК4 — резко выраженное (76–100 %);

6. Оценка степени выраженности нарушений функций организма и степени ограничения жизнедеятельности осуществляется с учетом: гендерных особенностей акта мочеиспускания; возрастных особенностей формирования навыка опрятности по удержанию мочи; компенсации техническими средствами социальной реабилитации (приставка к унитазу, приспособление для туалета для детей, стомийное оснащение, катетер для самокатетеризации и др.), подгузниками (впитывающими трусиками) с учетом временного периода их ежедневного ис-

пользования по возрасту (до 3 лет), впитывающими простынями (пеленками), гигиеническими прокладками и другими средствами; компенсации при помощи консервативных методов лечения недержания мочи (соблюдение гигиенических мероприятий, питьевого режима (ограничение жидкости во второй половине дня при энурезе), организация сна и исключение эмоционального возбуждения перед сном и др.), режима принудительного мочеиспускания (каждые 2–3 ч в течение дня), психотерапии, мероприятий физической реабилитации и абилитации (физиотерапия, упражнения для укрепления мышц тазового дна и др.), рефлексотерапии, метода биологической обратной связи; компенсации лекарственными средствами (вазопрессин и его аналоги; антидепрессанты, витамины, антихолинэргические средства, нейропротекторные средства, спазмолитические средства и др.); необходимости в хирургическом лечении, в том числе в реконструктивной операции, и возможности его применения в соответствии с состоянием здоровья ребенка и его возрастом.

Для упрощения процесса медико-социальной оценки ограничений жизнедеятельности нами созданы критерии оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием мочи при мочевого инконтиненции и при энурезе.

Мочевая инконтиненция характерна для следующих нозологий: нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, не классифицированная в других рубриках (N31), нейрогенная слабость мочевого пузыря (N31.2), непроизвольное мочеиспускание (N39.3), другие уточненные виды недержания мочи (N39.4), недержание мочи неуточненное (R32), мочевого инконтиненция вследствие врожденных и приобретенных заболеваний мочевого выделительной системы, спинного мозга.

Незначительные нарушения функций выделения у данных пациентов диагностируются при наличии следующих клинико-функциональных данных: недержание мочи (вне зависимости от типа мочевого инконтиненции) проявляется реже раза в сутки и не требует регулярного использования гигиенических прокладок и других гигиенических средств, что приводит к ограничению кате-

горий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК0; ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК0.

Легкие нарушения функций выделения обусловлены наличием стрессовой инконтиненции (недержание мочи при напряжении) легкой степени тяжести: непроизвольное (отсутствуют позывы к мочеиспусканию) истечение мочи в небольшом количестве (пропитывает нижнее белье, но не верхнюю одежду) при умеренных или тяжелых физических нагрузках (бег, быстрая ходьба, танцы, подвижные игры, в том числе с элементами спорта, подъем по лестнице и др.), при сильном кашле, чихании, смехе, а при легких физических нагрузках (ходьба в спокойном темпе, выполнение работы по дому, сюжетно-ролевые игры и др.) истечения мочи нет. Выделение мочи ночью не наблюдается. Число эпизодов недержания мочи от 2 до 6 раз в сутки. При стрессовом тесте — выделение небольшого количества мочи в первую фазу, при расслаблении мышц (вторая фаза) истечения мочи не происходит. Объем остаточной мочи по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря — более 10,0 % от исходного объема мочи в мочевом пузыре на момент диагностики. При этом возникают ограничения следующих категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК1; ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК1.

Умеренные нарушения функций выделения рассматриваются в зависимости от типа мочевой инконтиненции и возникают в следующих случаях:

а) смешанный тип мочевой инконтиненции (сочетание ургентной и стрессовой инконтиненции). Выделение мочи (в различных объемах) при легких физических нагрузках (ходьба в спокойном темпе, выполнение работы по дому, предметная деятельность, малоподвижные игры и др.), сочетающихся с императивными позывами к мочеиспусканию в этот момент. Выделение мочи может наблюдаться ночью и (или) днем (в зависимости от преобладания стрессовой или ургентной инконтиненции). Число эпизодов недержания мочи более 6 раз в сутки. Стрессовый тест положительный (в первую либо вторую фазу в зависимости от

преобладания стрессовой или ургентной инконтиненции). Различный объем остаточной мочи по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря. Постоянное применение гигиенических прокладок позволяет предотвратить протекание мочи на верхнюю одежду;

б) стрессовая инконтиненция средней степени тяжести. Непроизвольное (отсутствуют позывы к мочеиспусканию) выделение мочи в небольшом количестве (пропитывает нижнее белье, иногда верхнюю одежду) при легких физических нагрузках (ходьба в спокойном темпе, выполнение работы по дому, малоподвижные игры и др.). Отсутствуют императивные позывы к мочеиспусканию. Истечение мочи может возникать при резком повышении внутрибрюшного давления, в том числе при быстром переходе с горизонтального положения в вертикальное, требующем быстрой группировки и напряжения мышц. Истечения мочи ночью и в спокойном состоянии нет. Число эпизодов недержания мочи более 6 раз в сутки. При стрессовом тесте — выделение небольшого (до 5 мл) количества мочи в первую фазу, при расслаблении мышц (вторая фаза) истечения мочи не происходит. Объем остаточной мочи по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря — более 10,0 % от исходного объема мочи в мочевом пузыре на момент диагностики. Постоянное применение гигиенических прокладок позволяет предотвратить протекание мочи на верхнюю одежду;

в) парадоксальная ишурия (ischuria paradoxa) — денервация мочевого пузыря при сохранении эластичности сфинктера.

Наличие умеренных нарушений функций выделения приводит к ограничению способности к самообслуживанию — ФК2 и к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 3 до 14 лет) — ФК2.

Выраженные нарушения функций выделения рассматриваются в зависимости от вида мочевой инконтиненции и возникают в следующих случаях:

а) ургентная инконтиненция. Выделение различного объема мочи (обычно более 100 мл). Часто наблюдается полное опорожнение мочевого пузыря. Наличие нестерпимого позыва к мочеиспусканию, неспособности прервать акт мочеиспускания. Выде-

ление мочи не связано с физической нагрузкой. Никтурия. Стрессовый тест положительный во второй (отсроченной) фазе. Объем остаточной мочи по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря — более 10,0 % от исходного объема мочи в мочевом пузыре на момент диагностики. Наблюдается гиперемия, мацерация кожных покровов паховой области, внутренней поверхности бедер, области промежности, а также резкий стойкий запах мочи. Применение гигиенических прокладок не позволяет предотвратить протекание мочи на верхнюю одежду;

б) Стрессовая инконтиненция тяжелой степени. Выделение мочи путем полного опорожнения мочевого пузыря при изменении положения тела (переходе из горизонтального положения в вертикальное и (или) поворотах туловища в горизонтальном положении и др.). Стрессовый тест положительный в первой фазе. Объем остаточной мочи по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря — более 10,0 % от исходного объема мочи в мочевом пузыре на момент диагностики. Наблюдаются гиперемия, мацерация кожных покровов паховой области, внутренней поверхности бедер, области промежности, а также резкий стойкий запах мочи. Применение гигиенических прокладок не позволяет предотвратить протекание мочи на верхнюю одежду;

в) ложная мочева инконтиненция. Наличие врожденных или приобретенных аномально расположенных отверстий мочевыводящих путей (эктопия, мочевые свищи, наличие стомы и др.), необходимость использования катетера для контроля и поддержания мочевого континенции.

Выраженные нарушения функций выделения приводят у детей к ограничению таких категорий жизнедеятельности, как способность к самообслуживанию — ФК3, к самостоятельному передвижению — ФК1 и к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК2.

Резко выраженные нарушения функций выделения характеризуются тяжелыми клиническими проявлениями. Это постоянное неконтролируемое (непроизвольное) выделение мочи, требующее постоянного применения технических средств социальной

реабилитации, подгузников (впитывающих трусиков), впитывающих простыней (пеленок). При пальпации надлобковой области происходит самопроизвольное выделение мочи. Определяется различный объем остаточной мочи по данным ультразвукового исследования мочевого пузыря. Наблюдается гиперемия, мацерация кожных покровов паховой области, внутренней поверхности бедер, области промежности, а также резкий стойкий запах мочи.

Резко выраженные нарушения функций выделения приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК4, к самостоятельному передвижению — ФК2 и к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК3.

Энурез — это постоянное или непостоянное расстройство, характеризующееся непроизвольным выделением мочи неорганического характера (отсутствие врожденных и приобретенных заболеваний мочевыводительной системы, спинного мозга). Первичный энурез — это продолжение физиологического акта непроизвольного выделения мочи, вторичный энурез — возникновение непроизвольного выделения мочи после выработки навыка опрятности по удержанию мочи не ранее, чем через год. При наличии недержания мочи неорганической природы оценка степени выраженности функций и ограничений жизнедеятельности проводится только у детей в возрасте старше 5 лет при отсутствии эффекта (длительностью более 6 месяцев) от комплекса проведенных лечебных мероприятий в стационарных и амбулаторных условиях, мероприятий медицинской реабилитации и абилитации.

Первичный симптоматический энурез характеризуется отсутствием дневных симптомов дисфункции мочевого пузыря, первичный моносимптомный энурез — присутствием одного или нескольких признаков дисфункции мочевого пузыря (эпизоды недержания мочи днем, увеличение или уменьшение частоты дневных мочеиспусканий (в норме в возрасте 5–6 лет — 7–9 раз в сутки, в возрасте 7–9 лет — 7–8 раз в сутки, в возрасте 10–17 лет — 6–7 раз в сутки), эпизоды ургентного недержания мочи, эпизоды задержки опорожнения мочевого пузыря, не-

равномерное истечение мочи, либо «слабая» струя мочи при мочеиспускании). Для энуреза неорганической природы не имеет экспертного значения объем выделенной мочи при акте мочеиспускания.

Установлено, что при энурезе неорганической природы у детей происходит нарушение психических функций.

Незначительные нарушения психических функций рассматриваются при наличии непроизвольного ночного или дневного выделения мочи (не более 4 дней в неделю и не чаще раза в сутки), при этом отмечается отсутствие необходимости использования гигиенических прокладок. Ограничения категорий жизнедеятельности не возникает.

Легкие нарушения психических функций характеризуются непроизвольным ночным и/или дневным выделением мочи (1–2 раза в течение суток) не более 5 дней в неделю.

Легкие нарушения психических функций приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК0, к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК0.

Умеренные нарушения психических функций обусловлены непроизвольным ночным и/или дневным выделением мочи (1–2 раза в течение суток) 5 и более дней в неделю. Наблюдается гиперемия покровов паховой области, области промежности, стойкий запах мочи. Необходимость в использовании подгузников (впитывающих трусиков) и впитывающих пеленок (простыней) во время сна.

Умеренные нарушения психических функций приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК0, ФК1, способность контролировать свое поведение — ФК0, ФК1, способность к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК0, у детей находящихся в учреждениях с круглосуточным режимом пребывания и де-

тей с выделением мочи в любых местах, в том числе не предназначенных для этой цели — ФК1.

Выраженные нарушения психических функций характеризуются ежедневным и еженочным (неоднократным) непроизвольным выделением мочи при наличии индифферентного отношения пациента к ситуации, в любых местах, в том числе не предназначенных для этой цели. Наблюдается гиперемия, мацерация кожных покровов паховой области, внутренней поверхности бедер, области промежности, резкий стойкий запах мочи. Необходимость в постоянном использовании подгузников (впитывающих трусиков), а также впитывающих пеленок (простыней) во время сна.

Выраженные нарушения психических функций приводят к ограничению категорий жизнедеятельности: способность к самообслуживанию — ФК2, способность контролировать свое поведение — ФК2, способность к ведущей возрастной деятельности (у детей в возрасте от 5 до 14 лет) — ФК2.

К резко выраженным нарушениям психических функций не применимо.

Ограничения категорий жизнедеятельности при *резко выраженных нарушениях психических функций* не оцениваются.

Заключение. Таким образом, был разработан метод оценки ограничений жизнедеятельности у детей с недержанием мочи, включающий клинко-функциональные характеристики нарушений функций выделения у лиц с мочевиной инконтиненцией вследствие различных морфоструктурных нарушений мочевыделительной системы и спинного мозга и клинко-функциональные характеристики нарушений психических функций у лиц с энурезом, а также ограничений категорий жизнедеятельности при них. Указанный метод позволил научно обосновать и усовершенствовать процесс проведения медико-социальной экспертизы детям с недержанием мочи.

Список цитированных источников

1. Гарманова, Т. Н. Энурез — теоретические основы и практические рекомендации / Т. Н. Гарманова, В. А. Шадркина // Экспериментальная и клиническая урология. — 2014. — № 2. — С. 102–106.

Medical and social examination of children with urinary incontinence

Ilyukhin P. A.¹, Golikova K. V.², Korotkiy A. A.¹

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;

²National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation, district of the village of Yukhnovka, Republic of Belarus

A clinical and expert study of 46 disabled children with urinary incontinence made it possible to group the signs of disability taking into account the pathogenesis of diseases, distinguishing organic and non-organic nature. It was revealed that the establishment of the category “disabled child” in persons with urinary incontinence of an organic nature leads to violations of excretion functions ($p < 0.001$), and inorganic — violations of mental functions ($p < 0.001$). A method has been developed to assess the limitations of life in children with urinary intensity.

Keywords: disabled children, urinary incontinence, restriction of categories of vital activity, enuresis.

Поступила 01.06.2023

УДК 616.006.446-053.2:616.058-036.865

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ

*Казакевич Д. С.¹, Дорошенко И. Т.¹, Борисевич М. В.², Рудкова Е. В.², Алферова А. И.¹,
Захарова Н. А.¹, Голикова К. В.¹*

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», район д. Юхновка, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны, Республика Беларусь

Реферат. Тяжесть инвалидности детского населения при острых лейкозах по результатам повторных освидетельствований (через 2–5 лет от момента установления диагноза) составляет более 20,0 %, что свидетельствует о наличии различных отдаленных последствий как самого заболевания, так и его лечения. В работе представлены основные медико-социальные особенности инвалидности детей с острыми лейкозами в период ремиссии при состоянии «гематологической нормы». Выделены основные виды нарушений функций (кроветворения, статодинамической и др.), ограничений жизнедеятельности (способность к самостоятельному передвижению, к самообслуживанию, к ведущей возрастной деятельности и к обучению), которые приводят к установлению инвалидности у детей с острым лейкозом в отдаленный период.

Ключевые слова: дети, инвалидность, острый лейкоз, последствия терапии.

Введение. Онкогематологические заболевания занимают лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости детского возраста, где по различным данным их доля достигает 45,0 % [1]. Тяжесть первичной инвалидности детского населения

(удельный вес лиц с третьей и четвертой степенью утраты здоровья (СУЗ) при острых лейкозах по данным Республиканской информационно-аналитической системы по медицинской экспертизе и реабилитации инвалидов Республики Беларусь за 2021–

2022 г. составляет 100,0 %, а по результатам повторных освидетельствований (через 2–5 лет от момента установления диагноза) — более 20,0 %, что свидетельствует о том, что даже в отдаленный период после наступления клинко-гематологической ремиссии указанные лица продолжают признаваться детьми-инвалидами ввиду сохраняющихся нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности вследствие возникших последствий как самого заболевания, так и его лечения.

Клиническое течение, прогностические критерии заболевания, эпидемиология заболеваемости и инвалидности, 5-летняя выживаемость при различных лейкозах у детей и у лиц в возрасте старше 18 лет существенно различаются [2]. Помимо этого, срок ожидаемой продолжительности жизни детей с острыми лейкозами после завершения лечения значительно превышает аналогичный показатель у взрослых пациентов. Дети могут столкнуться с лейкозом в разные возрастные периоды, в том числе и на этапах становления некоторых систем организма, физического развития, от чего зависит процесс восстановления функций органов и систем после противоопухолевого лечения. По различным данным, у детей при лейкозах могут отмечаться отдаленные последствия противоопухолевой химиотерапии, которая оказывает токсическое воздействие на разные органы и ткани, возможна задержка физического и/или полового развития, имеется риск возникновения вторичных опухолей [1, 2], что также требуется учитывать во время проведения медико-социальной экспертизы детей с острыми лейкозами.

Цель работы — определение основных медико-социальных последствий острого лейкоза у детей в период ремиссии после завершения специализированной терапии.

Материалы и методы. Объектом клинко-экспертного исследования явилось 40 детей-инвалидов в возрасте от 1 до 17 лет, имеющих нарушения функций кроветворения вследствие острого лейкоза: острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) — 34 пациента, 85,0 %, ДИ: 70,0–92,0, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) — 6 пациентов, 15,0 %, ДИ: 7,1–29,1, завершивших специализированное противоопухолевое лечение, достигших морфологической ремиссии и проходивших по-

вторное освидетельствование в медико-реабилитационных экспертных комиссиях (МРЭК) Республики Беларусь, консультативно-поликлиническом отделении ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации», а также получавших медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Критерии включения в исследование:

а) наличие категории «ребенок-инвалид»; б) лечение по протоколу ALL-MB, AML-MM; в) ремиссия по острому лейкозу.

Критерии исключения из исследования:

а) летальный исход, наступивший до и в период освидетельствования МРЭК; б) вторичные опухоли, возникшие после лечения по поводу острого лейкоза; в) хронический лейкоз; г) группа, предусматривающая аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток в первой ремиссии.

В анализируемой группе преобладали девочки (52,5 %, ДИ: 37,5–67,1 — $p \geq 0,05$) и городские жители (82,5 %, ДИ: 68,1–91,3 — $p < 0,001$). Все тематические пациенты были разделены по возрастным группам в соответствии с общепринятой периодизацией детского возраста, определяющей основное содержание повседневной жизни ребенка в конкретный возрастной период (ведущая возрастная деятельность): 1–2 года (2,5 %, ДИ: 0,4–12,9), 3–5 лет (17,5 %, ДИ: 8,7–31,9), 6–9 лет (47,5 %, ДИ: 32,9–62,5), 10–13 лет (12,5 %, ДИ: 5,5–26,1), 14–17 лет (20,0 %, ДИ: 10,5–34,8).

Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза острый лейкоз составила 4,0 года (0,8–15,9 лет). Медиана времени наблюдения от даты установления диагноза составила 5,2 года (2,3–15,1 лет). Освидетельствования исследуемой группы детей проводились в срок от 1,5 до 13 лет от завершения специализированной терапии.

Всем детям было проведено комплексное клинко-экспертное исследование, предполагающее медико-социальную оценку нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности. Оценка нарушений функций органов и систем организма проводилась с учетом компенсации лекарственными и/или техническими сред-

ствами социальной реабилитации (ТССР). Их ранжирование осуществлялось в зависимости от степени выраженности нарушения: нарушение отсутствует или незначительное, легкое, умеренное, выраженное, резко выраженное или полное отсутствие функции, согласно классификациям, регламентирующим проведение медико-социальной экспертизы. Анализировались следующие категории жизнедеятельности: базовые — способность к самостоятельному передвижению, способность к самообслуживанию, способность к общению, способность к ориентации, способность контролировать свое поведение; способность к обучению, способность к ведущей возрастной деятельности у лиц возрасте до 14 лет, способность к трудовой деятельности у лиц возрасте от 14 до 18 лет. Осуществлялась оценка нуждаемости детей в ТССР, в сильнодействующих лекарственных средствах и заместительной терапии, лечебном питании (диетотерапии); оценка зависимости от медицинского оборудования, манипуляций и ухода, постоянной посторонней помощи и ухода. Проводилось определение должествующей СУЗ и должествующего срока установления инвалидности, причины инвалидности. Определение СУЗ, срока установления инвалидности, причины инвалидности у лиц в возрасте до 18 лет проводилось в соответствии с действующими на момент исследования нормативными правовыми и законодательными документами [3]. В настоящее время всем детям при установлении категории «ребенок-инвалид» определяется первая, вторая, третья и четвертая СУЗ и ее срок (год, 2 года, 5 лет и до наступления 18-летия). Категория «ребенок-инвалид» устанавливается сроком на год — при прогнозировании возможности полного или частичного восстановления или компенсации за данный период времени; на 2 года — при наличии стойких легких, умеренных и выраженных ограничений категорий жизнедеятельности в случаях: прогнозирования возможности восстановления или компенсации за данный период времени; зависимости показателей жизнедеятельности от необходимости использования специального медицинского оборудования, проведения сложных медицинских вмешательств; необходимости в получении коррекционно-педагогической помощи не реже 5 раз в не-

делю, постоянной социально-педагогической поддержки с целью социальной адаптации; на 5 лет — при стойких умеренных, выраженных и резко выраженных ограничениях категорий жизнедеятельности в случаях: прогнозирования возможности восстановления или компенсации за данный период времени, и (или) обусловленных особенностями возрастных этапов развития ребенка, наличия заболевания с абсолютно неблагоприятным для жизни на ближайшее время клинико-трудовым прогнозом; нуждаемости в помощи и контроле других лиц за выполнением рекомендаций специалистов по обеспечению постоянной специальной диеты вследствие врожденных болезней обмена веществ [3].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием VassarStats: Website for Statistical Computation. Применялись следующие методы описательной статистики: абсолютное число (абс.), относительная величина в процентах (p), 95%-й доверительный интервал (ДИ).

Результаты и их обсуждение. Большинство (91,2 %, ДИ: 77,0–97,0) детей на момент установления диагноза ОЛЛ не имели прогностически значимых молекулярных маркеров и/или поражения центральной нервной системы (ЦНС), были отнесены к терапевтическим группам А (стандартная) и В (промежуточная) протокола ALL-MB-2008, ALL-MB-2015, получили стандартную индукционную, консолидирующую и поддерживающую химиотерапию и не получали краниальное облучение. Длительность терапии пациентов стандартной и промежуточной групп риска без молекулярного транскрипта BCR/ABL составила 2 года. Среди 15,0 % (ДИ: 5,2–36,0) из 20 пациентов на момент установления диагноза ОЛЛ имелся транскрипт BCR/ABL, что согласно концепции действующего протокола лечения ОЛЛ (ALL-MB-2015) определяло нуждаемость таких пациентов с 15-го дня терапии в таргетном противоопухолевом препарате иматиниб на протяжении всего химиотерапевтического лечения и после его окончания. С учетом того, что установленной длительности приема иматиниба после окончания поддерживающей терапии нет, а вопрос об отмене иматиниба решается индивидуально не ранее, чем через 2 года после исчезновения

молекулярного транскрипта, в настоящее время все пациенты группы «F» продолжали получать иматиниб, несмотря на завершение химиотерапевтического лечения.

Данный факт являлся важным при последующей медико-социальной оценке нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности ввиду того, что нуждаемость в приеме сильнодействующих лекарственных средств для лечения (цитостатических препаратов, гормональной терапии и др.) сохраняется, обеспечить своевременный прием указанных лекарственных средств в амбулаторных условиях с точки зрения медико-социальной экспертизы может только лицо, осуществляющее уход за ребенком, ввиду зависимости любого ребенка от родителя, что с учетом возрастных норм развития приводит к ограничению способности к самообслуживанию у указанных детей.

Большинство (83,3 %, ДИ: 43,7–97,0 %) детей с ОМЛ на момент установления диагноза были отнесены к группам стандартного и промежуточного риска, а один (16,7 %, ДИ: 3,0–56,4) ребенок — к группе высокого риска по причине наличия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров. В лечении всех пациентов применялись высокие дозы цитозара, антрациклины. Длительность терапии у 66,7 % (ДИ: 30,0–90,3) детей с ОМЛ составила в среднем 3 месяца, у 33,3 % (ДИ: 9,7–70,0) пациентов — 2 года с учетом поддерживающей терапии по поводу особого типа ОМЛ — острого промиелоцитарного лейкоза.

Основным компонентом лечения пациентов с острым лейкозом является химиотерапия. Цитостатические лекарственные средства, применяемые в рамках протоколов лечения, могут приводить к развитию осложнений со стороны разных органов и систем как в ходе терапии, так и спустя длительное время после окончания лечения. Токсичность, развивающаяся в ходе химиотерапии пациентов с острым лейкозом, как правило, носит острый характер, но может оказывать в дальнейшем влияние на развитие нарушений функций органов и систем организма, приводящих к ограничениям жизнедеятельности и инвалидности у детей с острым лейкозом. У всех (100,0 %, ДИ: 91,2–100,0) пациентов, принимавших участие в исследовании, отмечались явления

токсичности на терапии острого лейкоза: 1–2-й степени по универсальной шкале токсичности СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) — у 60,0 % (ДИ: 44,6–73,7), 3-й степени — 5,0 % (ДИ: 1,4–16,5), 4-й степени — 35,0 % (ДИ: 22,1–50,5).

По органам и системам, подвергшимся токсическому воздействию противоопухолевой терапии, пациенты разделились следующим образом: болезни органов пищеварения — у 25 (62,5 %, ДИ: 47,0–75,8) пациентов, болезни нервной системы — у 16 (40,0 %, ДИ: 26,4–55,4), болезни эндокринной системы — у 9 (22,5 %, ДИ: 12,3–37,5), болезни костно-мышечной системы — у 4 (10,0 %, ДИ: 4,0–23,1), болезни мочеполовой системы — у одного (2,5 %, ДИ: 0,4–12,9) пациента. Гематологическая токсичность тяжелой 3–4-й степени отмечалась у 10 (25,0 %, ДИ: 14,2–40,2) пациентов. Следует отметить, что тяжелая нейтропения, развивающаяся во время программного лечения, может приводить к серьезным инфекционным осложнениям, что, в свою очередь, требует коррекции сопроводительной терапии и применения иных методов диагностики и лечения. В нашем исследовании у одного (2,5 %, ДИ: 0,4–12,9) ребенка в период химиотерапевтического лечения была выполнена резекция легкого по причине тяжелых грибковых осложнений.

Краниальное облучение пациентов с острым лейкозом проводится с целью профилактики рецидива со стороны ЦНС. Лучевая терапия в дозе 12 Гр проводится у пациентов с ОЛЛ терапевтической группы «B» в возрасте 10–15 лет, у пациентов терапевтических групп «D» и «F» в возрасте старше трех лет. Кроме того, лучевая терапия проводится у всех пациентов старше года с инициальным поражением ЦНС (статус ЦНС III), принадлежащих по другим критериям к любой группе, с дозой в возрасте от одного года до 3 лет — 8 Гр, 3 года и старше — 12 Гр. Большое значение имеет охватывание площадью облучения мозгового отдела черепа и обязательно трех верхних сегментов шейного отдела позвоночника. У пациентов с ОМЛ краниальное облучение проводится в группе «inv 16» в суммарной облучающей дозе 18 Гр. В связи со сказанным выше, лучевая терапия как агрессивный метод лечения может приводить к возникновению отдаленных осложнений с развитием наруше-

ний функций органов и систем организма, приводящих к ограничению жизнедеятельности и инвалидности у детей с острым лейкозом. В исследуемой группе 2 (5,0 %, ДИ: 1,4–16,5) из 40 пациентов в рамках протокольного лечения получили краниальное облучение.

Анализ сопутствующей патологии, в том числе вследствие противоопухолевого лечения, позволил установить, что сопутствующая патология была представлена: у 15 (37,5 %, ДИ: 24,2–52,9) пациентов ортопедотравматологическими заболеваниями, у 13 (32,5 %, ДИ: 20,1–48,0) — патологией зрения, у 11 (27,5 %, ДИ: 16,1–42,8) — эндокринными заболеваниями, у 10 (25,0 %, ДИ: 14,2–40,2) — патологией системы кровообращения, у 8 (20,0 %, ДИ: 10,5–34,8) — патологией обмена веществ. Иная сопутствующая патология встречалась в единичных случаях. Следует отметить, что в ряде случаев сопутствующая патология, в том числе вследствие противоопухолевого лечения, была представлена совокупностью нескольких заболеваний.

Было выявлено, что длительная лекарственная терапия цитостатиками и глюкокортикоидами приводила у исследованных пациентов к отдаленным последствиям в виде патологии эндокринной системы, расстройств питания и обмена веществ, а про-

веденное краниальное облучение — к когнитивным и неврологическим нарушениям.

В ходе проведенного клинико-экспертного исследования было установлено, что только среди 32 (80,0 %, ДИ: 65,2–89,5) детей при проведении медико-социальной оценки нарушений функций органов и систем организма и ограничений жизнедеятельности на момент исследования сохранились нарушения функций кроветворения, обусловленные острым лейкозом или его последствиями (осложнениями), в том числе проведенной специализированной или лучевой терапией: в 17 (42,5 %, ДИ: 28,5–57,8) случаях из них — легкие, в 11 (27,5 %, ДИ: 16,1–42,8) случаях — резко выраженные, в 3 (7,5 %, ДИ: 2,6–19,7) случаях — умеренные. Следует отметить, что у 8 детей (20,0 %, ДИ: 10,5–34,8) нарушения функций кроветворения отсутствовали или были незначительными. Кроме того, имеющиеся сопутствующие заболевания, последствия (осложнения) острого лейкоза или ассоциированные с его терапией приводили к нарушениям иных функций (таблица 1).

В свою очередь нарушения функций органов и систем организма приводили к заинтересованности (ограничению) различных категорий жизнедеятельности среди 40 (100,0 %, ДИ: 91,2–100,0) детей с острым лейкозом (таблица 2).

Таблица 1 — Функциональные нарушения у детей с острым лейкозом ($n = 40$)

Нарушение функций	Количество		
	абс.	$p, \%$	95ДИ
Кроветворения	32	80,0	65,2–89,5
Статодинамической	4	10,0	3,9–23,0
Сенсорных (зрения)	2	5,0	1,4–16,5
Психических	1	2,5	0,4–12,9
Дыхания	1	2,5	0,4–12,9

Таблица 2 — Удельный вес случаев ограничения категорий жизнедеятельности у детей с острым лейкозом ($n = 40$)

Категория жизнедеятельности	Количество		
	абс.	$p, \%$	95ДИ
Способность к самостоятельному передвижению	19	47,5	32,9–62,5
Способность к самообслуживанию	18	45,0	30,7–60,2
Способность к ведущей возрастной деятельности	17	42,5	28,5–57,8
Способность к обучению	8	20,0	10,5–34,8
Способность к трудовой деятельности	5	12,5	5,5–26,1
Способность к ориентации	2	5,0	1,4–16,5
Способность к общению	2	5,0	1,4–16,5
Способность контролировать свое поведение	1	2,5	0,4–12,9

Наиболее часто у исследуемых лиц ограничивались способность к самостоятельному передвижению (в 47,5 %, ДИ: 32,9–62,5 случаев), способность к самообслуживанию (в 45,0 %, ДИ: 30,7–60,2), способность к ведущей возрастной деятельности (в 42,5 %, ДИ: 28,5–57,8) и способность к обучению (в 20,0 %, ДИ: 10,5–34,8).

В ходе исследования осуществлялась оценка нуждаемости детей с острым лейкозом в ТССР, лечебном питании (диетотерапии), зависимости от медицинского оборудования, манипуляций, медицинского ух-

да, постоянной посторонней помощи и ухода (таблица 3).

В 35,0 % (ДИ: 22,1–50,5) случаев дети с острым лейкозом нуждались в ТССР. Было установлено, что среди 22,5 % (ДИ: 12,3–37,5) из 14 пациентов отмечалась нуждаемость в таких ТССР, как очки (контактные линзы), среди 15,0 % (ДИ: 7,1–29,1) — ортопедическая обувь (стельки). В связи с имеющейся сопутствующей патологией в единичных случаях (по 2,5 %, ДИ: 0,4–12,9 случаев соответственно) исследуемые дети нуждались в подгузниках, корсете и трости.

Таблица 3 — Нуждаемость детей с острым лейкозом в ТССР, медицинском оборудовании, манипуляциях и уходе, посторонней помощи и уходе, лечебном питании ($n = 40$)

Нуждаемость	Количество		
	абс.	p , %	95ДИ
В ТССР	14	35,0	22,1–50,5
В медицинском оборудовании (манипуляциях)	12	30,0	18,1–45,4
В медицинском уходе	12	30,0	18,1–45,4
В постоянном постороннем уходе	11	27,5	16,1–42,8
В лечебном питании (диетотерапии)	9	22,5	12,3–37,5

Результаты медико-социальной оценки нарушений функций и ограничений жизнедеятельности позволили определить должностную СУЗ у 26 детей (65,0 %, ДИ: 49,5–77,9) на срок: 5 лет — у 61,5 % (ДИ: 42,5–77,6), 2 года — у 19,2 % (ДИ: 8,5–37,9), до достижения 18-летнего возраста — у 15,4 % (ДИ: 6,2–33,5), 1 год — 3,9 % (ДИ: 0,7–18,9).

Заключение. В ходе проведенного исследования было установлено, что у детей с острым лейкозом, находящихся в клинико-гематологической ремиссии и завершивших специализированное лечение, в отдаленном периоде (1,5–13 лет) сохраняются нарушения функций кроветворения (в 80,0 %, ДИ: 65,2–89,5 случаев), а сопутствующие заболевания, обусловленные последствиями основного заболевания или его ле-

чения, приводят к нарушениям статодинамической функции (в 10,0 %, ДИ: 3,9–23,0), сенсорных функций зрения (в 5,0 %, ДИ: 1,4–16,5), психических функций (в 2,5 %, ДИ: 0,4–12,9) и функций дыхания (в 2,5 %, ДИ: 0,4–12,9), что, в свою очередь, приводит к ограничению способности к самостоятельному передвижению у 47,5 % (ДИ: 32,9–62,5) детей, к самообслуживанию — у 45,0 % (ДИ: 30,7–60,2), к ведущей возрастной деятельности — у 42,5 % (ДИ: 28,5–57,8), к обучению — у 20,0 % (ДИ: 10,5–34,8). Кроме того, нуждаемость в таргетном противоопухолевом препарате иматиниб после завершения специализированного лечения у детей с транскриптом BCR/ABL обуславливала ограничение способности к самообслуживанию у исследуемых лиц.

Список цитированных источников

1. Ромашевская, И. П. Вторые злокачественные опухоли у детей и подростков Республики Беларусь / И. П. Ромашевская, Н. Н. Савва, А. А. Зборовская ; под ред. О. В. Алейниковой; Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. — Минск : Альтиора-Живые краски, 2015. — 119 с.
2. Климкович, Н. Н. Диагностика и терапия болезней крови у детей : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Климкович ; Белорусская медицинская академия последипломного образования. — Минск : БелМАПО, 2020. — 180 с.

3. Об утверждении Инструкции о порядке освидетельствования (переосвидетельствования) пациентов (инвалидов) при проведении медико-социальной экспертизы [Электронный ресурс] : постановление М-ва здравоохранения Республики Беларусь, 9 июня 2021 г., № 77 // ILEX / ООО «ЮрСпектр». — Режим доступа: <https://ilex-private.ilex.by/view-document/BELAW/174712/#M100001>. — Дата доступа: 18.05.2023.

Medical and social consequences of therapy of acute leukemia in children

Kazakevich D. S.¹, Doroshenko I. T.¹, Borisevich M. V.², Rudkova E. V.², Alferova A. I.¹, Zakharova N. A.¹, Golikova K. V.¹

¹*Republican Scientific and Practical Center for Medical Expertise and Rehabilitation, raion derevni Yukhnovka, Republic of Belarus;*

²*Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, d. Borovliany, Republic of Belarus*

The severity of the disability of the child population with acute leukemia according to the results of repeated assessments (2–5 years after the diagnosis was established) is more than 20.0 %, which indicates the presence of various remote diseases and treatment. The study presents the main health and social features of disability in children with acute leukemia during remission in the state of “hematological norm”. The main types of function’s problems (hematopoiesis, statodynamic, etc.), disability’s impairments (the ability to move independently, to self-service, to the leading age-related activity and to learning) have been identified as factors of children disability due acute leukemia in the longterm period.

Keywords: children, disability, acute leukemia, consequences of therapy.

Поступила 23.06.2023

УДК 616.441-008.6-053.1-03(476)

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Калинина Е. А.², Солнцева А. В.¹, Гусина Н. Б.², Зиновик А. В.²

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

²*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Врожденный гипотиреоз (ВГ) является одной из значимых тиреопатий у детей. В отсутствии своевременной диагностики и лечения тиреоидная недостаточность приводит к необратимым нейрокогнитивным нарушениям. Клинические признаки ВГ неспецифичны и малозаметны в раннем неонатальном периоде. В связи с этим в большинстве развитых стран мира проводится популяционный неонатальный скрининг на ВГ. Его целью является ранняя диагностика и лечение тиреоидной недостаточности для сохранения интеллектуального потенциала пациентов и предотвращения инвалидизации. В статье представлен обзор современных научных литературных источников и анализ результатов массового неонатального скрининга на ВГ в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг.

Ключевые слова: врожденный гипотиреоз, неонатальный скрининг, щитовидная железа, тиреотропный гормон, дисгенезия, дисгормоногенез.

Введение. Врожденный гипотиреоз — это одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы у детей, в основе которого лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем организма при отсутствии своевременного начатого лечения. Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции различных органов и систем организма. Недостаток тиреоидных гормонов в период максимального роста и активного нейрогенеза приводит к изменению процессов миелинизации нервных волокон, снижению накопления липидов и гликопротеидов в нервной ткани. Это вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах нейронов проводящих путей мозга. В первое полугодие жизни ребенка происходит активный нейрогенез, поэтому тиреоидная недостаточность в этот период приводит к грубым и необратимым повреждениям центральной нервной системы. Большинство новорожденных детей при рождении не имеют специфической симптоматики заболевания. По мере нарастания гипотироксинемии в течение первых нескольких недель клинические проявления становятся более очевидными, однако значительно возрастает риск необратимого повреждающего действия тиреоидной недостаточности на нервную систему. Эти данные стали определяющими для включения ВГ в программу массового неонатального скрининга в большинстве развитых стран для своевременной диагностики и раннего лечения заболевания.

Врожденный гипотиреоз представляет собой гетерогенную группу тиреоидной патологии. Дефицит гормонов щитовидной железы при рождении чаще всего связан со структурным дефектом самого органа в виде дисгенезии или с изменением биосинтеза гормонов (дисгормоногенез). Эти нарушения лежат в основе первичного ВГ, доля которого составляет 80–85 %. Долгое время представление об этиологии ВГ было основано только на данных методов визуализации. Однако в последние годы использование методов молекулярно-генетической диагностики расширило понимание причин этого заболевания.

Дисгенезия щитовидной железы объединяет гетерогенную группу пороков развития органа как результат нарушения эмбриогенеза

и составляет 80–85 % всех случаев первичного ВГ. В структуре данной патологии выделяют гипоплазию и аплазию, вызванные нарушением процессов детерминации или ускорения апоптоза предшественников фолликулярных клеток щитовидной железы, а также эктопию как следствие преждевременного прекращения миграционного процесса. В большинстве случаев дисгенезия щитовидной железы представлена спорадическими случаями. К настоящему времени выявлено 5 генов, ответственных за развитие ВГ вследствие дисгенезии ЩЖ: TSHR, PAX8, FOXE1, NKX2-1, NKX2-5. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза дисгенезии органа, позволило выделить изолированные формы заболевания, а также выявить ВГ в составе наследственных синдромов [1].

На долю тиреоидного дисгормоногенеза приходится 10–15 % случаев, при котором гипотироксинемия является следствием дефектов на одной из стадий биосинтеза гормонов щитовидной железы. Морфологической основой дисгормоногенеза может быть зоб или нормальные размеры органа. В отличие от дисгенезии большинство наследственных форм заболевания является следствием дефектов в генах дисгормоногенеза (гены DUOX2, DUOXA2, DUOX1, TPO, TG, SLC26A4, SLC5A5 и TSHR), о чем свидетельствуют результаты молекулярно-генетических исследований. Большинство моногенных форм дисгормоногенеза наследуются по аутосомно-рецессивному типу, единичные — аутосомно-доминантно (ген DUOX2 и IYD). В некоторых случаях этиологию установить не удастся, так как многочисленные гены могут быть вовлечены в многофакторную этиологию первичного ВГ [2]. Кроме того, молекулярно-генетическая верификация диагноза у пациентов с наследственными формами ВГ необходима для проведения полноценного медико-генетического консультирования в вопросах дальнейшего планирования семьи.

Причиной центрального ВГ является сочетанный дефицит гипотитарных гормонов (гипопитуитаризм) или в более редких случаях изолированный дефицит тиреотропного гормона (как следствие мутаций в гене β -субъединицы ТТГ). Наличие у новорожденного ребенка врожденных пороков головного мозга, гипогликемии, крипторхизма,

микропениса позволяет заподозрить гипопитуитаризм.

Отдельно выделяют периферический ВГ, возникающий в результате дефектов транспорта, метаболизма или действия тиреоидных гормонов.

Транзиторный ВГ характеризуется временным дефицитом гормонов щитовидной железы, выявленном при рождении. В большинстве случаев это связано с функциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы в постнатальном периоде. Транзиторный гипотиреоз может быть результатом незрелости системы органификации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных детей, прием матерью во время беременности тиреостатических и других препаратов, нарушающих синтез тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. Трансплацентарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ также может быть причиной временной дисфункции щитовидной железы. Восстановление продукции гормонов происходит как правило в первые несколько месяцев или лет жизни.

Чаще всего используют классификацию заболевания по уровню поражения:

1. Первичный врожденный гипотиреоз:

- 1) дисгенезия:
 - a) агенезия;
 - b) гипогенезия (гипоплазия);
 - c) дистопия;
- 2) дисгормоногенез:
 - a) дефект рецептора ТТГ;
 - b) дефект транспорта йода;
 - c) дефект пероксидазной системы;
 - d) дефект синтеза тиреоглобулина.

2. Центральный врожденный гипотиреоз (вторичный, третичный):

- a) сочетанный дефицит гипофизарных гормонов;
- b) изолированный дефицит ТТГ.

3. Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам.

4. Транзиторный гипотиреоз.

Помимо уровня поражения в классификации используют указание на степень тяжести (от субклинического до тяжелого) и степень компенсации (компенсированный и декомпенсированный).

Клинические симптомы ВГ неспецифичны и прогрессируют в прямой зависимости

от продолжительности и тяжести заболевания. Большинство новорожденных детей с ВГ не имеют явных клинических проявлений при рождении в связи с трансплацентарным прохождением материнских тиреоидных гормонов. Симптоматика заболевания появляется в раннем постнатальном периоде, постепенно нарастая в отсутствие гормонозаместительной терапии. В первый месяц жизни только у 5 % пациентов можно диагностировать тиреопатию на основании симптомов. В неонатальном периоде основными проявлениями ВГ являются: переносенная беременность, масса тела при рождении более 3,5 кг, признаки незрелости у доношенного ребенка, отечное лицо, макроглоссия, грубый голос при плаче, позднее отхождение мекония и отпадение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки, затянувшаяся желтуха.

По результатам национальных скринирующих программ средняя частота встречаемости первичного ВГ составляет 1 на 3000–4000 новорожденных детей в Европе и Северной Америке. Отмечены этнические особенности распространенности заболевания. Так, в Японии заболеваемость ВГ составляет 1:6000–7000 новорожденных детей, у лиц негроидной расы заболевание встречается редко (1:30 000) в отличие от латиноамериканцев (1:2000). По результатам неонатального скрининга в Российской Федерации за 1997–2015 гг. распространенность первичного ВГ составила один случай на 3600 новорожденных детей. В Республике Беларусь по данным популяционного неонатального скрининга за 1991–2010 гг. частота первичного ВГ была 1:6570 новорожденных детей [3]. Центральный ВГ встречается реже (1:16 000 новорожденных). Периферическая резистентность к тиреоидным гормонам относится к редкой патологии с распространенностью 1:100 000 новорожденных детей. Согласно данным скринирующих программ у девочек врожденный гипотиреоз встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков [4]. Результаты неонатальных скринирующих программ различных стран в последние десятилетия показали тенденцию к увеличению частоты перманентного и транзиторного ВГ по всему миру [5]. Среди причин увеличения распространенности этой тиреопатии отмечено изменение стратегии тестирования

путем снижения порогового значения ТТГ, йодный дефицит или избыток йода в популяциях. Увеличение частоты ВГ отмечено в группе недоношенных новорожденных детей, учитывая рост преждевременных родов на 20 % за последние 20 лет, выхаживание недоношенных новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела, изменение стратегии постскрининга путем ретестирования из-за задержки повышения уровня ТТГ у данной категории новорожденных детей [6].

Своевременная диагностика и лечение ВГ является важной социальной и медицинской проблемой во всем мире. До введения в практику здравоохранения программ массового неонатального скрининга эта патология являлась одной из наиболее частых причин ранней умственной отсталости. Неспецифичность клинических проявлений не позволяла своевременно диагностировать заболевание, приводя к необратимым нейрокогнитивным нарушениям у пациентов. Таким образом, оптимальным методом профилактики ВГ является ранняя диагностика и своевременное, до 21-дневного возраста, начало гормонозаместительной терапии.

Впервые программа популяционного неонатального скрининга ВГ стартовала в Канаде в 1973 г. и доказала эффективность ранней диагностики заболевания. В настоящее время в большинстве развитых стран ВГ входит в программу массового обследования новорожденных детей [4]. Для скрининговых тестов используют капиллярную кровь, собранную на специальный бланк фильтровальной бумаги у всех новорожденных детей в возрасте 2–5 суток жизни. На раннем этапе скрининга в качестве первичного скринирующего теста было использовано определение тироксина (Т4) в пятне крови с последующим контролем ТТГ в случае гипотироксинемии. Такой алгоритм диагностики позволял выявлять новорожденных детей с центральным (гипофизарным) ВГ, при котором уровень ТТГ может быть нормальным или сниженным. В дальнейшем в качестве скринирующего показателя большинство стран стало применять определение уровня ТТГ. Это позволяет диагностировать новорожденных детей с легким или «субклиническим» гипотиреозом. У каждого подхода скрининга есть свои преимущества и недостатки. Некоторые пилотные программы

неонатального скрининга ВГ измеряли Т4 и ТТГ у всех новорожденных детей, что позволило диагностировать более высокую частоту заболевания.

В ряде европейских стран программы неонатального скрининга включают повторное тестирование новорожденных детей из группы риска в возрасте от 2 до 6 недель. К группе риска отнесены недоношенные новорожденные дети, маловесные для гестационного возраста доношенные новорожденные, пациенты с синдромом Дауна, однополые близнецы. Это связано с вероятностью ложноотрицательных результатов при первом скрининге, так как у данной категории пациентов есть вероятность позднего повышения уровня ТТГ [6].

Подтверждение диагноза осуществляется путем определения уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови и на основании данных визуализации щитовидной железы (ультразвуковое исследование, тиреосцинтиграфия).

Своевременно начатая (до 21-дневного возраста) гормонозаместительная гормонотерапия ВГ является достоверным методом для предотвращения необратимого поражения головного мозга у детей.

Цель работы — анализ эффективности массового неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В Республике Беларусь массовый неонатальный скрининг на ВГ проводится с 1991 г. Забор капиллярной крови выполняется на специальный бланк фильтровальной бумаги у доношенных новорожденных на 3–5-е сутки жизни, у недоношенных — на 7–10-е сутки и после высушивания доставляется почтой в клиничко-диагностическую генетическую лабораторию ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Диагностика осуществляется путем определения уровня ТТГ в сухих пятнах крови методом иммунофлюоресценции с помощью диагностикумов DELFIA NeoTSH, Perkin Elmer, США. Для обработки проб используется автоматизированная лаборатория неонатального скрининга фирмы Perkin Elmer.

Первоначально с момента начала скрининга в 1991 г. диагностический порог ТТГ (cut-off) был 25 мМЕ/л. По мере ликвидации в стране проблемы йодного дефицита с 2006 г. уровень cut-off был снижен до 15 мМЕ/л. По

настоящее время он считается границей нормальных значений, соответствуя показателям большинства европейских стран.

Алгоритм диагностики, лечения и динамического наблюдения детей с первичным ВГ определен приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 августа 2009 г. № 781. Согласно действующему клиническому протоколу при превышении уровня ТТГ в пятне крови выше 15 мМЕ/л, проводится повторное тестирование. В случае сохраняющегося повышения уровня ТТГ в пятне крови все новорожденные дети, как правило, госпитализируются в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» для уточнения диагноза, проведения консультации врача-генетика, эндокринолога, невролога, подбора гормонозаместительной терапии. Верификация диагноза включает определение тиреоидных гормонов в сыворотке крови, ультразвуковое исследование щитовидной железы. При необходимости дополнительно выполняется электрокардиография, эхокардиография и другие инструментальные и лабораторные методы исследования. При подтверждении диагноза назначается терапия левотироксином натрия в дозе 10–15 мкг/кг/сут для доношенных новорожденных детей и 8–10 мкг/кг/сут для недоно-

шенных. В дальнейшем диспансерное наблюдение и коррекцию лечения пациентов с врожденным гипотиреозом осуществляют врачи-эндокринологи по месту жительства.

Действующий клинический протокол не учитывает особенности тиреоидного статуса новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении и гестационного возраста. Отдельного внимания и подхода к диагностике заслуживают пациенты из группы повышенного риска по ВГ (синдром Дауна, врожденные пороки развития, однополые близнецы).

Результаты и их обсуждение. В Республике Беларусь популяционный неонатальный скрининг на ВГ проводится с 1991 г. С момента начала программы скрининга по 01.01.2023 г. в стране обследовано 2 638 025 новорожденных детей, выявлено 435 случаев заболевания. Таким образом, частота ВГ в Республике Беларусь определена как 1:6064 новорожденных детей.

Распределение заболеваемости ВГ за анализируемый 31-летний период в различных областях представлено в таблице 1. Частота первичного ВГ в регионах колеблется от минимальной один случай на 7392 новорожденных в Витебской области до максимальной в Брестской области (1:5607).

Таблица 1 — Результаты массового неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Республике Беларусь за период 1991–2022 гг.

Регион	Количество обследованных	Количество выявленных ПВГ по скринингу	Частота
г. Минск	556 691	98	1:5680
Минская обл.	380 128	59	1:6443
Брестская обл.	420 518	75	1:5607
Гродненская обл.	295 376	48	1:6154
Витебская обл.	295 678	40	1:7392
Гомельская обл.	396 831	64	1:6200
Могилевская обл.	292 803	51	1:5741
Итого	2 638 025	435	1:6064

Охват неонатальным скринингом начиная с 2005 г. высокий — более 98 %. С 2008 г. уровень охвата скринингом превышает 99 %. С момента начала неонатального скрининга охват новорожденных был невысоким (до 63 %), это отражалось и на количестве выявленных пациентов (рисунок 1). Потребовался определенный период времени для внедрения программы во все родовспомога-

тельные учреждения страны. Возможность выполнения скрининга на базе одной лаборатории республиканского уровня, концентрация пациентов для верификации диагноза на базе многопрофильного учреждения РНПЦ «Мать и дитя» позволило улучшить преимущество в работе лечебных учреждений и добиться высокого процента обследования новорожденных.



Рисунок 1 — Динамика результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Республике Беларусь за 2000–2022 гг.



Рисунок 2 — Распределение пациентов с врожденным гипотиреозом по полу, %

По нашим данным, распределение по полу среди новорожденных детей с установленным диагнозом ВГ составляло девочки/мальчики 2:1 (рисунок 2) и соответствовало соотношению в других популяциях [4].

Среди причин ВГ в Беларуси чаще зарегистрирована дисгенезия щитовидной железы, что соответствует общим данным европейской популяции [2]. Морфологическая структура по данным ультразвуковой диагностики представлена в большинстве случаев гипоплазией железы (рисунок 3). Достоверные данные о доле эктопии щитовидной железы в структуре ВГ не получены.



Рисунок 3 — Этиология врожденного гипотиреоза по данным УЗИ

В большинстве случаев методом ультразвуковой диагностики эктопию железы визуализировать не представляется возможным. Тиреоцинтиграфия, позволяющая уточнить локализацию эктопированной ткани железы, не входит в обязательный диагностический минимум при верификации диагноза в неонатальный период.

Заключение. Анализ результатов массового неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз за период 1991–2022 гг. показал, что распространенность ВГ в Республике Беларусь составляет один случай на 6064 новорожденных детей. Программа популяционного скрининга на ВГ характеризуется высоким процентом охвата пациентов (более 99 %).

Таким образом, в Республике Беларусь налажена и надежно функционирует система диагностики врожденного гипотиреоза методом массового неонатального скринин-

га для максимально ранней и эффективной гормонозаместительной терапии с целью предотвращения инвалидизации данной категории пациентов.

Ближайшие перспективы обследования пациентов с ВГ сводятся к внедрению молекулярно-генетической верификации диагноза. Уточнение спектра выявленных мутаций позволит получить представление о природе наследственных форм ВГ в белорусской популяции, о роли наследственных и ненаследственных факторов в развитии заболевания для проведения медико-генетического консультирования в семьях с высоким риском. Последние тенденции требуют особого подхода и разработки алгоритма неонатального скрининга для новорожденных из группы риска (недоношенные новорожденные дети, маловесные к гестационному возрасту доношенные новорожденные дети и др.) ввиду особенностей их тиреоидного статуса.

Список цитированных источников

1. Szinnai, G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism / G. Szinnai // *Endocrine Development*. — 2014. — № 26. — P. 60–78.
2. Kostopoulou, E. Genetics of primary congenital hypothyroidism — a review / E. Kostopoulou, K. Miliordos, B. Spiliotis // *Hormones*. — 2021. — № 20. — P. 225–236.
3. Гусина, Н. Б. Результаты популяционного неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз как отражение программ йодной профилактики в Республике Беларусь / Н. Б. Гусина, А. В. Зиновик, Т. В. Колкова // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2010. — № 2. — С. 40–45.
4. Ford, G. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies / G. Ford, S. H. LaFranchi // *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2014. — № 28. — P. 175–187.
5. Rastogi, M. V. Congenital hypothyroidism / M. V. Rastogi, S. H. LaFranchi // *Orphanet J. of Rare Diseases*. — 2010. — Vol. 5, № 17. — 22 s.
6. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology / P. van Trotsenburg [et al.] // *Thyroid*. — 2021. — № 31 (3). — P. 387–419.
7. Long-Term Course of Hypothyroidism Detected through Neonatal TSH Screening in a Population-Based Cohort of Very Preterm Infants Born at Less Than 32 Weeks of Gestation / B. Odenwald [et al.] // *Int. J. Neonatal Screen*. — 2021. — № 7. — P. 65.

Congenital hypothyroidism: results of neonatal screening in the Republic of Belarus

Kalinina E. A.², Solntseva A. V.¹, Gusina N. B.², Zinovik A. V.²

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

²Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Republic of Belarus

Congenital hypothyroidism is one of the most common congenital thyroid disorders in children. The lack of timely diagnosis and treatment, of thyroid insufficiency leads to irreversible neurocognitive

impairment. Clinical signs of congenital hypothyroidism are nonspecific and hardly noticeable in the early neonatal period. In this regard, in most developed countries, screening newborns for congenital hypothyroidism is carried out, the purpose of which is early diagnosis and treatment of thyroid insufficiency in order to preserve the intellectual potential of patients and prevent disability. This article presents a review of the current literature on congenital hypothyroidism, as well as our own results of a 31-year screening newborns for congenital hypothyroidism in Belarus.

Keywords: congenital hypothyroidism, neonatal screening, thyroid gland, thyroid stimulating hormone, dysgenesis, dyshormonogenesis.

Поступила 25.05.2023

УДК 616.12-005.4+616.12-008.313.2]-06:616.98:578.834.1[SARS-CoV-2]-052-082.3

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОСТИ И ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Кашицкая М. Э.¹, Воробьева Е. П.², Штонда М. В.²

¹Учреждение здравоохранения «2-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Ведущей причиной инвалидизации и смертности населения является ишемическая болезнь сердца (ИБС), приводящая в ряде случаев к развитию фибрилляции предсердий (ФП), распространенность которой увеличивается с возрастом. Доля пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих коморбидной патологией, среди которой наиболее значимыми наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП), в настоящее время возрастает. Несмотря на достигнутые успехи в лечении хронических неинфекционных заболеваний, ведение таких пациентов усложнилось после перенесенной коронавирусной инфекции. По данным проведенного исследования у пациентов с коморбидными заболеваниями отмечается снижение показателей качества жизни по всем шкалам, определяющим психический и физический компоненты здоровья. Перенесенная коронавирусная инфекция способствовала снижению показателей по шкалам, определяющим социальное функционирование и психическое здоровье, что подтверждается увеличением частоты встречаемости выраженной ситуативной тревожности у пациентов. Более низкая приверженность к лечению была характерна для лиц, имеющих ИБС и ФП в сочетании с одним коморбидным заболеванием, однако после перенесенной коронавирусной инфекции у данных пациентов отмечено повышение приверженности к лечению.

Ключевые слова: коморбидная патология, хронические неинфекционные заболевания, перенесенная коронавирусная инфекция, качество жизни, приверженность к лечению.

Введение. Ведущую роль среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющихся причиной инвалидизации и смертности населения в мире, занимает ИБС, которая в свою очередь является одной из причин развития фибрилляции предсердий ФП. По

данным различных исследований, наличие ФП у пациентов с ИБС приводит к увеличению смертности в 2,7–3,4 раза, при этом существенно увеличивается риск развития тромбоэмболических осложнений. Распространенность ФП увеличивается вдвое с

каждым десятилетием жизни и достигает 12 % у лиц в возрасте старше 80 лет. Повышение уровня оказания медицинской помощи, совершенствование программ социальной поддержки и реабилитации приводят к возрастанию доли пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих коморбидными заболеваниями, число которых достигает 80 % в возрасте старше 80 лет [1]. Наряду с ССЗ наиболее значимыми хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) на сегодняшний день являются сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП). Согласно данным имеющихся регистров более 40 % пациентов с ИБС имеют сопутствующий СД, а у 35 % пациентов с ССЗ отмечается снижение функции почек умеренной или тяжелой степени. Глобальная распространенность СД составляет 6 % взрослого населения, при этом для лиц старше 65 лет — почти 20 %, смертность от осложнений диабета за последние 20 лет увеличилась на 3 % и в 2019 г. составила 2 млн человек. Глобальная распространенность ХБП в мире составляет в настоящее время 13,4 %, при этом признаки нарушения функции почек выявляют у каждого десятого представителя общей популяции, среди основных причин смертности в 2016 г. ХБП занимала 16-е место в мире и, как ожидается, к 2040 г. переместится на 5-е место [2, 3].

В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в лечении ХНИЗ, ведение коморбидных пациентов усложнилось, что обусловлено перенесенной коронавирусной инфекцией (COVID-19). По данным мета-анализов, охвативших различные клинические наблюдения, у госпитализированных пациентов с COVID-19 регистрировалась высокая частота ССЗ. В группу заболеваний, которые были ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и летальным исходом, вошли ИБС, артериальная гипертензия (АГ), нарушения сердечного ритма (НСР), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), при которых риск смерти увеличивался в 2,5–3 раза. Кроме ССЗ, наиболее высокий показатель смертности был отмечен также у лиц с наличием СД — до 12,1 % случаев, ХБП — до 15,5 % случаев. Нарушения ритма встречались у 19–21 % госпитализированных по поводу COVID-19 паци-

ентов. Имеющиеся данные указывают на более тяжелое течение коронавирусной инфекции в сочетании с сердечно-сосудистой патологией (ССП), которая являлась предиктором тяжелого течения и неблагоприятного исхода [4].

Наличие высокой коморбидности, по имеющимся данным отечественных и зарубежных исследователей, приводит к снижению качества жизни (КЖ), в том числе за счет ограничения способности к самообслуживанию и уровня социальной адаптации. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанная на его субъективном восприятии. Оценка уровня КЖ является объективным способом оценки выраженности симптомов заболевания и эффективности проводимой терапии у пациентов с ИБС и ФП. В настоящее время существует большое количество методик для оценки КЖ. В клинической практике чаще всего используются опросники, среди которых предпочтение отдается опроснику SF-36 (Medical Outcomes Study 36 — Item Short Form Health Survey) [5].

Одним из факторов, имеющих выраженную возрастную специфику и оказывающих влияние на активность и деятельность человека, является уровень тревожности. Выделяют две формы тревожности — личностную (ЛТ) и ситуативную (СТ). Так, ЛТ отражает довольно стабильное индивидуальное свойство предрасположенности человека к тревоге и предполагающее наличие у него тенденции воспринимать ситуации как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией, определяется типом высшей нервной деятельности, темпераментом, характером, воспитанием и приобретенными стратегиями реагирования на внешние факторы. Так, СТ возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию, связана с состоянием, вызванным действием факторов, содержащих реальную или воображаемую опасность, зависит от текущих проблем и переживаний [6]. При длительном стрессе и повышенной СТ происходит адаптационная перестройка функциональных систем, в некоторых случаях

приводящая к ухудшению состояния здоровья. На сегодняшний день тревога — одно из наиболее распространенных психических нарушений в развитых странах, затрагивающее более 20 % населения. Тревожные расстройства и/или депрессия ежегодно обходятся глобальной экономике в 1 трлн долларов.

На фоне распространения коморбидной патологии в последние годы четко определилась проблема приверженности к лечению, которая влияет на эффективность самых современных методов оказания помощи. Под приверженностью к лечению обычно понимают степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении приема препаратов, соблюдения диеты, изменения образа жизни и посещения клиники. На сегодняшний день для оценки приверженности к лечению чаще всего применяют шкалу комплаентности Мориски — Грина, предназначенную для скринингового выявления недостаточно комплаентных пациентов. По имеющимся данным только 50 % пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены к лечебным рекомендациям, в то время как высокая приверженность к лечению у пациентов кардиологического профиля играет важную роль в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [7].

Цель работы — оценка влияния коморбидности на приверженность к лечению и

качество жизни у пациентов с ИБС и ФП с учетом перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В исследование включено 212 пациентов с ИБС и ФП (постоянная и персистирующая форма). В группу I включены 106 пациентов (средний возраст $70,9 \pm 9,2$ лет), которые были исследованы до заболевания коронавирусной инфекцией, в группу II — 106 пациентов (средний возраст $72,1 \pm 8,9$ года), исследованных через 6 месяцев после перенесенного COVID-19. В исследование не включались пациенты с нестабильной стенокардией, с перенесенным в сроки менее года инфарктом миокарда, с критическими поражениями клапанов сердца, тиреотоксикозом, синдромом Вольфа — Паркинсона — Уайта, хронической сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов. Количество пациентов обоих полов в обеих группах было одинаковым, количество пациентов по возрастному составу было сопоставимым (таблица 1).

Обе группы были разделены на 4 подгруппы по наличию коморбидных заболеваний: одну подгруппу составили пациенты с ИБС и ФП без наличия сопутствующей патологии; вторую — пациенты с ИБС и ФП в сочетании с СД; третью — пациенты с ИБС и ФП в сочетании с ХБП; четвертую — пациенты с ИБС и ФП в сочетании с СД и ХБП (таблица 2).

Таблица 1 — Распределение пациентов с учетом пола и возраста, абс. (%)

Группа	Пол	Возраст	Всего
I	Мужчины — 52 (49,01 %) Женщины — 54 (50,99 %)	50–60 лет — 11 (10,37 %)	106 (100 %)
		61–70 лет — 36 (35,29 %)	
		71–80 лет — 32 (30,18 %)	
		81–90 лет — 21 (24,16 %)	
II	Мужчины — 52 (49,01 %) Женщины — 54 (50,99 %)	50–60 лет — 10 (9,5 %)	106 (100 %)
		61–70 лет — 40 (37,7 %)	
		71–80 лет — 31 (29,2 %)	
		81–90 лет — 25 (23,6 %)	

Таблица 2 — Распределение пациентов с учетом сопутствующей патологии, абс. (%)

Подгруппа по заболеванию	Группа I	Группа II
ИБС	38 (35,84 %)	23 (21,69 %)
ИБС + СД	16 (15,09 %)	16 (15,09 %)
ИБС + ХБП	32 (30,18 %)	36 (33,96 %)
ИБС + СД + ХБП	20 (18,86 %)	26 (24,52 %)
Итого	106 (100 %)	106 (100 %)

Всем пациентам были проведены общеклинические и лабораторные обследования, электрокардиография в 12 отведениях, эхокардиография. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли, используя уравнение СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Качество жизни оценивали, используя анкету качества жизни SF-36, состоящую из 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал, результаты оценки которых формируют два параметра: физический и психологический компоненты здоровья. Более высокая оценка указывала на более высокий уровень качества жизни. Уровень тревожности определяли по шкале тревоги Спилбергера – Ханина. Тест определял тревожность исходя из шкалы самооценки. Уровень до 30 баллов считался низким, от 30 до 45 баллов – умеренным, от 46 баллов и выше – высоким. Оценка приверженности к лечению проводилась с помощью опросника Мориски – Грина, состоящего из четырех вопросов. При обработке подсчитывался суммарный балл. Комплаентными считались пациенты, набравшие 4 балла.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением компьютерного пакета Statistica 7.0. При статистическом анализе данные были представлены в зависимости от вида распределения в виде $M \pm SD$,

где M – среднее арифметическое, Sd – стандартное отклонение, а также в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25-й процентиль – 75-й процентиль, если распределение отличалось от нормального. Для сравнения групп использовали метод Краскела – Уоллиса с последующей оценкой различий между группами. Различие считали достоверным при $p < 0,05$. Достоверность различий между параметрами определяли с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни; также рассчитывали χ^2 . Проводили однофакторный корреляционный анализ по Пирсону; при распределении, отличном от нормального, рассчитывали коэффициент ρ Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показали, что профиль качества жизни у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, оказался ниже по всем шкалам, определяющим психологический и физический компоненты здоровья, с наибольшей достоверностью по таким шкалам, как социальное функционирование ($U = 908,0; p = 0,002$), эмоционально-ролевое функционирование ($U = 888,0; p = 0,002$) и психическое здоровье ($U = 1064,0; p = 0,035$). При этом снижение уровня общего показателя «психологический компонент здоровья» было достоверно не значимо ($U = 1849,0; p = 0,829$) (таблица 3).

Таблица 3 — Профиль качества жизни исследованных пациентов

Показатель качества жизни	Группа Me [LQ-UQ]		Группа $M \pm Sd$	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
Физическое функционирование (PF)	50,0 [25,0–75,0]	40,0 [20,0–55,0]	51,3 ± 29,8	39,2 ± 25,6
Физическо-ролевое функционирование (RP)	0,0 [0,0–50,0]	0,0 [0,0–25,0]	25,9 ± 35,6	19,7 ± 32,3
Индекс боли (BP)	41,0 [31,0–62,0]	41,0 [41,0–52,0]	46,1 ± 27,9	45,4 ± 19,3
Социальное функционирование (SF)	56,3 [37,5–62,5]	45,0 [40,0–50,0]	53,8 ± 27,1	44,6 ± 12,5
Психическое здоровье (MH)	60,0 [44,0–68,0]	45,0 [35,0–60,0]	55,2 ± 19,9	47,3 ± 21,4
Эмоционально-ролевое функционирование (RE)	33,0 [0,0–66,0]	50,0 [37,5–62,5]	35,5 ± 36,0	33,4 ± 23,4
Жизненная активность (VT)	50,0 [35,0–60,0]	33,3 [0,0–66,7]	46,4 ± 19,9	39,4 ± 38,5
Общее состояние здоровья (GH)	50,0 [40,0–60,0]	52,0 [48,0–64,0]	49,6 ± 17,8	46,5 ± 18,1

Окончание табл. 3

Показатель качества жизни	Группа Ме [LQ-UQ])		Группа $M \pm Sd$	
	Группа I	Группа II	Группа I	Группа II
Психологический компонент	42,5 [36,8–48,3]	41,4 [32,9–46,4]	42,3 ± 9,1	41,2 ± 9,9
Физический компонент	35,3 [30,1–44,3]	25,6 [20,9–31,6]	37,6 ± 10,1	27,6 ± 9,5

Снижение уровня качества жизни по показателю эмоционально-ролевого функционирования (Role Emotional — RE) свидетельствует о том, что у пациентов группы II ограничение в выполнении повседневной работы было обусловлено ухудшением эмоционального состояния. Это ухудшение привело к значительному ограничению социальных контактов, снижению уровня общения, что подтверждается снижением количества баллов по шкале, определяющей социальное функционирование (Social Functioning — SF). Низкие показатели шкалы психического здоровья (Mental Health — MH) свидетельствуют о наличии тревожных переживаний, снижении настроения, общего показателя положительных эмоций и психологическом неблагополучии.

Подтверждением влияния перенесенной коронавирусной инфекции на показатели психического здоровья является достоверно чаще встречающаяся у пациентов группы II выраженная ситуативная тревожность, в то время как количество случаев умеренной СТ снизилось, а низкой — не изменилось ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,041$). Выявленная СТ встречалась в группе I в 32,07 %, умеренная в 63,2 %, низкая — в 4,71 % случаев, в группе II — в 60,38, 35,85 и 3,77 % случаев соответственно. Выявленность личностной тревожности у пациентов группы II в сравнении с группой I достоверно не изменилась. В группе I выраженная ЛТ встречалась в 54,71 %, умеренная в 43,39 %, низкая — 1,9 % случаев, в группе II — в 53,77, 45,28 и 0,95 % соответственно (рисунок 1).

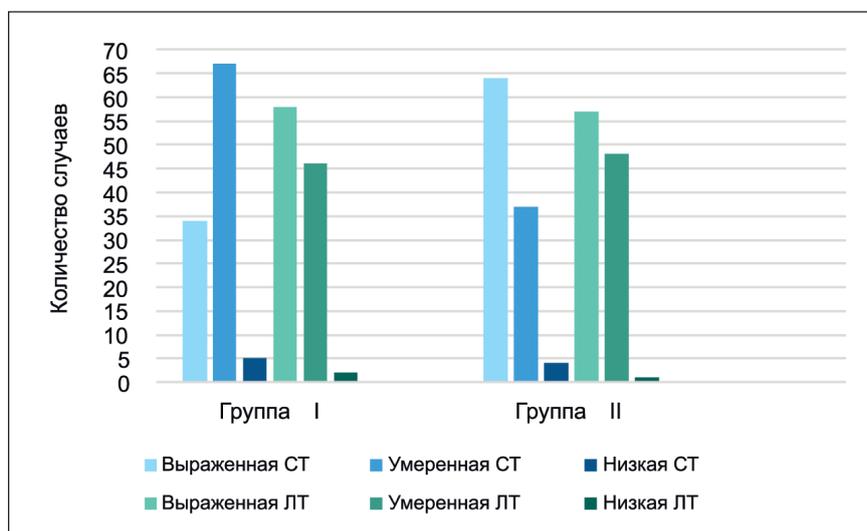


Рисунок 1 — Степень выраженности тревожности у исследованных пациентов

Согласно полученным в исследовании данным приверженность к лечению у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции оказалась выше. В группе II средний показатель составил $2,8 \pm 1,1$ баллов в сравнении с показателями группы I ($H = 35,0$; $p = 0,00$) (таблица 4).

Таблица 4 — Показатели приверженности к лечению исследованных пациентов

Группа	Ме [LQ-UQ])	$M \pm Sd$
I	2,0 [1,0–3,0]	1,9 ± 1,1
II	3,0 [2,0–4,0]	2,8 ± 1,1

Полученные данные свидетельствуют о возрастании приверженности к лечению после перенесенной коронавирусной инфекции: значительно большее количество пациентов, набравших 3 и 4 балла, отмечено в группе II — 36 человек (33,96 %) и 35 человек

(33,01 %) соответственно, в то время как в группе I отмечено большее количество пациентов, набравших 0, 1 и 2 балла — 6 человек (8,3 %), 34 человека (30,8 %) и 37 человек (31,7 %) соответственно ($\chi^2 = 53,1$ $p < 0,01$) (рисунок 2).

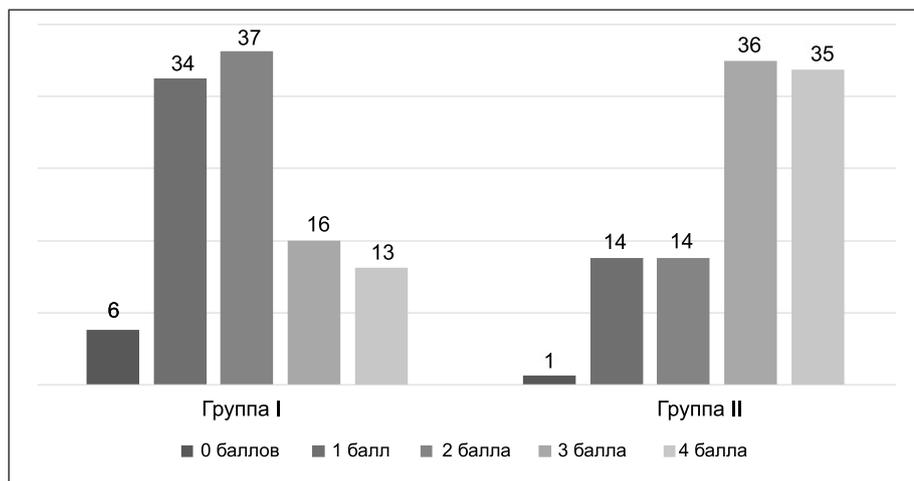


Рисунок 2 — Распределение показателей приверженности к лечению в группах пациентов

В зависимости от сопутствующей патологии в группе I приверженность к лечению была наиболее высокой у пациентов, имеющих ИБС в сочетании с СД и ХБП, наиболее низкой — у пациентов, имеющих ИБС в сочетании с СД. В группе II наиболее высокой также была приверженность к лечению пациентов, имеющих сочетанную коморбидную патологию. При этом в группе II отмечался рост приверженности к лечению лиц, имеющих ИБС и ФП в сочетании с СД, в сравнении с такими же пациентами до COVID-19 (таблица 5).

Таблица 5 — Средний показатель приверженности к лечению у пациентов с учетом сопутствующих заболеваний

Подгруппы по заболеванию	Группа I	Группа II
ИБС	2,0 ± 1,2	2,8 ± 1,5
ИБС + СД	1,3 ± 1,4	3,0 ± 1,4
ИБС + ХБП	1,9 ± 0,9	2,6 ± 1,2
ИБС + СД + ХБП	2,2 ± 1,0	3,1 ± 1,0

При оценке приверженности к лечению пациентов в зависимости от возраста в исследовании была получена достоверно более

высокая приверженность пациентов группы II в возрасте 61–70 лет — средний балл составил $2,6 \pm 1,3$ ($H = 11,9$; $p = 0,027$) и в возрасте 71–80 лет — средний балл составил $3,0 \pm 0,9$ ($H = 9,8$; $p = 0,008$).

Заключение. У коморбидных пациентов, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции, отмечается ухудшение течения имеющейся патологии, что приводит к снижению показателей качества жизни. Снижение качества жизни коррелирует со снижением приверженности к лечению. Приверженность к терапии в последние годы привлекает внимание врачей всех специальностей, так как именно хронические неинфекционные заболевания являются причиной значительных потерь общества в связи с заболеваемостью, сокращением продолжительности жизни, утратой трудоспособности и высокой смертностью. Проблеме комплаентности отводится важная роль, так как она остается низкой и влечет за собой снижение терапевтического эффекта от лечения, ведет к возникновению осложнений заболевания. По данным ВОЗ, это одна из самых актуальных проблем здравоохранения, значимость которой возросла после пандемии коронавирусной инфекции.

По данным нашего исследования, у пациентов с коморбидными заболеваниями отмечается снижение показателей КЖ по всем шкалам, определяющим психический и физический компоненты здоровья. Перенесенная коронавирусная инфекция способствовала снижению КЖ, достоверно наиболее значительно по шкалам, определяющим социальное функционирование и психическое здоровье, снижая уровень эмоционального состояния. Подтверждением влияния COVID-19 на показатели психического здоровья является увеличение частоты встречаемости выраженной ситуативной тревожности у пациентов.

Согласно полученным результатам нашего исследования низкую приверженность к лечению продемонстрировали лица, имеющие ИБС и ФП в сочетании с одним коморбид-

ным заболеванием, при этом вызывает интерес факт, что после перенесенной коронавирусной инфекции отмечено повышение приверженности к лечению у пациентов указанных групп, более значительно у имеющих ИБС и ФП в сочетании с СД. Достоверно более высокая приверженность была получена у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет.

Наличие статистически значимых изменений позволяет сделать заключение, что КЖ и приверженность к лечению имеют прямую зависимость от степени коморбидности. Сочетание коморбидных состояний с перенесенной коронавирусной инфекцией утяжеляет течение имеющейся патологии, что требует длительного периода динамического мультидисциплинарного наблюдения за такими пациентами с целью уменьшения риска неблагоприятных событий.

Список цитированных источников

1. EORP-AF Long-Term General Registry Investigators; Steering Committee (National Coordinators). Contemporary stroke prevention strategies in 11096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry [Electronic resource] / G. Boriani [et al.] // *Europace*. — 2018. — Т. 20, № 5. — P. 747–757. — Mode of access: <https://doi.org/10.1093/europace/eux301>. PMID:29016832. — Date of access: 15.04.2023.
2. Ефремова, Е. В. Коморбидность и прогноз больных при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов // *Сердечная недостаточность*. — 2014. — Т. 15, № 86. — С. 294–300.
3. Батюшин, М. М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы [Электронный ресурс] / М. М. Батюшин // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. — 2020. — Т. 16, № 6. — С. 938–947. — Режим доступа: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-11-06>. — Дата доступа: 15.04.2023.
4. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции [Электронный ресурс] / Г. П. Арутюнов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26, № 4. — С. 116–131. — Режим доступа: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>. — Дата доступа: 15.04.2023.
5. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко. — 2-е изд. — М.: Олма Медиа Групп, 2007. — 320 с.
6. Сидоров, К. Р. Тревожность как психологический феномен / К. Р. Сидоров // *Вестник Удмурдского университета*. — 2013. — № 2. — С. 42–52.
7. Конради, А. О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний / А. О. Конради // *Справочник поликлинического врача*. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 8–11.

Adherence to treatment and quality of life in patients with coronary heart disease and atrial fibrillation on the background of comorbidity and transferred coronavirus infection

Kashytskaya M. E.¹, Vorobyeva E. P.², Shtonda M. V.²

¹2nd City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus;

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

The leading cause of disability and mortality rate is coronary heart disease, which in some cases leads to the development of atrial fibrillation, the prevalence of which increases with age. The

proportion of elderly and senile patients suffering from comorbid pathology, among which diabetes mellitus and chronic kidney disease are the most significant along with cardiovascular diseases, is currently increasing. Despite the successes achieved in the treatment of chronic non-communicable diseases, the management of such patients has become more complicated after a coronavirus infection. According to the study, patients with comorbid diseases have a decrease in quality of life indicators on all scales that determine the mental and physical components of health. The transferred coronavirus infection contributed to a decrease in indicators on the scales determining social functioning and mental health, which is confirmed by an increase in the frequency of occurrence of pronounced situational anxiety in patients. Lower adherence to treatment was typical for people with coronary heart disease and AF in combination with one comorbid disease, however, after a coronavirus infection, these patients showed increased adherence to treatment.

Keywords: comorbid pathology, chronic non-communicable diseases, transmitted coronavirus infection, quality of life, adherence to treatment.

Поступила 26.05.2023

УДК 616.314-001.4-001.5-06-085

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ФУРКАЦИОННЫХ ПЕРФОРАЦИЙ ЗУБОВ

Ковецкая Е. Е., Борисова О. В.

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

Реферат. Перфорации бифуркации корней — наиболее часто встречающееся осложнение как кариозного процесса, так и эндодонтических манипуляций.

Успешное лечение и хороший прогноз зависят от биосовместимости и герметичности материала, используемого для закрытия перфораций.

Целью исследования явилась оценка качества лечения перфораций бифуркации корней зубов с применением материала на основе минерал триоксид агрегата Dia-Root Bio МТА.

Нами проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение 36 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет. Препарат был применен при лечении перфораций в 38 зубах с диагнозом пульпита и апикального периодонтита.

Установлено, что применение материала на основе минерал триоксид агрегата Dia-Root Bio МТА для лечения фуркационных перфораций зубов является эффективным в 76,3 % случаев.

Ключевые слова: фуркационные перфорации зуба, лечение перфораций зуба, минерал триоксид агрегат (МТА).

Введение. Перфорации тканей корня зуба характеризуются как «искусственно созданное сообщение между полостью зуба и периодонтальными тканями». По данным научной литературы до 9 % от всех осложнений эндодонтического лечения составляют перфорации, которые происходят во время лечения пульпита и апикального периодонтита [2].

Перфорации могут быть оперативными и неоперативными. Причиной неоперативных перфораций может быть также кариоз-

ный процесс. В основе этих перфораций лежат микробная активность флоры кариозной полости и канала, воспалительные или дистрофические процессы в тканях корня и периодонта. Оперативные перфорации чаще всего образуются в процессе формирования оперативного доступа, поиска устьев корневых каналов, их механической обработки, препарирования полости под анкерный штифт и других оперативных манипуляциях в полости зуба [1].

Перфорации бифуркации корней — наиболее часто встречающееся осложнение как кариозного процесса, так и эндодонтических манипуляций. Основным осложнением, возникающим при перфорации, является развитие воспалительного процесса в периодонте и разрушение связочного аппарата с последующей потерей зуба. При возникновении перфораций происходит инфицирование окружающих тканей, которое в острый период может сопровождаться болями, возникновением абсцессов, а в более отдаленные сроки наблюдается резорбция костной ткани с образованием свищевых ходов [1].

Успешное лечение и хороший прогноз зависят от локализации перфорации, промежутка времени, на протяжении которого перфорация была открыта, размера дефекта, протяженности повреждения в периодонтальной связке, а также биосовместимости материала, используемого для закрытия перфорации, способности материала создать герметичную пломбу [3].

Самыми важными факторами являются локализация перфорации и время, прошедшее с момента образования и до ее закрытия. Для лучшего прогноза перфорация должна быть закрыта как можно быстрее. Шансы на успех резко уменьшаются, когда перфорация закрывается в следующее посещение. Однако даже при наилучших условиях перфорация значительно ухудшает прогноз эндодонтического лечения зуба.

Так, Z. Fuss и M. Тгоре впервые предложили классификацию перфораций, которая может являться отправной точкой для проведения лечебных мероприятий. Авторы выделяют свежие перфорации — лечение проведено сразу или в ближайшие сроки после перфорации почти в асептических условиях. Прогноз в таких случаях, как правило, благоприятный. Застарелые перфорации — лечение проводится уже при наличии активной бактериальной инфекции, что делает отдаленный прогноз сомнительным [1].

Для успешного лечения немаловажную роль играет размер перфорации. Выделяют маленькие перфорации, размер которых менее 2 мм. Прогноз лечения таких перфораций благоприятный в связи с тем, что эта область может быть хорошо обработана и изолирована. Большие перфорации (более 2 мм) возникают из-за чрезмерного препарирования зубов со значительным повреждением

тканей. Их изоляция затруднена и с течением времени возможны микроподтекания и бактериальная контаминация.

Перфорация бифуркации имеет хороший прогноз, но только в том случае, если дефект устраняется немедленно. Лечение направлено на эффективное запечатывание перфорации, чтобы свести к минимуму травмирование и инфицирование периодонтальной связки и окружающей костной ткани.

По поводу лечения перфораций было опубликовано немало работ, в которых авторы рекомендовали использование амальгамы, гуттаперчи, гидроокиси кальция, стеклоиономерного цемента и др [4]. В настоящее время для лечения перфораций применяются материалы на основе минерал триоксид агрегата [5]. МТА применяется для obturации перфораций на всех уровнях корневого канала и перфораций в области фуркаций. Материал обладает высокой биосовместимостью с тканями периодонта. В научных исследованиях было доказано, что это материал, на поверхности которого образуются цементциты — клетки, из которых состоит вся наружная стенка корня зуба. Минерал триоксид агрегат представляет собой порошок, состоящий из мелких гидрофильных частиц, которые отверждаются при соединении с водой. При увлажнении этот порошок превращается в гель, который затем застывает, создавая непроницаемый барьер для микроорганизмов и жидкости [5].

Материал Dia-Root Bio MTA (DiaDent Group International) биосовместим с тканями зуба, обладает хорошими герметизирующими свойствами и быстрым временем отверждения. Препарат обладает антисептическими свойствами и стимулирует выработку заместительного дентина благодаря высокой pH (12,8). Рентгенконтрастность материала позволяет оценить качество лечения в динамическом наблюдении.

Цель работы — оценка качества лечения перфораций бифуркации корней зубов с применением материала на основе минерал триоксид агрегата Dia-Root Bio MTA.

Материалы и методы. Нами проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение 36 пациентов в возрасте от 18 до 50 лет. Препарат был применен при лечении перфораций в 38 зубах с диагнозом пульпита и апикального периодонтита. Их них 26 перфораций произошли в результате кариозного

процесса, 12 перфораций были обнаружены во время эндодонтического лечения.

При подозрении на перфорацию в бифуркации проводили рентгенологическое исследование (конусно-лучевую компьютерную томографию, прицельный рентгеновский снимок). По диагностической рентгенограмме определяли размер перфорации и ее соотношение с корневыми каналами.

Все перфорации бифуркации были разделены в зависимости от размера на маленькие перфорации — до 2 мм в диаметре и большие — более 2 мм в диаметре. В зависимости от длительности существования перфорации были разделены на «свежие» и «застарелые» (таблица).

Таблица — Распределение перфораций бифуркации в зависимости от размера длительности существования.

Длительность существования перфораций	Размер перфораций	
	Маленький	Большой
Свежие	22	4
Застарелые	10	2

Эндодонтическое лечение зубов проводили в соответствии с клиническими протоколами «Диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с болезнями периапикальных тканей постоянных зубов», утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь. В первое посещение проводили механическую и медикаментозную обработку и временное пломбирование корневых каналов материалами с антисептическими и противовоспалительными свойствами по показаниям. Для лучшей фиксации материала Dia-Root Bio MTA и герметизации перфорации обратноконусным бором со стороны полости зуба препарировали края перфорационного отверстия и делали дополнительную площадку по периметру. Полость зуба и перфорацию обрабатывали 3%-м раствором гипохлорита натрия, останавливали кровотечение, промывали физраствором или дистиллированной водой. Dia-Root Bio MTA замешивали по инструкции и вносили маленькими порциями на перфорацию, прижимая легкими движениями без давления. Внесенный пломбировочный материал конденсировали штопфером, покрывали влажным ватным тампоном

под временную повязку, проводили рентгенологический контроль. На рентгенограмме оценивали плотность прилегания материала к перфорации. Небольшое выведение Dia-Root Bio MTA в ткани периодонта допускать и не считалось ошибкой.

Во второе посещение (через 24–48 ч), при отсутствии жалоб пациента и признаков нарастания воспаления, удаляли временный пломбировочный материал из корневых каналов, проводили повторную механическую и медикаментозную обработку, постоянное пломбирование корневых каналов и восстановление коронки зуба стеклоиономерным цементом. Динамическое наблюдение осуществляли через 2 недели, 3, 6, 12 месяцев.

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты исследования, Dia-Root Bio MTA обладает хорошими рабочими свойствами: хорошо вносится и пакуется, обеспечивая качественное закрытие области перфорации. Время отверждения материала составляет в среднем 45 мин. Полное отверждение материала происходит в течение 24 ч.

Однако при осмотре дна полости зуба через 24–48 ч в 6 случаях (15,8 %) отверждение материала не произошло. При анализе причин нарушения отверждения материала нами сделан вывод, что это связано с неполной остановкой кровотечения во время лечения (2 случая) и присутствием воспаления (4 случая). В данных клинических ситуациях материал запакован повторно после тщательной обработки перфорации антисептиками и остановки кровотечения.

В ближайшие сроки после лечения (до 2 недель) жалобы на боль отсутствовали у 31 пациента (86 % случаев). В остальных случаях (5 пациентов) присутствовали незначительные ноющие боли и боли при перкуссии зуба, которые прошли в течение месяца.

При опросе через 3, 6, 12 месяцев пациенты не предъявляли жалоб на пролеченные зубы. Однако при осмотре полости рта в двух случаях нами выявлено наличие свища в области бифуркации, что свидетельствовало о наличии воспаления. В данных зубах с хроническим апикальным периодонтитом были большие по размеру и длительные по времени перфорации.

Анализ прицельных рентгенограмм и конусно-лучевых компьютерных томограмм

(КЛКТ) свидетельствовал, что частичное или полное восстановление периодонтальной связки наблюдалось в 29 зубах. Состояния без изменений либо появление очага деструкции костной ткани зоне бифуркации наблюдали в 9 зубах (23,7 %). При анализе данных клинических ситуаций нами установлено, что в 4 зубах перфорации были большого размера (более 5 мм), в 5 зубах перфорации были длительными по времени (более суток).

По данным клинического и рентгенологического обследования 76,3 % случаев лечения фуркационных перфораций с применением материала Dia-Root Bio MTA было успешным. Однако мы не добились положительных результатов в лечении перфораций больших по размеру и длительных по времени существования. Что касается малых свежих перфораций, лечение было успешным во всех 22 зубах (100 %). В 2 раза ниже процент успешного лечения малых застарелых перфораций (5 зубов из 10 пролеченных) и больших свежих перфораций (2 зуба из 4 пролеченных).

Заключение. Таким образом, установлено, что применение материала на основе минерал триоксид агрегата Dia-Root Bio MTA

для лечения фуркационных перфораций корневых каналов зубов является эффективным. Материал обладает хорошими рабочими свойствами и небольшим временем отверждения. Необходимым условием хорошего отверждения материала является полная остановка кровотечения в области перфорации и отсутствие воспаления. Благодаря тому, что препарат обладает хорошими герметизирующими и антисептическими свойствами, стимулирует выработку заместительного дентина, положительные результаты лечения наблюдались в 76,3 % случаев.

Лечение перфораций требует динамического клинического и рентгенологического наблюдения с целью оценки результатов лечения.

На результат лечения перфораций влияет размер перфорации, протяженность повреждения периодонтальной связки и промежуток времени, на протяжении которого перфорация была открыта. Прогноз лечения маленьких свежих перфораций благоприятный. В 2 раза ниже процент успешного лечения малых застарелых и больших свежих перфораций. Консервативное лечение больших застарелых перфораций фуркаций неэффективно.

Список цитированных источников

1. Ковецкая, Е. Е. Перфорации корня зуба: клиника, диагностика и лечение : учеб.-метод. пособие / Е. Е. Ковецкая, В. А. Андреева— Минск : БелМАПО, 2012. — 37 с.
2. Митронин, А. В. Лечение пациента с хроническим апикальным периодонтитом зуба 2.1 при наличии перфорации корня зуба 2.2. Клинический случай / А. В. Митронин, И. М. Рабинович, И. В. Корнетова // Эндодонтия Today. — 2018. — № 2. — С. 72–77.
3. Restoration of root perforations using a mineral trioxide aggregate: a long-term study / S. Main [et al.] // J. of endodontics. — 2004. — № 30 (2). — P. 80–83.
4. Apexification, apexogenesis and regenerative endodontic procedures: a review of the literature / S. Korbella [et al.] // Minerva Dentistry. — 2014. — № 63 (11–12). — P. 375–389.
5. Camilleri, J. Mineral trioxide aggregate: a review of the constituents and biological properties of the material / J. Camilleri, T. R. Pitt Ford // Int Endod J. — 2006. — № 39. — P. 747–754.

Features of treatment of furcational perforations of teeth

Kovetskaya E. E., Borisova O. V.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Root bifurcation perforations are the most common complication of both the carious process and endodontic manipulation.

Successful treatment and good prognosis depend on the biocompatibility and tightness of the material used to close the perforations.

The purpose of the study was to assess the quality of treatment of dental root bifurcation perforations using the material based on the mineral trioxide of the Dia-Root Bio MTA unit.

We conducted examination, treatment and dynamic follow-up of 36 patients aged 18 to 50 years. The drug was used in the treatment of perforations in 38 teeth diagnosed with pulpitis and apical periodontitis.

It has been found that the use of a material based on the mineral trioxide of the Dia-Root Bio MTA aggregate for the treatment of furcation perforations of teeth is effective in 76.3 % of cases.

Keywords: tooth furcation perforations, treatment of tooth perforations, mineral trioxide aggregate (MTA).

Поступила 31.05.2023

УДК 616-058-036.865-616.8-009-07

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АКИНЕТИКО-РИГИДНОГО СИНДРОМА В РАМКАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Короткий А. А., Голикова В. В., Тишкина Ю. Е.

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

Реферат. В настоящее время в мире насчитывается около 7–10 млн человек с болезнью Паркинсона (БП). Предполагается, что эти цифры к 2030 г. вырастут в два раза в связи со старением населения. Так, БП неизбежно приводит к инвалидизации, которая может наступать в разные сроки от момента появления первых симптомов заболевания. Непосредственной причиной установления одной из групп инвалидности могут быть как моторные симптомы БП (гипокинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость, нарушение ходьбы), ограничивающие мобильность пациентов и способность к выполнению тонких движений, так и немоторные симптомы (прежде всего психические и вегетативные расстройства). Неуклонно прогрессирующий рост заболеваемости, все еще недостаточная эффективность лечения, тяжелая инвалидизация превращают БП в серьезную социальную проблему, требующую всестороннего и интенсивного изучения.

Ключевые слова: акинетико-ригидный синдром, болезнь Паркинсона, медико-социальная экспертиза.

Введение. На определенном этапе заболевания все пациенты направляются на медико-социальную экспертизу, однако до настоящего времени не разработано единых стандартизированных критериев для определения степени ограничения жизнедеятельности и группы инвалидности у пациентов с БП, что предопределяет возникновение ошибок при определении группы инвалидности, которые в основном связаны с недостаточной оценкой функциональных нарушений, вызываемых заболеванием.

Как показывает практика, пациентам, имеющим одинаковую степень тяжести заболевания, в различных медико-реабилитационных экспертных комиссиях (МРЭК)

зачастую определяются разные группы инвалидности. Ошибочное определение более высокой группы инвалидности нередко объясняется убеждением, что БП всегда является прогрессирующим заболеванием, быстро приводящим к обездвиженности. Более часто встречающееся на практике занижение группы инвалидности может быть связано с недостаточным знанием клинических проявлений заболевания.

Двигательные симптомы БП хорошо известны, диагноз в большинстве случаев не вызывает затруднений. Имеются средства для их достаточно эффективной симптоматической терапии. Тем не менее проведенные в последние годы исследования [1–5]

показали значимость непроизвольной симптоматики БП, ее влияние на качество жизни пациентов и высокие экономические затраты в связи с данным заболеванием.

Немоторными симптомами БП являются депрессия, тревога, апатия, когнитивные нарушения, вегетативные расстройства (запоры, проблемы с мочеиспусканием, ортостатическая гипотензия), нарушения сна, снижение обоняния и др. К сожалению, выявляемость данных симптомов остается невысокой. Например, такие важные для пациента симптомы, как тревога, депрессия и диссомния, не обсуждаются с неврологом более чем в половине случаев [6]. Пациенты часто не предъявляют жалоб немоторного характера во время посещения врача и не связывают их с основным заболеванием. Таким образом, немоторные симптомы БП остаются нераспознанными. Многие из них поддаются коррекции, а в случае отсутствия лечения оказывают значительное отрицательное воздействие на качество жизни пациента. Немоторные симптомы БП являются частой причиной госпитализации пациентов, повышая затраты на лечение в 4 раза [7, 8].

Немоторные симптомы БП возникают как на ранних, так и поздних стадиях заболевания. Такие симптомы, как гипосмия, запоры, поведенческие нарушения REM-фазы сна (REM — rapid eye movement, фаза быстрых движений глаз), боль и депрессия, могут предшествовать двигательным симптомам и постановке диагноза БП [9].

Появление продромальных немоторных симптомов, предшествующих двигательным проявлениям, коррелирует с распространением телец Леви [10, 11]. Н. Braak с соавт. ввели концепцию шести стадий БП [10]. На I стадии происходит дегенерация нейронов обонятельной луковицы и переднего обонятельного ядра, что клинически проявляется гипосмией. На II стадии процесс распространяется на нижние отделы ствола, приводя к развитию нарушений сна, боли, депрессии, когнитивным нарушениям, запорам и другим симптомам. При этом классические двигательные симптомы возникают только на III и IV стадиях, после вовлечения в патологический процесс черного вещества мозга [10, 12].

В связи с этим актуальными являются разработка и внедрение в практику новых критериев оценки ограничения жизнедеятельности у пациентов с БП.

Цель работы — разработка и практическое применение метода медицинской реабилитации и критериев оценки ограничений жизнедеятельности пациентов с акинетико-ригидным синдромом.

Материалы и методы. С целью исследования основных клинических проявлений акинетико-ригидного синдрома у тематических пациентов был проведен анализ результатов исследования 60 пациентов с БП, проявляющейся акинетико-ригидным синдромом, в возрасте от 38 до 98 лет. Критериями включения в группу исследования являются: наличие стойких нарушений функций организма у пациентов с акинетико-ригидным синдромом, приводящих к ограничению жизнедеятельности; статус инвалида (основная группа), а критериями исключения — синдром социальной компенсации; синдром взаимного отягощения. Комплексное клиничко-функциональное исследование было проведено 40 пациентам. Анализ медицинских документов осуществлен данным пациентам, а также еще 20 пациентам на основании ретроспективного изучения медицинской карты пациента медико-реабилитационной экспертной комиссии.

За текущий период были выделены и оценены виды сопутствующей патологии, в том числе усугубляющие имеющиеся ограничения жизнедеятельности у тематических пациентов. Учитывая, что контингент исследования представлен преимущественно лицами старше 60 лет (76,7 %, 95% ДИ: 64,6–85,6), они имели высокий уровень заболеваний системы кровообращения, в частности сердечно-сосудистую патологию и в 91,7 % (95% ДИ: 81,9–96,4) случаев были осмотрены врачом-кардиологом. При этом у 48 (80,0 %, 95% ДИ: 68,2–88,2) пациентов диагностирована артериальная гипертензия (АГ), у 22 (36,7 %, 95% ДИ: 25,6–49,3) — нарушения ритма, у 50 (83,3 %, 72,0–90,7) — хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 19 (31,7 %, 95% ДИ: 21,3–44,2) — стенокардия напряжения, что указывает на их высокую роль в формировании стойких нарушений функций органов и систем организма и усугубляет имеющиеся ограничения жизнедеятельности у данных пациентов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартного пакета статистического и мате-

матического анализа программного приложения Microsoft Excel, а также с использованием приложения Vassarstats.

Применялись следующие методы описательной статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывалось абсолютное число, относительная величина в процентах (*p*, %), при расчете погрешности относительной величины использовался 95%-й доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа результатов клинико-функционального исследования пациентов, включенных в исследование на данном этапе, были выделены клинические симптомы основного заболевания, которые были представлены следующими формами паркинсонизма:

1) акинетико-ригидно-дрожательная (смешанная); 2) ригидная; 3) акинетико-ригидная; 4) дрожательная; 5) ригидно-дрожательная.

Преобладающее большинство составили пациенты с ригидно-дрожательной — 31 (51,7 %, 95% ДИ: 39,3–63,8) случай и акинетико-ригидной — 20 (33,3 %, 95% ДИ: 22,7–45,9) случаев формами паркинсонизма, в меньшей степени (6,7 %, 95% ДИ: 2,6–15,9) была представлена акинетико-ригидно-дрожательная (смешанная) форма, в 5,0 % (95% ДИ: 1,7–13,7) случаях — дрожательная. Такие формы паркинсонизма, как ригидная и дрожательно-ригидная, были представлены в одном (1,7 %, 95% ДИ: 0,3–8,9) случае. Сводные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Процентное и количественное распределение пациентов в зависимости от клинической формы паркинсонизма (*n* = 60)

Клиническая форма	Количество		
	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ
Ригидно-дрожательная	31	51,7	39,3–63,8
Акинетико-ригидная	20	33,3	22,7–45,9
Акинетико-ригидно-дрожательная (смешанная)	4	6,7	2,6–15,9
Дрожательная	3	5,0	1,7–13,7
Ригидная	1	1,7	0,3–8,9
Акинетическая	0	0,0	0–8,8
Дрожательно-ригидная	1	1,7	0,3–8,9

У преобладающего большинства пациентов клинические формы паркинсонизма были представлены ригидно-дрожательным и акинетико-ригидным синдромами, число таких случаев составило 51 (85,0 %, 95% ДИ: 73,9–91,9), что свидетельствует о высокой распространенности данных форм паркинсонизма и их важной роли при формировании стойких нарушений функций органов и систем организма.

У лиц с ригидно-дрожательной формой — 31 (51,7 %, 95% ДИ: 39,3–63,8) пациент, основными моторными проявлениями являлись: мышечная ригидность (равномерное повышение тонуса мышц по пластическому типу), проявляющиеся в виде «симптома зубчатого колеса», «позы манекена», феномена Вестфала. Также характерным моторным проявлением у данной группы лиц являлся тремор (дрожание) покоя, в меньшей степени наблюдалась ги-

покинезия (снижение спонтанной двигательной активности) и поструральная неустойчивость, что зависело от стадии прогрессирования заболевания.

Среди пациентов с акинетико-ригидной формой — 20 (33,3 %, 95% ДИ: 22,7–45,9) человек, основными моторными проявлениями являлись: гипокинезия, при которой отмечается снижение спонтанной двигательной активности, также отмечалась общая скованность, брадикинезия, олигокинезия, шаркающая походка, амимия, микрография, в меньшей степени отмечались моторные симптомы в виде мышечной ригидности.

При оценке моторных нарушений у пациентов с изолированными клиническими формами преобладали соответствующие двигательные симптомы. При ригидной форме основным моторным симптомом являлась мышечная ригидность в виде симптома «зубчатого колеса», позы «манекена», а у паци-

ентов с дрожательной формой — тремор покоя и другие типы тремора (постуральный, интенционный).

При смешанной форме паркинсонизма наблюдались все моторные проявления, ха-

актерные для изолированных форм, сочетающиеся у одного пациента с преобладанием тех или иных двигательных симптомов (акинетических, ригидных, дрожательных). Сводные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Процентное и количественное распределение пациентов с различными видами моторных клинических симптомов ($n = 60$)

Моторный симптом	Количество пациентов		
	абс.	p , %	95% ДИ
Мышечная ригидность	57	95,0	86,3–98,3
Симптом «зубчатого колеса»	52	86,7	75,8–93,1
«Поза манекена»	29	48,3	36,2–60,7
Дрожание (тремор покоя)	42	70,0	57,5–80,1
Постуральный тремор	39	65,0	52,4–75,8
Интенционный тремор	36	60,0	47,4–71,4
Гипокинезия	56	93,3	84,1–97,4
Олигобрадикинезия	49	81,7	70,1–89,4
Амимия	44	73,3	61,0–82,9
Микрография	43	71,7	59,2–81,5
Нарушение ходьбы («шаркающая походка»)	51	85,0	73,9–91,9

Как видно из представленного материала, количество и частота встречаемости моторных симптомов у исследованных пациентов достаточно велика, а самыми частыми моторными симптомами являлись: мышечная ригидность — 57 (95,0 %, 95% ДИ: 86,3–98,3) случаев, гипокинезия — 56 (93,3 %, 95% ДИ: 84,1–97,4) случаев, симптом «зубчатого колеса» — 52 (86,7 %, 95% ДИ: 75,8–93,1) случая, нарушение ходьбы («шаркающая походка») — 51 (85,0 %, 95% ДИ: 73,9–91,9) случай, дрожание — 42 (70,0 %, 95% ДИ:

57,5–80,1) случая, что подтверждает их ведущую роль в формировании клинической картины и установлении одной из клинических форм паркинсонизма, приводящих к стойким нарушениям функций органов и систем организма, ограничений жизнедеятельности у исследуемых лиц.

Среди всех исследуемых пациентов ($n = 60$) были проанализированы данные о наличии и степени выраженности стойких нарушений статодинамических функций, что отображено в таблице 3.

Таблица 3 — Процентное и количественное распределение пациентов в зависимости от степени выраженности нарушений статодинамических функций ($n = 60$)

Степень выраженности	Количество пациентов		
	абс.	p , %	95% ДИ
Легкая или незначительная	0	0,0	0,0–6,0
Умеренная	23	38,3	27,1–51,0
Выраженная	23	38,3	27,1–51,0
Резко выраженная	14	23,3	14,4–35,4
Полная утрата функции	0	0,0	0,0–6,0

В ходе исследования была установлена связь и прямая зависимость степени выраженности моторных симптомов и степени выраженности нарушений статодинамических функций. Среди пациентов с резко выраженными нарушениями статодинамических

функций — 14 (23,3 %, 95% ДИ: 14,4–35,4) человек, были выявлены клинические проявления большинства моторных симптомов (мышечная ригидность, симптом «зубчатого колеса», «поза манекена», тремор покоя, постуральный тремор, интенционный тремор,

гипокинезия, олигобрадикинезия, амимия, микрография, нарушение ходьбы (шаркающая походка). В случае с выраженными и умеренно выраженными нарушениями статодинамических функций — 46 (76,7 %, 95% ДИ: 64,6–85,6) человек, чаще других определялись основные (базовые) моторные симптомы: гипокинезия, тремор, мышечная ригидность, постуральная неустойчивость, с меньшей степенью их проявлений.

Для количественной оценки степени выраженности моторных симптомов при паркинсонизме целесообразно использовать клиничко-неврологическое исследование при

помощи шкалы Хён и Яра, шкалы равновесия и двигательной активности (англ. *Tinetti Balance and Mobility Scale — TBMS*), унифицированной рейтинговой шкалы БП (UPDRS). Тестирование по шкалам необходимо осуществлять в состояниях наилучшей (оп-медикаментозное состояние) и наихудшей (off-медикаментозное состояние) двигательной активности.

В ходе исследования все пациенты ($n = 60$) были распределены в зависимости от стадии прогрессирования заболевания по Хён и Яру и определения одной из групп инвалидности, что отображено в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение тематических пациентов по Хён и Яру в зависимости от определения одной из групп инвалидности ($n = 60$)

Группа инвалидности	Стадии по Хён и Яру				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
	абс. (95% ДИ)				
1-я	—	2 (0,9–11,4)	10 (9,3–28,0)	4 (2,6–15,9)	1 (0,3–8,7)
2-я	1 (0,3–8,7)	9 (8,1–26,1)	17 (18,5–40,8)	1 (0,3–8,7)	—
3-я	1 (0,3–8,7)	12 (11,8–31,8)	2 (0,9–11,4)	—	—
Не установлена	—	—	—	—	—
Итого	2 (100,0)	23 (100,0)	29 (100,0)	5 (100,0)	1 (100,0)

Результаты исследования, как видно из таблицы 4, показали, что у пациентов со 2-й стадией заболевания по Хён и Яру была определена 3-я группа инвалидности — в 12 (20,0 %, 95% ДИ: 11,8–31,8) случаях, 2-я группа инвалидности — в 9 (15,0 %, 95% ДИ: 8,1–26,1) случаях, в двух (3,3 %, 95% ДИ: 0,9–11,4) случаях была определена 1-я группа инвалидности. У пациентов с 3-й стадией заболевания по Хён и Яру в 17 (28,3 %, 95% ДИ: 18,5–40,8) случаях была определена 2-я группа инвалидности, в 10 (16,7 %, 95% ДИ: 9,3–28,0) случаях — 1-я группа, в двух (3,3 %, 95% ДИ: 0,9–11,4) случаях — 3-я группа. У пациентов с 4-й стадией заболевания по Хён и Яру в 4 (6,7 %, 95% ДИ: 2,6–15,9) случаях была определена 1-я группа инвалидности, в одном (1,7 %, 95% ДИ: 0,3–8,7) случае — 2-я группа. У двух (3,3 %, 95% ДИ: 0,9–11,4) пациентов с 1-й стадией заболевания по Хён и Яру определялась 2-я и 3-я группы инвалидности соответственно. У одного пациента (1,7 %, 95% ДИ: 0,3–8,7) с 5-й стадией заболевания по Хён и Яру определялась 1-я группа инвалидности.

Следовательно, тематическим пациентам наиболее часто определялась 2-я группа инвалидности — 28 (46,7 %, 95% ДИ: 34,6–59,1) случаев, при этом у них была диагностирована 1, 2, 3, 4-я стадии заболевания по Хён и Яру.

В ходе исследования были выделены для анализа основные немоторные симптомы, которые были представлены следующими психическими нарушениями: 1) дисциркуляторная энцефалопатия; 2) когнитивное снижение; 3) органическое расстройство личности; 4) органическое бредовое расстройство; 5) органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство.

Преобладающее большинство составили пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией с различной степенью когнитивного снижения — 22 (36,7 %, 95% ДИ: 25,6–49,3) случая и в 10 (16,7 %, 95% ДИ: 9,3–28,0) случаях — органическое астеническое расстройство, в трех (5,0 %, 95% ДИ: 1,7–13,7) случаях — органическое расстройство личности, в трех (5,0 %, 95% ДИ: 1,7–13,7) случаях — легкое когнитивное снижение. Такие психические нарушения как умеренное когнитивное снижение, выра-

женное когнитивное снижение, резко выраженное когнитивное снижение, органическое бредовое расстройство, органическое тревожное расстройство, деменция при болезни Пар-

кинсона встречались в единичных случаях. В 16 (10,0 %, 95% ДИ: 4,7–20,2) случаях психических нарушений не выявлено. Сводные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Процентное и количественное распределение пациентов в зависимости от вида психических нарушений ($n = 60$)

Психическое нарушение	Количество пациентов		
	абс.	p , %	95% ДИ
Органическое расстройство личности	3	5,0	1,7–13,7
Умеренное когнитивное снижение	1	1,7	0,3–8,9
Легкое когнитивное снижение	3	5,0	1,7–13,7
Выраженное когнитивное снижение	1	1,7	0,3–8,9
Резко выраженное когнитивное снижение	1	1,7	0,3–8,9
Органическое астеническое расстройство	10	16,7	9,3–28,0
Дисциркуляторная энцефалопатия	22	36,7	25,6–49,3
Органическое бредовое расстройство	1	1,7	0,3–8,9
Органическое тревожное расстройство	1	1,7	0,3–8,9
Деменция при БП	1	1,7	0,3–8,9
Без психических нарушений	16	26,7	17,1–39,0

У преобладающего большинства пациентов психические нарушения были представлены в виде дисциркуляторной энцефалопатии и органического астенического расстройства. Число таких случаев составило 32 (53,3 %, 95% ДИ: 40,9–65,4) человека, что свидетельствует о высокой распространенности данных форм психических нарушений среди немоторных симптомов у данного контингента.

При оценке немоторных нарушений у тематических пациентов преобладали соответствующие психические и вегетативные

расстройства. У пациентов с психическими расстройствами отмечалось когнитивное снижение, органическое расстройство личности, органическое тревожное расстройство, органическое бредовое расстройство, деменция при болезни Паркинсона, вегетативные расстройства отмечались в виде запоров, нарушения мочеиспускания, ортостатической гипотензии.

Также были выделены такие немоторные симптомы, как депрессия, тревога, апатия, нарушения сна, снижение обоняния. Сводные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Процентное и количественное распределение пациентов с немоторными клиническими симптомами ($n = 60$)

Немоторный симптом	Количество пациентов		
	абс.	p , %	95% ДИ
Когнитивное снижение	38	63,3	50,7–74,4
Органическое расстройство	16	26,7	17,1–39,0
Дисциркуляторная энцефалопатия	22	36,7	25,6–49,3
Запоры	17	28,3	18,5–40,8
Нарушения мочеиспускания	18	30,0	19,9–42,5
Ортостатическая гипотензия	24	40,0	28,6–52,6
Депрессия	40	66,7	54,1–77,3
Тревога	27	45,0	33,1–57,5
Апатия	26	43,3	31,6–55,9
Нарушение сна	46	76,7	64,6–85,6
Гипосмия	23	38,3	27,1–51,0

Как видно из представленного материала в таблице 6, количество и частота встречаемости немоторных симптомов у исследованных пациентов достаточно велика, а самыми частыми немоторными симптомами являлись: нарушение сна — 46 (76,7 %, 95% ДИ: 64,6–85,6) случаев, депрессия — 40 (66,7 %, 95% ДИ: 54,1–77,3) случаев, когнитивное снижение — 38 (63,3 %, 95% ДИ: 50,7–74,4) случаев, что подтверждает их ведущую роль в формировании клинической картины и качества жизни пациентов.

Продолжительность доклинической стадии при различных формах паркинсонизма может составлять от 3 до 6 и более лет. Появление двигательных симптомов сопряжено с гибелью 50,0–80,0 % дофаминергических нейронов черной субстанции. В связи с этим доклиническая стадия получила название «премораторная». Премораторная стадия проявляется неспецифическими немоторными симптомами: запоры, гипосмия, синдром

беспокойных ног и т. д., именно поэтому диагностика данной стадии в настоящее время является крайне затруднительной. В результате постановка диагноза одной из форм паркинсонизма и начало терапии происходят, когда более половины дофаминергических нейронов погибло, хотя они являются основными мишенями, на которые направлено лечение.

Доклиническая диагностика позволила бы начать превентивное лечение, сохранив большую часть нейронов черной субстанции, тем самым повышая эффективность лечения, качество жизни и отдаляя двигательный дефект, благодаря чему инвалидизация пациентов была бы сведена к минимуму.

Среди всех исследуемых пациентов ($n = 60$) были проанализированы данные о наличии и степени выраженности стойких нарушений психических функций, что отображено в таблице 7.

Таблица 7 — Процентное и количественное распределение пациентов в зависимости от степени выраженности нарушений психических функций ($n = 33$)

Степень выраженности	Количество пациентов		
	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ
Легкие или незначительные	12	36,4	22,2–53,4
Умеренные	11	33,3	19,8–50,4
Выраженные	4	12,1	4,8–27,3
Резко выраженные	6	18,2	8,6–34,4

Выявлено, что большинство пациентов имели легкие или незначительные нарушения психических функций (36,4 %, 95% ДИ: 22,2–53,4), у 11 (33,3 %, 95% ДИ: 19,8–50,4) были выявлены умеренные нарушения. В 4 (12,1 %, 95% ДИ: 4,8–27,3) и 6 (18,2 %, 95% ДИ: 8,6–34,4) случаях — выраженные и резко выраженные нарушения психических функций соответственно.

Все тематические пациенты были распределены на группы в зависимости от степени выраженности ограничения жизнедеятельности в категории способность контролировать свое поведение: 1) пациенты с резко выраженным ограничением способности контролировать свое поведение — 8 (от 76 % до 100 %) человек; 2) пациенты с выраженным ограничением — 5 (от 51 % до 75 %) человек; 3) пациенты с умеренным ограничением — 9 (от 26 % до 50 %) человек; 3) пациенты с

легким ограничением — 12 (от 1 % до 25 %) человек, что отображено в таблице 8.

В ходе исследования выявлено, что среди пациентов тематической группы преобладали случаи легкого, умеренного и резко выраженного ограничения способности контролировать свое поведение — 29 (48,3 %, 95% ДИ: 36,2–60,7) человек, которым была определена одна из групп инвалидности.

Таблица 8 — Процентное и количественное распределение пациентов в зависимости от степени выраженности ограничения способности контролировать свое поведение ($n = 60$)

Степень выраженности	Количество пациентов		
	абс.	<i>p</i> , %	95% ДИ
Легкое	12	20,0	11,8–31,8
Умеренное	9	15,0	8,1–26,1
Выраженное	5	8,3	3,6–18,1
Резко выраженное	8	13,3	6,9–24,2

Выделяют социально дезадаптирующие немоторные симптомы (нарушение мочеиспускания и ортостатическая гипотензия) и социально не дезадаптирующие немоторные симптомы (запоры, себорея, сиалорея, снижение массы тела, нарушение терморегуляции и потоотделения, нарушение зрачковой иннервации).

Ряд авторов выделяют малосимптомные (нарушение аккомодации и иннервации зрачка, нарушение пото- и слезоотделения), приносящие неудобства в повседневной жизни (себорея, гиперсаливация, нарушение терморегуляции) и нарушающие витальные функции немоторные симптомы (аритмия, запоры с развитием кишечной непроходимости).

Заключение. Таким образом, анализ результатов основных клинических проявлений у 60 тематических пациентов показал, что у преобладающего большинства пациентов (85,0 %, 95% ДИ: 73,9–91,9) клинические формы паркинсонизма были представлены ригидно-дрожательным и акинетико-ригидным синдромами.

Сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, имеющуюся у тематических пациентов, можно разделить на 4 основных класса: АГ, нарушения ритма, ХСН и стенокардия.

Анализ результатов оценки ограничений жизнедеятельности у 60 пациентов с акинетико-ригидным синдромом позволил установить, что имеющаяся у них основная и сопутствующая патология приводила в 100,0 % (95% ДИ: 91,2–100,0) случаев к нарушению статодинамической функции, степень выраженности которой являлась критерием для установления одной из групп инвалидности.

В ходе исследования установлено, что всем тематическим пациентам с акинетико-ригидным синдромом и другими клиническими формами паркинсонизма ($n = 60$) в целях оценки функционирования был проведен минимальный стандартный объем исследований, не всегда позволяющий объективизировать состояние пациента при направлении на медико-социальную экспертизу.

Список цитированных источников

1. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study / D. Aarsland [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2000. — Vol. 48, № 1. — P. 938–942.
2. Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom / L. Findley [et al.] // *Mov. Disord.* — 2003. — Vol. 18, № 1. — P. 1139–1145.
3. Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17, № 1. — P. 60–67.
4. MacMahon, D. Why excessive daytime sleepiness is an important issue in Parkinson's disease / D. MacMahon // *Adv. Clin. Neurol. Rehab.* — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 46–49.
5. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease / M. Weisskopf [et al.] // *Mov. Disord.* — 2003. — Vol. 18, № 1. — P. 646–651.
6. Anxiety and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study / M. Shiba [et al.] // *Mov. Disord.* — 2000. — Vol. 15, № 6. — P. 669–677.
7. The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management / K. Chaudhuri [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5, № 4. — P. 235–245.
8. Resource use and costs in a Swedish cohort of patients with Parkinson's disease / P. Hagell [et al.] // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17, № 3. — P. 1213–1220.
9. Naidu, Y. Early Parkinson's disease and non motor issues / Y. Naidu, K. Chaudhuri // *J. Neurol.* — 2008. — Vol. 255, № 1. — P. 33–38.
10. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease / H. Braak [et al.] // *Neurobiol. Aging.* — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 197–210.
11. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling / T. Witjas [et al.] // *Neurology.* — 2002. — Vol. 59, № 2. — P. 408–413.
12. Idiopathic Parkinson's disease: Staging an a-synucleinopathy with a predictable pathoanatomy. Molecular mechanisms in Parkinson's disease / K. Del Tredici [et al.] // *Georgetown, TX: Landes Bioscience.* — 2000. — Vol. 51, № 4. — P. 324–330.

Assessment of the main clinical manifestations of akinetic rigid syndrome

Korotkii A. A., Golikova V. V., Thishkina Y. E.

The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Currently, there are about 7–10 million people with Parkinson's disease in the world. These figures are expected to double by 2030 due to the aging of the population. Parkinson's disease inevitably leads to disability, which can occur at different times from the onset of the first symptoms of the disease. The direct cause of the establishment of one of the disability groups can be both motor symptoms of Parkinson's disease (hypokinesia, rigidity, tremor, postural instability, impaired walking), which limit patient mobility and the ability to perform fine movements, and non-motor symptoms (primarily mental and autonomic disorders). Steadily progressing growth of morbidity, still insufficient effectiveness of treatment, severe disability turn Parkinson's disease into a serious social problem that requires comprehensive and intensive study.

Keywords: Akinetic-rigid syndrome, Parkinson's disease, medical assessment.

Поступила 22.06.2023

УДК 616.31-008:616.36-089.843

ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Короткова В. В.¹, Штурич И. П.², Коротков С. В.², Шевела Т. Л.¹, Руммо О. О.²

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

²Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Иммуносупрессивная терапия при трансплантации печени является фактором риска заболеваний полости рта. Целью исследования явилась оценка состояния гомеостаза полости рта пациентов после трансплантации печени на основании клинического осмотра, а также биохимических и биофизических параметров ротовой жидкости. Материалом для исследования послужили образцы ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени. В ротовой жидкости были определены содержание ионов кальция, калия, натрия, хлора, рН, концентрация глюкозы, общего белка, активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и альфа-амилазы, а также тип микрокристаллизации. Было установлено, что в послеоперационном периоде на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии изменяются химические и физические свойства ротовой жидкости, проявляющиеся изменением ее биохимического состава, а также нарушением процесса микрокристаллизации.

Ключевые слова: ротовая жидкость, трансплантация печени, биохимический анализ, микрокристаллизация.

Введение. Одной из наиболее актуальных проблем современной медицины является неуклонный рост острых и хронических заболеваний печени различной этиологии. Трансплантация печени в настоящее время

является наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени, а также с врожденными нарушениями метаболизма и опухолями печени. Начиная

с 2008 г., в Республике Беларусь успешно реализуется государственная программа по развитию трансплантации органов и тканей. Только за 2021 г. было выполнено 87 операций по трансплантации печени. Согласно данным международного регистра IRODaT Республика Беларусь входит в 20 лидирующих стран по количеству выполняемых трансплантаций печени на 1 млн человек [1]. Протоколы ведения пациентов после трансплантации органов предусматривают проведение иммуносупрессивной терапии. Современные иммуносупрессанты обеспечивают хорошую выживаемость трансплантатов и пациентов после трансплантации печени. Однако длительная иммуносупрессивная терапия сопряжена с развитием ряда побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются нефротоксичность базовых иммуносупрессантов, метаболический синдром, повышение риска развития инфекционных и онкологических заболеваний. Кроме того, в научных публикациях отмечено влияние иммуносупрессивной терапии на состояние тканей и органов полости рта. У данной категории пациентов при интраоральном осмотре были выявлены гингивит (60,5 %), рецессия десны (58,0 %), периодонтит (55,3 %), макроглоссия (15,8 %), атрофия нитевидных сосочков языка (13,2 %). Пациенты предъявляли жалобы на ксеростомию (68,4 %), галитоз (23,7 %), кровоточивость десны (18,4 %) и дисгевзию (18,4 %) [2].

Гомеостаз органов и тканей полости рта обеспечивается благодаря ротовой жидкости. Ротовая жидкость представляет собой уникальную биологическую среду, состоящую на 98,5–99,5 % из воды и на 0,5–1,5 % сухого остатка. Органические компоненты ротовой жидкости образованы широким спектром белков, пептидов, нуклеиновых кислот, гормонов и витаминов. Неорганические компоненты в свою очередь представлены макро- и микроэлементами. Преимущества ротовой жидкости как материала с уникальными свойствами и диагностическими возможностями были отмечены еще в 60-х гг. прошлого столетия, где ее использовали в качестве инструмента для скрининга муковисцидоза. В дальнейшем внимание исследователей к ротовой жидкости только возрастало, и уже в 2008 г. был предложен термин «саливаомика», который объединил знания о различных компонентах ротовой жидкости,

включая геном, эпигеном, транскриптом, протеом, метаболом и микробиом [3].

Достоинства ротовой жидкости как диагностической среды обусловлены ее доступностью, неинвазивностью получения, возможностью многократного динамического исследования.

У пациентов, перенесших трансплантацию печени, отмечалась корреляция концентраций мочевой кислоты и щелочной фосфатазы между образцами ротовой жидкости и крови. Средний уровень ионов натрия в ротовой жидкости был значительно ниже, а средний уровень калия значительно выше у реципиентов трансплантата по сравнению со здоровыми субъектами [4].

Несмотря на то, что клинические проявления патологических состояний полости рта у реципиентов трансплантата печени достаточно широко описаны в литературе, в настоящее время существуют лишь единичные публикации, в которых сообщается об изменении свойств ротовой жидкости у таких пациентов. Отсутствуют данные о возможности использования ротовой жидкости для прогнозирования течения и при планировании лечения стоматологической патологии. Не разработан комплексный подход стоматологической реабилитации данной категории пациентов. В этой связи актуальность настоящего исследования не вызывает сомнений и является основанием для формирования цели исследования.

Цель работы — оценка состояния местного гомеостаза полости рта пациентов после трансплантации печени на основании клинического осмотра и объективных параметров ротовой жидкости.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 48 пациентов, которым была проведена ортотопическая трансплантация печени в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Всеми пациентами было подписано информированное согласие на публикацию данных, полученных в результате исследования.

В выборке преобладали мужчины — 29 пациентов, что составило 60,4 % от общего количества. Средний возраст пациентов в выборке составил 47,6 лет, при этом минимальный возраст — 19 лет, максимальный — 74 года. Распределение пациентов по этиологии терминальной печеночной недостаточности представлено в таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по этиологии терминальной печеночной недостаточности

Этиология	Количество пациентов, <i>n</i>
Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит	6
Алиментарно-токсический цирроз печени	4
Болезнь Вильсона – Коновалова	3
Криптогенный цирроз печени	7
Цирроз печени вирусной В-этиологии	11
Цирроз печени вирусной С-этиологии	12
Фульминантная печеночная недостаточность	1
Смешанная этиология	4

Оценка состояния полости рта была осуществлена на основании опроса пациентов, а также данных клинического осмотра с помощью стоматологического зонда и зеркала.

Для исследования комплекса объективных показателей ротовой жидкости до процедуры сбора пациентам был ограничен прием пищи, употребление жевательной резинки, курение, чистка зубов, полоскание полости рта, обильное питье. Ротовую жидкость собирали натошак в количестве не менее 2,0 мл путем сплевывания ее в стеклянные пробирки. Далее образцы ротовой жидкости центрифугировали со скоростью 3000 об/мин и замораживали при температуре –20 °С. Перед исследованием размораживали при комнатной температуре и доставляли в клиничко-диагностическую лабораторию ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». В клиничко-диагностической лаборатории были определены следующие показатели: рН, концентрация ионов кальция, калия, натрия и хлора. Контрольную группу составили 20 пациентов без наличия соматической патологии, обратившиеся в УЗ «14-я центральная районная поликлиника Партизанского района» г. Минска. Исследование проводилось с помощью анализатора кислотно-основного состояния крови.

Кроме того, для пациентов, перенесших трансплантацию печени, в ротовой жидко-

сти был определен ряд биохимических показателей: концентрация глюкозы, общего белка, активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и альфа-амилазы.

Показатель микрокристаллизации определяли по методике, предложенной П. А. Леусом [5]. На предметное стекло наносили каплю ротовой жидкости с помощью пипетки и высушивали при комнатной температуре. Далее препараты рассматривали под световым микроскопом при увеличении ×40, фотографировали кристаллы, устанавливали тип микрокристаллизации ротовой жидкости, оценивали центральную и периферическую зоны фации ротовой жидкости, форму и строение кристаллов.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Описание выборки производили путем вычисления медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей [LQ; UQ] Сравнение количественных данных в группах проводилось с применением *U*-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Структура жалоб стоматологического характера пациентов, перенесших операцию трансплантации печени, представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Структура стоматологических жалоб пациентов после трансплантации печени

Жалоба	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Кровоточивость десен при чистке зубов	14	29,2
Сухость полости рта	7	14,6
Изменение вкуса	1	2,1

Окончание табл. 2

Жалоба	Количество пациентов	
	<i>n</i>	%
Болезненность зубов	3	6,3
Подвижность зубов	6	12,5
Неприятный запах в полости рта	4	8,3
Жалоб нет	13	27,1

Наиболее распространенной жалобой пациентов, перенесших операцию трансплантации печени, явилась кровоточивость десен при чистке зубов, ее отметили 14 пациентов, что составило 29,2 % всей выборки. Не предъявили никаких жалоб стоматологического характера 13 пациентов, что в свою очередь составило 27,1 % всей выборки.

Результаты объективного стоматологического осмотра полости рта реципиентов печеночного трансплантата представлены в таблице 3.

Результаты объективного стоматологического осмотра полости рта реципиентов печеночного трансплантата представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Нуждаемость реципиентов печеночного трансплантата в стоматологической помощи

Вид помощи	Стоматологическое мероприятие	Количество пациентов, <i>n</i>	Доля, %
Терапевтическая	Профессиональная гигиена полости рта	48	100,0
	Лечение кариеса зубов и его осложнений	18	37,5
	Лечение некариозных поражений	3	6,3
	Лечение заболеваний периодонта	26	54,2
Ортопедическая	Лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта	3	6,3
	Ортопедическое лечение	36	75,0
Хирургическая	Удаление зубов	12	25,0
	Кюретаж, лоскутные операции	4	8,3
Всего	Стоматологическое лечение	48	100,0

Таким образом, 100 % пациентов, включенных в исследование, имели патологию полости рта.

Результаты исследования кислотно-основного состояния ротовой жидкости представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Сравнение показателей кислотно-основного состояния ротовой жидкости

Параметр	Группа исследования (<i>n</i> = 48) Me [Q1–Q3]	Группа контроля (<i>n</i> = 20) Me [Q1–Q3]	<i>U</i> -критерий Манна – Уитни
Ca ²⁺ (мМоль/л)	0,725 [0,508–0,975]	1,18 [0,646–1,803]	0,03
pH (ед.)	6,55 [5,9–7,2]	7,14 [6,72–7,44]	0,04
K ⁺ (мМоль/л)	21,1 [17,5–25,6]	22,38 [18,8–25,3]	0,11
Cl ⁻ (мМоль/л)	46,75 [18,9–76,1]	45,8 [22,95–66,8]	0,25
Na ⁺ (мМоль/л)	6,92 [5,64–9,79]	7,24 [5,75–9,68]	0,33

В результате исследования была отмечена тенденция к изменению водородного показателя ротовой жидкости в кислую сторону пациентов после трансплантации печени по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$).

достоверно более низкие значения для группы исследования ($p \leq 0,05$), что свидетельствует о нарушении проницаемости гемосаливарного барьера для кальция у пациентов группы исследования.

Нарастание ацидоза ротовой жидкости способствует утрате ее реминерализующих свойств. Концентрация ионов кальция имела

Результаты исследования биохимического состава ротовой жидкости пациентов, перенесших трансплантацию печени, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Биохимические показатели плазмы крови и ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени

Показатель	Плазма крови Ме [Q1–Q3]	Ротовая жидкость Ме [Q1–Q3]
Глюкоза, ммоль/л	5,35 [3,98–13,44]	0,14 [0–0,59]
АЛТ, Е/л	24 [14–165]	42,5 [0,9–169]
АСТ, Е/л	28 [14–56]	96 [9,3–228,2]
ЛДГ, Е/л	–	205,9 [16,1–2362]
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	90 [44–738]	20 [0–88]
Альфа-амилаза, Е/л	62 [23–114]	418,4 [240,3–3183,2]
Общий белок, г/л	74 [57,8–82,4]	1,7 [0,3–5,5]

У реципиентов трансплантата печени была выявлена высокая активность ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ и альфа-амилазы в ротовой жидкости.

Изменение электролитного состава ротовой жидкости является индикатором протекающих в организме дестабилизационных процессов, что отражается в нарушении процесса микрокристаллизации: деструкции кристаллического рисунка, появлении фаций патологического типа [6].

Доступность, неинвазивность метода кристаллографии позволяет использовать его в качестве скринингового теста экспресс-диагностики реминерализующего потенциала ротовой жидкости, а также эффективности реабилитационных мероприятий [7].

Нами был исследован показатель микрокристаллизации ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени, а также у соматически здоровых лиц. Полученные результаты свидетельствовали о наличии всех трех типов микрокристаллизации у обследуемых пациентов (рисунок 1).

Распределение типов микрокристаллизации ротовой жидкости представлено в таблице 6.

Таблица 6 — Распределение типов микрокристаллизации ротовой жидкости, %

Группа	I тип	II тип	III тип
Исследования	10	65	25
Контрольная	65	35	5

Для большинства пациентов без соматической патологии (65 %) был установлен I тип микрокристаллизации ротовой жидкости. По всему полю зрения морфологическая структура кристаллов имеет четко выраженную структуру, с характерными элементами в центре и по периферии. В цен-

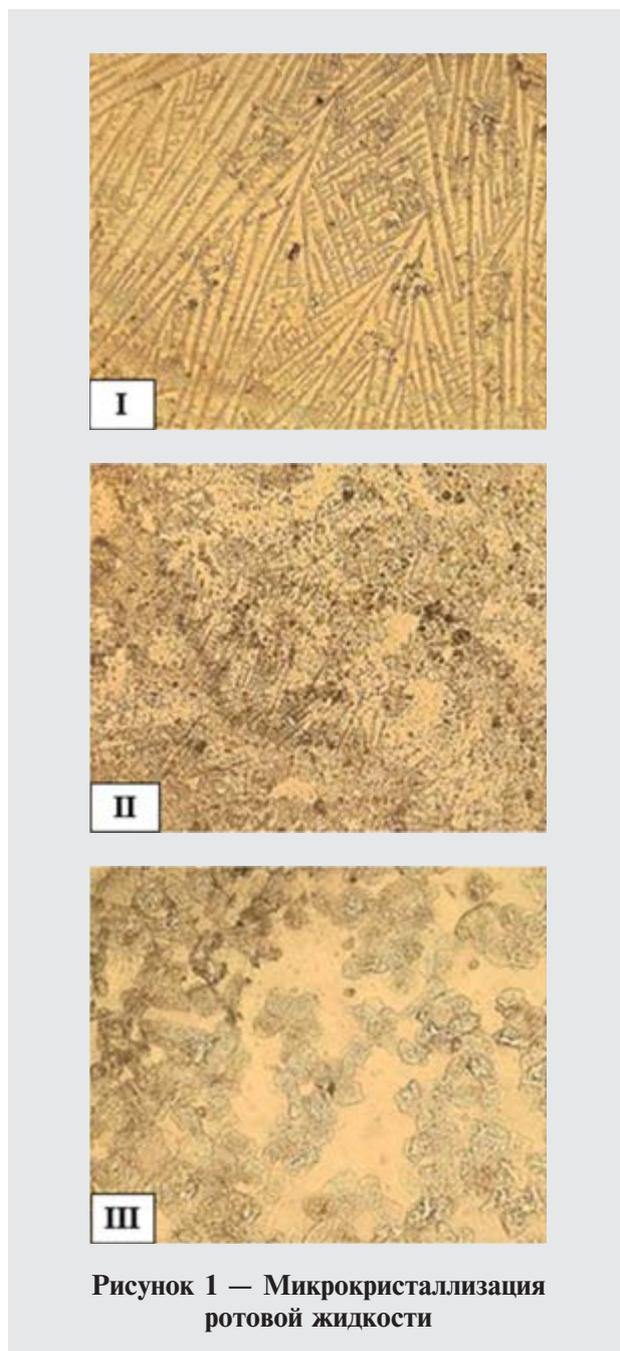
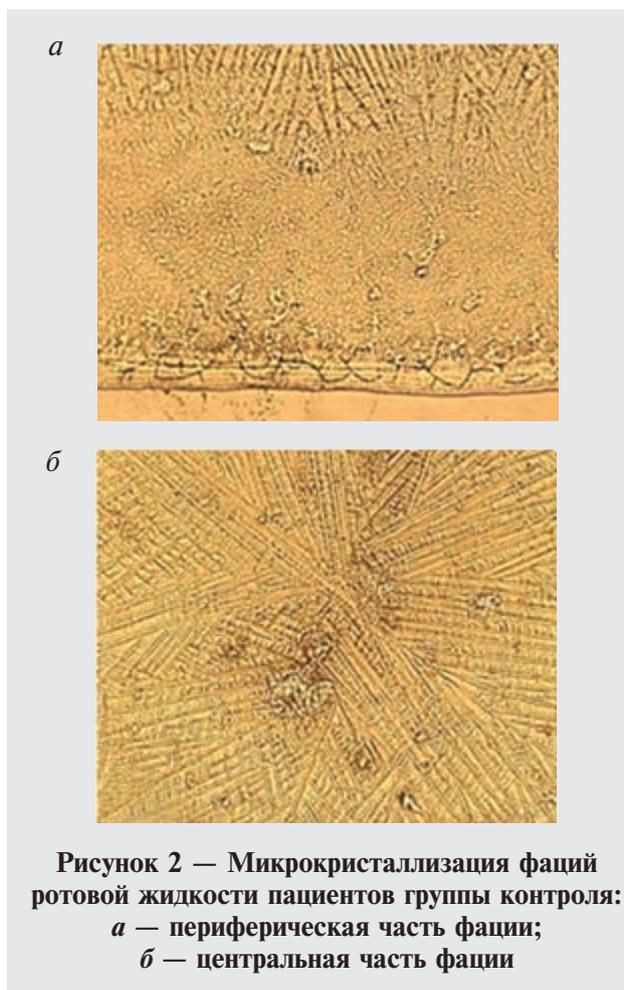


Рисунок 1 — Микрокристаллизация ротовой жидкости



тральной зоне фации кристаллические структуры были распределены равномерно, упорядоченно, отмечалась ориентация кристаллов под острым углом друг другу. Многочисленные дочерние ответвления первого, второго и третьего порядков отходили от центральной оси кристаллов. Периферическая структура фации ротовой жидкости имела отличную от центральной зоны структуру. Здесь отсутствовали мечевидные элементы, а кристаллическая решетка имела мелкоячеистое строение. На границе фации были отмечены характерные аркадные трещины (рисунок 2).

Таким образом, у пациентов без соматической патологии морфологическая структура фаций ротовой жидкости продемонстрировала высокую организованность, что является отражением оптимальных физико-химических свойств ротовой жидкости.

Для большинства пациентов после трансплантации печени (65 %) основным явился II тип микрокристаллизации ротовой жидкости. Было отмечено уменьшение количества структурных элементов в центральной зоне фаций; отсутствовал характерный мечевидный рисунок, ответвления второго и третьего порядков; увеличилась доля темных включений. Кристаллический рисунок периферической зоны приобрел беспорядочный характер (рисунок 3).

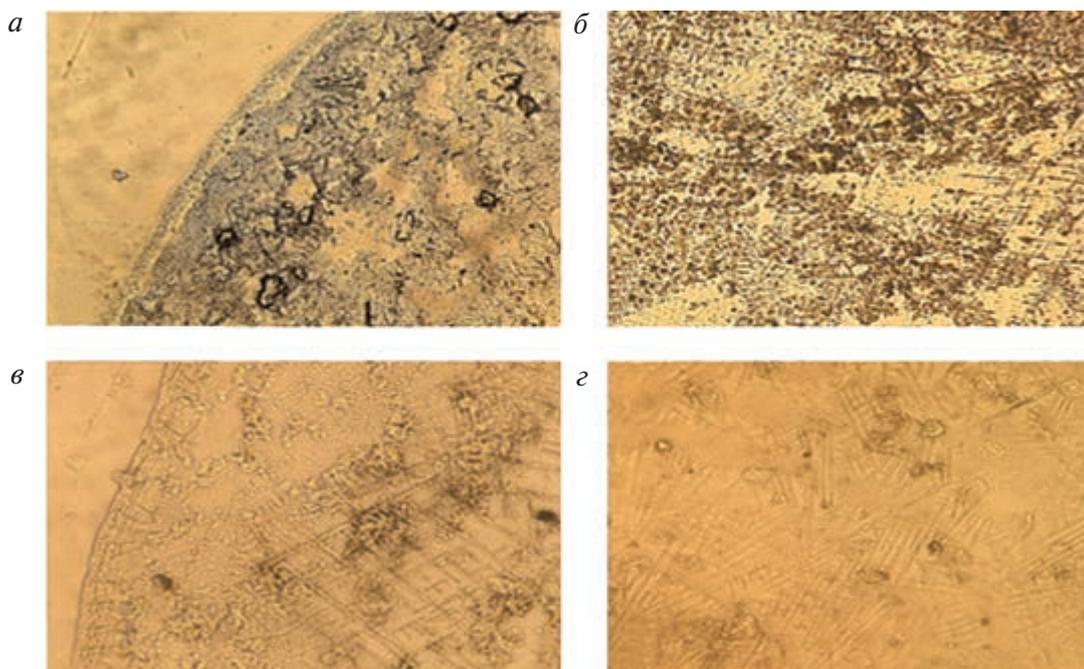


Рисунок 3 — Микрокристаллизация фаций ротовой жидкости пациентов группы исследования:
а, в — периферическая часть фации; *б, г* — центральная часть фации

Для фаций ротовой жидкости пациентов после трансплантации печени характерны деструктуризация кристаллов и угнетение очагов кристаллизации, что является отражением нарушения минерализующих свойств ротовой жидкости, а также изменением ее электролитного состава.

Заключение. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что в

постоперационном периоде на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии возникают изменения химических и физических свойств ротовой жидкости, проявляющиеся изменением ее электролитного, биохимического состава, а также нарушением процесса микрокристаллизации.

Список цитированных источников

1. IRODaT [Electronic resource]: International Registry in Organ Donation and Transplantation. — Mode of access: <http://irodat.org>. — Date of access: 20.03.2023.
2. Frequency of pathologic changes in the oral cavity in patients subjected to long-term pharmacologic immunosuppressive therapy after kidney, liver, and hematopoietic cell transplantation / M. Osiak [et al.] // *Transplant. Proc.* — 2018. — Vol. 50, № 7. — P. 2176–2178.
3. The emerging landscape of salivary diagnostics / Y. Zhang [et al.] // *OHDM.* — 2014. — № 13. — P. 200–210.
4. Saliva in the diagnosis of diseases / Ch. Zhang [et al.] // *Int. J. Oral Sci.* — 2016. — Vol. 8, № 3. — P. 133–137.
5. Леус, П. А. Профилактическая коммунальная стоматология / П. А. Леус. — М. : Мед. книга, 2008. — 444 с.
6. Бузовера, М. Э. Количественная оценка микроструктурной неоднородности фаций биожидкостей / М. Э. Бузовера, Ю. П. Щербак, И. В. Шишпор // *Журнал технической физики.* — 2014. — Т. 84, № 10. — С. 133–138.
7. Иорданишвили, А. К. Ротовая жидкость взрослого человека: возрастные особенности физико-химических свойств и микрокристаллизации / А. К. Иорданишвили // *Успехи геронтологии.* — 2019. — Т. 32, № 3. — С. 477–482.

Characteristics of local oral homeostasis in liver transplant patients

Karatkova V. V.¹, Shturich I. P.², Korotkov S. V.², Shevela T. L.¹, Rummo O. O.²

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

²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

Immunosuppressive therapy is the prevention of graft rejection in the postoperative period and, unfortunately, is a risk factor for oral diseases. The aim of the study was to assess the state of homeostasis of the oral cavity of patients after liver transplantation. The material for the study was samples of the oral fluid of patients after liver transplantation. The content of calcium, potassium, sodium, chlorine ions, pH, concentration of glucose, total protein, activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and alpha-amylase, type of microcrystallization were determined. It was found that in the postoperative period changes in the chemical and physical properties of the oral fluid occur.

Keywords: oral fluid, liver transplantation, biochemical analysis, microcrystallization.

Поступила 20.06.2023

УДК 611.664-006.3.04:615.28(476)

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ СХЕМ ЦИТОСТАТИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Литвинова Т. М.¹, Церковский Д. А.², Артемова Н. А.², Косенко И. А.²,
Суколинская Е. В.², Мороз Е. Г.¹, Демидова С. А.¹

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

²Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В эксперименте *in vivo* оценено влияние лазерной гемотерапии на противоопухолевое действие двух схем цитостатиков, часто используемых для лечения сарком матки: гемцитобина с доцетакселом и этопозидом с ифосфамидом. Работа выполнена на 30 белых беспородных крысах с лимфосаркомой Плисса. Для оценки противоопухолевой эффективности определяли общепринятые в экспериментальной онкологии показатели: динамику среднего объема опухоли; изменения абсолютного прироста саркомы с коэффициентом торможения ее роста; частоту регрессий; среднюю продолжительность жизни и ее увеличение, а также летальность крыс от токсических реакций. Установлено: один сеанс внутривенного лазерного облучения крови повышает в 2,8 раза противоопухолевое действие гемцитобина и доцетаксела, увеличивая при этом продолжительность жизни крыс, и уменьшает на 50 % токсическое влияние этопозидом и ифосфамида, что подтверждает возможность использования лазерной гемотерапии при адъювантном лечении сарком матки цитостатиками.

Ключевые слова: крысы, лимфосаркома Плисса, цитостатики, лазерная гемотерапия.

Введение. Лазерная гемотерапия относится к физиотерапевтическим методам лечения, при которой используется низкоинтенсивное лазерное излучение красного света. Основными физическими свойствами этого излучения являются: когерентность, монохромность, поляризованность и изотропность. Первые два исчезают при прохождении через кожу, в результате чего снижается терапевтическое действие на кровь, а следовательно, и на все ткани и системы организма. Как метод лечения лазерная гемотерапия, характеризуется четырьмя основными параметрами: длиной волны, мощностью на выходе световода, временем воздействия и числом сеансов. Доказана способность внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) повышать в качестве адъювантного метода эффективность лечения целого ряда заболеваний: терапевтических, хирургических, неврологических, урологических, эндокринологических и некоторых других. Начиная с конца прошлого столетия, лазерную

гемотерапию стали использовать в онкологии в составе комплексной терапии злокачественных опухолей головного мозга, легкого, желудка, пищевода, кишечника, почек, шейки и тела матки, поскольку было доказано в эксперименте *in vivo*, что оно обладает противоопухолевым и противометастатическим действиями [1]. Как адъювантный метод терапии ВЛОК начали использовать при комбинированном и комплексном лечении рака эндометрия и добились повышения эффективности лечения при карциноме эндометрия [2]. Самым агрессивным представителем рака тела матки является карциносаркома эндометрия (КСЭ), которая представлена сразу двумя гистотипами: саркоматозным и раковым. Эффективность комплексного лечения, состоящего из хирургической, химиотерапевтической и лучевой терапии, — низкая, о чем свидетельствует большое число рецидивов и метастазов (50 %) а также высокая смертность (50,0⁰/₀₀₀₀) [3]. Максимальным противоопу-

холевым эффектом обладают химиотерапевтические лекарственные средства (ХЛС), так как они способны предотвратить развитие метастазов во всем организме, появление которых характерно именно для КСЭ. Однако многие цитостатики в канцерцидных дозах обладают выраженным токсическим эффектом, что требует редуцирования дозы, а это приводит к снижению противоопухолевого эффекта [4]. Следовательно, необходимо использовать при лечении КСЭ адъювантные методы, способные усилить противоопухолевое действие цитостатиков и одновременно снижать число токсических реакций. Таким методом может служить ВЛОК [1]. Однако до настоящего времени неизвестно, как лазерная гемотерапия влияет на активность цитостатиков, которые используются для лечения сарком, входящих всегда в состав КСЭ, поэтому представляет интерес изучить совместное влияние ВЛОК и ХЛС на рост экспериментальных саркоматозных опухолей *in vivo* и только после этого решать вопрос об использовании лазерной гемотерапии при лечении карциносаркомы эндометрия в клинической практике.

Цель работы — изучение и анализ влияния одного сеанса ВЛОК на токсичность и противоопухолевую активность двух различных схем цитостатиков в эксперименте *in vivo*.

В соответствии с целью исследования в работе поставлены следующие задачи:

1) оценить влияние цитостатиков, используемых в клинической онкологии для лечения саркомы тела матки на рост лимфосаркомы Плисса (ЛСП) *in vivo*; 2) определить способность ВЛОК изменять противоопухолевое действие ХЛС.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 30 белых нелинейных крысах обоих полов, полученных из вивария РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, с массой тела от 150 до 300 г в возрасте 2,5–3 месяца. Длительность карантина перед включением в эксперимент составляла 14 суток. Крысы содержались в стандартных условиях пищевого и питьевого рациона, при 12-часовом режиме освещения, при температуре 20–22 °С и влажности 50–60 % в индивидуальных клетках по 5–7 особей в каждой. Все эти условия соответствовали действующим санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию вивариев [5].

В качестве опухолевого штамма использовали ЛСП (Российская коллекция клеточных культур, Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация) [6]. Опухолевую модель у крыс создавали путем подкожного пассивирования *in vivo*. Подкожная перевивка включала введение под кожу левой паховой области 0,5 мл взвеси опухолевых клеток в 20%-м растворе Хенкса (рисунок 1).

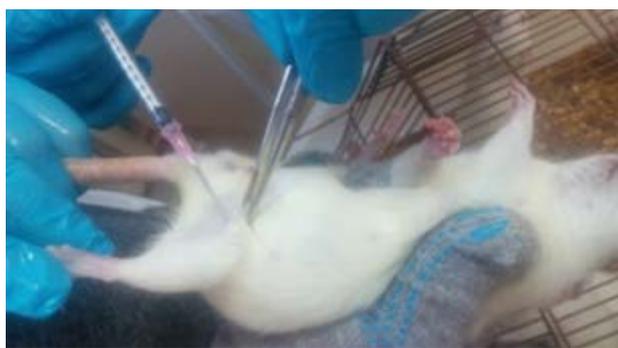


Рисунок 1 — Создание подкожной опухолевой модели ЛСП

Лимфосаркома Плисса относится к числу быстрорастущих опухолей с коротким латентным периодом, составляющим в среднем 5–7 суток, поэтому животных с ЛСП включали в эксперимент на 6-е сутки после перевивки по достижению диаметра опухолевого узла не менее 3–5 мм.

Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с международным законодательством и действующими в Республике Беларусь нормативными правовыми актами по проведению экспериментальных исследований с лабораторными животными, а именно: 1) Европейской кон-

венции о защите позвоночных животных (г. Страсбург, Франция, от 18 марта 1986 г.) с изменениями в соответствии с положениями Протокола (СЕД № 170 от 2 декабря 2005 г.); 2) Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22 сентября 2010 г.); 3) ТПК 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 марта 2008 г. № 56 Экспериментальные исследования соответствовали ряду принципов 3Rs, разработанных W. M. Russel и R. L. Berch (1959 г.): 1) Reduction — сокращение количества используемых лабораторных животных в эксперименте; 2) Refinement — усовершенствование методики проведения эксперимента за счет применения обезболивающих и нетравматических методов.

После окончания периода наблюдения за крысами их умерщвление выполнялось с помощью одного из методов эвтаназии (*aether pronarcosi*) с соблюдением гуманных методов обращения. После эвтаназии факт биологической смерти констатировали на основании следующих признаков: прекращение сердцебиения и дыхания; отсутствие рефлексов; снижение температуры тела ниже 25 °С [6].

В качестве химиотерапевтических лекарственных средств использовали инъекционные формы лиофилизированных порошков: гемцитабина (ГЕМ; доза — 50 мг/кг), ифос-

фамида (ИФО; доза — 200 мг/кг), этопозида (ЭТО; доза — 20 мг/кг) и доцетаксела (ДОЦ; доза — 7,5 мг/кг) производства РУП «Белмедпрепараты». Цитостатики в виде раствора вводили внутривентриально, однократно на 6-е сутки после перевивки опухоли в указанных дозах.

Сеанс ВЛОК проводили с помощью лазерного терапевтического аппарата «Люзар-МП» (Люзар, Республика Беларусь), имеющего длину волны $\lambda = 670 \pm 2$ нм, мощность излучения на выходе световода 1,5–2 мВт. Длительность сеанса была равна 10 мин (рисунок 2).

ВЛОК осуществляли через 24 ч после введения ХЛС по схемам, каждая из которых состояла из двух цитостатиков.

Животные были разделены на 5 групп по 6 крыс в каждой. Первая — интактный контроль (ИК), во 2-й животным вводили ГЕМ и ДОЦ, в 3-й — крысам с этими же цитостатиками проводили ВЛОК, в 4-й вводили ЭТО и ИФО, животным 5-й группы после этих препаратов выполняли сеанс лазерной гемотерапии (таблица 1).

Таблица 1 — Схемы используемых цитостатиков

Группа	Количество крыс, <i>n</i>
1. ИК	6
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	6
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	6
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	6
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	6

Для оценки противоопухолевого влияния определяли общепринятые в экспериментальной онкологии показатели: динамику среднего объема опухоли (V_{cp} , см³), изменение абсолютного прироста опухоли (K , в отн. ед.) и коэффициента торможения роста опухоли (ТРО, %), частоту полных опухолевых регрессий (ПР, %), среднюю продолжительность жизни (СПЖ, сут.) и увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) [7]. Динамику роста опухолей регистрировали, начиная с 6-х суток после ее перевивки в течение двух недель с интервалом 2–3 дня.



Рисунок 2 — Сеанс ВЛОК у крыс с перевивными опухолями

Объем ЛСП вычисляли по формуле Шрека:

$$V = \frac{1}{6} \pi \cdot d_1 \cdot d_2 \cdot d_3, \quad (1)$$

где d_1, d_2, d_3 — три взаимно перпендикулярных диаметра опухоли (см); $\pi/6 = 0,52$ — постоянная величина; V — объем опухоли (см³).

Коэффициент абсолютного прироста опухоли (K) рассчитывали по формуле

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0}, \quad (2)$$

где V_0 — начальный объем опухоли; V_t — объем опухоли на определенный день наблюдения.

$$\text{Частота ПР} = \frac{\text{Число животных без признаков опухолевого роста}}{\text{Общее число животных в группе}} \cdot 100 \%. \quad (4)$$

Количественные критерии оценки ингибирующего эффекта на перевивных опухолях у крыс были следующими (таблица 2) [7].

Таблица 2 — Критерии оценки ингибирующего роста опухолей эффекта

Критерий эффективности	Значение эффективности
ТРО <20 %	0
ТРО <20–50 %	±
ТРО <51–80 %	+
ТРО <81–90 %	++
ТРО <91–100 % + <50 % ПР	+++
ТРО >91–100 % + >50 % ПР	++++

Проводили оценку противоопухолевого эффекта по увеличению продолжительности жизни крыс после окончания опыта и гибели всех лабораторных животных или выведения их из эксперимента. Определяли среднюю продолжительность жизни (сут.) в группах и вычисляли показатели увеличения продолжительности жизни (%) по формуле

$$\text{УПЖ} = \frac{\text{СПЖ}_{\text{контроль}} - \text{СПЖ}_{\text{опыт}}}{\text{СПЖ}_{\text{контроль}}} \cdot 100 \%, \quad (5)$$

где УПЖ — показатель увеличения продолжительности жизни крыс, %; СПЖ_{опыт} — средняя продолжительность жизни животных в опытных группах (сут.); СПЖ_{контроль} — средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе (сут.).

Коэффициент торможения роста опухоли рассчитывали по формуле

$$\text{ТРО} = \frac{V_{\text{контроль}} - V_{\text{опыт}}}{V_{\text{контроль}}} \cdot 100 \%, \quad (3)$$

где $V_{\text{контроль}}$ — средний объем опухоли в контрольной группе, см³; $V_{\text{опыт}}$ — средний объем опухоли в основной группе, см³.

Минимально значимый критерий, демонстрирующий эффективность лечения перевивных опухолей, считался при ТРО > 50 %.

Частоту полных регрессий (ПР) оценивали через 60 суток после проведения ВЛОК, если отсутствовали визуальные и пальпаторные признаки опухоли.

ПР рассчитывали по формуле

Статистическая обработка, полученных данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Excel, OriginPro (версия 7.0) и Statistica (версия 10.0).

Результаты представляли как $M \pm m$ (среднее значение ± ошибка среднего значения). Для оценки достоверности различий использовали U -критерий Манна – Уитни. Общая выживаемость оценивалась с использованием метода Kaplan – Meier, непараметрического метода, комбинирующего рассчитанные вероятности выживания и предусматривающего цензурирование. Точкой 0 принята дата перевивки опухоли, событием — гибель крысы, окончанием наблюдения — гибель всех крыс в опытной группе. Сравнительный анализ данных проводился с помощью непараметрического log-rank теста. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При наблюдении за лабораторными животными, начиная с момента введения цитостатиков и проведения сеанса ВЛОК, летальные исходы были зарегистрированы только после введения ЭТО и ИФО, но при этом после проведения процедуры ВЛОК летальность снизилась на 39,3 % (таблица 3).

После введения животным ЭТО и ИФО на 17-е сутки умерли все крысы (100 %), но проведение в этой группе одного сеанса лазерной гемотерапии снизило показатель летальности на 50 %.

Таблица 3 — Летальность животных от токсических реакций

Группа	Летальность, %					
	Сутки после начала эксперимента					
	6-е	8-е	10-е	13-е	15-е	17-е
1. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	—	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	—	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	—	0,0	0,0	0,0	50,0	100,0
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	—	0,0	0,0	0,0	16,7	50,0

Информация о динамике среднего объема опухоли (V_{cp}) при введении указанных выше цитостатиков крысам представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Динамика среднего объема опухолей крыс с ЛСП

Группа	Сутки после начала эксперимента					
	6-е	8-е	10-е	13-е	15-е	17-е
	Средний объем опухолей, см ³					
1. ИК	0,017±0,005	1,58±0,14	6,91±0,70	20,38±2,34	32,92±2,89	47,68±3,58
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	0,016±0,001	0,15±0,03	0,024±0,016	0,31±0,26	0,74±0,56	1,57±1,48
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	0,018±0,003	0,16±0,08	0,013±0,011	0,19±0,19	0,04±0,04	0,56±0,38
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	0,015±0,003	0,07±0,02	0,013±0,011	0,00±0,00	0,00±0,00	Все крысы в группе пали
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	0,015±0,001	0,06±0,02	0,00±0,00	0,003±0,003	0,19±0,11	0,58±0,29

Из таблицы 4 видно, что под влиянием схемы цитостатиков ГЕМ + ДОЦ к завершению эксперимента объем опухоли по сравнению с контролем уменьшается с 47,68 до 1,57 см³, т. е. в 30,4 раза, а при использовании сеанса лазерной гемотерапии противоопухолевый эффект действия цитостатиков увеличивается в 85,1 раза по сравнению с контролем и 2,8 раза по сравнению с использованием ХЛС без ВЛОК. Схема, где использовали цитостатики этопозид и ифосфомид (ЭТО + ИФО) оказалась очень токсичной и для опухоли, и для животных (летальность 100 %). Это подтверждает исчезновение опухоли у крыс на 13-е сутки, а через 4 дня (17-е сутки) вся группа животных погибла от токсических реакций. Добавление к схеме лечения лазерной гемотерапии привело к снижению роста опухоли, при этом ее объем был в 82,2 раза меньше контрольного размера, но из-за возникших токсических реакций в группе с лазерной гемотерапией 50 % животных погибло.

Эти данные свидетельствуют о способности ВЛОК снижать, но не полностью токсическое действие цитостатиков.

Изучение коэффициента абсолютного прироста опухоли под влиянием перечисленных ранее ХЛС позволило установить, что максимальный прирост ЛСП наблюдается на 17-е сутки во всех группах. Однако по сравнению с контролем в группе ГЕМ + ДОЦ уменьшают его величину с 2803,7 отн. ед. до 97,13, т. е. в 28,8 раз, а в случае применения ВЛОК — в 93,1 раза. При этом лазерная гемотерапия усиливает противоопухолевый эффект цитостатиков по коэффициенту абсолютного прироста ЛСП в 3,1 раза (таблица 5).

После введения лабораторным крысам ЭТО + ИФО абсолютный прирост опухоли обнаружен только на 8-е сутки, а на 10-е — его величина уже становится отрицательной, что свидетельствует о высокой токсичности схемы, состоящей из этих двух цитостатиков не только для опухоли, но и для здоровых

органов и тканей животных. Присоединение ВЛОК снижает их токсический эффект и при этом коэффициент уменьшается по сравнению с контрольным значением в 74,4 раза.

Таблица 5 — Изменение коэффициента абсолютного прироста опухоли

Группа	Сутки после начала эксперимента					
	6-е	8-е	10-е	13-е	15-е	17-е
	Коэффициент К, ОЕ					
1. ИК	—	91,94	405,47	1197,82	1935,47	2803,71
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	—	8,38	0,50	18,38	45,25	97,13
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	—	7,89	-0,19	9,56	1,22	30,11
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	—	3,24	-0,13	-1,00	-1,00	Все крысы в группе пали
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	—	3,00	-1,00	-0,80	11,67	37,67

Изучение коэффициента ТРО по сравнению с контролем в обеих схемах показало, что торможение опухолевого роста было максимальным. Изучаемые схемы цитостатиков начинали уменьшать объем ЛСП с 8-х суток с 90,5 до 100, а добавление ВЛОК тормозило рост опухоли также, как химиопрепараты без лазерной гемотерапии (таблица 6).

Таблица 6 — Динамика коэффициента торможения роста опухоли

Группа	Сутки после начала эксперимента					
	6-е	8-е	10-е	13-е	15-е	17-е
	Коэффициент К, ОЕ					
1. ИК	—	—	—	—	—	—
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	—	90,51	99,65	98,48	97,75	96,71
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	—	89,87	99,81	99,07	99,88	98,83
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	—	95,57	99,81	100,00	100,00	Все крысы в группе пали
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	—	96,20	100,00	99,99	99,42	98,78

На 30-е сутки после начала эксперимента полная регрессия опухоли отмечена только после воздействия на ЛСП гемцитабина и доцетаксела как с ВЛОК, так и без него и составила 50 %. В группе этопозиды и ифосфомида регрессия опухоли отсутствовала в обеих исследуемых группах (таблица 7).

Таблица 7 — Количество полных регрессий через 30 суток после начала эксперимента

Группа	Информация о количестве		
	крыс в группе, n	полных регрессий, n	полных регрессий, %
1. ИК	6	0	0,0
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	6	3	50,0
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	6	3	50,0
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	6	0	0,0
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	6	0	0,0

Информация о ПР, зафиксированных через 60 суток после начала воздействий, в исследуемых группах при использовании указанных выше схем цитостатиков с ВЛОК и без него у крыс с ЛСП представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Частота полных регрессий через 60 суток после начала эксперимента

Группа	Информация о количестве		
	крыс в группе, <i>n</i>	полных регрессий, <i>n</i>	полных регрессий, %
1. ИК	6	0	0,0
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	6	1	16,7
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	6	1	16,7
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	6	0	0,0
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	6	1	16,7

Через 60 суток после начала эксперимента у крыс с ЛСП в двух исследуемых группах с ГЕМ + ДОЦ регрессия опухоли отмечена у одного лабораторного животного в обеих группах, что составило 16,7 %.

Для оценки общей противоопухолевой эффективности каждой схемы цитостатиков с ВЛОК, основанных на анализе коэффициентов ТРО и частоты ПР опухоли, использовали данные Р. У. Хабриева, представленные в таблице 9 [7].

Таблица 9 — Оценка противоопухолевой эффективности

Группа	ТРО, %	Частота ПР, %	Значение эффективности
1. ИК	—	0,0	0
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	96,71	16,7	+++
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	98,83	16,7	+++
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	Все крысы в группе пали	0,0	0
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	98,78	16,7	+++

Из таблицы видно, что высокой противоопухолевой активностью обладает схема гемцитабина и доцетаксела без лазерной гемотерапии, но ВЛОК все-таки незначительно увеличивает торможение роста опухоли с 96,71 до 98,83 %. Эффективность воздействия на ЛСП составила +++ как цитостатиков с лазерной гемотерапией, так и без нее. В группе ЭТО + ИФО, благодаря использованию ВЛОК, уменьшалось число

токсических реакций (со 100 до 50 %), а частота полных регрессий была равна 16,7. В целом эффективность лечения при этой схеме составила +++, как и при предыдущей.

Следует отметить, что средняя продолжительность жизни крыс увеличивалась во всех исследуемых группах, кроме ЭТО + ИФО без ВЛОК. В этой группе животных показатель увеличения продолжительности жизни был отрицательным (таблица 10).

Таблица 10 — Показатели выживаемости животных в различных группах

Группа	Критерий эффективности	
	СПЖ, сутки	УПЖ, %
1. ИК	19,33±0,67	—
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	49,80±6,25	157,63
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	35,60±6,75	84,17
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	15,00±0,73	-22,40
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	25,20±3,82	30,37

На момент начала экспериментального исследования показатель V_{cp} в группах статистически значимо не отличался (таблица 11).

На момент окончания экспериментального исследования V_{cp} в контрольной группе был статистически значимо больше, чем в остальных группах (таблица 12).

Таблица 11 — Средний объем опухоли в группах на 6-е сутки после перевивки опухоли

Группа	V_{cp} на 6-е сутки эксперимента, см ³	p
1. ИК	0,017±0,005	>0,05
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	0,016±0,001	>0,05
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	0,018±0,003	>0,05
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	0,015±0,003	>0,05
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	0,015±0,001	>0,05

Таблица 12 — Средний объем опухоли в группах на момент окончания исследования

Группа	V_{cp} на 17-е сутки эксперимента, см ³	p
1. ИК	47,68±3,58	—
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	1,57±1,48	0,00000
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	0,56±0,38	0,00000
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	—*	—*
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	0,58±0,29	0,00000

* На момент окончания эксперимента все крысы пали.

Группы 2-я и 3-я имели различие в среднем объеме ЛСП на 17-е сутки: ВЛОК уменьшило V_{cp} в опухоли в 2,8 раза по сравнению с теми животными, которым не проводили сеанс лазерной гемотерапии. Однако столь существенная разница оказалась статистически не значимой, что свидетельствует о необходимости проведения не одного, а возможно нескольких сеансов лазерной гемотерапии ($p > 0,05$). В 4-й группе все животные погибли (100 %), поэтому сравнивать эти результаты с результатами 5-й группы оказалось невозможно. Следует отметить, что из 6 животных 5-й группы, получавших ВЛОК, погибла только

половина (50 %). Эти данные свидетельствуют о способности лазерной гемотерапии существенно уменьшать токсический эффект ЭТО и ИФО. Следует подчеркнуть, что влияние на рост опухоли в 5-й группе оказалось аналогичным результатам 3-й группы.

При оценке динамики коэффициента ТРО, характеризующего изменение V_{cp} в каждой конкретной группе по сравнению с группой контроля установлено, что этот показатель во всех группах был намного выше 50 %, что свидетельствует о наличии противоопухолевого эффекта. Эти данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Значения коэффициента торможения роста опухоли на протяжении эксперимента

Группа	ТРО _{min} , %	ТРО _{max} , %
1. ИК	—	—
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	90,51	99,65
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	89,87	99,88
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	95,57	100,00
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	96,20	100,00

При оценке показателей, характеризующих выживаемость крыс (СПЖ, УПЖ), установлено, что максимальный показатель по сравнению с контрольной группой был в группе ГЕМ + ДОЦ, при этом СПЖ соста-

вила $49,80 \pm 6,25$ сут., УПЖ — 157,63 %. Минимальный показатель выживаемости отмечен в группе ЭТО + ИФО (СПЖ = $15,00 \pm 0,73$ сут., УПЖ = -22,40 %), что представлено в таблице 14.

Таблица 14 — Показатели выживаемости крыс

Группа	Критерий эффективности		<i>p</i>
	СПЖ, сутки	УПЖ, %	
1. ИК	19,33±0,67	—	—
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	49,80±6,25	157,63	0,00032
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	35,60±6,75	84,17	0,032
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	15,00±0,73	−22,40	> 0,05
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	25,20±3,82	30,37	0,15

Применение ВЛОК не оказывало влияния на улучшение показателей выживаемости крыс при проведении химиотерапии по схеме ГЕМ + ДОЦ. Судить о влиянии лазерной гемотерапии на аналогичные показатели после введения животным ЭТО + ИФО с ВЛОК не представляется возможным, так как в 4-й группе все крысы по-

гибли из-за с токсического действия цитостатиков, хотя в эксперименте были использованы дозы, рекомендованные для крыс при проведении эксперимента.

Итоговая информация, характеризующая как непосредственные, так и отдаленные результаты проведенного исследования, представлена в таблице 15.

Таблица 15 — Комплексная оценка полученных результатов

Группа	Критерий эффективности					<i>p</i> vs. ИК	ПР, %
	V_{cp} , см ³	ТРО, %	<i>p</i> vs. ИК	СПЖ, сутки	УПЖ, %		
1. ИК	47,68±3,58	—	—	19,33±0,67	—	—	0,0
2. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг	1,57±1,48	96,71	0,00000	49,80±6,25	157,63	0,00032	16,7
3. ГЕМ 50 мг/кг + ДОЦ 7,5 мг/кг + ВЛОК	0,56±0,38	98,83	0,00000	35,60±6,75	84,17	0,032	16,7
4. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг	—	—	—	15,00±0,73	−22,40	>0,05	0,0
5. ЭТО 20 мг/кг + ИФО 200 мг/кг + ВЛОК	0,58±0,29	98,78	0,00000	25,20±3,82	30,37	0,15	16,7

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования установлено, что используемые схемы цитостатиков отличаются один от другого по токсичности и способности угнетать рост ЛСП у животных. При этом один сеанс ВЛОК способен повышать противоопухолевое действие ХЛС и увеличивать показатели выживаемости, что подтверждено после введения животным ГЕМ и ДОЦ с проведением через 24 ч одной процедуры лазерной

гемотерапии. При этом средний объем опухоли к 17-му дню эксперимента уменьшился в 2,8 раза ($p = 0,52$), а средняя продолжительность жизни составила $35,6 \pm 6,75$ сут. против $19,33 \pm 0,67$ сут в группе интактного контроля ($p = 0,00032$). Способность ВЛОК уменьшать токсическое действие цитостатиков доказана на снижении летальности с 100 до 50 % при проведении сеанса лазерной гемотерапии после введения ЭТО и ИФО.

Список цитированных источников

1. Москвин, С. В. Лазерная терапия в онкологии / С. В. Москвин, С. В. Стражев // Сер. «Эффективная лазерная терапия». — М.—Тверь, 2020. — Т. 12. — 959 с.
2. Противоопухолевое и противометастатическое действие внутривенного лазерного облучения крови: экспериментальное доказательство и использование при раке тела матки / Т. М. Литвинова [и др.] // Лазерная медицина. — 2012. — Т. 16. — Вып. 3. — С. 13–19.
3. Endometrial carcinosarcoma / G. Bogani [et al.] // Int J. Gynecol Cancer. — 2023. — № 33. — P. 147–174. DOI:10.1136/ijgc-2022-004073.

4. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком / В. М. Нечушкина [и др.] // Злокачественные опухоли. Практические рекомендации — 2020. — Т. 10, № 3. — С. 247–262.

5. Лимфосаркома Плисса [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.bionco.ru/methods/exp_chemotherapy/strains/char_strains/LSP/. — Дата доступа: 30.05.2022.

6. Красильщикова, М. С. Руководство по работе с лабораторными животными для сотрудников ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, занятых проведением доклинических испытаний / М. С. Красильщикова, С. Г. Семушина. — М., 2015. — 42 с.

7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2005. — С. 647–649.

Evaluation of the influence of laser hemotherapy on the anti-tumor effects of some cytostatic schemes in the in vivo experiment

Litvinova T. M.¹, Tzerkovsky D. A.², Artemova N. A.², Kosenko I. A.², Sukolinskaya E. V.², Moroz E. G.¹, Demidova S. A.¹

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

²Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named A. A. Alexsandrov, Minsk, Republic of Belarus

In an in vivo experiment, the effect of laser hemotherapy on the antitumor effect of 2 cytostatic regimens, often used to treat uterine sarcomas, was evaluated: gemcytobin with docetaxel and etoposide with ifosfamide. The study was carried out on 30 white outbred rats with Pliss lymphosarcoma. To assess the antitumor efficacy, the indicators generally accepted in experimental oncology were determined: the dynamics of the average tumor volume, changes in the absolute increase in sarcoma and the coefficient of inhibition of its growth, the frequency of regressions, the average life expectancy and its increase, as well as the lethality of rats from toxic reactions. It was found that one session of intravenous laser blood irradiation increases the antitumor effect of gemcitabine and docetaxel by 2.8 times and reduces the toxic effect of etoposide and iphosphomide by 50 %, which confirms the possibility of using laser hemotherapy in adjuvant treatment of uterine sarcomas with cytostatics.

Keywords: rats, Pliss lymphosarcoma, cytostatics, laser hemotherapy.

Поступила 11.07.2023

УДК 616.155.194.8–053.2–07:612.111:546.72

ПРЕИМУЩЕСТВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА В РЕТИКУЛОЦИТАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПО СРАВНЕНИЮ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ФЕРРИТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ

Лозицкая А. А.², Кувшинников В. А.¹, Шенец С. Г.¹, Новикова Л. В.²

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

²Учреждение здравоохранения «3-я городская детская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Из 38 самых значимых болезней заболевания, связанные с дефицитом железа, занимают первое место. Частота выявления железодефицитной анемии (ЖДА) у детей раннего возраста в Республике Беларусь остается высокой. С ЖДА связаны нарушения иммунной системы, задержка психомоторного развития. Диагностика ЖДА и латентного дефицита железа (ЛДЖ) непростая и связана зачастую с забором крови из вены для определения сывороточного ферритина (СФ), что особенно нежелательно у недоношенных и маловесных детей.

Лишен этих недостатков метод выявления железодефицитных состояний (ЖДС) с помощью определения гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He), получаемого на обычном анализаторе крови.

Исследованы были 110 детей, проходивших лечение в различных отделениях УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска. Из них с ЖДА была выявлена у 37 пациентов, ЛДЖ — у 44, для сравнения обследована группа из 29 детей с нормальными показателями эритропоэза. Сравнивались показатели: гемоглобина, эритроцитов (RBC), RBC-индексов (MCV, MCH), содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He), содержание ретикулоцитов и биохимического анализа крови — сывороточного железа (СЖ), СФ и С-реактивного белка. В результате проведенного исследования подтвердилась высокая чувствительность определения Ret-He как раннего признака дефицита железа, по сравнению с определением СФ, в ряде случаев показавшего ложноположительный результат. Подтверждена высокая значимость таких показателей, как MCV, MCH в диагностике ЖДА и ЛДЖ.

Ключевые слова: анемия, дефицит железа, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, дети.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемией страдает примерно треть населения Земли и более 800 млн женщин и детей [7]. В 2010 г. на долю анемии, по разным оценкам, приходилось более 68 млн лет жизни с инвалидностью, что больше, чем для тяжелой депрессии, хронических респираторных заболеваний и травм, вместе взятых [1]. Частота железодефицитной анемии (ЖДА) в РФ за последние 25 лет снизилась с 33,7 до 25,7 % [7]. Снизилась она и в Беларуси, но у детей раннего возраста остается высокой [2].

Так, ЖДА с разной степенью достоверности ассоциирована с нарушениями им-

мунной системы и, следовательно, с ростом заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, кишечными инфекциями, с затяжным и осложненным течением бактериальных инфекций, в том числе отита [1, 2, 5]. Практически все занимающиеся данной проблемой исследователи признают влияние ЖДА и на психомоторное развитие детей [3].

Особенностью железодефицитных состояний (ЖДС) у детей является частое отсутствие четкой клинической симптоматики, особенно при дефиците железа (ДЖ) без анемии и ЖДА легкой степени [1]. Поэтому диагностика ЖДА основана на лабораторных

данных и биохимических показателей обмена железа (в том числе на исследовании ферритина сыворотки крови) для верификации диагноза. Эти подходы малопригодны и недостаточно эффективны для скрининга в условиях детской поликлиники. Кроме того, ферритин является острофазовым белком и при ряде патологических процессов в организме (воспалительные процессы, нарушения питания, опухоли и т. д.) дает ложноположительные результаты. Помимо этого, для исследования ферритина необходим забор крови из вены, а это особенно проблемно у недоношенных и маловесных детей, так как для них это значительная кровопотеря.

Традиционные эритроцитарные индексы, по данным научной литературы, не обладают достаточной чувствительностью при выявлении латентного дефицита железа (ЛДЖ) [6]. Кроме того, все большее значение приобретает проблема дифференциальной диагностики ЖДА с анемиями другого генеза, особенно у детей раннего возраста. Таким образом, существует потребность в разработке новых методов диагностики ЖДА у детей различных групп риска без существенного удорожания процедуры диагностики. Возможным решением проблемы является использование новых показателей, позволяющих установить ДЖ, таких как эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He).

В научной литературе описан метод выявления дефицита железа в ретикулоцитах при обычном анализе крови (из пальца), осуществляемом на современных автоматических анализаторах крови (накопление гемоглобина в ретикулоцитах — Ret-He). В Российской литературе существуют единичные статьи о применении Ret-He для дифференциальной диагностики ЖДА у взрослых и подростков [1, 4]. Внедрение этого метода в диагностику ЖДА и ЛДЖ позволяет избегать взятия крови из вены, что особенно важно у новорожденных, недоношенных и маловесных детей, и позволит сэкономить значительные средства, используемые для определение ферритина.

Цель работы — исследовать преимущества и показать целесообразность применения показателя содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) для диагностики ЖДА и ЛДЖ.

Материалы и методы. Исследование проведено на детях, проходивших лечение в различных отделениях УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска: в педиатрических отделениях раннего и старшего возраста, гастроэнтерологическом, неврологическом, оториноларингологическом, реабилитационном. Это были дети с ОРВИ, бронхитом, отитом, пневмонией, с различными заболеваниями ЖКТ, у которых в процессе обследования выявилась анемия. В периоде реконвалесценции от основного заболевания у них проводилось исследование генеза анемии с помощью общепринятых методов, но с использованием исследования эквивалента гемоглобина в эритроцитах. В ходе данного этапа обследовано 110 детей в возрасте от 5,5–6 месяцев до 18 лет. Среди пациентов было: девочек — 46, мальчиков — 64, детей до 5 лет — 62 пациента, с 6 до 11 лет — 17 и детей старше 12 лет — 31. Из них ЖДА была выявлена у 37 пациентов, ЛДЖ — у 44 детей, с нормальными показателями эритропоэза было 29 пациентов, их показатели приняли за норму. ЖДА легкой степени тяжести у исследуемого контингента больных была у 25 пациентов, анемия средней степени тяжести — у 11, и у одного больного анемия была тяжелой (содержание Hb в крови было менее 70 г/л). Анемией считали снижение содержания гемоглобина ниже 110 г/л. В группу детей с ЛДЖ включали больных с содержанием гемоглобина между 110 и 120 г/л, при наличии микроцитоза и гипохромии (MCV < 75 фл, MCH < 27 пг). Всем детям производился общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN350 SID 612 (Япония) с определением эритроцитов (RBC), RBC-индексов (MCV, MCH), содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He), содержание ретикулоцитов и биохимический анализ крови на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman AU480 SID 10 (США) с определением количественным методом сывороточного железа и иммунотурбодиметрическим методом сывороточного ферритина и С-реактивного белка (ЦРБ).

Статистическая обработка материала результатов исследования проведена с использованием Microsoft Excel, Statistica 10. Полученные данные обрабатывали с примене-

нием методов статистики, использующих элементы основного вариационного и многофакторного анализа с достоверностью 95 %. Для оценки различий между двумя независимыми выборками (несвязанные группы) по признаку, измеренному в количественной шкале и имеющему отличное от нормального распределение, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для выявления взаимосвязи между количественными показателями рассчитывали ранговый коэффициент корреляции Спир-

мена и Кендалла. Для оценки количественных показателей Ret-He определяли пороговые значения, оптимальные для изучаемого события (наличия ЖДА); железодефицитным считали состояние снижения показателя Ret-He ниже 27–28 пг [4].

Результаты и их обсуждение. Сравнение основных показателей общего анализа крови (ОАК), сывороточного ферритина (СФ) и сывороточного железа (СЖ), а также и результаты статистической обработки материала представлены в таблице.

Таблица — Сравнительная характеристика показателей анализа крови у детей с железодефицитными состояниями (ЖДА и ЛДЖ) в сравнении с нормой

Показатель	1-я группа ЖДА ($n = 37$) ($M \pm m$)	2-я группа ЛДЖ ($n = 44$) ($M \pm m$)	3-я группа (норма) ($n = 29$) ($M \pm m$)	p (1–2)	p (1–3)	p (2–3)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,37 \pm 0,08$	$4,69 \pm 0,06$	$4,78 \pm 0,07$	$< 0,004$	$< 0,001$	0,24*
Гемоглобин г/л	$94,8 \pm 2,3$	118 ± 1	$134,4 \pm 2,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Гематокрит	$29,4 \pm 0,52$	$34,5 \pm 0,34$	$37,6 \pm 0,58$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
MCV, фл	$68,4 \pm 1,37$	$73,7 \pm 0,62$	$80 \pm 1,05$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
MCH, пг	$21,9 \pm 0,57$	$25,2 \pm 0,27$	$28,2 \pm 0,32$	$< 0,001$	$< 0,005$	$< 0,001$
Ретикулоциты %о	$12,2 \pm 1,4$	$9,7 \pm 0,63$	$11 \pm 0,77$	0,1*	0,5*	0,2*
Ret-He, пг	$19,4 \pm 0,67$	$25,1 \pm 0,4$	$30,4 \pm 0,52$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
Сывороточное железо мкмоль/л	$7,3 \pm 0,59$	$9,5 \pm 0,64$	$14,6 \pm 1,4$	0,01*	$< 0,001$	$< 0,001$
Сывороточный ферритин нг/мл	$38,7 \pm 6,8$	$45,1 \pm 12,5$	$54 \pm 7,5$	0,6*	0,1*	0,56*

* Разница недостоверна.

Как видно из приведенных данных, количество эритроцитов у детей с ЖДА было $(4,37 \pm 0,08) \cdot 10^{12}/л$, с колебаниями от $3,2 \cdot 10^{12}/л$ до $5,1 \cdot 10^{12}/л$, достоверность разницы с нормой — $p < 0,001$. Уровень гемоглобина колебался от 63 г/л до 110г/л, в среднем составляя $94,8 \pm 2,3$ г/л, достоверность разницы с нормой — $p < 0,001$. Такие же отличия были и по гематокриту. У всех детей с ЖДА отмечено состояние микроцитоза — показатель MCV составил $68,4 \pm 1,37$ фл, разница с нормой — $p < 0,001$, и гипохромии — показатель MCH составил $21,9 \pm 0,27$ пг, снижение по сравнению с нормой, $p < 0,005$. Эквивалент содержания гемоглобина в ретикулоцитах у детей с ЖДА (Ret-He), также был достоверно снижен, составляя $19,4 \pm 0,67$ пг, $p < 0,001$. Показатель сывороточного железа (СЖ) у больных с ЖДА также был достоверно ниже

нормы, составляя $7,3 \pm 0,59$ мкмоль/л, снижение по сравнению с нормой $p < 0,001$. Вместе с тем показатели сывороточного ферритина (СФ) и ретикулоцитов в крови больных ЖДА не отличались статистически достоверно от нормы.

У группы детей с ЛДЖ сдвиги несколько отличались. Так, содержание эритроцитов в крови детей с ЛДЖ не отличалось от нормы, составляя $4,69 \pm 0,06$ г/л. В то же время уровень гемоглобина, гематокрита, MCV, MCH, Ret-He и СЖ также статистически достоверно были сниженными. СФ и содержание ретикулоцитов, как и при ЖДА, также статистически достоверно не отличались от нормы и при ЛДЖ, и при ЖДА.

Проанализирована корреляционная связь между исследуемым показателем Ret-He и другими лабораторными показателями у

всей обследуемой группы пациентов. Оказалось, что наиболее высокая прямая корреляционная зависимость выявилась с MCV, показателем микроцитоза ($r = 0,599$, уровень вероятности более 99 %) и MCH, показателем гипохромии ($r = 0,619$, уровень вероятности также выше 99 %). Несколько более низкие, но также высоко достоверные показатели с сывороточным железом ($r = 0,492$, уровень вероятности более 99 %), и с содержанием гемоглобина ($r = 0,413$, уровень вероятности более 99 %). В то же время коррелятивной зависимости между Ret-He и содержанием СФ, ретикулоцитов и эритроцитов в крови не выявлено. Таким образом, наибольшую ценность в процессе диагностики ЖДА и ЛДЖ имеют, помимо исследуемого показателя содержания гемоглобина в ретикулоцитах, Ret-He, и показатели микроцитоза (снижение MCV ниже 75 фл) и гипохромии (снижение MCH ниже 27 пг), но не сывороточный ферритин. Показатели сывороточного ферритина и содержание ретикулоцитов статистически достоверно не отличались от нормальных. Аналогичные закономерности лабораторных показателей выявлены и в группе пациентов с ЛДЖ.

Анализируя полученные данные, обратили внимание на то, что у группы пациентов с ЖДА и ЛДЖ при исследовании СФ выявился значительный разброс показателей, за счет чего разница группового показателя от нормы оказалась недостоверной. Поэтому провели индивидуальный анализ обследуемых больных, у которых СФ был выше 40 ммоль/л. Среди них пациентов с ЖДА было 11, а с ЛДЖ — 10. Оказалось, что у абсолютного большинства этих пациентов выявлен был высокий показатель С-реактивного белка, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в организме. В этих случаях, как известно, сывороточный ферритин показывает «ложноположительный» результат о якобы достаточном уровне запаса железа в организме. Однако показатель Ret-He показывал истинную ситуацию. Таким образом, показатель содержания гемоглобина в ретикулоцитах «выигрывает» в сравнении с определением СФ при диагностике ЖДС.

Преимущества исследуемого показателя содержания гемоглобина в ретикулоцитах (Ret-He) состоят в том, что результаты его

определения в ряду с другими показателями ЖДС (ЖДА и ЛДЖ) выигрывают за счет опережения по времени — и в процессе диагностики, по сравнению с определением содержания гемоглобина и эритроцитов в ОАК. Дело в том, что значительная продолжительность жизни эритроцитов (120 дней) ограничивает диагностическую ценность этих показателей в анализах крови на ранних стадиях ДЖ [4]. Ретикулоциты созревают и поступают в кровь быстрее, чем зрелые эритроциты, несут в себе гемоглобин, образовавшийся в течение последних 60 ч, и продолжают накапливать его в течение последующих 1–2 суток [4]. Таким образом, именно ретикулоциты содержат самую свежую информацию о наличии и доступности железа в эритроците. В то же время диагностика ЛДЖ должна опираться на критерии, дающие информацию еще до возникновения клинических проявлений анемии, гипохромии и микроцитоза в ОАК [4]. Именно таким показателем может служить содержание гемоглобина в ретикулоцитах [4].

Особую ценность представляет исследуемый показатель на нашем материале (пациентов детской больницы). Хотя мы и отбирали из общей массы больных, по разным причинам оказавшихся в больнице, группы для исследования с признаками ЖДА и ЛДЖ (клиническими, анамнестическими, данными лабораторного обследования), однако у определенной части (из 37 больных с ЖДА — у 11, а из 44 больных с ЛДЖ — у 10) показатель СФ оказался повышенным — свыше 40 ммоль/л, а у 5 — выше 100 ммоль/л, что, якобы, не соответствует ЖДС. Однако у абсолютного большинства этих пациентов с ЖДА и ЛДЖ оказалось высоким содержание С-реактивного белка. Это позволило считать выявленное высокое содержание СФ у этих больных с ЖДА и ЛДЖ, «ложноположительным». Как известно [1, 4], при наличии сопутствующих воспалительных процессов, интоксикаций, иммунных нарушений, нарушений нутритивного статуса, при заболеваниях печени повышается ферритин сыворотки крови как белок острой фазы воспаления и маскирует в этих случаях исходно сниженный уровень железа в депо. Обнаруживаемая при этом с помощью исследования Ret-He сидеропения свидетельствует о функцио-

нальном дефиците железа и о синдроме депонирования [4]. Показатель СФ в этих случаях не столько отражает запасы железа, сколько уровень хронического воспаления [1]. Таким образом, одним из дополнительных методов диагностики функционального и абсолютного дефицита железа может служить исследование Ret-He, который не подвержен изменением на фоне воспаления [1], что согласуется с полученными нами данными.

Наконец, простота получения этого показателя, информативность, преимущества (для его получения не нужно брать кровь из вены, что особенно важно для новорожденных, недоношенных и маловесных детей).

Широкое применение исследуемого метода диагностики ЖДА и ЛДЖ вместо исследования СФ позволит получить экономию финансовых средств.

Сопоставление исследуемого показателя (Ret-He) с другими показателями, используемыми для диагностики ЖДА и ЛДЖ, позволило убедиться в высокой значимости и других показателей, в первую очередь снижения показателей MCV и MCH как признаков микроцитоза и гипохромии, а также снижение сывороточного железа. В то же время содержание гемоглобина, эритроцитов, СФ и количество ретикулоцитов не играют столь значимой роли. Это наше заключение совпадает с мнением ряда исследова-

вателей, работавших в этом же направлении [1, 4].

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Подтверждается высокая значимость снижения показателя Ret-He как раннего признака абсолютного дефицита железа при ЖДА и ЛДЖ.

2. Использование определения Ret-He для выявления ЖДА и ЛДЖ выигрывает в сравнении с определением СФ: а) из-за «ложноположительных» результатов СФ при наличии острого воспалительного процесса или наличия ряда других патологических состояний в организме; б) исключения взятия крови из вены для определения СФ у недоношенных и маловесных детей; 3) получения явной финансовой экономии при использовании исследуемого метода вместо определения СФ.

3. Результаты проведенного исследования позволяют повысить значимость других показателей эритропоэза, помимо содержания гемоглобина и эритроцитов, для диагностики и дифференциальной диагностики анемий, как MCV, MCH и сывороточного железа.

4. Определение Ret-He может быть использовано для выявления ЖДА и ЛДЖ в случае наличия анемии у пациентов с хронической очаговой инфекцией или наличием частых повторных заболеваний.

Список цитированных источников

1. Балашова, Е. А. Содержание гемоглобина в ретикулоцитах в диагностике абсолютного дефицита железа при хронической болезни почек у детей [Электронный ресурс] / Е. А. Балашова // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 1. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29486>. — Дата доступа: 25.04.2023.
2. Распространенность и основные причины железодефицитных состояний у детей в республике Беларусь / В. А. Кувшинников [и др.] // Медицинский журнал. — 2021. — № 1. — С. 75–78.
3. Отдельные аспекты импринтинга в формировании когнитивных нарушений у детей различного возраста / М. В. Матвеев [и др.] // Педиатрия. — 2022. — Т. 101, № 5. — С. 108–114.
4. Показатель гемоглобина эритроцитов в диагностике железодефицитных состояний у детей / К. И. Пшеничная [и др.] // Педиатр. Санкт-Петербург. — 2018 — Т. 9, № 6. — С. 73–76.
5. Effect of Infant Iron Deficiency on Children's Verbal Abilities: The Roles of Child Affect and Parent Unresponsiveness / P. East [et al.] // *Matern Child Health J.* — 2019. — Vol. 23 (9). — P. 1240–1250.
6. Reticulocyte haemoglobin content as a marker of iron deficiency / J. Lorenz [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 2015. — Vol. 100 (3). — P. F198–202.
7. World Health Organization. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. — Geneva : World Health Organization. — 2017. — 83 p.

The advantages of determining the hemoglobin content in reticulocytes for the diagnosis of iron deficiency anemia and latent iron deficiency compared with the determination of ferritin in serum in children

Lozitskaya A. A.² Kouvshinnikov V. A.¹, Shenez S. G.¹, Novikova L. V.²

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

² 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Diseases associated with iron deficiency rank first among the 38 other important diseases on Earth. The frequency of detection of IDA in young children in Belarus remains high. Immune system disorders, delayed psychomotor development are associated with it. IDA and latent iron deficiency testing is uneasy due to taking vein blood to determine serum ferritin which is particularly undesirable in premature and low birth weight babies. The method for detecting iron deficiency states is devoid of these shortcomings by determining hemoglobin in reticulocytes (Ret-He), obtained on a conventional blood analyzer.

Materials and methods. The study was conducted on 110 children who were treated in various departments of the 3rd City Children's Hospital in Minsk. In this group IDA was detected in 37 patients, latent iron deficiency in 44 patients, for comparison, a group of 29 children with normal erythropoiesis were examined. The indicators were compared: hemoglobin, erythrocytes (RBC), RBC-indicators (MCV, MCH), hemoglobin in reticulocytes (Ret-He), number of reticulocytes, serum iron, serum ferritin and CRP. As a result of the study, the high sensitivity of the determination of Ret-He as an early sign of iron deficiency was confirmed in comparison with the determination of serum ferritin, which in some cases showed a false positive result. The high significance of such indicators as MCV, MCH in the diagnosis of IDA and LID was confirmed.

Keywords: anemia, iron deficiency, hemoglobin content in reticulocytes, children.

Поступила 02.06.2023

УДК 616.831-007-06:618.33:[612.115.2:575.174.015.3.088.7]-053.32

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Лямцева А. К., Костюк С. А., Жевнеронок И. В., Руденкова Т. В.

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

Реферат. Недоношенные дети являются особенно уязвимой группой для возникновения геморрагических и гипоксически-ишемических повреждений головного мозга. В неонатологии улучшение выживаемости данной группы пациентов с высоким риском неблагоприятных неврологических исходов увеличило потребность в обнаружении генов-кандидатов для выявления и создания комплексной системы ранней диагностики патологии нервной системы. В данном исследовании мы оценили возможную связь между полиморфизмом генов, которые

участвуют в пути свертывания крови, и развитием неврологических нарушений у недоношенных детей различного гестационного возраста.

Ключевые слова: полиморфизм генов, факторы свертывания крови, недоношенные дети, неврологические нарушения, полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Введение. Перинатальные поражения головного мозга, включая гипоксически-ишемическую энцефалопатию, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) и перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ), являются ведущими причинами формирования неврологических расстройств и инвалидирующих заболеваний у недоношенных детей. Риск этих травм тесно связан с гестационным возрастом и массой тела при рождении, при этом глубоко недоношенные дети (до 32 недель гестации) подвергаются наибольшему риску. В большинстве случаев общий путь повреждения вызывается начальным гипоксически-ишемическим или воспалительным поражением, которое вы-

зывает каскад событий, усиливающих перинатальное повреждение головного мозга [1].

Ряд исследований указывают на потенциальный генетический вклад в развитие данных осложнений [2, 3]. В настоящее время в большинстве из них изучается роль полиморфизмов генов, участвующих в процессах антиоксидантной защиты, воспаления и свертывания крови в патогенезе ВЖК и/или ПВЛ. В таблице 1 представлены гены факторов свертывания крови и их полиморфизмы, которые могут модифицировать предрасположенность к воспалению, способствовать развитию ВЖК, ПВЛ и нарушению развития нервной системы.

Таблица 1 — Гены факторов свертывания крови, их локализация и полиморфизм

Ген		Локализация гена	Полиморфизм	
<i>FII</i>	Ген протромбина, фактора II свертывания крови	11p11-q12	20210 G/A	rs1799963
<i>FV</i>	Ген фактора V свертывания крови (фактор Лейдена)	1q21-25	1691 G/A (Arg506Gln)	rs6025
<i>FVII</i>	Ген проконвертина, фактора VII свертывания крови	13q34	10976 G/A (Arg353Gln)	rs6046
<i>FXIII</i>	Ген фактора XIII свертывания крови	6p25.1	13 G/T (Val34Leu)	rs5985

Роль мутаций гена *FV* Лейдена и *FII* 20210 G/A в патогенезе ВЖК, вероятно, является следствием повышенного риска тромбоза тонких кровеносных сосудов в области зародышевого матрикса. Повышение артериального давления в сосудах зародышевого матрикса может привести к разрыву сосудистой стенки и ВЖК. В исследовании J. Petäjä с соавт. проанализировали группу из 51 новорожденного ребенка с очень низкой массой тела при рождении: 22 новорожденных с ВЖК 2–4-й степени и 29 детей в контрольной группе. Выявлено 4 гетерозиготных носителя Arg506Gln гена *FV* и 1 гетерозиготный носитель 20210 G/A гена *FII* в группе 22 новорожденных детей с неонатальной ВЖК 2–4-й степени. Также анализировали возникновение ПВЛ у пациентов с ВЖК. У 4 из 7 недоношенных детей с тромбофильной аномалией были признаки ПВЛ, тогда

как то же самое было верно для 8 из 15 пациентов с ВЖК, но без выявленной тромбофилии [4].

Так, W. Göpel и соавт. указали на ассоциацию мутации фактора Лейдена и *FII* (20210 G/A) с частотой ВЖК 1-й и 2-й степени и с их защитной ролью против прогрессирования и распространения ВЖК у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г [5]. В другом исследовании W. Göpel и соавт. также сообщили о влиянии мутации *FXIII* Val34Leu на частоту и тяжесть ВЖК и ПВЛ в большой когорте детей европеоидной расы с очень низкой массой тела. В этой когорте аллель *FXIII* 34Leu был значительно связан со сниженным риском ПВЛ, однако носительство этого мутантного аллеля ассоциировалось с тенденцией к повышению риска развития ВЖК [6].

Так, К. Ruckman и соавт. исследовали 10 генов-кандидатов на ассоциации с ВЖК у 271 недоношенного ребенка (64 с ВЖК 1–4-й степени и 207 без ВЖК) с массой тела менее 1500 г. Они сообщили, что гетерозиготный генотип и аллель А гена *FV* (rs6025) был связан с повышенным риском развития ВЖК 1-й и 2-й степени, но не 3-й и 4-й степени. Также они не обнаружили значимых ассоциаций с полиморфизмом генов *FII* (rs1799963) или *FXIII* (rs5985) [7].

Таким образом, роль данных полиморфизмов в патогенезе перинатальных поражений головного мозга остается невыясненной. Неоднородность, размер и этническое разнообразие исследованных групп новорожденных являются наиболее вероятным объяснением различий в результатах, также это может свидетельствовать об их вторичной роли, возможно, отягощающей степень, выраженность церебрального повреждения и реакцию глиальных элементов на воспаление. Изучение полиморфизмов генов как факторов риска в развитии перинатального повреждения головного мозга пока не дает сделать вывод об их влиянии на исходы неврологического развития недоношенных детей, однако, по нашему мнению, перинатальное повреждение головного мозга и ПВЛ у недоношенных детей может быть результатом взаимодействия полиморфных генов, связанных с воспалительной реакцией и генетически-средовыми факторами.

Цель работы — оценить частоту встречаемости различных генотипов генов факторов свертывания крови (*FII* 20210 G/A, *FV* 1691G/A, *FVII* 10976 G/A, *FXIII* 13 G/T) у недоношенных детей с врожденной неврологической патологией и у практически здоровых детей.

Материалы и методы. Молекулярно-генетические исследования проводились на базе группы ПЦР-диагностики Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) исследована клеточная масса крови 32 недоношенных детей с поражением ЦНС различного генеза (перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК), ВЖК, энцефалопатия новорожденного, угнетение ЦНС, церебральная депрессия), которые со-

ставили основную группу и 15 практически здоровых детей (контрольная группа). Была определена частота выявления полиморфизмов генов факторов свертывания крови: 20210 G/A (rs1799963) гена *FII*, 1691 G/A (rs6025) гена *FV*, 10976 G/A (rs6046) гена *FVII* и 13 G/T (rs5985) гена *FXIII*.

Выделение ДНК из клеточной массы крови проводили с использованием сорбции ДНК на поверхности мембраны специальной колонки (набор реагентов «АртДНК MiniSpin» («АртБиоТех», Беларусь)). Полученную ДНК использовали для постановки TaqMan ПЦР-РВ с применением наборов реагентов для определения однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) для генов факторов свертывания крови *FII* (20210 G/A), *FV* (1691 G/A) («ВекторБест», РФ) и *FVII* (10976 G/A), *FXIII* (13 G/T) («Синтол», РФ). Детекцию результатов по определению генотипов полиморфных генов проводили методом анализа кривых плавления продуктов ПЦР высокого разрешения с использованием термоциклера-амплификатора Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Statistica 8.0. Анализ категориальных признаков проводили с помощью критерия χ^2 -Пирсона (χ^2) в таблице сопряженности 2×2. При уровне значимости $p < 0,05$ различия считались статистически достоверными. Для описания частот выявления признака приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения.

Результаты и их обсуждение. При анализе данных анамнеза у недоношенных детей основной группы исследования были охарактеризованы следующие показатели: гестационный возраст, пол, наличие энцефалопатии новорожденных, синдром угнетения ЦНС, ПВК, ВЖК, респираторный дистресс-синдром (РДС) (таблица 2).

Гестационный возраст у недоношенных детей, включенных в исследование, варьировал от 28 и менее недель до 35–37 недель. В группу исследования было включено 15 девочек и 17 мальчиков. Признаки энцефалопатии были выявлены у 22 новорожденных недоношенных детей, синдром угнетения ЦНС у 7 (21,88 %). ПВК 1, 3 и 4-й степени тяжести отмечалось у трех новорожденных детей, ВЖК 2-й степени тяжести — у одного недо-

ношенного новорожденного. Признаки РДС дыхательная недостаточность наблюдались у были обнаружены у 11 недоношенных детей, 59,38 % обследованных детей ($n = 19$).

Таблица 2 — Данные анамнеза недоношенных детей ($n = 32$)

Показатель		Основная группа	
		n	%
Гестационный возраст (недель)	35–37	1	3,12
	32–34	8	25
	29–31	9	28,13
	28 и менее	14	43,75
Пол	Женский	15	46,88
	Мужской	17	53,12
Энцефалопатия новорожденного		22	68,75
Синдром угнетения ЦНС		7	21,88
ПВК		3	9,38
ВЖК		1	3,13
РДС		11	34,38

В образцах клеточной массы крови недоношенных детей основной и контрольной группы была поведена идентификация полиморфного варианта 20210 G/A (rs1799963)

гена *FII* с применением метода ПЦР-РВ. Полученные результаты, характеризующие частоту выявления данного полиморфизма, представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение генотипов полиморфизма 20210 G/A гена *FII* в зависимости от группы исследования

Генотип	Частота выявления				χ^2	p
	Основная группа ($n = 32$)		Контрольная группа ($n = 15$)			
	n	%	n	%		
GG	32	100	15	100	—	1,00
GA	0	0	0	0	—	1,00
AA	0	0	0	0	—	1,00

В ходе анализа результатов, полученных при изучении частоты выявления полиморфизма 20210 G/A гена *FII*, у обследованных детей основной группы доминирующим генотипом была нормальная гомозигота — GG (100 %, $n = 32$), гетерозиготный (GA) и мутантный (AA) генотипы не были выявлены. В биологическом материале пациентов контрольной группы полиморфизм 20210 G/A в гене *FII* не был выявлен.

Статистический анализ с использованием критерия χ^2 не выявил ассоциации между распределением генотипов полиморфизма 20210 G/A гена *FII* и заболеванием ($p > 0,05$).

Полученные результаты, характеризующие частоту выявления различных генотипов полиморфизма 1691 G/A (rs6025) гена *FV*, представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение генотипов полиморфизма 1691 G/A гена *FV* в зависимости от группы исследования

Генотип	Частота выявления				χ^2	p
	Основная группа ($n = 32$)		Контрольная группа ($n = 15$)			
	n	%	n	%		
GG	31	96,88	14	93,33	0,31	0,58
GA	1	3,12	1	6,67	0,31	0,58
AA	0	0	0	0	—	1,00

В ходе анализа результатов, полученных при изучении частоты выявления полиморфизма 1691 G/A в гене *FV*, у обследованных детей доминирующим был генотип нормальная гомозигота — GG (96,88 %, $n = 31$), гетерозиготный (GA) генотип был выявлен в 3,12 % ($n = 1$) случаев. Мутантная гомозигота AA у обследованных пациентов не была выявлена.

Среди обследованных недоношенных детей контрольной группы распространенность полиморфизма 1691 G/A составила: GG (нормальная гомозигота) — 93,33 % ($n = 14$) случаев, гетерозиготный генотип GA — 6,67 % ($n = 1$) случаев. Мутантный генотип AA у обследованных пациентов не был выявлен.

В изученных образцах преобладал генотип нормальная гомозигота, частота выявления которого в обеих группах была выше 90 %, количество образцов, в которых были идентифицированы гетерозиготные и мутантные генотипы, составило от 0 до 6,67 %. Статистический анализ позволил установить отсутствие взаимосвязи между присутствием различных генотипов полиморфизма 1691 G/A гена *FV* и заболеванием ($\chi^2 = 0,31$; $p = 0,58$).

На следующем этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по определению генотипов (установлению спектров гомо- и гетерозигот) полиморфизма 10976 G/A (rs6046) гена *FVII* с учетом групп исследования (таблица 5).

Таблица 5 — Распределение генотипов полиморфизма 10976 G/A гена *FVII* в зависимости от группы исследования

Генотип	Частота выявления				χ^2	p
	Основная группа ($n = 32$)		Контрольная группа ($n = 15$)			
	n	%	n	%		
GG	24	75	12	80	0,14	0,71
GA	6	18,75	3	20	0,01	0,92
AA	2	6,25	0	0	0,98	0,32

При проведении анализа результатов, полученных для полиморфизма 10976 G/A (rs6046) гена *FVII*, было установлено, что среди детей основной группы исследования преобладают носители генотипа нормальная гомозигота — GG (75 %, $n = 24$), гетерозиготный (GA) и мутантный (AA) генотипы были выявлены в 18,75 % ($n = 6$) и 6,25 % ($n = 2$) случаев соответственно.

Среди пациентов контрольной группы распространенность полиморфизма 10976 G/A гена *FVII* составила: GG — 80 % ($n = 12$) случаев, GA — 20 % ($n = 3$) случа-

ев. Мутантный (AA) генотип не был выявлен.

Анализ частоты данного полиморфизма среди пациентов основной и контрольной групп, позволил установить, что доминирующим генотипом была нормальная гомозигота с частотой более 70 %. Ассоциации между присутствием полиморфного варианта 10976 G/A в гене *FVII* и заболеванием установлено не было ($p > 0,05$).

В таблице 6 представлены данные по определению частоты генотипов полиморфизма 13 G/T (rs5985) гена *FXIII* с учетом групп исследования.

Таблица 6 — Распределение генотипов полиморфизма 13 G/T гена *FXIII* в зависимости от группы исследования

Генотип	Частота выявления, n (%)				χ^2	p
	Основная группа ($n = 32$)		Контрольная группа ($n = 15$)			
	n	%	n	%		
GG	14	43,75	8	53,33	0,38	0,54
GT	15	46,88	7	46,67	0	0,99
TT	3	9,37	0	0	1,50	0,22

Генотипный профиль полиморфизма 13 G/T гена *FXIII* характеризовался следую-

щим распределением: в основной группе GG (нормальная гомозигота) — 43,75 % ($n = 14$)

случаев, гетерозигота GT — 46,88 % ($n = 15$) случаев; в контрольной группе GG — 53,33 % ($n = 8$) случаев, GT — 46,67 % ($n = 7$) случаев. В основной группе генотипный профиль характеризовался наличием мутантного (TT) генотипа у трех пациентов (9,37 %), в контрольной группе данный генотип не был выявлен.

Анализ результатов по выявлению генотипов для данного полиморфизма, позволил установить, что гетерозиготный генотип был преобладающим у пациентов основной группы исследования, в контрольной группе доминирующим генотипом была нормальная гомозигота. Статистический анализ не выявил взаимосвязи данного полиморфизма 13 G/T гена *FXIII* с развитием заболевания ($p > 0,05$).

В ходе исследования мы проанализировали комбинации полиморфизмов генов факторов свертывания крови. По полученным результатам можно сделать вывод, что

чаще всего встречаются сочетания вариантов по двум звеньям системы гемостаза: *FVII* + *FXIII* (21,88 %, $n = 7$), также встречалась комбинация из трех генов: *FV* + *FVII* + *FXII* (3,13 %, $n = 1$).

Заключение. Таким образом, при проведении анализа частоты выявления полиморфизмов генов факторов свертывания крови *FII* (20210 G/A), *FV* (1691 G/A), *FVII* (10976 G/A) и *FXII* (13 G/T) не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами. Результаты, полученные в ходе данного исследования, служат основанием для дальнейших исследований генотипов, которые позволят предоставить новую информацию для разработки современных подходов ранней диагностики перинатальной патологии головного мозга у недоношенных детей и позволят усовершенствовать подходы в терапии новорожденных с неблагоприятными неврологическими исходами.

Список цитированных источников

1. Allen, M. C. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants / M. C. Allen // *Curr. Opin. Neurol.* — 2008. — Vol. 21, № 2. — P. 123–128. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3282f88bb4.
2. Baier, R. J. Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant / R. J. Baier // *Front. Biosci.* — 2006. — Vol. 11. — P. 1371–1387. DOI: 10.2741/1890.
3. Поражение центральной нервной системы у новорожденных детей: новые возможности персонифицированной диагностики [Электронный ресурс] / Е. Б. Павлинова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* — 2019. — № 6. — Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29480>. — Дата доступа: 20.04.2023.
4. Petäjä, J. Increased risk of intraventricular hemorrhage in preterm infants with thrombophilia / J. Petäjä, L. Hiltunen, V. Fellman // *Pediatr. Res.* — 2001. — Vol. 49, № 5. — P. 643–646. DOI: 10.1203/00006450-200105000-00006.
5. Low prevalence of large intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants carrying the factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation / W. Göpel [et al.] // *Act. Paediatr.* — 2001. — Vol. 90, № 9. — P. 1021–1024. DOI: 10.1080/080352501316978101.
6. Genetic Factors in Neonatology Study Group. The effect of the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene in infants with a birth weight below 1500 g / W. Göpel [et al.] // *J. Pediatr.* — 2002. — Vol. 140, № 6. — P. 688–692. DOI: 10.1067/mpd.2002.123666.
7. Replication of genetic associations in the inflammation, complement, and coagulation pathways with intraventricular hemorrhage in LBW preterm neonates / K. K. Ryckman [et al.] // *Pediatr. Res.* — 2011. — Vol. 70, № 1. — P. 90–95. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31821ceb63.

Polymorphisms in coagulation factor genes in preterm infants with perinatal brain lesions

Lyamtseva A. K., Kostiuk S. A., Zhevneronok I. V., Rudenkova T. V.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Premature infants are particularly vulnerable to haemorrhagic and hypoxic ischemic brain damage. In neonatology, improving the survival of this group of children at high risk of adverse

neurological outcomes has increased the need for the discovery of candidate genes to identify and establish a comprehensive system for early diagnosis of neurological pathology. In this study, we assessed the possible *correlation* between the polymorphisms of genes that are involved in the clotting pathway and the development of neurological disorders in preterm infants of different gestational ages.

Keywords: gene polymorphism, blood coagulation factors, preterm infants, neurological disorders, PCR.

Поступила 29.05.2023

УДК 616-072.1:616.342-002:616.33-072.1]-058.86

ВЫЯВЛЕНИЕ *HELICOBACTER PYLORI* В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Мазуренко Н. Н.

Учреждение здравоохранения «Витебский областной детский клинический центр»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Реферат. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) — нарушение моторной и эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны со спонтанным или регулярным забрасыванием в полость желудка дуоденального содержимого с развитием функциональных нарушений и/или эрозивно-язвенных, катаральных изменений слизистой оболочки желудка. У детей с ДГР *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) приводит к росту воспалительных изменений. Определение *H. pylori* позволит выявлять группу детей с ДГР для последующей углубленной морфологической диагностики.

В УЗ «Витебская областная детская клиническая больница» за 2015–2021 гг. обследовано 120 пациентов с ДГР (59 мальчиков, 61 девочка), средний возраст 14 (11; 16) лет. Пациенты разделены на группу 1 — ДГР без *H. pylori* ($n = 75$), группу 2 — ДГР с *H. pylori* ($n = 45$). Выполнены эзофагогастродуоденоскопия, биопсия слизистой оболочки желудка. *H. pylori* определялся на основании быстрого уреазного теста и гистологического заключения. Морфологические параметры обработаны с помощью модифицированной формулы химического гастрита (ХГ).

При ДГР с *H. pylori* в области тела желудка выявляются: нейтрофильная и мононуклеарная инфильтрации, фовеолярная гиперплазия, лимфоидные фолликулы ($p < 0,05$). В антральном отделе желудка чаще встречаются признаки в виде: активности воспаления (89 % случаев ($p = 0,014$)), фовеолярной гиперплазии (56 % случаев ($p = 0,036$)), лимфоидных фолликулов (31 % случаев ($p = 0,037$)). Определяется рост признаков средней степени: активности воспаления (18 % случаев ($p = 0,022$)), выраженности воспаления (56 % ($p = 0,0004$)), лимфоидных фолликулов (31 % случаев ($p = 0,001$)). При использовании модифицированной формулы ХГ у пациентов с ДГР и *H. pylori* получено значение индекса менее 4.

Таким образом, модифицированная формула индекса ХГ выявляет наличие *H. pylori* у детей с ДГР.

Ключевые слова: биопсия, дуоденогастральный рефлюкс, индекс ХГ, морфология желудка, химический гастрит.

Введение. На современном этапе развития медицины широко представлены исследования, посвященные изучению *H. pylori* [1]. Но мало научных публикаций по сочетанному влиянию ДГР и *H. pylori*. Отдельные авторы утверждают, что у взрослых при ДГР под влиянием *H. pylori* в слизистой

оболочке желудка (СОЖ) происходят значительные атрофические изменения, рост выраженности воспаления (у 52,6 % пациентов слабой степени выраженности воспаления, у 10,5 % — средняя степень, у 21,1 % — сильная степень), а также эритема и эрозии [2]. Ряд авторов обнаружили по-

явление кишечной метаплазии и атрофии на фоне воспаления и фовеолярной гиперплазии при ДГР у взрослых, причем наличие *H. pylori* приводило к более выраженным морфологическим изменениям в СОЖ [3]. Но в детской практике исследования сочетанного влияния ДГР и *H. pylori* на СОЖ малочисленны, причем, в отличие от взрослых пациентов, Agin M. и соавт. не нашли связи между ДГР, степенью колонизации *H. pylori* и выраженностью морфологических изменений в СОЖ [4]. В то же время K. Sl vescu и соавт. отмечают развитие хронического гастрита при ДГР [5].

Таким образом, не обнаружено достоверных и точных данных о сочетанном влиянии ДГР и *H. pylori*, а в детской практике такие исследования единичны.

Цель работы — обоснование подходов для диагностики наличия *H. pylori* у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом.

Материалы и методы. Дизайн исследования — нерандомизированное открытое проспективное исследование. Исследование выполнено на базе кафедры педиатрии № 2, кафедры патологической анатомии и судебной медицины с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», эндоскопического отделения УЗ «Витебская областная детская клиническая больница» УЗ «Витебский областной детский клинический центр» с 2015 по 2021 г. Работа с пациентами велась в соответствии с этическими нормами. Протокол исследования был одобрен комиссией по этике и этическим комитетом УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (протокол № 1 от 25.02.2021 г.).

В исследование были включены 120 пациентов с ДГР в возрасте от 0 до 18 лет (59 мальчиков, 61 девочка), средний возраст составил 14 (11; 16) лет. Дети разделены на группы: группа 1 — пациенты ДГР без *H. pylori* ($n = 75$), группа 2 — пациенты ДГР с наличием *H. pylori* ($n = 45$).

Критерии включения детей в группы (группа 1, группа 2): возраст от 0 до 18 лет; отсутствие оперативного вмешательства на желудке и/или на желчевыводящих путях; окрашивание желудочного содержимого желчью при ЭГДС.

Критерии не включения детей в группы (группа 1, группа 2): отказ от проведения исследования; прием нестероидных противовоспалительных средств; прием гормональных препаратов; прием антибиотиков в течение последних двух месяцев; табакокурение; употребление алкоголя; употребление наркотических средств; наличие расстройства вегетативной нервной системы; наличие артериальной гипертензии.

Группы сформированы из пациентов, прошедших эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) в эндоскопическом отделении. ЭГДС выполнена на эндоскопе EG-250WR5 фирмы Fujinon (Япония). У 120 пациентов осуществлялся забор 2 биоптатов СОЖ биопсийными щипцами: 2 — из антрального отдела в 2 см от привратника. Биоптаты СОЖ окрашивали по стандартной методике гематоксилин-эозином. Морфологическую оценку состояния слизистой оболочки желудка проводили по визуально-аналоговой шкале полуколичественной оценки морфологических изменений Новой международной классификации гастрита [6]. Наличие и степень выраженности каждого признака производили в баллах в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (0 баллов — отсутствие признака, 1 — незначительное проявление признака, 2 — умеренное, 3 балла — выраженное). *H. pylori* выявлялся по результатам быстрого уреазного теста и на основании морфологического заключения. Индекс химического гастрита (ИХГ) рассчитывался по формуле $ИХГ = (FH + VC + Oed) - (AI + CI) + 6$ и по модифицированной формуле $ИХГ = 4 \cdot (FH) - (2 \cdot (AI + CI)) + 6$, где FH — фовеолярная гиперплазия; VC — вазодилатация; Oed — отек в собственной пластинке слизистой оболочки желудка; AI — острое воспаление; CI — хроническое воспаление [7]. Морфологическое заключение для антрального отдела слизистой оболочки желудка фиксировались в форме № 013/у-07.

Статистическую обработку результатов выполняли в программах Microsoft Excel 2010, Statistica версии 10,0 (StatSoft Inc., США, лицензия STA № 999K347156-W), MedCalc 19.7.0 (MedCalc Software, Бельгия). Статистическую оценку значимости полученных результатов с вычислением точного значения уровня статистической значимости

(*p*) проводили тремя способами: 1) при сравнении в нескольких группах — в таблицах 2×2 с расчетом классического критерия χ^2 по Пирсону (при значении абсолютных частот более 10), критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (при значении абсолютных частот от 5 до 10), точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот менее 5); 2) внутри одной группы — путем сравнения 95%-го доверительного интервала (ДИ) относительных частот; 3) при анализе динамических рядов — путем сравнения относительных величин. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0,05.

Результаты и их обсуждение. Исследование гистологических параметров антрального отдела желудка показало, что в группе 2 (ДГР с *H. pylori*) по сравнению с группой 1 (ДГР без *H. pylori*) отмечается усиление гистологических признаков легкой степени: активности воспаления в 89 % случаев наблюдений (*p* = 0,014), в 56 % — фовеолярной гиперплазии (*p* = 0,036). А также изменялись гистологические параметры средней степени в сторону увеличения: в 18 % — активности воспаления (*p* = 0,022), в 56 % — выраженности воспаления (*p* = 0,0004), в 31 % — лимфоидные фолликулы (*p* = 0,001).

Остальные гистологические параметры были преимущественно легкой степени в обеих группах и распределялись равномерно: воспаление встречалось в от 47 до 67 % случаев (*p* = 0,252); интерстициальный отек —

от 5,3 до 13,3 % случаев (*p* = 0,161); фибропролиферация — от 36 до 62 % случаев (*p* = 0,094); ветвистость валиков — от 13,3 до 18 % случаев (*p* = 0,572); атрофия — от 8 до 11 % случаев (*p* = 0,603); вазодилатация — от 13,3 до 27 % случаев (*p* = 0,133). Также отмечается сохранение признаков умеренной степени выраженности в группах: фовеолярная гиперплазия встречалась от 4 до 9 % случаев (*p* = 0,299); интерстициальный отек — в 1 % случаев (*p* = 0,439); фибропролиферации — от 4,4 до 7 % (*p* = 0,634). Кишечная метаплазия отсутствовала в обеих группах. Таким образом, *H. pylori* приводит к росту выраженности гистологических признаков легкой и умеренной степеней активности (активности и выраженности воспаления, количества лимфоидных фолликулов).

На основании биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка рассчитывался индекс химического гастрита согласно формуле

$$\text{ИХГ} = (\text{FH} + \text{VC} + \text{Oed}) - (\text{AI} + \text{CI}) + 6, \quad (1)$$

где FH — фовеолярная гиперплазия; VC — вазодилатация; Oed — отек в собственной пластинке слизистой оболочки желудка; AI — острое воспаление; CI — хроническое воспаление.

Морфологические параметры формулы антрального отдела желудка у детей группы 1 (ДГР без *H. pylori*) приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Морфологические изменения в антральном отделе желудка у пациентов группы 1 (ДГР без *H. pylori*) (*n* = 75)

Изменение	Степень выраженности морфологических изменений	
	Легкая (+), %	Средняя (++), %
FH — фовеолярная гиперплазия	20 (26)	3 (4)
VC — вазодилатация	10 (13,3)	0 (0)
Oed — отек в собственной пластинке	4 (5,3)	1 (1,3)
AI — острое воспаление	32 (43)	3 (4)
CI — хроническое воспаление	35 (47)	10 (13,3)

Рефлюксат при контакте со слизистой оболочкой антрального отдела желудка в группе 1 приводит к появлению морфологических изменений легкой степени: фовеолярная гиперплазия — в 26 % случаев ДИ [3,7–71]; вазодилатация — в 13,3 % ДИ [4–57]; отек в собственной пластине — в 5,3 % ДИ [0–41]; острое воспаление — в

43 % ДИ [9–81,6]; хроническое воспаление — в 47 % случаев ДИ [15,7–84,3]. Гистологические параметры средней степени присутствовали в следующем составе: фовеолярная гиперплазия — в 4 % случаев ДИ [0–36,9]; отек в собственной пластинке — в 1,3 % ДИ [0–36,9]; острое воспаление — в 4 % ДИ [0–36,9]; хроническое воспале-

ние — в 13,3 % ДИ [0,3–52,7]. Изменений тяжелой степени не было. На основании результатов морфологических изменений в антральном отделе желудка у детей с ДГР без *H. pylori* выполнен расчет показателей

индекса химического гастрита с результатом 5,5 (4, 6).

Морфологические изменений в антральном отделе желудка у детей группы 2 (ДГР с *H. pylori*) приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Морфологические изменения в антральном отделе желудка у пациентов группы 2 (ДГР с *H. pylori*) ($n = 45$)

Изменение	Степень выраженности морфологических изменений	
	Легкая (+), %	Средняя (++), %
FN — фовеолярная гиперплазия	25 (56)	4 (9)
VC — вазодилатация	12 (27)	0 (0)
Oed — отек в собственной пластинке	7 (16)	0 (0)
AI — острое воспаление	34 (76)	8 (18)
CI — хроническое воспаление	20 (44,4)	25 (56)

В слизистой оболочке антрального отдела желудка у детей группы 2 (ДГР с *H. pylori*, ($n = 45$)) определяется рост морфологических изменений легкой степени: фовеолярная гиперплазия — на 30 % случаев ($p = 0,036$); вазодилатация — на 13,7 % случаев ($p = 0,133$); отек в собственной пластинке — на 10,7 % случаев ($p = 0,09$); острое воспаление — на 33 % случаев ($p = 0,064$); хроническое воспаление снизилось до 2,6 % случаев ($p > 0,05$). Кроме этого, определялся рост гистологических изменений средней степени: фовеолярной гиперплазии до 5 %

случаев ($p > 0,05$); острого воспаления — на 14 % случаев ($p = 0,022$); хронического воспаления — на 42,7 % случаев ($p = 0,0004$). Нами наблюдались изменения тяжелой степени в виде острого воспаления в 2,2 % случаев ($p > 0,05$). На основании морфологических изменений в антральном отделе желудка у детей группы 2 (ДГР с *H. pylori*) при проведении расчета показателей индекса химического гастрита был получен результат 4,3 (4, 5).

Гистологические признаки умеренной степени в группе 1 (ДГР без *H. pylori*) и группе Г2 (ДГР с *H. pylori*) были сопоставимы ($p > 0,05$). Также в группе 2 по сравнению с группой 1 отмечалось статистически значимое нарастание изменений средней степени: острого воспаления — на 14 % ($p = 0,022$); хронического воспаления — на 42,7 % ($p = 0,0004$).

Таким образом, в группе 2 (ДГР с *H. pylori*) по сравнению с группой 1 (ДГР без *H. pylori*) определяется увеличение встречаемости не только гистологических параметров, характерных для ДГР, но и воспалительных изменений легкой и средней степени за счет присутствия инфекционного агента.

Для определения значимых показателей индекса химического гастрита нами был проведен ROC-анализ (рисунок 1).

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,721 (95% ДИ [63,2–95]), что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности. Наилучшее сочетание чувствительности (88,89 %) и специфич-

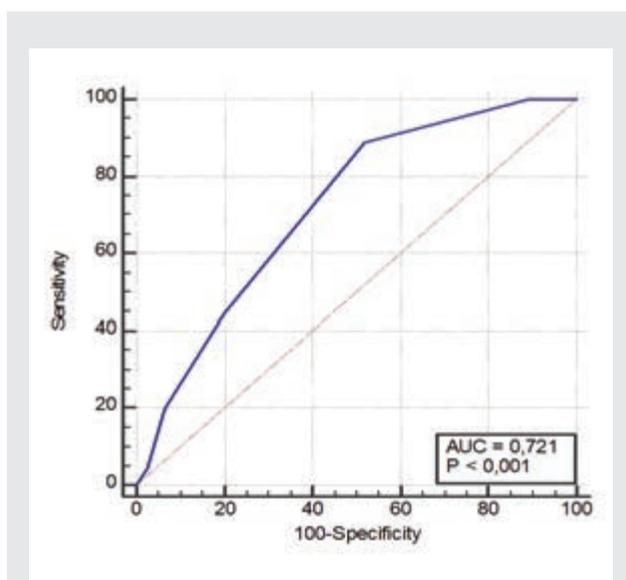


Рисунок 1 — ROC-кривая индекса химического гастрита у детей группы 1 (ДГР без *H. pylori*)

ности (48 %) дает значение индекса ≤ 6 ($p < 0,001$).

Для определения влияния *H. pylori* на морфологические изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка был проведен дискриминантный анализ между двумя группами: ДГР без *H. pylori* и ДГР и *H. pylori*: Лямбда Уилкса: 0,56046 прилб. $F(5,114) = 17,881$, F -исключ. (1,114), ($p < 0,0001$). На основании дискриминантного анализа из 10 переменных (морфологических параметров) были выбраны пять: С1 — хроническое воспаление (F -исключ. = 15,662), FH — фовеолярная гиперплазия (F -исключ. = 3,73), AI — острое воспаление (F -исключ. = 4,06), Oed — отек в собственной пластинке (F -исключ. = 2,07), VC — вазодилатация (F -исключ. = 0,08). Максималь-

ные значения вносят С1 — хроническое воспаление, FH — фовеолярная гиперплазия, AI — острое воспаление. Таким образом, острое и хроническое воспаление, фовеолярная гиперплазия являются основными гистологическими параметрами у детей с наличием *H. pylori*.

На основании дискриминантного анализа из 10 переменных (морфологических параметров) были выбраны пять: С1 — хроническое воспаление, FH — фовеолярная гиперплазия, AI — острое воспаление, Oed — отек в собственной пластинке, VC — вазодилатация. Максимальные значения вносят С1 — хроническое воспаление, FH — фовеолярная гиперплазия, AI — острое воспаление. Дальнейшие расчеты представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Функции классификации

Переменная	Функции классификации; группировка: <i>H. pylori</i>	
	Группа 2 (ДГР и <i>H. pylori</i>); $p = 0,375$	Группа 1 (ДГР без <i>H. pylori</i>); $p = 0,625$
С1 — хроническое воспаление	3,81583	1,65961
FH — фовеолярная гиперплазия	2,07815	1,18399
AI — острое воспаление	1,41374	0,29182
Oed — отек в собственной пластинке	0,10806	1,01858
VC — вазодилатация	0,27867	0,97546
Константа	-5,66490	-1,60191

Таким образом, острое и хроническое воспаление, фовеолярная гиперплазия являются основными гистологическими пара-

метрами у детей с наличием *H. pylori*. Матрица результатов классификации представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Матрица результатов классификации

Группа	Матрица классификации		
	Процент правильный	Группа 2 ДГР и <i>H. pylori</i> $p = 0,375$	Группа 1 ДГР без <i>H. pylori</i> $p = 0,625$
ДГР Нр	80,0	36	9
ДГР без Нр	88,0	9	66
Всего	85,0	45	75

Примечание — Данные по горизонтали — наблюдаемые классы; данные по вертикали — предсказанные классы.

Таким образом, верная классификация происходит в 85 % случаев.

Так как у детей встречаются преимущественно морфологические изменения легкой степени, средней степени выражены незначительно, а тяжелые изменения не встречаются вовсе, то для применения у детей с ДГР

мы модифицировали формулу индекса химического гастрита:

$$\text{ИХГ} = 4 \cdot (\text{FH}) - (2 \cdot (\text{AI} + \text{CI})) + 6, \quad (2)$$

где FH — фовеолярная гиперплазия; AI — острое воспаление; CI — хроническое воспаление.

Из-за малой и статистически незначимой встречаемости морфологических признаков, таких как вазодилатация и отек в собственной пластине в антральном отделе СОЖ, а также отсутствие изменений умеренной и тяжелой степени, из формулы данные параметры были удалены и введены поправочные коэффициенты, чтобы более точно разграничить воспалительные изменения.

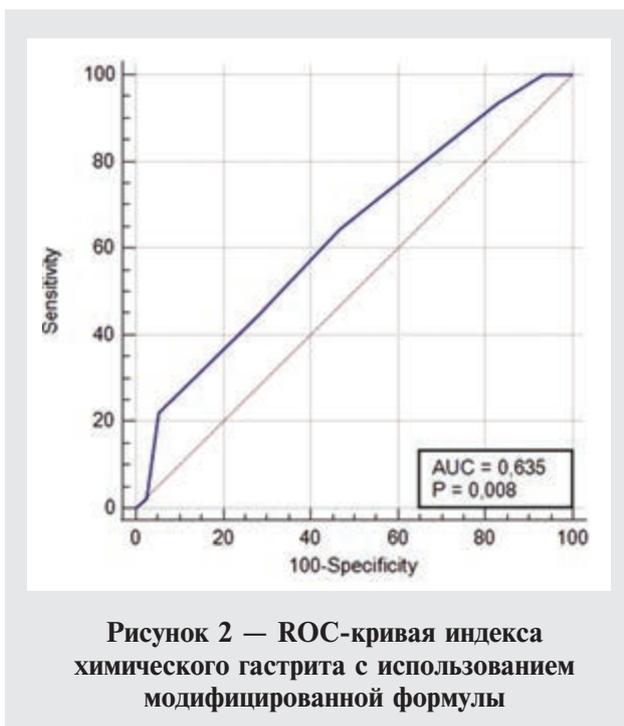
При использовании модифицированной формулы индекса химического гастрита у детей группы 1 (ДГР без *H. pylori*) был получен результат 6 (4, 6).

Показатель индекса химического гастрита у детей группы 2 (ДГР и *H. pylori*) был 4 (2, 4).

Таким образом, из-за преобладания гистологических признаков в виде острого и хронического воспаления над фовеолярной гиперплазией при наличии *H. pylori* у детей с ДГР наблюдаются более низкие показатели ИХГ.

Для определения индекса химического гастрита с использованием модифицированной формулы проведен ROC-анализ с построением и определением площади под кривой (рисунок 2).

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,635 (92 % ДИ [28,2–95,1]), что свидетельствует об удовлетворительной предсказа-



тельной способности модели. Наилучшее сочетание чувствительности (64,44 %) и специфичности (92,56 %) дает значение индекса 4 ($p = 0,008$).

Для подтверждения применимости формулы на практике для выявления инфицированности *H. pylori* проведен расчет гистологических параметров. Из 45 пациентов группы 2 (ДГР и *H. pylori*) выделены 19 детей с отрицательным быстрым уреазным тестом, у которых морфологическим анализом подтверждено наличие инфекционного агента (таблица 5).

Таблица 5 — Морфологические изменения в антральном отделе желудка у 19 детей с наличием *H. pylori* и отрицательным быстрым уреазным тестом

Изменение	Степень выраженности изменений	
	Легкая (+), %	Средняя (++) , %
FN — фовеолярная гиперплазия	11 (58)	0 (0)
VC — вазодилатация	0 (0)	0 (0)
Oed — отек в собственной пластинке	2 (11)	0 (0)
AI — острое воспаление	18 (95)	1 (5,2)
CI — хроническое воспаление	11 (58)	8 (42,1)

У детей с ДГР в клинической практике при диагностике *H. pylori* нельзя опираться только на быстрый уреазный тест без комплексного анализа гистологических параметров.

У 19 пациентов с отрицательным быстрым уреазным тестом и морфологически подтвержденным *H. pylori* присутствовали преимущественно изменения легкой степени: фовеолярная гиперплазия — в 58 % случаев ДИ [33,5–79,7]; отек в собственной пластине — в 11 % ДИ [1,3–33,1]; острое воспаление — в 95 % случаев ДИ [74–99,9]; хроническое воспаление — в 58 % случаев ДИ [33,5–79,7]. Морфологические изменения умеренной степени активности были представлены в 5,2 % случаев острым воспалением ДИ [1–26] и в 42,1 % — хроническим воспалением ДИ [20,3–66,5]. Выраженные морфологические изменения отсутствовали. При расчете по модифицированной

формуле в данной группе детей получен результат индекса 4 (2; 4), у которых при проведении морфологического анализа подтверждено наличие *H. pylori*.

У пациентов группы 1 (ДГР без *H. pylori*) рефлюксат, контактируя со слизистой оболочкой в области антрального отдела желудка, приводит к появлению гистологических изменений легкой степени выраженности: фовеолярной гиперплазии; интерстициального отека; вазодилатации. Определяется мононуклеарная инфильтрация (выраженность воспаления) слизистой оболочки желудка антрального отдела средней степени. Влияние *H. pylori* у детей с ДГР группы 2 на слизистую оболочку в области антрального отдела желудка приводит к усугублению морфологических изменений (острого и хронического воспаления, фовеолярной гиперплазии).

Заключение. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что у пациентов с ДГР без *H. pylori* при использовании модифицированной формулы ин-

декса химического гастрита информативным был показатель менее 6, а при ДГР с *H. pylori* информативно значение индекса менее 4. Поэтому при получении значения согласно расчету по модифицированной формуле индекса химического гастрита у детей с ДГР значения 4 и менее, необходимо заподозрить наличие *H. pylori* и осуществить тщательный диагностический поиск.

У детей с ДГР при проведении морфологической оценки состояния слизистой оболочки желудка необходимо проводить расчет индекса химического гастрита согласно модифицированной формуле для диагностики наличия *H. pylori*. При значении индекса ИХГ ≤ 4 можно сделать вывод о наличии *H. pylori* у детей с ДГР. Данный метод определения *H. pylori* позволит выявлять группу детей для последующей углубленной морфологической диагностики и соответственно, повлечет за собой, значительные изменения в терапии (использование эрадикационной схемы).

Список цитированных источников

1. Назаров, В. Е. Причины безуспешности эрадикационной терапии, не связанные с антибиотикорезистентностью *Helicobacter pylori*, и пути их преодоления / В. Е. Назаров // Рус. мед. журн. Мед. обозрение. — 2018. — Т. 26, № 3. — С. 4–12.
2. Буфан, М. М. Ендоскопічні та гістологічні зміни слизової оболонки шлунка у хворих на хронічний гастрит залежно від наявності дуоденогастрального рефлюкса та *Helicobacter pylori* / М. М. Буфан // Галиц. лікар. вісн. — 2012. — Т. 19, № 2 — С. 11–14.
3. Характер морфологических изменений слизистой оболочки желудка при дуоденогастральном рефлюксе: взаимосвязь с кислотностью и *Helicobacter pylori* / Ш. З. Галиев [и др.] // Урал. мед. журн. — 2018. — Т. 157, № 2. — С. 91–96.
4. Agin, M. The effect of primary duodenogastric bile reflux on the presence and density of *Helicobacter pylori* and on gastritis in childhood [Electronic resource] / M. Agin, Y. Kayar // *Medicina*. — 2019. — Vol. 55, № 12. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956137/pdf/medicina-55-00775.pdf>. — Date of access: 28.04.2023.
5. Atrophic gastritis: *Helicobacter pylori* versus duodenogastric reflux / K. C. Si vescu [et al.] // *Clujul Med.* — 2013. — Vol. 86, № 2. — P. 138–143.
6. Минушкин, О.Н. Хронический гастрит: новые возможности терапии / О. Н. Минушкин, Т. Б. Топчий // Гастроэнтерология СПб. — 2014. — № 1–2. — С. 15–19.
7. The histological and immunohistochemical aspects of bile reflux in patients with gastroesophageal reflux disease [Electronic resource] / A. Nakos [et al.] // *Gastroenterology Research a. Practice*. — 2011. — Vol. 2011. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3142670/>. — Date of access: 28.04.2023.

Detection of *Helicobacter Pylori* in the gastric mucosa in children with duodenogastric reflux

Mazurenko M. M.

Vitebsk Regional Children's Clinical Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Duodenogastric reflux (DGR) is a violation of the motor and evacuation function of the gastroduodenal zone with spontaneous or regular throwing of duodenal contents into the stomach

cavity with the development of functional disorders and/or erosive–ulcerative, catarrhal changes of the gastric mucosa. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) leads to an increase of inflammatory changes in children with DGR. The detection of *H. pylori* will allow to identify a group of children with DGR for further detailed morphological diagnosis.

In the health care institution “Vitebsk Regional Children’s Clinical Hospital” for 2015–2021, 120 patients with DGR (59 boys, 61 girls, average age 14 (11; 16) years) were examined. Patients were divided into: group 1 — DGR without *H. pylori* ($n = 75$), group 2 — DGR with *H. pylori* ($n = 45$). We have performed esophagogastroduodenoscopy and biopsy of the gastric mucosa. *H. pylori* was detected on the basis of a rapid urease test and histological examination. Morphological parameters have been processed using a modified formula of chemical gastritis (HCG).

In case of DGR with *H. pylori*, neutrophilic and mononuclear infiltrations, foveolar hyperplasia, lymphoid follicles ($p < 0.05$) have been detected in the body of the stomach. In the antrum of the stomach, signs were more common in the form of: inflammation activity (89 % of cases ($p = 0.014$)), foveolar hyperplasia (56 % of cases ($p = 0.036$)), lymphoid follicles (31 % of cases ($p = 0.037$)). The growth of moderate changed was determined: the activity of inflammation (18 % of cases ($p = 0.022$)), the severity of inflammation (56 % ($p = 0.0004$)), lymphoid follicles (31 % of cases ($p = 0.001$)). In patients with DGR and *H. pylori* we have obtained an index value of less than 4 using the modified formula of CG.

The modified formula of the CG index reveals *H. pylori* infection in children with DGR.

Keywords: biopsy, duodenogastric reflux, CG index, stomach morphology, chemical gastritis.

Поступила 14.06.2023

УДК 616.214.8-008.14

НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ И ВКУСА У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАМИ COVID-19

*Малец Е. Л.¹, Малец В. Л.², Гребень Н. И.¹, Юркевич И. В.²,
Михелис Е. Д.¹, Тишкевич Е. С.¹*

¹ *Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии», г. Минск, Республика Беларусь;*

² *Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница» г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Авторами были проанализированы клинико-эпидемиологические особенности нарушений обоняния и вкуса у 232 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 в возрасте от 18 до 86 лет на основе данных ответов разработанной анкеты-опросника. Нарушение обоняния отметили 70,3 % (64,09; 75,77) опрошенных, причем у 47,2 % (41,1; 53,8) это была полная потеря способности воспринимать запахи. Восстановление обоняния отметили 110 опрошенных (47,4 %), из них полностью — 93 (84,5 %), частично — 17 (15,5 %). Средний срок полного восстановления составил 8,4 (7,3; 9,5) дня, что соответствует данным мировой научной литературы. Полученные данные подтверждают тот факт, что нарушения обоняния и их последствия продолжают оказывать негативное влияние на людей, перенесших коронавирусную инфекцию, что говорит о необходимости дальнейшего поиска решения данной проблемы.

Ключевые слова: нарушения обоняния и вкуса, anosmia, ageusia, обонятельная дисфункция, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус.

Введение. С конца 2019 г. внимание всего мира было приковано к инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Заболевание достаточно стремительно распространилось по всему земному шару: первый случай был зарегистрирован 12 декабря 2019 г., первый летальный исход произошел 9 января 2020 г., а 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией. Одними из наиболее патогномичных симптомов данного заболевания долгое время считались гипосмия, аносмия и гипогевзия, что особенно характерно для первых волн (альфа- и дельта-штаммы). Нарушения обоняния можно наблюдать и при других острых респираторных вирусных инфекциях, в частности вызванных риновирусами и респираторно-синтициальным вирусом, которые вызывают выраженную назальную обструкцию (кондуктивный и смешанный тип дизосмии) [1]. Вероятной причиной возникновения дизосмии при COVID-19 все же считается непосредственное поражение вирусом и гибель опорных клеток обонятельного нейронного эпителия, которые выполняют трофическую и защитную функции (нейросенсорный тип дизосмии) [2]. По данным различных источников, у абсолютного большинства переболевших коронавирусной инфекцией (80–90 %), в течение месяца обоняние восстанавливается самопроизвольно, у 5–7 % — сохраняется в течение более 6 месяцев от начала заболевания [3].

Продолжающаяся пандемия (на конец 2022 г. в мире насчитывается порядка 670 млн случаев заражения коронавирусом), случаи повторных заболеваний, постоянные видоизменения вариантов вируса, а также высокая частота обращений к врачам по поводу нарушения обоняния и вкуса подчеркивают актуальность изучения данной проблемы.

В Республике Беларусь до настоящего времени не проводились крупные ретроспективные исследования, направленные на оценку нарушений обоняния у пациентов с COVID-19.

Цель работы — оценка клинико-эпидемиологических особенностей нарушений обоняния и вкуса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19.

Материалы и методы. В исследование были включены 232 пациента со среднетяже-

лой и тяжелой формами COVID-19, которые получали стационарное лечение в условиях УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска. Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Лабораторно подтвержденный случай COVID-19 (с использованием метода полимеразно-цепной реакции).

2. Среднетяжелая и тяжелая формы COVID-19.

3. Возраст пациента старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования:

1. Неврологические заболевания: болезнь Альцгеймера, Паркинсона, опухоли головного мозга, последствия перенесенной черепно-мозговой травмы.

2. Наличие беременности.

3. Психические заболевания.

Всем пациентам было выполнено клинико-инструментальное исследование и назначено лечение согласно рекомендациям об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

В исследуемой группе преобладали женщины (61,2 % (95% ДИ 54,8; 67,25), $n = 142$), мужчин было 38,8 % (95% ДИ 32,75; 45,2) ($n = 90$). Возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет. Средний возраст составил 54,7 (95% ДИ 52,8; 56,6) лет, среди мужчин — 52,1 (95% ДИ 49,35; 54,85) года и среди женщин — 56,4 (95% ДИ 54; 59) лет. У всех пациентов была подтверждена COVID-ассоциированная пневмония на основании результатов рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки и с использованием клинико-лабораторных методов исследования (полимеразная цепная реакция на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и глотки). Среднетяжелая форма заболевания диагностирована в 97,8 % (95% ДИ: 95,06–99,1) случаев ($n = 227$), тяжелая форма в 2,2 % (95% ДИ: 0,9–4,9) ($n = 5$). Значимых различий по полу и возрасту среди пациентов с данными формами течения коронавирусной инфекции не было ($p > 0,05$).

Для дальнейшей работы по изучению нарушений обоняния и вкуса в указанной группе пациентов была разработана анкетно-опросник, представляющая собой 3 блока вопросов (часть 1, 2; часть 3).



Анкета-опросник (части 1, 2) для выявления и оценки нарушений обоняния и вкуса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19

Часть 1	Часть 2
<p>1. Фамилия, имя, отчество (полностью).</p> <p>2. Дата заполнения анкеты: _____ 2020 года.</p> <p>3. Возраст: _____ лет.</p> <p>4. Пол.</p> <p>5. Какие симптомы заболевания, связанного с коронавирусной инфекцией, у Вас появились первыми:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Потеря или снижение обоняния<input type="checkbox"/> Нарушение вкуса<input type="checkbox"/> Кашель<input type="checkbox"/> Одышка<input type="checkbox"/> Повышение температуры тела<input type="checkbox"/> Насморк, заложенность носа<input type="checkbox"/> Слабость, недомогание<input type="checkbox"/> Боль в горле, осиплость голоса<input type="checkbox"/> Желудочно-кишечное расстройство<input type="checkbox"/> Другие симптомы (укажите какие) <p>3. Лечились ли Вы в поликлинике по месту жительства до поступления в стационар?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Да – если «да», укажите как долго: _____ дней;<input type="checkbox"/> Нет, сразу был госпитализирован <p>7. Страдаете ли Вы перечисленными ниже хроническими заболеваниями:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Хронические заболевания носа и околоносовых пазух<input type="checkbox"/> Хронические заболевания легких, бронхиальная астма<input type="checkbox"/> Сердечно-сосудистые заболевания<input type="checkbox"/> Неврологические заболевания (болезнь Альцгеймера, Паркинсона)<input type="checkbox"/> Аллергические заболевания<input type="checkbox"/> Последствия перенесенной черепно-мозговой травмы<input type="checkbox"/> Другие (укажите какие) <p>8. Курите Вы или нет?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Да, менее 1 пачки сигарет в день<input type="checkbox"/> Да, более 1 пачки сигарет в день<input type="checkbox"/> Нет (сейчас не курю)<input type="checkbox"/> Нет (вообще, никогда не курил)	<p>1. Охарактеризуйте самостоятельно Вашу степень снижения обоняния:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Полностью отсутствует обоняние<input type="checkbox"/> Обоняние снижено значительно, ощущаю только очень резкие запахи<input type="checkbox"/> Обоняние снижено незначительно <p>2. На какой день заболевания у Вас появилось снижение или потеря обоняния: _____ день</p> <p>3. Снижение или потеря обоняния было единственным симптомом в начале заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Да<input type="checkbox"/> Нет <p>4. Сопровождалось ли снижение или потеря обоняния перечисленными ниже симптомами:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Насморк, заложенность носа<input type="checkbox"/> Нарушение вкуса<input type="checkbox"/> Кашель, одышка<input type="checkbox"/> Повышение температуры тела<input type="checkbox"/> Слабость, недомогание<input type="checkbox"/> Боль в горле, осиплость голоса<input type="checkbox"/> Желудочно-кишечное расстройство<input type="checkbox"/> Другие симптомы (укажите какие) <p>5. Если Вы отмечаете нарушение вкуса, отметьте, пожалуйста, подходящее для Вас утверждение:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Нарушение вкуса появилось одновременно со снижением или потерей обоняния:<input type="checkbox"/> Да<input type="checkbox"/> Нет, позже, сначала появилось снижение обоняния<input type="checkbox"/> Нет, раньше, чем потеря обоняния <p>6. Восстановилось ли у Вас обоняние на сегодняшний день:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Да<input type="checkbox"/> Нет <p>7. Если обоняние восстановилось, ответьте, пожалуйста, на вопрос:</p> <p>На какой день заболевания обоняние восстановилось:</p> <ul style="list-style-type: none">– частично: _____ день– полностью: _____ день <p>8. Отмечали ли Вы когда-нибудь ранее до нынешнего заболевания снижение или потерю обоняния:</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Да<input type="checkbox"/> Нет

Анкета-опросник (часть 3) для оценки нарушений обоняния и вкуса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19: оцените каждое утверждение баллами от 0 до 3 (0 — полностью согласен; 1 — частично согласен; 2 — скорее не согласен; 3 — полностью не согласен)

Часть 3	Балл
Изменения в моем обонянии изолируют меня социально (вызывают затруднения в повседневной деятельности и общении)	
Проблемы с обонянием негативно влияют на мою ежедневную социальную активность	
Проблемы с обонянием делают меня более раздражительным	
Из-за проблем с обонянием у меня ухудшился аппетит	
Из-за проблем с обонянием я ем меньше, чем раньше (потеря аппетита)	
Из-за проблем с обонянием мне нужно больше времени на отдых	
Боюсь, я никогда не смогу привыкнуть к проблемам с обонянием	

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью приложения «Пакет анализа» Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США, лицензия № AXXR012E839529FA). Вычислялась медиана (Me), интерквартильный размах (LQ, UQ). Качественные данные представлены в виде абсолютных (*n*) и относительных величин (%) и 95%-го доверительного интервала (ДИ), рассчитанного методом Уилсона.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективно были проанализированы 232 анкеты с заполненными частями 1 и 2, из них 155 анкет с заполненной частью 3 опросника.

Нарушение обоняния в начале заболевания было отмечено у 163 пациентов (70,3 % (64,09; 75,77) опрошенных), из них полное отсутствие обоняния у 67,5 % (61,1; 73,8) (*n* = 110), значительное снижение, способность различать только резкие запахи — у 24,5 % (19,2; 27,4) (*n* = 40), незначительное снижение обоняния — у 8,0 % (6,9; 12,6) (*n* = 13) (рисунок).

Нарушения обоняния как единственный симптом в начале заболевания отметили 35 пациентов (15,1 % всех опрошенных). Стоит отметить, что в исследование включались пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции, у большей части которых имелась дизосмия, в то время как нарушения обоняния долгое время считались признаком легкого течения заболевания [4].

Кроме нарушения обоняния, у исследуемых пациентов были выявлены

следующие симптомы новой коронавирусной инфекции:

- нарушение вкуса у 49,6 % пациентов (*n* = 115), причем большинство, а именно 59,1 % (*n* = 68) из них отметили появление нарушения вкусовой чувствительности одновременно с потерей обоняния, 28,7 % (*n* = 33) — позже потери обоняния, и 12,2 % (*n* = 14) отметили, что нарушения вкуса предшествовали потере обоняния. Нарушения вкуса у пациентов с дизосмией объясняются так называемым ретроназальным механизмом обоняния, который реализуется в ходе акта глотания и последующего рефлекторного выдоха, благодаря чему пахучие вещества понижают в обонятельную щель через носоглотку и хоаны [5];
- кашель отмечался у 61,6 % опрошенных (*n* = 143);
- одышка у 24,6 % (*n* = 57);



Рисунок — Структура обонятельных нарушений у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

- повышение температуры тела у 75,4 % ($n = 175$);
- заложенность носа, выделения из носа у 36,6 % ($n = 85$);
- общая слабость у 68,1 % ($n = 158$);
- боль в горле у 33,2 % ($n = 77$);
- желудочно-кишечные проявления у 29,3 % ($n = 68$);
- прочие симптомы у 9,9 % ($n = 23$), среди которых можно отметить боли в спине и мышцах у 6 опрошенных, головные боли у 5 пациентов, сухость в рту, гипо- и гипертензию, икоту, повышенное потоотделение, сыпь у нескольких человек.

Сопутствующие заболевания имели место у 59,9 % ($n = 139$) опрошенных пациентов, среди них абсолютное большинство пришлось на заболевания сердечно-сосудистой системы (45,3 % ($n = 63$) опрошенных), затем шли хронические заболевания носа и околоносовых пазух (16,5 % ($n = 23$)), аллергические заболевания (12,9 % ($n = 18$)), бронхиальная астма (9,4 % ($n = 13$)), хронический тонзиллит (5,0 % ($n = 7$)), сахарный диабет 2-го типа (4,3 % ($n = 6$)), аутоиммунный тиреоидит (4,3 % ($n = 6$)), последствия черепно-мозговой травмы ($n = 3$), прочие: онкозаболевания различной локализации ($n = 4$), мочекаменная болезнь ($n = 2$), желчекаменная болезнь ($n = 2$), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ($n = 1$), вирусный гепатит А ($n = 1$), вирусный гепатит С ($n = 1$), псориаз ($n = 1$), эндометриоз ($n = 1$).

Оценка такой привычки, как курение, тоже нашла отражение в опроснике. Среди опрошенных пациентов большинство никогда не курили (70,7 % (64,5; 76,2) ($n = 164$)), бросили курить 25 % ($n = 58$), курят менее пачки в день 2,6 % ($n = 6$), а более одной пачки только 4 человека из опрошенных (1,7 %). Взаимосвязь между курением и заболеваемостью SARS-CoV-2 действительно сложная и противоречивая. Ранее многими исследователями считалось, что курение может снизить содержание ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) — рецептора SARS-CoV-2 [6], снижая тем самым риск заболевания; однако более поздние исследования показали, что курение сигарет повышает уровень АПФ-2 [7] и тем самым повышает риск развития заболевания. Мы считаем, что сомнений в

том, что курение негативно влияет на функцию системы дыхания и кровообращения, а также организм в целом быть не должно, — это подтверждено многоцентровыми многолетними исследованиями и признано экспертами всего мира [7].

Лечение до поступления в стационар получали 63,8 % опрошенных ($n = 148$), в среднем лечение на догоспитальном этапе продолжалось 8,4 дня, медиана амбулаторного этапа лечения составила 7 дней.

Также при оценке части 2 анкеты-опросника для выявления и оценки нарушений обоняния и вкуса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 было выявлено, что среди 163 пациентов, у которых имелось нарушение обоняния, этот симптом сопровождался и иными:

- насморком, заложенностью носа у 47,2 % ($n = 77$) опрошенных;
- нарушениями вкуса у 61,9 % ($n = 101$) пациентов;
- кашлем в 51,5 % ($n = 84$) случаев;
- повышением температуры тела у 74,2 % ($n = 121$) опрошенных;
- общей слабостью у 74,8 % ($n = 122$) пациентов;
- болью в горле в 33,1 % ($n = 54$) случаев;
- желудочно-кишечным расстройством у 26,9 % ($n = 44$) опрошенных;
- прочими симптомами, а именно болью в мышцах, гипотензией, головной болью, повышенным потоотделением, сыпью, запором в 6,7 % ($n = 11$) случаев.

Таким образом, у трети и более опрошенных пациентов с нарушением обоняния оно сопровождалось общей слабостью, повышением температуры тела, кашлем, нарушением вкусовой чувствительности, насморком и болью в горле, что сопоставимо с данными различных авторов по этой проблеме [4, 5]. В целом наши данные лишней раз подтверждают, что для коронавирусной инфекции более характерен нейросенсорный тип дизосмии, чем кондуктивный или смешанный [4].

Сроки потери обоняния от начала заболевания варьировали от 1 до 10 дней. Медиана срока потери обоняния составила 3,7 (3,4; 4,0) дня.

Восстановление обоняния отметили 110 опрошенных (47,4 %), из них полно-

стью — 93 (84,5 %), частично — 17 (15,5 %). Медиана частичного восстановления обоняния составила 8,7 (7,6; 9,8) дня. Что касается полного восстановления обоняния, в среднем оно наступало через 8,4 (7,3; 9,5) дня. Согласно данным научной литературы, в большинстве случаев восстановление обонятельной функции происходит самопроизвольно в течение месяца на фоне лечения основного заболевания, около 60–70 % пациентов отмечают улучшение обоняния на 8–9-й день заболевания, к 15 дню наблюдается полное восстановление у 80–90 % исследуемых лиц. И только 10–15 % заболевших вынуждены обращаться за медицинской помощью к оториноларингологу по поводу отсутствия обоняния и/или вкуса более 20 дней [15]. Это объясняется тем, что полноценное функционирование обонятельного нейроэпителия становится возможным на 15-й день от начала заболевания. Предполагается, что длительно сохраняющаяся anosmia более 15–20 дней обусловлена возможным поражением непосредственно обонятельных рецепторных клеток, естественный период восстановления которых может затянуться до двух месяцев [3].

Для оценки части 3 анкеты-опросника для оценки нарушений обоняния и вкуса у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 было получено 155 ответов. По каждому вопросу максимальное число баллов составляет 3, всего в этой части опросника 7 вопросов. Эти вопросы были направлены на изучение степени нарушений обоняния и их влияние на конкретные аспекты жизни. Сумма баллов менее 9 соответствует полной потере обонятельной функции — anosmia. Из 155 отвеченных анкет 73 (47,1 % (95% ДИ: 39,4; 54,9)) показали в сумме 9 и менее баллов. Это означает, что практически у половины

опрошенных степень нарушения обоняния была выраженной и нарушала социальную и повседневную активность.

Более тщательное исследование ответов показало, что, по мнению большинства участников исследования, наибольшее влияние снижение обоняния оказывает на аппетит, люди едят меньше, чем обычно. Это соотносится и с данными других авторов [5, 6].

Заключение. Мы проанализировали 232 анкеты пациентов со средним и тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и выявили, что у 70,3 % (95% ДИ: 64,09; 75,77) пациентов в начале заболевания имелось нарушение обоняния в той или иной мере, причем у 67,5 % (95% ДИ: 61,1; 73,8) наблюдалось полное отсутствие обоняния (anosmia); в большинстве случаев нарушение обоняния сопровождалось общей слабостью (74,8 %), повышением температуры тела (74,2 %), нарушением вкусовой чувствительности (61,9 %) и кашлем (51,5 %). Потеря обоняния в среднем происходила в срок 3,7 (3,4; 4,0) дня. Восстановление обоняния отметили 110 опрошенных (47,4 %), из них полностью — 93 (84,5 %), частично — 17 (15,5 %). Средний срок полного восстановления составил 8,4 (7,3; 9,5) дня. Тщательно проанализировав часть 3 анкеты-опросника, мы сделали вывод о том, что у большого количества пациентов — практически в половине случаев — нарушения обоняния были выраженными и затрудняли повседневную и социальную активность. Учитывая полученные данные, в частности, что у части пациентов нарушения обоняния сохранились и после выздоровления, проблема диагностики и лечения дизосмии и дизгевзии и их последствий при коронавирусной инфекции остается актуальной, а это значит, что исследования в этом направлении должны продолжаться.

Список цитированных источников

1. Position Paper on olfactory dysfunction / T. Hummel [et al.] // *Rhinology*. — 2017. — Vol. 54 (26). — P. 1–30.
2. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life / S. Meini [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2020. — Vol. 277 (12). — P. 3519–3523.
3. Anosmia and COVID-19 / A. Reinhard [et al.] // *Rev Med Suisse*. — 2020. — Vol. 16. — P. 849–851.
4. Нарушения обоняния при коронавирусной инфекции как индикатор легкого течения заболевания / Т. Ю. Владимирова [и др.] // *Оториноларингология. Восточная Европа*. — 2022. — № 12 (1). — С. 8–14.

5. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases / L. A. Vaira [et al.] // *Head Neck*. — 2020. — Vol. 42 (6). — P. 1252–1258.
6. Nicotine and the renin-angiotensin system / J. Oakes [et al.] // *Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol*. — 2018. — Vol. 315 (5) — P. 895–906.
7. Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2 / J. Wang [et al.] // *Preprints*. — 2020. — Mode of access: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0078/v1>. — Date of access: 03.04.2023. DOI:10.20944/preprints202003.0078.v.

Smell and taste disorders in patients with moderate to severe forms of COVID-19

Malets A. L.¹, Malets V. L.², Hreben M. I.¹, Yurkevich I. V.², Mikhelis E. D.¹, Tishkevich E. S.¹

¹ ENT Center of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

² 6th Municipal Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

We analyzed clinical and epidemiological features of smell and taste impairment in 232 patients with moderate and severe forms of COVID-19 aged 18 to 86 years on the basis of questionnaire data. Smell impairment was reported by 70.3 % (64,09; 75,77) of respondents, with 47.2 % (41,1; 53,8) having anosmia. Recovery of the sense of smell was noted by 110 respondents (47.4 %), of whom 93 (84.5 %) had complete recovery and 17 (15.5 %) had partial recovery. The average time of complete recovery was 8.4 (7.3; 9.5) days, that corresponds to the world literature. The data obtained confirm the fact that smell impairment and its consequences continue to have a negative impact on people who have had coronavirus infection.

Keywords: smell and taste impairment, anosmia, ageusia, olfactory dysfunction, COVID-19, SARS-Cov-2, coronavirus.

Поступила 02.06.2023

УДК 616.24-006.6-092.11:577.121

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И CYFRA 21-1 В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.

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

Реферат. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) занимает лидирующую позицию в структуре смертности вследствие злокачественных новообразований. Он включает в себя два основных гистологических подтипа: аденокарциному (АК) и плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ). На сегодня не существует информативных биомаркеров, позволяющих оценить распространенность опухолей на дооперационном этапе. В статье представлены результаты анализа уровня гиалуроновой кислоты (ГК) в крови пациентов с НМКРЛ, АК и ПКРЛ в зависимости от стадии заболевания и характеристик опухоли. Показано, что концентрация этого соединения возрастает в крови пациентов уже при I стадии НМКРЛ и продолжает нарастать на последующих стадиях. Диагностическая эффективность определения уровня ГК в крови пациентов с I–II стадиями АК и ПКРЛ с целью отличия их от здоровых людей составляет 85,3 и 82,7 % соответственно и превышает эффективность измерения концентрации антигена CYFRA 21-1.

Определение уровня ГК в крови позволяет отличить ранние стадии АК и ПКРЛ от поздних с эффективностью 77,1 и 66,0 % соответственно. В отличие от CYFRA 21-1, уровень ГК в крови пациентов с АК и ПКРЛ II стадии существенно выше по сравнению с I стадией. Это указывает на возможность его использования с целью отличия пациентов с I стадией АК и ПКРЛ от II стадии (диагностическая эффективность для АК — 82,1 %, для ПКРЛ — 80,4 %).

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, плоскоклеточный рак легкого, гиалуриновая кислота, CYFRA 21-1.

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. смертность от него составила 1,8 млн человек [1]. НМКРЛ является гистологически неоднородным и включает в себя несколько морфологических форм. В структуре заболеваемости НМКРЛ 40 % составляет аденокарцинома (АК). Менее распространенным (30 %) является плоскоклеточный рак легкого (ПКРЛ). Несмотря на морфологические сходства, между АК и ПКРЛ имеется ряд различий, которые касаются особенностей метаболизма опухолевых клеток и характера течения заболевания [2]. По сравнению с ПКРЛ АК чаще развивается у женщин. В отличие от ПКРЛ, она нередко ассоциирована с мутациями генов факторов роста (EGFR) и избыточным весом пациентов. Так, ПКРЛ в большей степени характерен для курящих мужчин. Он лучше поддается воздействию химиопрепаратов и лучевой терапии. Эти обстоятельства свидетельствуют о необходимости отдельного анализа АК и ПКРЛ.

Помимо гистологического подтипа, на эффективность лечения НМКРЛ в значительной степени влияет стадия заболевания. Пятилетняя выживаемость пациентов с I стадией АК и ПКРЛ составляет 79 и 47 %, соответственно. При II стадии она снижается до 52 и 39 %. При IV стадии выживаемость пациентов не превышает 6 % [2]. Наряду с этим несмотря на совершенствование методов диагностики, более чем в 70 % случаев это заболевание выявляется при III–IV стадиях, когда радикальное лечение заболевания затруднено [3]. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости поиска потенциальных биомаркеров злокачественного новообразования в крови, которые позволят судить о распространенности опухоли при I и II стадиях.

Ранее уже предпринимались попытки поиска таких маркеров среди неспецифических опухолеассоциированных антигенов.

Одним из них является фрагмент цитокератина 19 CYFRA 21-1. Однако на сегодняшний день определение его концентрации в крови в клинической практике ограничено вследствие недостаточной чувствительности и специфичности этого теста. По данным научной литературы, диагностическая чувствительность измерения концентрации CYFRA 21-1 при ПКРЛ не превышает 75 %. При АК этот показатель еще ниже и составляет 70 % [4].

Характерными чертами злокачественных новообразований является их инвазивный рост и метастазирование. Эти процессы сопровождаются распадом соединительной ткани и выходом ее компонентов в кровь. Значительную долю в структуре межклеточного матрикса составляет ГК [5].

Так, ГК является не только одним из основных компонентов межклеточного матрикса, но и важнейшей сигнальной молекулой. Связываясь со специфическими рецепторами (CD44, RHAMM), она опосредует запуск сигнальных путей, приводящих к адаптации злокачественного новообразования к гипоксии, инвазии и пролиферации опухолевых клеток [6, 7]. Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о существенном повышении уровня ГК в опухолевой ткани, бронхоальвеолярном лаваже и мокроте пациентов с раком легкого безотносительно гистологического подтипа [8, 9]. Немногочисленные результаты, полученные другими исследователями, указывают на увеличение уровня этого соединения в крови пациентов с НМКРЛ по сравнению со здоровыми людьми [10]. Однако в этих работах не учитывалась распространенность опухолевого процесса и гистологический подтип заболевания. Отсутствуют сведения о диагностической информативности определения уровня ГК в крови пациентов с НМКРЛ.

Цель работы — анализ изменения концентрации ГК в крови пациентов с АК и ПКРЛ в зависимости от стадии и дескрипто-

ров опухолевого процесса для оценки диагностической эффективности определения уровня этого показателя при этих подтипах НМКРЛ.

Материалы и методы. Было обследовано 115 пациентов с ПКРЛ и 98 пациентов с АК при поступлении в стационар ГУ «РНПЦ

онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» с 2019 по 2021 г. Характеристика пациентов представлена в таблице 1. В качестве групп сравнения обследовано 42 человека без признаков патологии и 19 пациентов с доброкачественным новообразованием легочной ткани (гамартомой).

Таблица 1 — Характеристика пациентов с НМКРЛ

Показатель	ПКРЛ		АК	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Размер опухоли				
T1	26	22,6	27	27,6
T2	52	45,2	54	55,1
T3	17	14,8	17	17,3
T4	20	17,4	0	0
Метастазы в регионарных лимфоузлах				
N0	88	76,5	46	46,9
N1	7	6,1	18	18,4
N2	15	13	25	25,5
N3	5	4,4	9	9,2
Отдаленные метастазы				
M0	103	89,6	86	87,8
M1	12	10,4	12	12,2

Концентрация ГК в сыворотке крови пациентов измерялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом анализаторе Brio (Seac, Италия). Определение концентрации CYFRA 21-1 в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) с помощью наборов реагентов на ИХЛА-анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, США).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки нормальности распределения рассчитывался критерий Колмогорова — Смирнова. Так как распределение значений уровня показателей в выборках не подчинялось нормальному, в дальнейшем использовались методы непараметрической статистики. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75) в виде 25-й и 75-й перцентилей. Для сравнения значений уровня показателей в нескольких выборках использовали критерий Краскелла — Уоллиса. Парные сравнения в анализируемых группах осуществлялись с применением *U*-критерия Манна —

Уитни и поправками Бонферрони на множественные сравнения.

Оценку диагностической информативности лабораторных тестов проводили на основании построения кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительного результата (ROC-анализ). Рассчитывались оптимальные пороговые значения бинарной классификации и соответствующие им значения диагностической специфичности (ДС) и чувствительности (ДЧ) теста (ДЭ). При всех видах статистического анализа критерий значимости принимали равным 5 %.

Результаты и их обсуждение. Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с I стадией обоих гистологических типов НМКРЛ выше по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с гамартомой ($p < 0,01$) (таблица 2). При II стадии АК и ПКРЛ уровень ГК возрастает по сравнению с I. Концентрация CYFRA 21-1 при II стадии не отличается от I стадии при обоих гистологических подтипах заболевания. При III–IV стадиях АК и ПКРЛ уровень ГК и CYFRA 21-1 выше по сравнению со II стадией. Рассчитанные коэффи-

циенты корреляции указывают на связь средней силы между концентрацией обоих соединений и стадиями АК и ПКРЛ (для

CYFRA 21-1 $r = 0,374$ и $0,411$ соответственно; для ГК $r = 0,517$ и $0,488$ соответственно).

Таблица 2 — Уровень ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ

Показатель	АК		ПКРЛ	
	CYFRA 21-1, мкг/л	ГК, мкг/л	CYFRA 21-1, мкг/л	ГК, мкг/л
Здоровые пациенты	1,4 [1,3; 2,0]	9,0 [7,7; 18,0]	1,4 [1,3; 2,0]	9,0 [7,7; 18,0]
Гамартома	1,3 [1,2; 2,9]	9,3 [7,1; 17,8]	1,3 [1,2; 2,9]	9,3 [7,1; 17,8]
Стадия I	2,7 ^{1, 2} [2,0; 3,7]	22,4 ^{1, 2} [15,1; 24,6]	3,0 ^{1, 2} [2,0; 4,4]	14,5 ^{1, 2} [12,2; 16,9]
Стадия II	2,9 ^{1, 2} [2,2; 4,1]	27,9 ^{1, 2, 3} [23,8; 28,7]	3,0 ^{1, 2} [2,0; 4,4]	27,3 ^{1, 2, 3} [21,7; 32,9]
Стадия III–IV	4,4 ^{1, 2, 3, 4} [3,5; 7,3]	30,2 ^{1, 2, 3, 4} [27,1; 33,2]	5,4 ^{1, 2, 3, 4} [3,2; 10,1]	36,3 ^{1, 2, 3, 4} [31,5; 47,2]

Примечание — ¹ — достоверная разница по сравнению со здоровыми людьми; ² — достоверная разница по сравнению с гамартомой; ³ — достоверная разница по сравнению с I стадией; ⁴ — достоверная разница по сравнению со II стадией.

Несмотря на сходный характер изменения уровня ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ с учетом стадии заболевания, анализ концентрации этих соединений в зависимости от дескрипторов опухоли показал различные результаты. Так, уровень CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и Т3 в 1,5 раза выше по сравнению с Т1 ($p < 0,01$)

(таблица 3). Концентрация этого антигена при N2-3 возрастает по сравнению с N0 (таблица 3). При ПКРЛ уровень CYFRA 21-1 не изменяется в зависимости от дескрипторов Т и N (таблица 4). Наряду с этим, как и при АК, концентрация этого антигена при M1 существенно выше, чем при M0 (таблицы 3, 4).

Таблица 3 — Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК в зависимости от дескрипторов опухоли

Показатель	ГК, мкг/л	CYFRA 21-1, мкг/л
Размер опухоли		
T1	22,4 ¹ [15,1; 24,6]	2,7 ¹ [2,0; 3,7]
T2	28,7 ^{1,2} [26,0; 30,2]	3,8 ¹ [2,6; 6,4]
T3	33,1 ^{1,2} [27,0; 46,6]	3,9 ^{1,2} [3,2; 5,8]
<i>r</i>	0,657	0,311
Метастазы в регионарных лимфоузлах		
N0	23,8 ¹ [21,4; 26,0]	2,7 ¹ [2,1; 3,3]
N1	28,7 ^{1,3} [26,7; 30,2]	4,1 ¹ [2,6; 7,4]
N2	30,2 ^{1,3} [30,1; 33,3]	4,4 ^{1,3} [3,3; 7,4]
N3	33,0 ^{1,3} [28,6; 46,6]	4,1 ^{1,3} [3,2; 5,8]
<i>r</i>	0,711	0,478
Отдаленные метастазы		
M0	26,2 ¹ [23,8; 30,2]	30,2 ^{1,4} [27,9; 31,6]
M1	3,1 ¹ [2,4; 4,5]	5,5 ^{1,4} [3,6; 9,8]

Примечание — Здесь и далее в таблице 5: ¹ — статистически достоверная разница по сравнению со здоровыми людьми; *r* — коэффициент корреляции Спирмена; ² — статистически достоверная разница по сравнению с T1; ³ — статистически достоверная разница по сравнению с N0; ⁴ — статистически достоверная разница по сравнению с M0.

Таблица 4 — Концентрация ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с ПКРЛ в зависимости от дескрипторов опухоли

Показатель	ГК, мкг/л	CYFRA 21-1, мкг/л
Размер опухоли		
T1	15,1 ¹ [12,3; 21,9]	—
T2	28,2 ^{1,2} [22,6; 39,6]	—
T3	38,7 ^{1,2} [31,3; 49,6]	—
T4	36,3 ^{1,2} [30,3; 43,8]	—
<i>r</i>	0,618	—
Метастазы в регионарных лимфоузлах		
N0	26,5 ¹ [16,4; 35,5]	—
N1	31,7 ¹ [26,5; 35,3]	—
N2	41,2 ^{1,3} [31,2; 52,7]	—
N3	50,6 ^{1,3} [34,7; 53,5]	—
<i>r</i>	0,400	—
Отдаленные метастазы		
M0	28,2 ¹ [20,3; 37,1]	3,6 ¹ [2,4; 4,5]
M1	46,7 ^{1,4} [32,1; 53,8]	8,6 ^{1,4} [3,6; 9,8]

При обоих гистологических подтипах НМКРЛ уровень ГК возрастает в крови пациентов с T2-4 по сравнению с T1 (таблицы 4, 5). Концентрация этого показателя в крови при АК и N1-3 выше, чем при N0, но не из-

меняется в зависимости от степени вовлечения лимфоузлов в опухолевый процесс. При ПКРЛ уровень ГК в крови пациентов с N1 не отличается от N0. При N2 и N3 он выше по сравнению с N0, но не N1 (таблица 5).

Таблица 5 — Диагностические параметры определения уровня ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ

Показатель	ГК, мкг/л		CYFRA 21-1, мкг/л	
	АК	ПКРЛ	АК	ПКРЛ
I–II стадии/здоровые люди				
ДЧ, %	98,2	89,7	88,9	85,2
ДС, %	71,1	71,1	66,7	66,7
ДЭ, %	87,2	83,0	79,2	77,1
AUC	0,962	0,877	0,800	0,803
ПЗ	13,6	12,6	1,6	1,7
I–II стадии/III–IV стадии				
ДЧ, %	88,1	80,4	87,2	67,5
ДС, %	73,2	77,9	70,4	64,8
ДЭ, %	79,6	78,9	77,4	66,0
AUC	0,851	0,843	0,790	0,721
ПЗ	26,9	31,2	3,1	3,8
I стадия /II стадия				
ДЧ, %	72,4	88,6	—	—
ДС, %	92,6	79,2	—	—
ДЭ, %	82,1	85,3	—	—
AUC	0,883	0,848	—	—
ПЗ	25,6	18,7	—	—

Существенные изменения концентрации ГК и CYFRA 21-1 в зависимости от стадии и дескрипторов АК и ПКРЛ уже при I и II

стадиях заболевания и еще более значительный ее рост на последующих стадиях дают основания для оценки диагностических па-

раметров ее определения в крови пациентов. Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что диагностическая чувствительность измерения ГК в сыворотке крови для отличия I и II стадий АК от здоровых людей чрезвычайно высока и составляет 98,2 % (специфичность — 71,1 % при пороговом значении 13,6 мкг/л). При I и II стадиях ПКРЛ чувствительность определения этого показателя для порогового значения 12,6 мкг/л гораздо ниже и составляет 89,7 % (таблица 5).

Как при АК, так и при ПКРЛ диагностическая эффективность определения уровня CYFRA 21-1 в крови была ниже, чем у ГК. Диагностическая чувствительность измерения концентрации этого антигена в сыворотке крови при I и II стадиях АК была достаточно высокой (88,9 %, пороговое значение 1,6 мкг/л), но специфичность оставалась низкой (66,7 %). При I–II стадиях ПКРЛ диагностические параметры измерения CYFRA 21-1 были сопоставимы с таковыми при АК (таблица 5).

Диагностическая чувствительность определения уровня ГК в крови с целью отличия ранних (I–II) стадий АК от поздних (88,1 %) выше, чем при ПКРЛ (80,4 %), однако специфичность, напротив, ниже (таблица 5). Эффективность измерения концентрации CYFRA 21-1 с этой целью при АК незначительно уступает таковой уровня ГК и составляет 77,4 % (пороговое значение — 3,1 мкг/л). Эффективность этого теста с целью различия ранних и поздних стадий ПКРЛ существенно ниже (66,0 %, пороговое значение 3,8 мкг/л) (таблица 5).

Концентрация ГК в крови пациентов с АК и ПКРЛ II стадии существенно выше по сравнению с I стадией (см. таблицу 2). Чувствительность измерения уровня ГК в крови пациентов со II стадией АК составила 72,4 % (пороговое значение — 25,6 мкг/л) при сравнительно высокой специфичности (92,6 %) (таблица 5). Диагностическая чувствительность измерения концентрации ГК с целью отличия II стадии ПКРЛ от I существенно выше, чем при АК (88,6 %). Однако специфичность этого теста, напротив, ниже, чем при ПКРЛ (79,2 % при пороговом значении 18,7 мкг/л).

Таким образом, АК и ПКРЛ являются наиболее распространенными подтипами

НМКРЛ, которые характеризуются агрессивным и бессимптомным течением. Несмотря на морфологические сходства, между ними имеется ряд различий. В первую очередь они касаются выживаемости пациентов. При ПКРЛ пятилетняя выживаемость вдвое ниже по сравнению с АК. Однако даже у пациентов с АК этот показатель уже при II стадии существенно снижается по сравнению с I, а при IV стадии не превышает 6 % [2].

В настоящее время информативные и специфичные биомаркеры этих заболеваний в крови пациентов отсутствуют. Ранее предпринимались попытки измерения в крови пациентов с АК и ПКРЛ концентрации некоторых опухолеассоциированных антигенов с диагностической целью. Повышение концентрации наиболее информативного из них, фрагмента цитокератина 19 CYFRA 21-1, в крови было характерно для ПКРЛ, но даже в этом случае диагностическая чувствительность этого теста не превышала 75 % [4]. При I и II стадиях ПКРЛ чувствительность составила лишь 41 % [11]. Сведения об информативности определения этого показателя при I и II стадиях АК в научной литературе отсутствуют.

ГК является важнейшим составляющим инвазии и метастазирования злокачественных новообразований, поэтому увеличение ее уровня в биоматериале пациентов по мере прогрессирования опухолевого процесса является закономерным и ожидаемым. Результаты исследований, проведенных с использованием мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости пациентов с раком легкого, свидетельствуют, что диагностическая информативность определения ГК в них превышает 80 % [12]. При этом в работах не учитывался гистологический подтип опухоли и стадия заболевания.

В крови пациентов с раком легкого наблюдается существенный рост концентрации ГК [10]. Однако оценка уровня этого соединения в крови в зависимости от распространенности и гистологического подтипа опухоли ранее не проводилась. Диагностическая эффективность измерения ГК в сыворотке крови при НМКРЛ также не определялась.

Заключение. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о сходном характере изменения уровня ГК и CYFRA 21-1 в крови пациентов с АК и ПКРЛ. Наряду с

этим анализ концентрации этих соединений в зависимости от характеристик опухоли продемонстрировал различные результаты. Уровень CYFRA 21-1 изменяется в зависимости от размера и метастазирования опухоли при АК, но не ПКРЛ. Уровень ГК в крови пациентов с N1 отличается от N0 только при АК.

Предпринятый ROC-анализ позволил сделать заключение о различных оптимальных пороговых значениях и диагностической информативности определения ГК и CYFRA 21-1 при АК и ПКРЛ. Однако при

обоих подтипах эффективность измерения концентрации ГК превышала таковую CYFRA 21-1 при отличии ранних (I–II) стадий от здоровых людей и поздних (III–IV) стадий. Еще одним преимуществом измерения концентрации ГК в крови является возможность использования с целью отличия I стадии заболевания от II. Эффективность измерения уровня ГК с этой целью при обоих подтипах НМКРЛ превысила 80 %. Это дает основание рекомендовать определение концентрации ГК в сыворотке крови пациентов в качестве потенциального биомаркера АК и ПКРЛ.

Список цитированных источников

1. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. clin.* — 2021. — Vol. 71, № 3. — P. 209–249.
2. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients / B.-Y. Wang [et al.] // *J. of cancer res. and clin. oncol.* — 2020. — Vol. 146, № 1. — P. 43–52.
3. Late detection of lung cancer [Electronic resource]. — 2014. — Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70371-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70371-7/fulltext). — Date of access: 04.05.2023.
4. CYFRA 21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: A meta-analysis / L. Fu [et al.] // *Int. J. biol.* — 2019. — Vol. 34, № 3. — P. 251–261.
5. Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, and Proteostasis in Tumor Microenvironment [Electronic resource]. — 2021. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346982/>. — Date of access: 04.05.2023.
6. Hyaluronan: Metabolism and Function [Electronic resource]. — 2020. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171800/>. — Date of access: 04.05.2023.
7. Hypoxia regulates CD44 expression via hypoxia-inducible factor-1 α in human gastric cancer cells / G. Liang [et al.] // *Oncol. Lett.* — 2017. — Vol. 13, № 2. — P. 967–972.
8. Prognostic value of hyaluronan expression in non-small-cell lung cancer: Increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma / R. Pirinen [et al.] // *Int. J. cancer.* — 2001. — Vol. 95, № 1. — P. 12–17.
9. Clinical utility of hyaluronic acid values in serum and bronchoalveolar lavage fluid as tumor marker for bronchogenic carcinoma / J. R. Hernández Hernández [et al.] // *Int. J. biol. markers.* — 1995. — Vol. 10, № 3. — P. 149–155.
10. Serum hyaluronic acid levels in cancer / E. H. Cooper [et al.] // *Br. J. cancer.* — 1988. — Vol. 58, № 5. — P. 668–669.
11. Cyfra 21-1 new marker for non-small cell lung cancer / J. Nikliński [et al.] // *Pneumonol Alergol Pol.* — 1994. — Vol. 62, № 5–6. — P. 227–232.
12. Monitoring non-small cell lung cancer progression and treatment response through hyaluronic acid in sputum [Electronic resource]. — 2022. — Vol. 55. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35320334/>. — Date of access: 04.05.2023.

Comparative study of the diagnostic significance of determining the level of hyaluronic acid and CYFRA 21-1 in the blood of patients with adenocarcinoma and squamous cell lung cancer

Murashka D. I., Tahanovich A. D., Kauhanka N. N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Non-small cell lung cancer (NSCLC) occupies a leading position in the structure of mortality due to malignant neoplasms. It includes two main histological subtypes: adenocarcinoma (AC) and

squamous cell lung cancer (SCC). To date, there are no informative biomarkers to assess the prevalence of a tumor at the preoperative stage. This paper presents the results of the analysis of the level of hyaluronic acid (HA) in the blood of patients with NSCLC, AC and SCC, depending on the stage of the disease and the characteristics of the tumor. It has been shown that the concentration of this compound increases in the blood of patients already at stage I of NSCLC and continues to increase at subsequent stages. The diagnostic efficiency of determining the level of HA in the blood of patients with stages I–II of AC and SCC in order to distinguish them from healthy people is 85,3 % and 82,7 %, respectively, and exceeds the efficiency of measuring the CYFRA 21-1 antigen concentration. Determination of the level of HA in the blood makes it possible to distinguish the early stages of AC and PCRL from the later ones with an efficiency of 77,1 and 66,0 %, respectively. Unlike CYFRA 21-1, the level of HA in the blood of patients with stage II AC and SCC is significantly higher compared to stage I. This indicates the possibility of its use in order to distinguish patients with stage I AC and PCRL from their stage II (diagnostic efficacy for AC — 82,1 %, for SCC— 80,4 %).

Keywords: lung adenocarcinoma, squamous cell lung cancer, hyaluronic acid, CYFRA 21-1.

Поступила 26.06.2023

УДК 616.12-007:618.3:616.155.25-008.1

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА

Небышинец Л. М.

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

Реферат. Структурные изменения, классифицируемые как малые аномалии сердца, являются достаточно частой находкой при проведении эхокардиографии. В настоящее время целый ряд малых аномалий сердца рассматриваются как проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани, распространенность которой в популяции достаточно велика. Указывается также на особенности функционирования системы гемостаза у пациентов с соединительнотканной дисплазией. В ходе исследований были изучены морфометрические параметры и функциональная активность тромбоцитов у беременных с малыми аномалиями сердца.

Ключевые слова: беременность, малые аномалии сердца, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, тромбоциты.

Введение. К малым аномалиям развития сердца (МАС) относятся наследственно обусловленные структурно-метаболические изменения клапанного аппарата сердца и/или его соединительнотканного каркаса, включая магистральные сосуды в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями. Наиболее известными МАС являются пролапсы митрального клапана (ПМК) и аномальные хорды левого желудочка (АХЛЖ), частота

которых в популяции в настоящее время возрастает. В некоторых случаях эти аномалии сочетаются с пролапсами трикуспидального клапана (ПТК), аневризмами сердца, открытым овальным окном, небольшими дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок. Все МАС в настоящее время хорошо диагностируются при эхокардиографии. В последние годы их все чаще связывают с недифференцированной дисплазией соединительной ткани — нДСТ [1, 2].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой нарушение развития органов и тканей в эмбриогенезе и в постнатальном периоде. Установлено, что морфологической основой ДСТ служит снижение содержания отдельных видов коллагена и/или нарушение соотношения между ними, что ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. На современном этапе также известно, что фенотипические (внешние) и висцеральные признаки соединительнотканной дисплазии, свидетельствующие о системном вовлечении соединительной ткани, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, включают в себя ряд признаков дисморфогенеза [2].

Исследования последних десятилетий позволили выявить тесную взаимосвязь между числом внешних признаков нДСТ и количеством МАС: чем больше выражены диспластические изменения соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца, тем чаще выявляются у таких пациентов признаки системного вовлечения соединительной ткани. В связи с этим, помимо самостоятельного клинического значения отдельных аномалий, имеет смысл обсуждать взаимосвязь между МАС и наследственными нарушениями соединительной ткани [2, 3].

Из диспластикозависимых изменений сердечно-сосудистой системы наиболее частой аномалией клапанного аппарата сердца и самым распространенным висцеральным маркером нДСТ является пролапс митрального клапана. Так, в частности, ПМК встречается у 17–38 % у женщин репродуктивного возраста и 8–32,9 % беременных. Известно также, что сочетание ПМК с другими проявлениями нДСТ увеличивает частоту осложнений гестации, причем как со стороны соматического состояния здоровья женщины, так и со стороны течения беременности: отмечается повышение частоты преэклампсии, преждевременных родов, аномалий родовой деятельности, а также замедления роста плода и асфиксии новорожденного [2, 4].

Наличие тесной взаимосвязи между состоянием соединительной ткани и состоянием системы гемостаза доказано накопленным в практической медицине опытом клинических наблюдений и результатами многочис-

ленных научных исследований. Часто при описании клинического течения заболеваний, ассоциированных с нДСТ, выявляются особенности функционирования системы гемостаза, обусловленные общим происхождением клеток соединительной и кроветворной тканей из мезенхимы. Частота такого сочетания, по данным научных литературных источников, составляет от 20,2 до 76–79 % [5]. Высокая частота встречаемости и сочетания нДСТ с гемостазиологическими дисфункциями легли в основу учения о гемато-мезенхимальных дисплазиях (З. С. Баркаган, 1985). Таким образом, дисфункция свертывающей системы крови — гемато-мезенхимальная дисплазия — стоит в одном ряду с другими проявлениями нДСТ.

Нормальное функционирование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза является залогом физиологического течения беременности, поскольку именно первичное звено гемостаза страдает первым при любых отклонениях от нормы в период беременности. Нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза при патологии беременности могут быть как вторичными, так и первичными. Часто тромбоцитопатии выступают в качестве триггеров, предикторов развития того или иного осложнения беременности. Так было установлено, что хемоаттрактанты, выделяемые тромбоцитами, которые расположены в области инвазии трофобласта, в просвете спиральных артерий матки, существенно ускоряют и оптимизируют процесс плацентации, а сниженная активность этого пула тромбоцитов характерна для женщин с нарушением трофики в системе мать—плацента—плод [6].

Цель работы — изучение морфометрических параметров и функциональной активности тромбоцитов у беременных с малыми аномалиями сердца.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 50 женщин в сроке 26–28 недель беременности. В основную группу были включены беременные женщины с малыми аномалиями сердца ($n = 22$). Группу сравнения сформировали беременные женщины без малых аномалий сердца ($n = 28$). Обязательным критерием включения было добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Изучались морфометрические свойства тромбоцитов: PLT — общее количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$), MPV — средний объем тромбоцитов (фл), PCT — тромбокрит, доля (%) объема цельной крови, занимаемая тромбоцитами, PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему или степень анизоцитоза тромбоцитов (фл), P-LCR — количество гигантских (>12 мкм) тромбоцитов (%).

Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводили в цельной крови импедансным способом, согласно инструкции производителя, на автоматическом агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica, Германия). Повышение импеданса, возникающее в результате прикрепления тромбоцитов к сенсорам, выражается в виде условных агрегационных единиц — AU (aggregation unit), соотнесенных ко времени (min). Одним из рассчитываемых параметров является площадь под агрегационной кривой (area under curve — AUC). На этот показатель оказывают влияние высота кривой и степень ее наклона. Скорость агрегации — максимальный наклон кривой, степень агрегации — высота агрегационной кривой. На агрегатограмме регистрируются два графика (из двух независимых сенсоров тест-ячейки). Программа обрабатывает параметры и выдает среднее значение, регистрируемое с каждого сенсора. Величина AUC (площадь под кривой агрегации) является произведением двух переменных — AU \times min (по оси ординат (y) — агрегация, по оси абсцисс (x) — время агрегации, представленное в минутах). Результаты исследования агрегации тромбоцитов представлены в виде площади под кривой агрегации — AU \times min (агрегационные единицы в минуту). Использовались следующие тесты в анализаторе Multiplate: TRAP — активация рецепторов тромбина на поверхности тромбоцитов и ADP — активация рецепторов аденозиндифосфата на поверхности тромбоцитов.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica (версия 8.0). Применяли непараметрические методы статистического анализа. Количественные данные представлены в виде Me (QL–QU), где Me — медиана, а (QL–QU) — межквартильный размах (25%

и 75%). Для изучения взаимосвязи между двумя линейными переменными рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r), величина которого может варьировать в пределах от -1 до $+1$. Интерпретация значений коэффициента корреляции: $r = 0,01-0,3$ — слабая связь; $r = 0,31-0,7$ — умеренная связь; $r = 0,71-0,99$ — сильная связь. При этом положительные значения коэффициента указывают на положительную (прямую) связь (т. е. при увеличении значений одной переменной в среднем возрастают значения и другой переменной), а отрицательные — на отрицательную (обратную) связь (при возрастании одной переменной другая уменьшается). Для установления оптимального порогового значения показателя с учетом последствий ложных решений использовалась характеристическая кривая, отражающая взаимную зависимость ложноположительных и истинно положительных результатов — ROC-анализ. Все различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин, вошедших в исследование, в I и II группах составил 29,5 (25; 30,5) и 30 (28–32,5) лет соответственно, ($p > 0,05$). Не было установлено различий по возрасту наступления менархе в изучаемых группах: возраст менархе составил в среднем 13 (13–15) лет в обеих группах, ($p > 0,05$ между группами). При изучении менструальной функции было отмечено, что нерегулярные менструации регистрировались у 18,2 % женщин обеих групп, ($p > 0,05$ между группами). Вместе с тем обильные менструации — гиперменструальный синдром (код по МКБ-10 N92) — встречались достоверно чаще у беременных с MAC в сравнении с женщинами группы сравнения: у 22 и 8,3 % соответственно, $p = 0,046$

В структуре MAC у обследованных беременных основной группы 25 % составил изолированный пролапс митрального клапана, 17 % — аномально расположенные хорды левого желудочка, 8 % — аневризма межпредсердной перегородки, 50 % (т. е. у каждого второго пациента) — сочетания пролапса митрального клапана и других малых аномалий сердца.

Сопутствующая патология у пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сопутствующая патология у беременных изучаемых групп

Сопутствующая патология	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Болезни органов дыхания + Q67.4 Искривление носовой перегородки	77,3 %	35,7 %	<i>p</i> = 0,004
Патология мочевыделительной системы (в том числе N28.8 Нефроптоз)	59,1 %	50 %	<i>p</i> > 0,05
Болезни щитовидной железы	50 %	21,4 %	<i>p</i> = 0,035
Миопия	40,9 %	57,1 %	<i>p</i> > 0,05
Расстройства вегетативной нервной системы	59,1 %	50 %	<i>p</i> > 0,05
Болезни органов пищеварения + Q44.1 Врожденные аномалии желчного пузыря	77,3 %	28,6 %	<i>p</i> < 0,001
Болезни костно-мышечной системы (M41 Сколиоз, M21.4 Плоская стопа, M51.2 Межпозвоночная грыжа)	63,6 %	50 %	<i>p</i> > 0,05
Варикозное расширение вен нижних конечностей	18,2 %	21,4 %	<i>p</i> > 0,05
Кровотечения в детстве (R04.0 Носовое кровотечение, N92.2 ОМК в пубертатном периоде)	40,9 %	7,1 %	<i>p</i> = 0,011
Аллергические реакции (J30 Аллергический ринит, L50.0 Аллергическая крапивница)	59,1 %	28,6 %	<i>p</i> = 0,03

При анализе данных таблицы было установлено, что у женщин с МАС достоверно чаще встречаются болезни органов дыхания и искривление носовой перегородки, болезни щитовидной железы, болезни органов пищеварения и врожденные аномалии желчного пузыря, кровотечения в детстве, аллергические реакции (*p* < 0,05). Коморбидность — сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенети-

чески взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени. Беременные женщины в группе с МАС характеризуются высокой частотой сопутствующей патологии: среднее число коморбидных состояний у них составило 5,7, что оказалось в 2 раза больше, чем у женщин группы сравнения.

Характеристика морфометрических свойств тромбоцитов у женщин обеих групп представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Морфометрические показатели тромбоцитов

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>
Количество тромбоцитов, Plt ($\times 10^9/\text{л}$)	178 (152–202)	216 (170–232)	<i>p</i> = 0,086
PDW (фл)	11,7 (11,0–12,8)	10,2 (9,7–11,5)	<i>p</i> = 0,052
MPV (фл)	10,7 (9,8–10,9)	9,5 (9,4–10,2)	<i>p</i> = 0,041
PCT (%)	0,19 (0,16–0,20)	0,20 (0,17–0,21)	<i>p</i> > 0,05
P-LCR (%)	30,2 (23,5–31,9)	21,2 (19,5–27,0)	<i>p</i> = 0,038

При изучении полученных результатов оказалось, что женщины с МАС в сравнении с пациентами группы сравнения имели достоверно большие средний объем тромбоцитов (MPV) и концентрацию больших тромбоцитов (P-LCR) (*p* < 0,05). Наблюдалась также тенденция к снижению количества тромбоцитов и увеличению ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW) у беременных основной группы в сравнении с пациентами без МАС ($0,05 < p < 0,1$).

По данным научной литературы, повышенный MPV коррелирует с повышенной агрегацией тромбоцитов: MPV увеличивается при активации тромбоцитов и превращении их из неактивных дисков в разбухшие сферы с псевдоподиями, в связи с чем, средний объем тромбоцитов является индикатором более крупных реактивных тромбоцитов. Сочетание же повышенного PDW с одновременным увеличением MPV отражает нарастание числа

макротромбоцитов (усиление их продукции), а повышение фракции больших тромбоцитов может являться лабораторным маркером активации тромбоцитарного гемостаза [7].

С помощью ROC-анализа было установлено пороговое значение уровня среднего объема тромбоцитов (рисунок 1) и концентрации больших тромбоцитов (рисунок 2) у беременных с МАС.

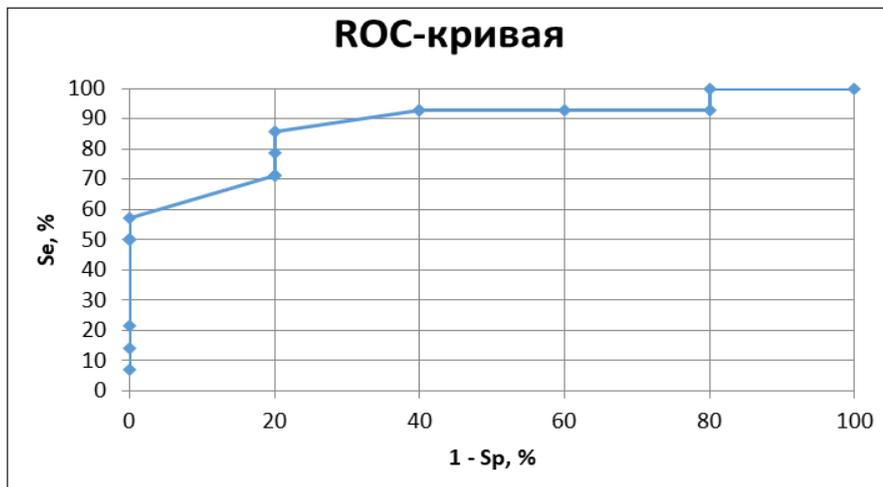


Рисунок 1 — ROC-кривая среднего объема тромбоцитов

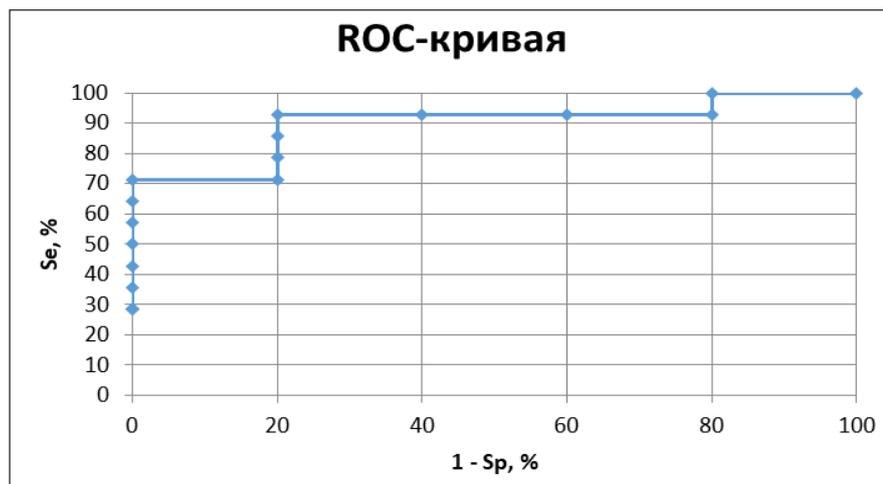


Рисунок 2 — ROC-кривая концентрации больших тромбоцитов

По результатам расчетов площадь под ROC-кривой (рисунок 1) составила 0,88 (AUC = 0,88), что характеризует категорию предложенной модели как «отличная». Имеются достоверные различия у женщин изучаемых групп — $p = 0,015$, доверительный интервал 0,72–1. Установлен оптимальный порог значений среднего объема тромбоцитов в крови равный 10,4 фл. Чувствительность предложенного метода (Se%) — 86 %, специфичность (Sp%) — 80 %.

По результатам расчетов площадь под ROC-кривой (рисунок 2) составила

0,9 (AUC = 0,9), что характеризует категорию предложенной модели как «отличная». Имеются достоверные различия у женщин изучаемых групп — $p = 0,009$, доверительный интервал 0,76–1. Установлен оптимальный порог значений концентрации больших тромбоцитов в крови равный 28,9 %. Чувствительность предложенного метода (Se%) — 93 %, специфичность (Sp%) — 80 %.

Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Функциональная активность тромбоцитов

Параметр	Основная группа	Группа сравнения	<i>p</i>	Референтные значения
TRAP (AU × min)	681 (629–794)	820 (643–956)	<i>p</i> > 0,05	691–1169
ADP (AU × min)	466 (286–726)	620 (383–673)	<i>p</i> > 0,05	383–848

Достоверных различий при анализе результатов исследования агрегационной функции тромбоцитов установлено не было. Однако при изучении структуры показателей TRAP (активации рецепторов тромбина на поверхности тромбоцитов) в сопоставлении с референтными интервалами (сниженное, нормальное или повышенное значение TRAP) оказалось, что у беременных с МАС снижение агрегационной активности с тром-

бином встречалось в 1,5 раза чаще, чем у женщин группы сравнения. Таким образом, выявленные у беременных с МАС нарушения менструального цикла в виде обильных менструаций могут быть обусловлены установленными у них нарушениями функциональной активности тромбоцитов.

Результаты исследования взаимосвязи между переменными представлены в таблице 4.

 Таблица 4 — Корреляция тромбоцитарных параметров и функциональной активности тромбоцитов (*p* < 0,05)

Показатель		Кoeffициент корреляции, <i>r</i> *
Группа сравнения		
Plt	PDW	–0,58
Plt	P-LCR	–0,59
Plt	PCT	0,91
PDW	MPV	0,95
PDW	P-LCR	0,97
PDW	ADP	0,57
MPV	P-LCR	0,97
TRAP	ADP	0,68
Plt	CI**	0,63
Основная группа		
Plt	PCT	0,91
PDW	MPV	0,83
PDW	P-LCR	0,94
MPV	P-LCR	0,94

* *r* = 0,01–0,3 — слабая связь; *r* = 0,31–0,7 — умеренная связь; *r* = 0,71–0,99 — сильная связь.

** CI — коагуляционный индекс (тромбоэластограмма).

В обеих группах имелись прямые сильные связи между количеством тромбоцитов и тромбоцитом, а также между показателями больших форм тромбоцитов и степенью анизоцита (шириной распределения), средним объемом тромбоцитов и показателями больших форм тромбоцитов. Вместе с тем у беременных с МАС отсутствуют ряд зависимостей, установленных у пациентов группы сравнения: обратные связи умеренной силы между количеством тромбоцитов и степенью анизоцитоза, количеством тромбоцитов и показателями больших форм тромбоцитов

(большие тромбоциты, вероятно, молодые формы, их увеличение — риск формирования тромбов). Кроме этого, у пациентов без МАС имеется прямая корреляционная связь умеренной силы между количеством тромбоцитов и коагуляционным индексом, т. е. коагуляционный потенциал крови пациента зависит от количества тромбоцитов, в то время как у беременных основной группы (с малыми аномалиями сердца) данной закономерности установлено не было.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования было установ-

лено, что в анамнезе женщины с малыми аномалиями сердца чаще имеют место обильные менструальные кровотечения. Беременные с малыми аномалиями сердца характеризуются большим количеством сопутствующих заболеваний — количество сосуществующих заболеваний у них составило 5,7, что оказалось в два раза больше, чем у пациентов без МАС.

Кроме этого, было установлено, что во II триместре у беременных с МАС отмеча-

ется дизадаптация тромбоцитарного звена гемостаза, выражающаяся в снижении количества тромбоцитов, увеличении морфометрических показателей тромбоцитов на 13–40 %, качественных сдвигах в функциональных тестах тромбоцитарного гемостаза в виде супрессии агрегационной активности с тромбином (снижение TRAP), отсутствии прямой корреляционной зависимости коагуляционного потенциала крови от количества тромбоцитов.

Список цитированных источников

1. Трисветова, Е. Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е. Л. Трисветова, О. А. Юдина. — Минск : Белпринт, 2006. — 104 с.
2. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани : национальные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; [авт.-разраб.: Трисветова Е. Л. и др.]. — Минск : ДокторДизайн, 2015. — 59 с.
3. Гнусаев, С. Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей / С. Ф. Гнусаев, Ю. М. Белозеров, А. Ф. Виноградов // Медицинский Вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 39–43.
4. Бадриева, Ю. Н. Особенности течения гестации у женщин с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Бадриева // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 4. — Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20495>. — Дата доступа: 20.05.2023.
5. Яшук, А. Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. Г. Яшук, А. В. Масленников, А. А. Ширяев // Практическая медицина. — 2016. — № 1 (93). — С. 37–40.
6. Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин / А. Г. Яшук [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — № 17 (4). — С. 20–24.
7. Shape change in human platelets: measurement with a channelyzer and visualisation by electron microscopy / I. A. Jagroop [et al.] // Platelets. — 2000. — Vol. 11, №. 1. — P. 28–32.

Morphometric parameters and functional activity of platelets in pregnant women with minor heart abnormalities

Nebyshynets L. M.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Structural changes classified as minor heart abnormalities are a fairly common finding during echocardiography. Currently, a number of minor heart abnormalities are considered as manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia, the prevalence of which is quite large in the population. The peculiarities of the functioning of the hemostasis system in patients with connective tissue dysplasia are also indicated. In the course of this work, morphometric parameters and functional activity of platelets in pregnant women with minor heart abnormalities were studied.

Keywords: pregnancy, minor heart abnormalities, undifferentiated connective tissue dysplasia, platelets.

Поступила 19.07.2023



УДК. 616.314-74-089.22:620.186:620.178.1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРЫ АДГЕЗИВНЫХ ШИНИРУЮЩИХ КОНСТРУКЦИЙ И ПРОЧНОСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Новак Н. В., Старовойтова В. С.

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

Реферат. Лечение пациентов с травмами зубов и комплексное лечение болезней пародонта, включая иммобилизацию подвижных зубов, продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. Целью исследования было изучение микроскопического строения стоматологических шинирующих конструкций с различными по химическому составу армирующими лентами и определение показателей микротвердости на границе «лента – композит».

Материалами для исследования являлись образцы адгезивных шинирующих конструкций с различными по химическому составу лентами для армирования.

Результаты исследования шинирующих лент на неорганической основе с параллельно расположенными волокнами, которые были пропитаны смолой в заводских условиях, показали свое преимущество над ткаными и плетеными лентами и лентами без предварительной импрегнации адгезивом. Результаты определения показателей микротвердости среди исследуемых шинирующих конструкций показали, что наименьшая средняя величина микротвердости была у группы образцов на основе органической матрицы.

Установлено, что микротвердость и устойчивость к образованию трещин выше у шинирующих конструкций с армирующими лентами на основе стекловолокна, пропитанных в заводских условиях адгезивом.

Ключевые слова: микроскопическая структура, микротвердость, шинирующая конструкция, армирующая лента.

Введение. Основным методом иммобилизации зубов с патологической подвижностью является шинирование. В зависимости от срока использования шинирующей конструкции, шинирование бывает постоянным (ортопедические методы) и временным, или полупостоянным (терапевтические методы). Временное шинирование имеет ряд преимуществ перед ортопедическим, такие как скорость и простота изготовления, эстетичность, достаточная клиническая эффективность конструкции, что позволяет рекомендовать данную методику к широкому использованию в клинической практике в качестве не только альтернативной, но и самостоятельной методики [1].

В практике врача-стоматолога применяются армирующие материалы на основе органической (полиэтилен) и неорганической (стекловолокно) матриц. Изучение сравнительной эффективности клинического применения различных армирующих лент в составе шинирующей конструкции осуществ-

лялось как зарубежными, так и отечественными исследователями.

Исследования, которые были проведены в 2009 г. Shi L., показали, что армирование с применением лент позволяет увеличить модуль упругости и прочность на изгиб шинирующей конструкции, а ее повреждение в большинстве случаев происходит вдоль границы соединения ленты (на неорганической основе) и композита. Как следствие, армирующее волокно оказывается не защищенным слоем композиционного материала и подвергается гидролизу [2, 3].

Наряду с прочностью такое физико-механическое свойство, как твердость, также влияет на долговечность использования реставраций и конструкций в стоматологии. Данное понятие определяет способность предметов при контактных воздействиях сопротивляться пластической деформации или хрупкому разрушению в поверхностном слое при определенных условиях испытания. В соответствии с данными Международной ор-

ганизации технических норм и стандартов твердость как физико-механическое свойство включена в список обязательных показателей, характеризующих материалы, используемые в стоматологии [4–6].

Несмотря на проведенные ранее исследования физических и химических характеристик армирующих лент, ряд вопросов, касающихся микроскопической структуры армирующих лент, физических показателей прочности на границе соединения «лента–композит», остается не до конца изученным, следовательно требуется дальнейшая работа в этом направлении с целью повышения эффективности шинирования подвижных зубов при различных клинических ситуациях и нозологических формах заболеваний.

Цель работы — изучение микроскопического строения стоматологических шинирующих конструкций с различными по химическому составу армирующими лентами и определение показателей микротвердости на границе «лента–композит».

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы адгезивных шинирующих конструкций с различными по химическому составу лентами для армирования. Все образцы были разделены на 10 групп по 10 шин в каждой. В восьми образцах в качестве армирующего компонента были использованы ленты на основе неорганической матрицы (стекловолокно): образцы № 1–2 — не плетеные ленты, пропитанные в заводских условиях адгезивом; образцы № 3–4 — плетеные ленты, не пропитанные в заводских условиях адгезивом; образцы № 5–8 — плетеные ленты, пропитанные в заводских условиях адгезивом. Также две ленты на основе органической матрицы (полиэтилен): образцы № 9 — плетеные ленты, не пропитанные в заводских условиях адгезивом; образцы № 10 — плетеные ленты, пропитанные в заводских условиях адгезивом.

На фантомной модели зубного ряда изготавливали шинирующие конструкции согласно инструкции производителя. Изучение структуры образцов осуществляли на световом микроскопе при увеличении $\times 50$; $\times 200$; $\times 500$ и $\times 1000$; исследование устойчивости шинирующей конструкции к механическому воздействию осуществляли на микротвердометре с нагрузкой на алмазную пирамиду 100 г в течение 15 с по методу Виккерса.

Исследования проводили в лаборатории металлофизики испытательного центра ГНУ «Институт порошковой металлургии» ИПМ НАН Беларуси.

Результаты и их обсуждение. Микроскопическое исследование образцов № 1 (не плетеная лента, пропитанная в заводских условиях адгезивом) показало однородную непрерывную структуру ленты без пор и пустот, состоящую из однонаправленных стекловолокон, распределенных с высокой плотностью на единицу объема. Контрастность образца выше таковой композиционного материала. Непрерывная граница «лента–композит» прослеживалась на всем протяжении без изменения характера распределения и толщины. Отмечена полная интеграция полимерной матрицы, обволакивающей волокна ленты, в композиционный материал.

Микроскопическое исследование образцов № 2 (не плетеная лента, пропитанная в заводских условиях адгезивом) выявило последовательность из параллельно ориентированных срезов волокон игольчатой формы с высокой плотностью размещения в единице объема ленты. Отмечено образование единого блока ленты с композиционным материалом со слабо отличающейся по оптическим свойствам границей перехода сред и равномерной интеграцией композита между волокнами. На продольных шлифах определены четко контурированные цилиндрические структуры, расположенные параллельно, с одинаковой оптической плотностью, схожей по светопроводимости с композиционным материалом, поры отсутствовали.

Микроскопическое исследование образцов № 3 (плетеная лента, не пропитанная в заводских условиях адгезивом) при увеличении $\times 200$ показало, что лента имеет выраженный характер плетения. На продольном шлифе при увеличении $\times 500$ и $\times 1000$ определяется однородная по строению центральная часть, состоящая из параллельно идущих стекловолокон. Периферическая часть состоит из одинаковых по размеру и расположению фрагментов волокон многоугольной формы, которые по направлению отличаются от элементов центральной структуры. Поверхностные волокна не были полностью интегрированы в полимер. Выраженная граница «композит–волокно» не определялась вслед-

ствии расслоения волокон периферического слоя, были видны отдельные поры.

Микроскопическое исследование образцов № 4 (плетеная лента, не пропитанная в заводских условиях адгезивом) выявило различный характер срезов волокон, отражающий тип плетения. По обе стороны от центральной части ленты имеются срезы волокон округлой формы, расположенные прерывисто на разном уровне с низкой плотностью. Определена неравномерная на всем протяжении, нечеткая граница «лента–композит», которая расслаивалась в некоторых местах. Композит полностью проник в межволоконное пространство шинирующей ленты, видны отдельные поры.

Микроскопическое исследование образцов № 5 (плетеная лента, пропитанная в заводских условиях адгезивом) обнаружило поры и пустоты, показало разнонаправленный характер срезов волокон, обусловленный типом плетения. Визуализировалась четкая граница «композиционный материал – лента», композит равномерно импрегнировал волокна.

Микроскопическое исследование образцов № 6 (плетеная лента, пропитанная в заводских условиях адгезивом) показало, что структура ленты представлена последовательностью из волокон одинаковой формы с низкой плотностью размещения на единицу объема, которая определяет характер плетения, показаны отдельные поры, расположенные между волокнами. Наблюдали также интеграцию полимера в пространствах между волокнами, что обусловлено пропитыванием структуры ленты в заводских условиях. Волокна имели оптическую плотность, схожую с таковой композиционного материала.

Микроскопическое исследование образцов № 7 (плетеная лента, пропитанная в заводских условиях адгезивом) выявило расположенные с высокой плотностью фрагменты, характер ориентации которых обусловлен переплетением стекловолокон. В пространстве между ними – неоформленные конгломераты, неоднородные по размеру и форме. Четкая граница «лента–композит» не отмечена, поры не выявлены.

Микроскопическое исследование образцов № 8 (плетеная лента, пропитанная в заводских условиях адгезивом) обнаружило

различный характер срезов волокон, что объясняется разнонаправленностью плетения. Различная оптическая плотность центральных и периферических фрагментов обусловлена срезом волокон с различной пространственной ориентацией, которая отражает тканый характер ленты, причем продольно идущие волокна по оптической плотности сопоставимы с композитом. Однако распределение света в поперечно расположенных волокнах отличается от оптических свойств композиционного материала. Граница «композиционный материал – лента» визуализировалась нечетко, в толще ленты пустоты и поры не определялись.

Микроскопическое исследование образцов № 9 (плетеные ленты, не пропитанные в заводских условиях адгезивом) выявило образования округлой формы, соответствующие единичным порам, на поверхности ленты определены разволокнения. В целом выявлена полная инкорпорация композиционного материала в волокна ленты. Однако, несмотря на полное пропитывание ленты адгезивом и последующую полимеризацию, отмечено разволокнение поверхностных слоев ленты в местах среза и полировки шлифа.

Микроскопическое исследование образцов № 10 (плетеные ленты, пропитанные в заводских условиях адгезивом) продемонстрировало неоднородную на всем протяжении структуру с единичными включениями в виде пор. Прерывистая граница «лента–композит» не имела четкого контура. Выявлено равномерное проникновение композиционного материала в структуру шинирующей ленты, отмечены единичные поры.

Результаты исследования устойчивости шинирующей конструкции к механическому воздействию на границе «армирующая лента – композит» показали, что средние показатели микротвердости образцов групп № 1 и 2 были наивысшими и составили $69,64 \pm 2,69$ кгс/мм² и $68,734 \pm 2,3$ кгс/мм² соответственно. Показатели микротвердости на границе «армирующая лента – композит» для образцов групп № 3–8 в среднем составили $56,6 \pm 1,8$ кгс/мм², $57,6 \pm 2,25$ кгс/мм², $60,27 \pm 1,15$ кгс/мм², $59,33 \pm 0,28$ кгс/мм², $59,99 \pm 0,97$ кгс/мм² и $57,92 \pm 1,64$ кгс/мм² соответственно.

Исследование микротвердости на границе «армирующая лента – композит» по-

казало, что средняя величина прочности образцов групп № 9 и 10 была приблизительно одинаковой и составила $52,04 \pm 1,54$ кгс/мм² и $52,41 \pm 1,44$ кгс/мм² соответственно. Вышеприведенные средние показатели микротвердости были наименьшими среди всех представленных образцов (различия статистически значимы по критерию Краскала – Уоллиса, $p < 0,001$).

Заключение. Результаты исследования шинирующих лент на неорганической основе с параллельно расположенными волокнами, которые были пропитаны смолой в заводских условиях, показали свое преимущество над ткаными и плетеными лентами и лентами без предварительной импрегнации адгезивом. Образцы продольных шлифов № 1, 2 и 6 при микроскопическом изучении показали хорошую инкорпорацию композиционной полимерной матрицы в объем лент. Расслоение периферического слоя не было выявлено, поры в толще структуры шины отсутствовали либо были единичными, что может быть обусловлено силанизацией стекловолокон, инкорпорированных в термопластичный полимер и светоотверждаемую композиционную матрицу. Оптические свойства лент на основе неорганической матрицы в образцах № 1, 2 и 6 были максимально схожи с композитом, покрывающим шину, по сравнению с другими образцами.

Результаты определения показателей микротвердости среди исследуемых шинирующих конструкций показали, что наименьшая средняя величина микротвердости была у группы образцов № 9 на основе органической матрицы и составил $52,04$ кгс/мм², наибольшая у образцов группы № 1 на основе

неорганической матрицы — $69,64$ кгс/мм² ($p < 0,001$).

Среди исследуемых образцов шинирующих конструкций микротвердость и устойчивость к образованию трещин выше у шинирующих конструкций с армирующими лентами на основе стекловолокна, пропитанных в заводских условиях адгезивом.

Таким образом, высокие параметры микротвердости могут расширить показания к клиническому использованию лент на основе неорганической матрицы (стекловолокна). Например, при шинировании передней группы зубов верхней челюсти в области окклюзионных контактов зубов на небной поверхности, а также при шинировании зубов верхней и нижней челюстей по вестибулярной поверхности (где увеличение толщины слоя композиционного материала может привести к эстетическим дефектам конструкции).

В то же время использование армирующих лент на основе органической матрицы (полиэтилена) возможно в областях, не несущих прямую окклюзионную нагрузку, где можно увеличивать толщину композиционного материала, который покрывает шинирующую конструкцию, расположенную, например, на язычной поверхности зубов нижней челюсти; небной поверхности верхних зубов при открытом и мезиальном типах прикуса; вестибулярной поверхности зубов, имеющих оральный наклон. Однако в приведенных выше вариантах следует использовать более толстый слой композиционного материала при перекрытии шины, для маскировки плетеной ленты и увеличения прочностных свойств конструкции.

Список цитированных источников

1. Новак, Н. В. Шинирование зубов в клинике эстетической стоматологии / Н. В. Новак // Стоматология. Эстетика. Инновации. — 2018. — Т. 2, № 1. — С. 67–74.
2. Wright, M. C. Bulk and microscale composition analysis / M. C. Wright // Failure Analysis Prevention / ed. : V. A. Miller [et al.]. — Materials Park, Ohio, 2021. — P. 85–91.
3. Shi, L. Structural optimization of the fibre-reinforced composite substructure in a three-unit dental bridge. / L. Shi, A. S. Fok // Dent. Mater. — 2009. — Vol. 25. — P. 791–801.
4. Влияние термовибрационного воздействия на прочностные характеристики композитных материалов, применяемых в стоматологии [Электронный ресурс] / А. А. Гушин, А. А. Адамчик, С. П. Рубникович [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. — 2022. — Т. 19, № 1. — С. 103–111. — Режим доступа: <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-103-11>. — Дата доступа: 18.05.2023.
5. Belli, S. Reinforcement effect of polyethylene fibre in root-filled teeth: comparison of two restoration techniques / S. Belli, A. Erdemir, C. Yildirim // International Endodontic J. — 2005. — № 38. — P. 1–7.
6. Effect of fiber position orientation on fracture load of fiber-reinforced composite / S. R. Dyer [et al.] // Dent. Mater. — 2004. — № 20. — P. 947–55.

The study of the adhesive splinting construction structure and their strength indicators

Novak N. V., Starovoitova V. S.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

A splint is a combination of elements whose effectiveness depends on the properties of the components separately and on the connections between them.

The aim of the study. To study the microscopic structure of the splint with different compositions of tapes and to determine the microhardness at the “tape-composite” boundary.

Materials of the study: samples of adhesive splinting constructions with different chemical composition of reinforcement tapes.

Results and discussion. Inorganic-based parallel-fiber tapes impregnated with resin in the factory showed their advantage over woven and braided tapes and tapes without prior impregnation with an adhesive. The results of microhardness values among the studied splinting constructs showed that the lowest average microhardness value was in the group of organic matrix-based specimens.

Conclusion. The microscopic examination of the slides showed that the tapes (glass fibers) with parallel fibers are similar to the composite in their optical properties. Microhardness and resistance to cracking are higher in splinting structures with fiberglass-based reinforcing tapes impregnated with factory-impregnated adhesive

Keywords: microscopic structure, microhardness, splinting structure, reinforcing tape.

Поступила 18.07.2023

УДК 616.348-007.64-078.088.7

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ НОРМАЛИЗОВАННОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ФОРМИРОВАНИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Полуян О. С., Костюк С. А., Воробей А. В.

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

Реферат. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки является мультифакторным генетически опосредованным заболеванием желудочно-кишечного тракта. В настоящее время ведутся полномасштабные исследования по поиску и идентификации генетических локусов, а также установлению их биологической вероятностной роли в развитии дивертикулярной болезни. В статье представлены данные разработки и клинической апробации in-house тест-системы для определения уровней нормализованной экспрессии генов, участвующих в формировании соединительной ткани, с целью установления молекулярно-генетической характеристики различных тканей ободочной кишки при дивертикулярной болезни.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь ободочной кишки, гены, соединительная ткань, ПЦР, уровни нормализованной экспрессии.

Введение. Дивертикулярная болезнь — распространенное комплексное заболевание, характеризующееся выпячиванием слизистой оболочки стенки толстой кишки в местах относительной слабости мышечных слоев, близких к проникающим кровеносным сосудам [1].

Патогенез дивертикулярной болезни считается многофакторным процессом, включающим факторы образа жизни (курение, отсутствие физической активности, высокий индекс массы тела), структурно-функциональные изменения стенки толстой кишки, старение и генетическую предрасположенность [1, 2]. Эпидемиологические исследования и исследования близнецов показали, что наследуемость дивертикулярной болезни составляет 40–53 % [3].

На сегодняшний день выявлено не менее 35 локусов, ассоциированных с дивертикулярной болезнью. При этом все гены разделены на пять групп:

1) гены, ассоциированные с изменением функционирования гладкой мускулатуры или нервов;

2) гены, ассоциированные с изменением других функций кишечника (эпителиальная, иммунная);

3) гены, ассоциированные с изменением функционирования соединительной ткани;

4) гены, имеющие биологическую или клиническую значимость, но не связанные с функциями кишечника;

5) неохарактеризованные или неназванные гены с неясным биологическим или клиническим значением [1, 4].

Так, например, ген *COL6A1*, кодирующий синтез альфа-1 цепи коллагена 6-го типа, оказывает потенциальное влияние на структуру, прочность на растяжение и биомеханические свойства толстой кишки. Ген *S100A10*, кодирующий синтез кальций-связывающего белка, регулирует ремоделирование внеклеточного матрикса, что также предполагает нарушение моторики или потенциальную структурную слабость дивертикулов, приводящую к развитию дивертикулита. Ген *ELN*, кодирующий синтез эластина, оказывает непосредственное влияние на функции соединительной ткани, при этом дряблость дивертикула является предрасполагающим фактором разрыва артерий. Тахикининовые пептиды участвуют в широком

спектре биологических процессов, включая сокращение гладкой мускулатуры, нейротрансмиссию, активацию иммунной системы, нейрогенное воспаление и гемопоэз [4].

Цель работы — установить уровни нормализованной экспрессии генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*, участвующих в формировании соединительной ткани, в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью.

Материалы и методы. Для проведения молекулярно-генетических исследований в качестве биологического материала использовали: 35 образцов интраоперационных биоптатов слизистой оболочки патологических участков неосложненных дивертикулов (группа 1), 19 образцов интраоперационных биоптатов слизистой оболочки патологических участков осложненных дивертикулов (группа 2), 37 образцов интраоперационных биоптатов слизистой оболочки участков здоровой кишки без дивертикулов пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки (группа 3), а также 8 образцов интраоперационных биоптатов стенки кишки пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки без признаков непроходимости и долихоколон (контрольный биологический материал — группа 4).

Выделение РНК из пунктатов тканей ободочной кишки осуществлялось в несколько этапов, включая предварительное удаление раствора RNAlater (Sigma) перед экстракцией и гомогенизацией образцов, с использованием набора реагентов «АртРНК MiniSpin» (ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь).

Выделенную РНК использовали для определения количества и степени чистоты выделения полученной нуклеиновой кислоты, а затем незамедлительно замораживали при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Определение концентрации РНК и степени чистоты выделенной нуклеиновой кислоты проводили спектрофотометрически (NanoDrop 1000, Thermo scientific, США) на длине волны $\lambda = 260\text{ нм}$. Степень чистоты выделенной РНК оценивали по соотношениям 260/280 и 260/230.

Для проведения обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) одношаговым методом использовали набор реагентов БиоМастер ОТ-ПЦР SYBR Blue (2×) (ООО «Биолаб-

микс», РФ), специально подобранные пары праймеров (ОДО «Праймтех», Республика Беларусь) для каждого гена, включая house-keeping ген; постановку реакции ОТ-ПЦР-РВ осуществляли с использованием термоциклера-амплификатора Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия) с соответствующим программным обеспечением.

В пробирки вносили 25 мкл 2× смеси для ОТ-ПЦР с SYBR, 2 мкл БиоМастер-микс, 3 мкл выделенной РНК-матрицы, 3 мкл смеси F-праймер — R-праймер (все компоненты данной смеси в концентрации 3,2 рмоль/мкл) таргетного гена, 3 мкл смеси F-праймер — R-праймер (все компоненты данной смеси в концентрации 3,2 рмоль/мкл) house-keeping гена человека *GAPDH*, 14 мкл стерильной воды. Конечный объем смеси составил 50 мкл.

Пробирки устанавливали в амплификатор и программировали прибор в соответствии с инструкцией производителя тест-системы:

- обратная транскрипция: 1 цикл, 45 °С — 30 мин;
- предварительная денатурация: 1 цикл, 95 °С — 5 мин;
- денатурация, отжиг, элонгация: 40 циклов, 95 °С — 10 с, 60–68 °С (в зависимости от исследуемого гена) — 10 с, 72 °С — 60 с;
- плавление: при температуре от 60 до 95 °С.

В каждой пробирке проводили амплификацию одного из исследуемых генов (*COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*) и house-keeping гена человека *GAPDH*, относительного которого проводилась нормализация по значениям пороговых циклов *Ct* исследуемых генов, для сравнения уровней экспрессии.

Расчет уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) таргетных генов осуществляли по формуле

$$\text{Уровень экспрессии} = 2^{-(Ct \text{ интересующего гена} - Ct \text{ гена HPRT1})} \cdot 100 \%, \quad (1)$$

где *Ct* — пороговый цикл [5].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение (проверку на нормаль-

ность проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова) и представлены в виде значений медианы и квартилей (Me (Q25/75)) Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные показатели. Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся *U*-критерий Манна — Уитни с целью сравнения величин измерений признака. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень $p < 0,05$ [6].

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования с использованием программного обеспечения Vector NTI нами были подобраны специфические олигонуклеотидные пары праймеров (forward и reverse) для определения уровней нормализованной экспрессии генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*.

С помощью демонстрационной версии коммерческого программного пакета Vector NTI Advance 11.0 и встроенного приложения AlignX выбранные последовательности ДНК «выравнивали» для выбора наиболее консервативных участков. Далее проводили «выравнивание» последовательностей ДНК исследуемых генов.

Дизайн олигонуклеотидов осуществляли поэтапно для каждого гена и последовательно для каждого выбранного гомологичного участка с использованием бесплатно программного онлайн-приложения Primer3 v. 0.4.0 и бесплатного онлайн-алгоритма mfold/DNAfold. Параметры праймеров: оптимальный размер ПЦР продукта около 50–80 пар оснований (п.о.) длиной 15–25 оснований (гуанин (G), цитозин (C), аденин (A), тимин (T)). Перед началом анализа последовательностей олигонуклеотидных праймеров был осуществлен анализ последовательности предполагаемых ампликонов.

Анализ наличия вероятных гомо- и гетеродимеров олигонуклеотидных праймеров проводили с использованием встроенного алгоритма Vector NTI — Oligo Duplexes. Условия проведения анализа: +60 °С.

В результате дизайна специфических олигонуклеотидных праймеров для амплификации фрагментов генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1* с использованием ПЦР в режиме реального времени были выбраны следующие варианты (таблица 1).

Таблица 1 — Выбранные последовательности олигонуклеотидных праймеров для генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*

Олигонуклеотид	Последовательность олигонуклеотида, 5' → 3'
COL6A1-F	TCAGAATAGTGATGTGTTTCGACGTT
COL6A1-R	AGCAACATGGATATGGTTCAGAAA
S100A10-F	AACAAAGGAGGACCTGAGAGTAC
S100A10-R	CTTTGCCATCTCTACACTGGTCC
ELN-F	TGTGTGAGTGTGTGCTTGTGTGCA
ELN-R	ATTACGAAAGGCCCGGCTCA
TAC1-F	GCTCGGAGGAACCCAGAGAAAAC
TAC1-R	AAGGCCGCGAGGATTTTCATG

Оценку специфичности выбранных наборов олигонуклеотидных праймеров проводили с использованием онлайн-приложения NCBI/Blast (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты анализа специфичности выбранных наборов олигонуклеотидных праймеров

Олигонуклеотид	Гомология	
	Геном человека	Другие организмы
COL6A1	100 %	Нет
S100A10	100 %	Нет
ELN	100 %	Нет
TAC1	100 %	Нет

Выбор референсного гена из числа house-keeping генов человека, таких как *GAPDH*, *HGUS*, β-актин, *HPRT1*, проводили исходя из рассчитанных значений коэффициента вариации (CV) по формуле [7]

$$CV = 1 - \frac{\text{Рассчитанная концентрация ДНК}}{\text{Известная концентрация ДНК}} \cdot 100 \% \quad (2)$$

В качестве референсного был выбран ген *GAPDH*, так как именно для него было установлено самое низкое значение коэффициента вариации — 4,1 %. Для генов *HGUS*, *HPRT1*, β-актин рассчитанные значения коэффициентов вариации находились на уровне 16,7, 10,4 и 7,9 % соответственно.

Для дизайна олигонуклеотидных праймеров внутреннего контроля ПЦР в режиме реального времени использовали последовательность ДНК гена *GAPDH* генома человека. Предварительно был осуществлен анализ последовательности предполагаемого ампликона *GAPDH*.

Затем нами проведено моделирование совместимости внутреннего контроля и олигонуклеотидных праймеров для ампли-

фикации участков генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1* в условиях мультиплекс-ПЦР (две реакции в одной пробирке). При постановке совместных мультиплекс-реакций следует учитывать вероятные гетеродимеры олигонуклеотидов и компенсировать их исходя из пропорций и процентного соотношения стабильный гетеродимер/нестабильный гетеродимер. Как правило, является достаточным повышение концентрации олигонуклеотидов до 500–600 нМ.

Анализ вероятности совместного протекания специфической реакции с наборами олигонуклеотидов генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1* и внутреннего контроля показал, что в большинстве случаев выбранные олигонуклеотиды последнего не образуют стабильных гетеродимеров в условиях протекания этапа отжига/элонгации ПЦР в реальном времени.

Для анализа возможности использования подобранных пар праймеров при определении экспрессии каждого из исследуемых генов проводили моноплексную ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Амплификацию для каждого гена проводили в 10 образцах, пробы ставили в дублях.

Состав амплификационной смеси был универсален для всех генов и различался только вносимыми парой праймеров: 25 мкл 2× смеси для ОТ-ПЦР с SYBR, 2 мкл «Био-Мастер-микс», 3 мкл смеси «F-праймер — R-праймер», 3 мкл выделенной РНК-матрицы. Конечный объем смеси составил 50 мкл.

На основании расчета температуры отжига пар праймеров была выбрана универсальная программа для амплификации исследуемых генов: обратная транскрипция

1 цикл 45 °С — 30 мин; предварительная денатурация 1 цикл 95 °С — 5 мин; денатурация, отжиг, элонгация 40 циклов: 95 °С — 10 с, 63 °С — 10 с, 72 °С — 60 с; плавление при температуре от 60 до 95 °С.

Значения пороговых циклов, полученные при выполнении моноплексной ПЦР в режиме реального времени, для всех исследуемых генов находились в пределах от 22,09 (для гена *S100A10*) до 33,21 (для гена *COL6A1*) (таблица 3).

Таблица 3 — Значения пороговых циклов для генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*, полученные при выполнении моноплексной ПЦР

Номер образца		Значения пороговых циклов (Ct) для генов			
		<i>COL6A1</i>	<i>S100A10</i>	<i>ELN</i>	<i>TAC1</i>
1	1.1	32,93	28,36	22,23	27,71
	1.2	33,21	28,77	22,65	27,14
2	2.1	32,05	31,11	31,70	26,35
	2.2	31,84	30,76	31,08	26,73
3	3.1	27,12	32,71	31,59	28,23
	3.2	27,85	33,19	32,00	27,84
4	4.1	28,90	28,64	32,46	23,41
	4.2	29,22	29,05	32,89	23,03
5	5.1	29,54	29,42	30,72	29,81
	5.2	30,02	29,92	31,18	30,45
6	6.1	32,70	27,33	31,67	28,41
	6.2	32,27	27,89	32,00	28,92
7	7.1	31,40	28,28	30,26	27,51
	7.2	31,68	28,56	30,67	27,93
8	8.1	28,53	28,69	32,18	26,12
	8.2	28,94	29,01	32,76	26,57
9	9.1	23,95	22,09	31,73	31,15
	9.2	23,41	22,63	32,12	31,59
10	10.1	30,37	29,81	26,59	26,16
	10.2	30,87	29,46	27,00	25,52

По результатам анализа кривых плавления для проведения оценки эффективности (E) ПЦР-РВ были выбраны: образцы № 3, 9 для гена *COL6A1*, образцы № 6, 9 для гена *S100A10*, образцы № 1, 10 для гена *ELN*, а также образцы № 4, 10 для гена *TAC1*, так как значения пороговых циклов амплификации для указанных генов в данных образцах были самыми низкими.

Для оценки эффективности протекания ПЦР проводили амплификацию 10-кратных разведений образцов кДНК с целью построения стандартной кривой. Концентрацию кДНК в неразведенном образце условно

принимали за 100 и делали два разведения (10, 1). Амплификацию проб проводили в дублях. Корреляции (R^2) между значениями пороговых циклов Ct и \log_{10} условной концентрации кДНК в образце составила от 0,994 до 0,997. Полученные значения эффективности ПЦР находились в пределах от 1,52 (для *COL6A1*) до 1,68 (для *S100A10*).

Количественное определение house-keeping генов проводили в тех же образцах, в которых оценивали амплификацию исследуемых целевых генов, для оценки концентрации применяли плазмидный стандарт. Амплификацию всех проб проводили в ду-

блях, для расчета коэффициента вариации использовали средние значения концентраций. В ходе оценки эффективности протекания реакции амплификации для референсного гена *GAPDH* было установлено, что при использовании подобранных пар праймеров, состава реакционной смеси и условий амплификации рассчитанное значение эффективности протекания реакции составило 1,67. Сравнение эффективностей протекания реакции для референсного гена *GAPDH* и генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1* позволило сделать вывод о возможности проведения мультиплексной ПЦР для одновременной амплификации целевого и референсного генов.

В ходе оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ в одной пробирке одновременно

амплифицировали один из исследуемых генов (*COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*) и референсный ген *GAPDH*. В пробирки для амплификации вносили: 25 мкл 2× смеси для ОТ-ПЦР с SYBR, 2 мкл «БиоМастер-микс», 3 мкл смеси «F-праймер — R-праймер» одного из целевых генов (*COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*), 3 мкл смеси «F-праймер — R-праймер house-keeping» гена *GAPDH*, 3 мкл выделенной РНК-матрицы. Конечный объем смеси составил 50 мкл.

Для выбора оптимального режима амплификации для каждого из исследуемых генов при проведении мультиплексной ПЦР были опробованы 4 режима (таблица 4). Амплификацию проводили с использованием термоциклера Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия).

Таблица 4 — Программы амплификации для генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*

Ген	Программа амплификации
<i>COL6A1</i>	1 цикл: 45 °С — 30 мин; 95 °С — 5 мин; 40 циклов: 95 °С — 10 с, 64 °С — 10 с, 72 °С — 60 с; Плавление: 60–95 °С.
<i>S100A10</i>	1 цикл: 45 °С — 30 мин; 95 °С — 5 мин; 40 циклов: 95 °С — 10 с, 68 °С — 10 с, 72 °С — 60 с; Плавление: 60–95 °С.
<i>ELN</i>	1 цикл: 45 °С — 30 мин; 95 °С — 5 мин; 40 циклов: 95 °С — 10 с, 62 °С — 10 с, 72 °С — 60 с; Плавление: 60–95 °С.
<i>TAC1</i>	1 цикл: 45 °С — 30 мин; 95 °С — 5 мин; 40 циклов: 95 °С — 10 с, 60 °С — 10 с, 72 °С — 60 с; Плавление: 60–95 °С.

Для апробации разработанного метода расчет уровней нормализованной экспрес-

сии (УНЭ) целевых генов (таблица 5) осуществляли по формуле (2).

Таблица 5 — Значения пороговых циклов и УНЭ для генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*

Ген	Значение пороговых циклов (Ct) для образцов									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>COL6A1</i>	24,37	24,97	24,87	23,40	21,85	23,27	29,15	23,23	23,32	24,79
<i>GAPDH</i>	23,69	22,05	27,44	25,16	22,40	25,06	28,67	23,89	24,03	25,82
% УНЭ	62,42	13,21	593,81	338,70	146,41	345,81	71,70	158,01	163,58	204,20
<i>S100A10</i>	22,09	21,11	24,09	22,57	20,92	22,58	28,51	22,34	23,13	24,62
<i>GAPDH</i>	23,66	22,02	27,41	25,13	22,37	25,03	28,64	23,86	24,00	25,79
% УНЭ	296,90	187,90	998,66	589,71	273,21	546,42	109,43	286,79	182,77	225,01

Окончание табл. 5

Ген	Значение пороговых циклов (Ct) для образцов									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>ELN</i>	27,89	25,31	32,09	27,65	26,64	31,44	30,63	28,27	28,4	30,34
<i>GAPDH</i>	23,67	22,03	27,42	25,14	22,38	25,04	28,65	23,87	24,01	25,80
% УНЭ	5,37	10,29	3,93	17,56	5,22	1,18	25,35	4,74	4,77	4,30
<i>TAC1</i>	26,64	25,48	29,63	26,98	25,47	27,51	30,43	26,75	26,84	28,99
<i>GAPDH</i>	23,68	22,04	27,43	25,15	22,39	25,05	28,66	23,88	24,02	25,81
% УНЭ	12,85	9,21	21,76	28,13	11,83	18,17	29,32	13,68	14,16	11,03

Анализ результатов, полученных в ходе оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ, позволил сделать вывод, что разработанный метод можно использовать для одновременной амплификации одного из таргетных генов (*COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*) и референсного гена *GAPDH*. Полученные с использованием разработанного метода данные можно использовать для расчета уровня нормализованной экспрессии генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1* в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с ди-

вертикулярной болезнью. Рассчитанные значения уровня нормализованной экспрессии генов находились в пределах от 1,18 до 998,66 %.

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что уровни нормализованной экспрессии гена *COL6A1* для группы 1 составили Me (Q25/75) 117,82 (36,55/173,36) %, для группы 2 — 33,81 (23,77/55,35) %, для группы 3 — 114,50 (37,49/171,19) %, для группы 4 — 336,17 (190,38/677,58) % (рисунок 1).

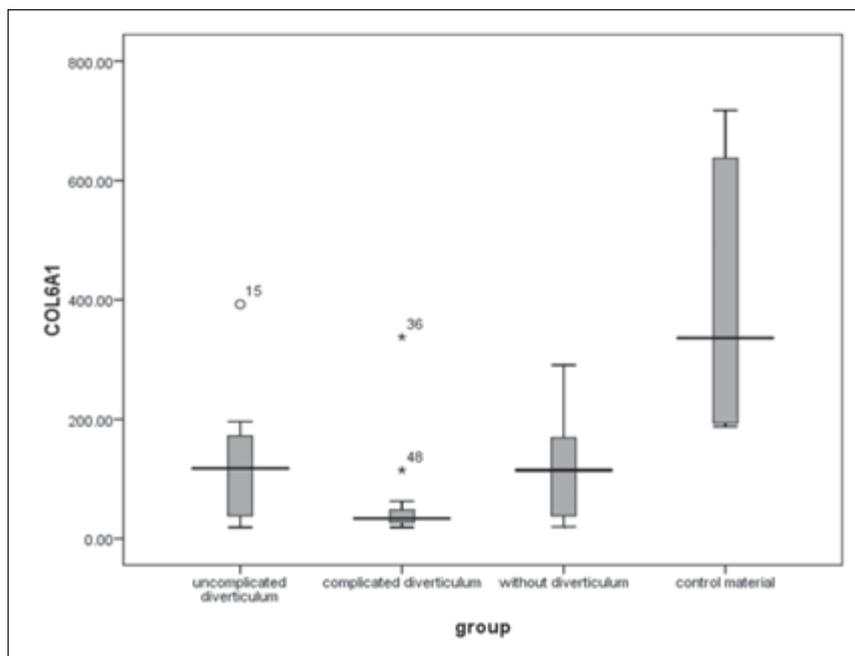


Рисунок 1 — Уровни нормализованной экспрессии гена *COL6A1* в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью

Установлено, что при дивертикулярной болезни ободочной кишки наблюдается снижение экспрессии коллагена VI типа с биоптатах тканей участков стенки кишки без дивертикулов, с осложненными и неосложненными дивертикулами. Данный факт под-

тверждает имеющиеся данные о роли *COL6A1* в построении экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и обеспечении активности мышечной функции. Использование непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни позволило выявить наличие статистически значи-

мых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *COL6A1*» между группами 1–2 ($Z = -2,409, p = 0,015$), 1–4 ($Z = -3,213, p < 0,001$), 2–3 ($Z = -2,465, p = 0,013$), 2–4 ($Z = -2,908, p = 0,002$), 3–4 ($Z = -3,414, p < 0,001$). Для групп 1–3 ($Z = -0,082, p = 0,935$) статистически значимых достоверных различий выявлено не было.

При проведении молекулярно-генетических исследований по определению уровней нормализованной экспрессии гена *S100A10* нами были установлены следующие значения Me (Q25/75): для группы 1 — 106,00 (83,42/122,05) %, для группы 2 — 104,04 (89,97/144,31) %, для группы 3 — 126,57 (95,73/136,22) %, для группы 4 — 9,87 (3,888/29,69) % (рисунок 2).

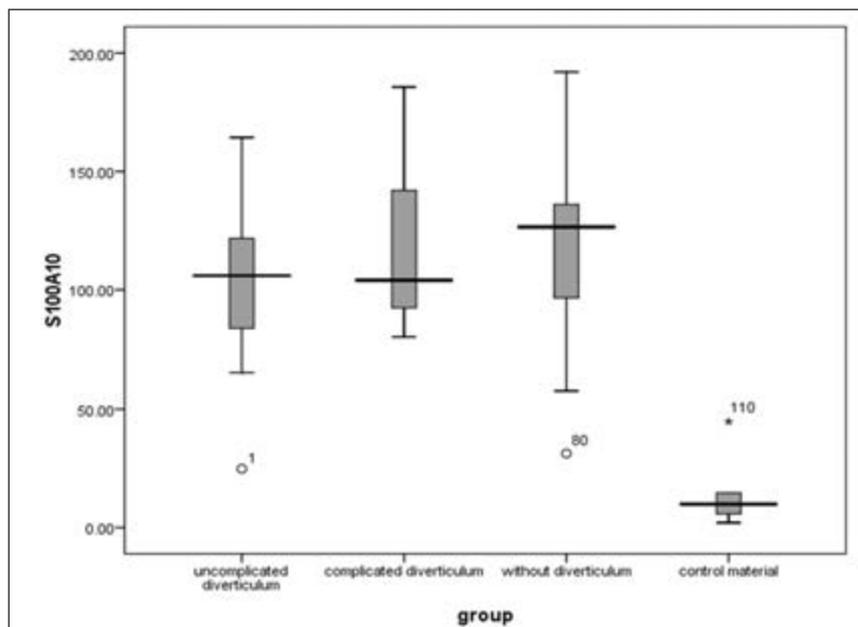


Рисунок 2 — Уровни нормализованной экспрессии гена *S100A10* в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью

Увеличение экспрессии гена кальций-связывающего белка *S100A10* в пунктатах тканей участков стенки кишки приводит к разрушению и деградации ЭЦМ вследствие фибринолиза и действия металлопротеиназ. Использование непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *S100A10*» только при проведении попарных сравнений с группой 4 (контрольный материал пациентов без дивертикулярной болезни ободочной кишки): для групп 1–4 $Z = -3,464, p < 0,001$, 2–4 $Z = -3,204, p < 0,001$, 3–4 $Z = -3,464, p < 0,001$; тогда как для всех остальных групп выявленные различия в экспрессии ген были статистически достоверными: для групп 1–2 $Z = -0,925, p = 0,367$, 1–3 $Z = -1,770, p = 0,077$, 2–3 $Z = -0,392, p = 0,709$.

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований по определению уровней нормализованной экспрессии гена *ELN* установлено, что для группы 1 Me (Q25/75) составило 54,17 (39,18/103,75) %, для группы 2 — 56,34 (26,16/90,40) %, для группы 3 — 56,69 (37,04/106,53) %, для группы 4 — 234,44 (132,77/472,53) % (рисунок 3).

Различающиеся уровни нормализованной экспрессии гена *ELN* в пунктатах тканей участков ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью по сравнению с контрольным материалом свидетельствуют о роли данного гена в развитии заболевания: *ELN* является основным компонентом ЭЦМ, обеспечивающим его эластичность и стабильность. Использование непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий по показателю «уровень нормализо-

ванной экспрессии гена *ELN*» между группами 1–4 ($Z = -3,364, p < 0,001$), 2–4 ($Z = -3,204, p < 0,001$) и 3–4 ($Z = -3,414, p < 0,001$). При проведении статистического анализа между группами пациентов с дивертикулярной болезнью (группы 1–3) статистически значимых достоверных различий выявлено не было: для групп 1–2 $Z = -1,009, p = 0,324$, 1–3 $Z = -0,197, p = 0,844$, 2–3 $Z = -1,009, p = 0,324$).

На заключительном этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по установлению уровней нормализованной экспрессии гена *TAC1*: для группы 1 Ме (Q25/75) составило 154,55 (118,79/182,57) %, для группы 2 — 148,47 (128,12/244,34) %, для группы 3 — 180,23 (136,33/206,03) %, для группы 4 — 14,06 (5,53/42,28) % (рисунок 4).

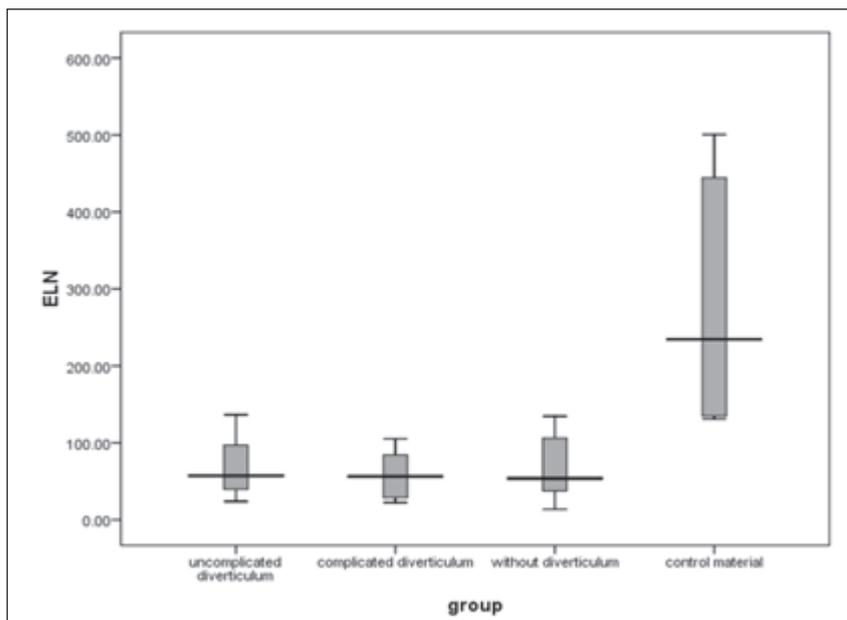


Рисунок 3 — Уровни нормализованной экспрессии гена *ELN* в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью

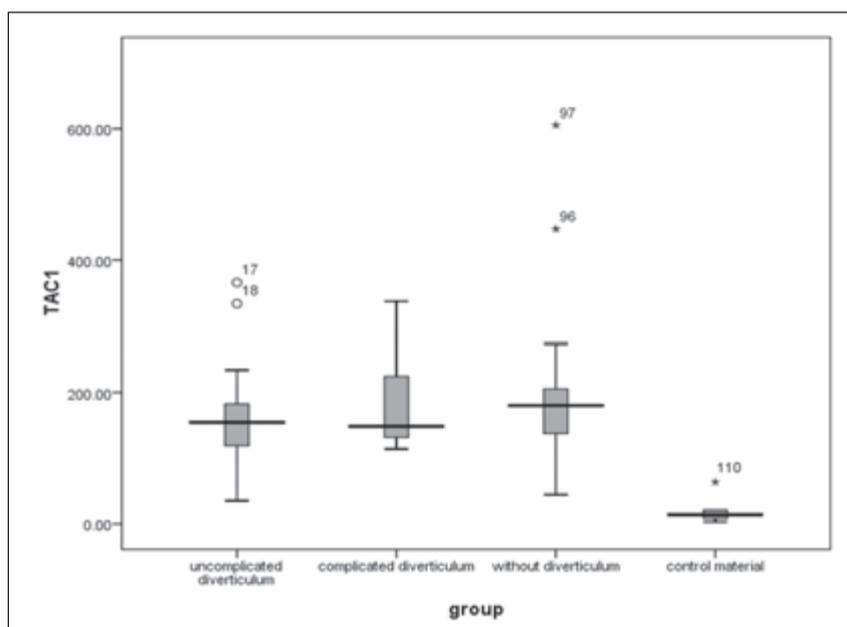


Рисунок 4 — Уровни нормализованной экспрессии гена *TAC1* в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью

Усиление экспрессии гена *TAC1* является маркером местной воспалительной реакции. При использовании непараметрического *U*-критерия Манна — Уитни установлены статистически значимые различия по показателю «уровень нормализованной экспрессии гена *TAC1*» между группами 1–4 ($Z = -3,464$, $p < 0,001$), 2–4 ($Z = -3,204$, $p < 0,001$) и 3–4 ($Z = -3,464$, $p < 0,001$), тогда как для групп 1–2 ($Z = -1,093$, $p = 0,285$), 1–3 ($Z = -1,376$, $p = 0,169$) и 2–3 ($Z = -0,252$, $p = 0,814$) таких различий выявлено не было.

Заключение. Подобранные нуклеотидные последовательности пар праймеров позволяют проводить амплификацию генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*, а также гена человека *GAPDH* в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью, с применением ПЦР в режиме реального времени с обратной транскрипцией в мультиплексной формате.

Анализ результатов, полученных в ходе разработки, оптимизации и валидации, позволил сделать вывод, что разработанный метод, основанный на использовании специфических пар праймеров для проведения мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, можно использовать для одновре-

менной амплификации одного из таргетных генов (*COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1*) и референсного гена *GAPDH* при определении уровней нормализованной экспрессии указанных генов в пунктатах тканей ободочной кишки пациентов с дивертикулярной болезнью.

На основании проведенных молекулярно-генетических исследований по определению уровней нормализованной экспрессии генов *COL6A1*, *S100A10*, *ELN*, *TAC1* установлено, что при дивертикулярной болезни ободочной кишки наблюдается статистически значимое ($p < 0,01$) достоверное снижение уровней экспрессии генов *COL6A1* и *ELN* на фоне статистически достоверного ($p < 0,01$) увеличения уровней экспрессии генов *S100A10* и *TAC1* по сравнению с контрольным материалом пациентов без дивертикулярной болезни. При этом статистически достоверные различия между группами пациентов с дивертикулярной болезнью выявлены только для гена *COL6A1*. Изменение экспрессии указанных генов приводит к нарушению строения экстрацеллюлярного матрикса (*COL6A1*), снижению его эластичности (*ELN*), деструкции и деградации (*S100A10*), сопровождающимся воспалением (*TAC1*).

Список цитированных источников

1. Colonic diverticular disease / A. Tursi [et al.] // Nat Rev Dis Primers. — 2020. — Vol. 6 (1). — P. 20. DOI: 10.1038/s41572-020-0153-5.
2. Von Rahden, B. H. A. Pathogenesis of colonic diverticular disease / B. H. A. von Rahden, C.-T. Germer // Langenbecks Arch Surg. — 2012. — Vol. 397 (7). — P. 1025–1033. DOI: 10.1007/s00423-012-0961-5.
3. Heritability and familial aggregation of diverticular disease: a population-based study of twins and siblings / L. L. Strate [et al.] // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144 (4). — P. 736–742. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.030.
4. Genome-wide association analyses identify 39 new susceptibility loci for diverticular disease / L. H. Maguire [et al.] // Nat Genet. — 2018. — Vol. 50. — P. 1359–1365. DOI: 10.1038/s41588-018-0203-z.
5. Полуян, О. С. Усовершенствование метода определения уровней нормализованной экспрессии генов белков теплового шока *Chlamydia trachomatis* для оценки риска диссеминации возбудителя из уrogenитального тракта / О. С. Полуян // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2017. — № 3. — С. 333–342.
6. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. — СПб. : Питер, 2008. — 416 с.
7. Метод определения уровней экспрессии генов, обеспечивающих синтез коллагена и эластина, в пунктатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи / С. А. Костюк [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. — 2017. — № 2. — С. 179–187.

Method for determining the levels of relative gene expression involved in the formation of connective tissue in colonic diverticulitis

Poluyan O. S., Kostiuk S. A., Vorobej A. V.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Colon colonic diverticulitis is a multifactorial genetically mediated disease of the gastrointestinal tract. Currently, full-scale studies are underway to search for and identify genetic loci, as well as to establish their biological probabilistic role in the development of diverticular disease. The article presents data on the development and clinical testing of an in-house test system for determining the normalized expression levels of genes involved in the formation of connective tissue in order to establish the molecular genetic characteristics of various tissues of the colon in diverticular disease.

Keywords: diverticular disease of the colon, genes, connective tissue, PCR, relative expression levels.

Поступила 24.05.2023

УДК 616-036.882-08-053.31-06:616-022.7-07

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ

Прилуцкая В. А.¹, Бойдак М. П.², Пристром И. Ю.², Чура Д. М.²

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

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

Реферат. Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных детей являются одной из самых распространенных и серьезных проблем в неонатальной практике. Особенности клинической картины данной патологии обусловлены физиологией организма новорожденного ребенка, что в свою очередь обуславливает необходимость совершенствования систем ранней диагностики и лечения. В данной статье проводится исследование эффективности провоспалительных маркеров: С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (РСТ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) при диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей. Полученные результаты демонстрируют высокую диагностическую ценность ИЛ-6 в первые сутки жизни, диагностически значимые уровни СРБ и РСТ отмечаются с 3–5-х суток. Большой чувствительностью и специфичностью характеризуются комбинация показателей: ИЛ-6 и СРБ — в первые 24 ч после рождения, СРБ и РСТ — начиная с 72 ч жизни.

Ключевые слова: новорожденные, биомаркеры, инфекционно-воспалительные заболевания, С-реактивный белок, прокальцитонин, интерлейкин-6.

Введение. Одним из распространенных патологических состояний неонатального периода являются инфекционно-воспалительные заболевания. В структуре смертности в отделениях реанимации для новорожденных детей причины, связанные с инфек-

ционными осложнениями, уверенно занимают третье место [1, 2]. Высокая частота инфицирования новорожденных детей обусловлена незрелостью защитных систем организма, наличием стресс-факторов, ввиду необходимости перестройки и адаптации органов и систем к внеутробной жизни, частым присутствием патологии со стороны материнского организма, необходимостью проведения инвазивных процедур с целью поддержания жизнеобеспечения при угрожающих состояниях. В связи с этим активно исследуются способы ранней и точной диагностики инфекционных процессов.

Использование специфических провоспалительных маркеров широко распространено в неонатальной практике, однако обсуждение их диагностической ценности с целью верификации инфекции у новорожденных детей ввиду анатомо-физиологических особенностей до сих пор имеет статус активной дискуссии [2–9]. Для диагностики и мониторинга инфекционных процессов широко используются лабораторные методы определения белковых и иммунологических маркеров воспаления, что обусловлено их непосредственным участием в каскаде реакций неспецифической защиты [3–5]. Наиболее часто в клинической практике с данной целью используются С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (РСТ). Однако стоит учитывать, что превышение пороговых показателей данных маркеров может быть также обусловлено рядом неинфекционных причин, в том числе активацией системы врожденного иммунитета в первые двое суток жизни вследствие родового стресса [7]. В научной литературе встречаются данные об использовании провоспалительных цитокинов [5, 6], однако разработка диагностических стандартов ведется до сих пор, а данные исследований имеют спорные моменты.

Стандартизация и улучшение подходов к диагностике и лечению заболеваний имеют приоритетное значение в неонатальной практике. Таким образом, поиск наиболее оптимальных и доступных методов диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей является актуальной задачей и подлежит дальнейшему изучению для улучшения оказания медицинской помощи пациентам неонатального профиля.

Цель работы – оценка значимости провоспалительных маркеров при диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных детей в условиях оказания медицинской помощи пациентам в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОИТР).

Материалы и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 49 детей раннего неонатального периода, родившихся в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» и получавших лечение в отделении анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) в апреле–июне 2022 г. Гестационный возраст детей составил 29 (27–33) недель, масса тела (МТ) при рождении –1190 (915–1700) г. Мальчиков было 28 (57,1 %), девочек – 21 (42,9 %). Пациенты разделены на 3 группы: группа 1 (Гр1) – с врожденной пневмонией/ бактериальным сепсисом ($n = 15$), группа 2 (Гр2) – с инфекцией специфической для перинатального периода неуточненной ($n = 14$), группа 3 (Гр3, группа сравнения) – с респираторным дистресс-синдромом (РДС) ($n = 20$). Оценка тяжести состояния производилась с учетом данных акушерско-гинекологического анамнеза матери (срок родоразрешения, особенности родового периода, физикального обследования пациентов (физическое развитие и оценка по шкале Апгар при рождении, необходимость респираторной поддержки), результатов гистологического исследования плаценты, что отражено в таблице 1. Новорожденные дети Гр1 имели статистически значимо более низкие гестационный возраст ($H = 9,46$, $p = 0,009$; $z_{1-3} = 2,99$, $p = 0,008$), массу тела при рождении ($H = 9,39$, $p = 0,009$; $z_{1-3} = 3,04$, $p = 0,008$) и оценку по шкале Апгар на 1-й минуте ($H = 7,00$, $p = 0,030$; $z_{1-3} = 2,52$, $p = 0,035$). Длительность безводного промежутка составила 120 (64–192) ч и колебалась от 12 (минимум) до 288 (максимум) ч.

Особенности оказания медицинской помощи новорожденным детям обследованных групп в отделении анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) в динамике раннего неонатального периода представлены в таблице 2. Новорожденные дети с врожденной пневмонией / бактериальным сепсисом статистически значимо чаще и дольше нуждались в

респираторной поддержке и кардиотонической терапии дофамином и адреналином по сравнению с пациентами с инфекцией спе-

цифической для перинатального периода неуточненной и респираторным дистресс-синдромом.

Таблица 1— Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп новорожденных

Показатель	Новорожденные			Значимость различий
	Гр1 <i>n</i> = 15	Гр2 <i>n</i> = 14	Гр3 <i>n</i> = 20	
Гестационный возраст, недель	27 (26–29)	29 (28–33)	33 (28–34)	$p = 0,009$ $p_{1-3} = 0,008$
Масса тела, г	980 (865–1200)	1155 (980–2410)	1500 (1100–2080)	$p = 0,009$ $p_{1-3} = 0,008$
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, балл	4 (4–6)	6 (5–6)	6 (6–7)	$p = 0,030$ $p_{1-3} = 0,035$
Потребность в респираторной поддержке на 5-й минуте жизни, абс. (%)	15 (100)	14 (100)	20 (100)	–
Преждевременное излитие околоплодных вод, абс. (%)	7 (46,7)	3 (21,4)	6 (30,0)	$p = 0,332$
Морфология плаценты, абс. (%): признаки инфицирования; мелкоочаговые изменения; без патологии	9 (60,0) 3 (20,0) 3 (20,0)	5 (35,7) 6 (42,9) 3 (21,4)	5 (25,0) 7 (35,0) 8 (40,0)	$p = 0,238$
Летальный исход, абс. (%)	3 (20,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p = 0,027$

Таблица 2 — Особенности оказания медицинской помощи новорожденным детям обследованных групп в отделении анестезиологии, реанимации (с палатами для новорожденных детей) в динамике раннего неонатального периода

Показатель	Новорожденные						Статистическая значимость различий
	Гр1 <i>n</i> = 15		Гр2 <i>n</i> = 14		Гр3 <i>n</i> = 20		
	1-е сутки	3–5-е сутки	1-е сутки	3–5-е сутки	1-е сутки	3–5-е сутки	
	1	2	3	4	5	6	
Потребность в ИВЛ, абс. (%)	14 (93,3)	10 (66,7)	13 (92,9)	5 (35,7)	17 (85,0)	3 (15,0)	$p_{1,3,5} = 0,654$ $p_{2,4,6} = 0,007$ $p_{2,6} = 0,004$
Потребность в СРАР-терапии, абс. (%)	1 (6,7)	3 (20,0)	1 (7,1)	2 (14,3)	3 (15,0)	1 (5,0)	$p_{1,3,5} = 0,654$ $p_{2,4,6} = 0,392$
Потребность в кардиотонической терапии дофамином, абс. (%)	15 (100,0)	8 (53,3)	13 (92,9)	3 (21,4)	13 (65,0)	2 (10,0)	$p_{1,3,5} = 0,012$ $p_{1,5} = 0,013$ $p_{2,4,6} = 0,014$ $p_{2,6} = 0,008$
Потребность в кардиотонической терапии адреналином, абс. (%)	6 (40,0)	4 (26,6)	2 (14,3)	1 (7,1)	1 (5,0)	0 (0,0)	$p_{1,3,5} = 0,074$ $p_{2,4,6} = 0,033$ $p_{2,6} = 0,026$

В динамике раннего неонатального периода (1-е и 3–5-е сутки жизни) определяли уровни интерлейкина-6 (IL-6) и прокальцитонина (PCT) сыворотки крови хемилуци-

несцентным иммунологическим методом (аппарат Malugmi2000/Architect1000), уровни С-реактивного белка (СРБ) измеряли биохимическим (турбидиметрическим) методом

анализа (аппарат Thermo Scientific Konelab 30i). Данные общего анализа крови получены с использованием аппарата Horiba ABX Pentra 60, кислотно-основного состояния — ABL800 FLEX.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы StatSoft Statistica 10. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро — Уилка, Колмогорова — Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U). Для сравнения трех и более независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела — Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 — точный критерий Фишера двусторонний. Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициента корреляции (r_s). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) провоспалительных маркеров определяли с использованием стандартных формул [10]. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [10].

Результаты и их обсуждение. Учитывая важность учета стандартных общеклинических показателей при динамическом клиническом наблюдении нами проанализированы результаты общего анализа крови, биохимического и иммунохимического анализов крови, показатели кислотно-основного состояния, уровни лактата и глюкозы в крови, что представлено в таблице 3. Содержание лейкоцитов у новорожденных детей Гр1 на 3–5-е сутки жизни составило $7,2 (4,7–14,6) \cdot 10^9/\text{л}$, что было статистически ниже уровней у пациентов Гр2 и Гр3 ($11,5 (8,0–15,2) \cdot 10^9/\text{л}$ и $16,5 (14,1–18,1) \cdot 10^9/\text{л}$ со-

ответственно, $H = 8,25$, $p = 0,016$; $z_{1-3} = 2,85$, $p = 0,013$). Нами не установлено статистически значимых различий лейкоцитоза, превышения нейтрофильного индекса более 0,2, уровней лактата и глюкозы крови. Содержание глюкозы крови в 1-е сутки жизни всех обследованных детей коррелировало с гестационным возрастом пациентов ($r_s = -0,348$, $p = 0,015$), массой тела при рождении ($r_s = -0,424$, $p = 0,003$) и длительностью безводного периода ($r_s = -0,795$, $p = 0,003$). Содержание лейкоцитов и величина нейтрофильного индекса пациентов Гр1 коррелировали с гестационным возрастом ($r_s = -0,634$, $p = 0,011$ и $r_s = -0,515$, $p = 0,049$ соответственно) и массой тела при рождении ($r_s = -0,549$, $p = 0,034$ и $r_s = -0,513$, $p = 0,050$). На 3–5-е сутки жизни величина нейтрофильного индекса пациентов Гр1 коррелировала с длительностью безводного промежутка у их матерей в родах ($r_s = -0,459$, $p = 0,037$).

Содержание IL-6 всей выборки детей в 1-е сутки было $131 (63–233)$ пг/мл, СРБ — $1,6 (0,6–2,8)$ мг/л, РСТ — $0,45 (0,29–0,61)$ нг/мл. Уровни IL-6 у новорожденных детей Гр1 составили $247 (137–421)$ пг/мл, Гр2 — $139 (102–226)$ пг/мл против $66 (40–104)$ пг/мл в Гр3 ($H = 17,4$, $p < 0,001$, $z_{1-3} = 4,10$, $p < 0,001$, $z_{2-3} = 2,45$, $p = 0,043$). В первые 24 часа жизни в группах выявлены различия уровней СРБ (Гр1 — $2,7 (2,1–3,9)$ мг/л, Гр2 — $1,5 (0,7–2,8)$ мг/л, Гр3 — $0,9 (0,2–1,7)$ мг/л, $H = 14,6$, $p < 0,001$, $z_{1-3} = 3,81$, $p < 0,001$) и РСТ (Гр1 — $0,80 (0,44–10,20)$ нг/мл, Гр2 — $0,47 (0,27–0,55)$ нг/мл, Гр3 — $0,34 (0,21–0,48)$ нг/мл, $H = 10,7$, $p = 0,005$, $z_{1-3} = 3,27$, $p = 0,003$).

На 3–5-е сутки уровни IL-6 не имели различий (Гр1 — $16 (12–46)$ пг/мл, Гр2 — $52 (0,8–102)$ пг/мл, Гр3 — $9 (0,8–19)$ пг/мл, $H = 3,33$, $p = 0,189$). Отмечен повышенный уровень СРБ у пациентов Гр1 в сравнении с детьми Гр2, Гр3 ($8,6 (5,3–9,0)$ мг/л, $5,2 (3,6–6,5)$ мг/л и $2,8 (1,6–5,2)$ мг/л соответственно, $H = 15,9$, $p < 0,001$, $z_{1-3} = 3,98$, $p < 0,001$), статистически значимых различий среди Гр1 и Гр2 не выявлено ($p = 0,180$). Показатель РСТ составил в Гр1 — $14,3 (9,4–17,3)$ нг/мл, Гр2 — $4,0 (2,4–6,3)$ нг/мл, Гр3 — $1,1 (0,8–3,1)$ нг/мл ($H = 33,0$, $p < 0,001$, $z_{1-3} = 5,74$, $p < 0,001$, $z_{2-3} = 2,56$, $p = 0,049$, $z_{1-2} = 3,10$, $p = 0,006$),

Таблица 3 — Некоторые показатели гемограммы и кислотно-основного состояния у пациентов неонатального периода обследованных групп в динамике раннего неонатального периода

Показатель	Гр1 n = 15		Гр2 n = 14		Гр3 n = 20		Статистическая значимость различий
	3-5-е сутки		3-5-е сутки		3-5-е сутки		
	1-е сутки	2	1-е сутки	3	1-е сутки	5	
Содержание лейкоцитов, ×10 ⁹ /л	1	2	3-5-е сутки	3	1-е сутки	5	p _{1,3,5} = 0,563 p _{2,4,6} = 0,016 p _{2,6} = 0,013
	6,6 (3,6-14,4)	7,2 (4,7-14,6)	10,8 (6,7-14,2)	11,5 (8,0-15,2)	7,9 (6,6-11,5)	16,5 (14,1-18,1)	
Содержание лейкоцитов > 20,0 · 10 ⁹ /л, абс., %	1 (6,7)	2 (13,3)	0 (0,0)	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (10,0)	p _{1,3,5} = 0,314 p _{2,4,6} = 0,921
Содержание лейкоцитов < 7,0 · 10 ⁹ /л, абс., %	11 (73,3)	7 (46,7)	7 (50,0)	1 (7,1)	7 (35,0)	2 (10,0)	p _{1,3,5} = 0,080 p _{2,4,6} = 0,010 p _{2,4} = 0,035 p _{2,6} = 0,022
Нейтрофильный индекс > 0,2, абс., %	4 (26,7)	5 (33,3)	3 (21,4)	2 (14,3)	5 (25,0)	1 (5,0)	p _{1,3,5} = 0,945 p _{2,4,6} = 0,782
Лактат, ммоль/л	1,6 (1,3-4,1)	1,5 (1,0-2,6)	2,1 (1,3-2,6)	1,9 (1,2-2,1)	2,4 (1,8-3,5)	2,1 (0,9-3,2)	p _{1,3,5} = 0,552 p _{2,4,6} = 0,101
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (3,6-6,7)	5,8 (3,9-6,6)	6,3 (5,0-7,1)	4,9 (3,9-6,4)	4,7 (4,0-6,2)	4,2 (3,7-5,1)	p _{1,3,5} = 0,255 p _{2,4,6} = 0,514
BE, ммоль/л	-5,7 (-8,3-(-3,9))	-7,9 (-9,2-(-6,9))	-7,2 (-7,8-(-6,1))	-7,4 (-8,3-(-5,6))	-5,9 (-7,7-(-1,7))	-4,2 (-9,4-(-6,8))	p _{1,3,5} = 0,343 p _{2,4,6} = 0,499

демонстрируя более выраженную диагностическую точность у пациентов в указанный временной интервал. Динамика содержания С-реактивного белка, прокальцитонина и интерлейкина-6 сыворотки крови в исследуемых группах пациентов неонатального периода представлена на рисунках 1–3.

При анализе результатов исследования нами установлено влияние гестационного возраста пациентов на уровни РСТ в сыворотке крови на 1-е и 3–5-е сутки жизни ($r_s = -0,717, p < 0,001$ и $r_s = -0,362, p = 0,012$ соответственно), а массы тела при рождении на уровни СРБ ($r_s = -0,298, p = 0,040$ и $r_s = -0,312, p = 0,031$).

Содержание IL-6 было выше при преждевременном излитии околоплодных вод во всех группах и коррелировало с длительностью безводного промежутка ($r_s = 0,770, p < 0,001$). У пациентов Гр1 и Гр2 данные показатели составили $r_s = 0,678, p = 0,029$ и $r_s = 0,712, p = 0,039$ соответственно.

С целью оценки диагностической значимости провоспалительных маркеров (IL-6, СРБ и РСТ) нами был проведен расчет их общих Se и Sp для анализов крови на 1-е и 3–5-е сутки жизни. Порогом положительного результата было принято для IL-6 — более 53 пг/мл, СРБ — более 2 мг/л и для РСТ — более 1 нг/мл [5, 7, 11]. Полученные данные свидетельствуют о низкой чувствительности СРБ (50 %), РСТ (43 %), однако высокой специфичности маркеров (83 и 85 %) у обследованных детей в 1-е сутки жизни. IL-6 в указанный промежуток времени имел высокую чувствительность (81 %) и умеренную специфичность (69 %), что отражено на рисунке 4. При динамической оценке повторного анализа уровней провоспалительных маркеров на 3–5-е сутки установлено, что содержание IL-6 имело низкую чувствительность (50 %) и высокую специфичность (94 %), СРБ и РСТ показали высокую чувствительность (86 и 93 %) и специфичность (83 и 85 % соответственно) в данный промежуток времени.

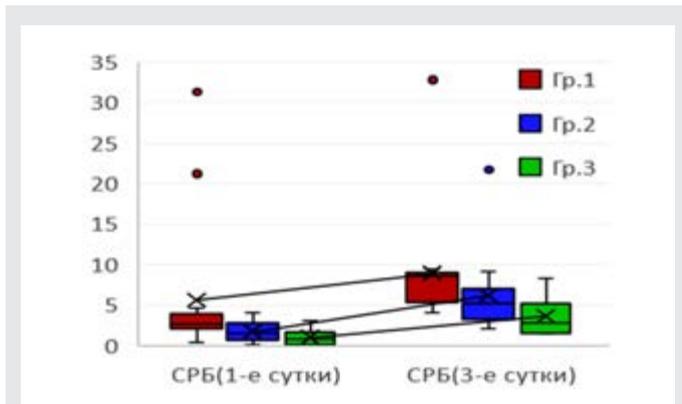


Рисунок 1 — Динамика содержания С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови в исследуемых группах пациентов неонатального периода, мг/л

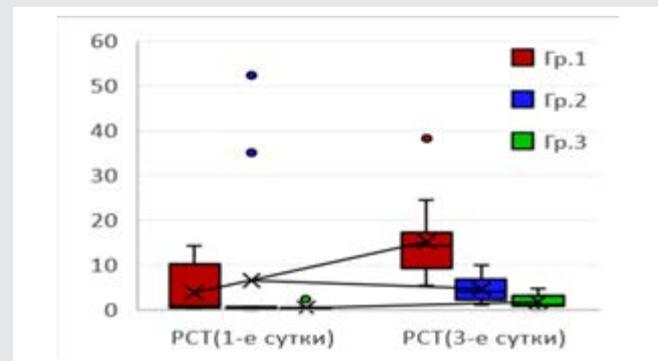


Рисунок 2 — Динамика содержания прокальцитонина (РСТ) сыворотки крови в исследуемых группах пациентов неонатального периода, нг/мл

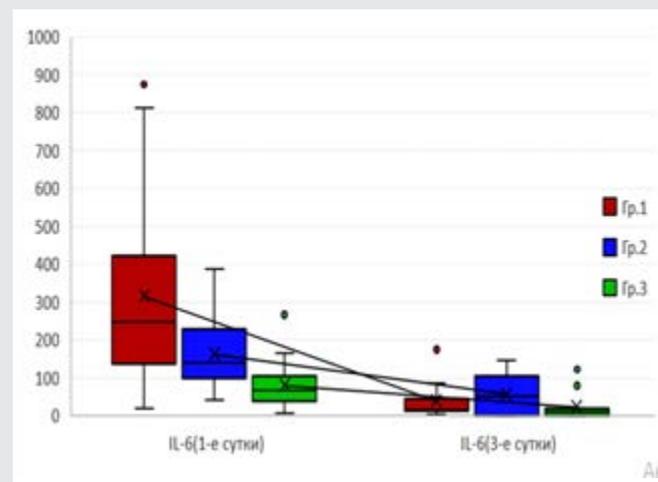


Рисунок 3 — Динамика содержания интерлейкина-6 (IL-6) сыворотки крови в исследуемых группах пациентов неонатального периода, пг/мл

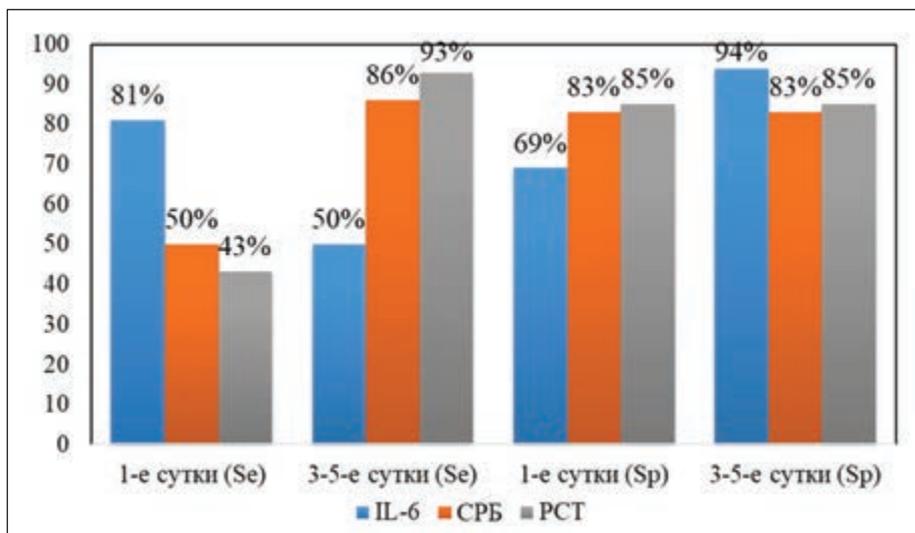


Рисунок 4 — Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) исследуемых провоспалительных маркеров (IL-6, СРБ, РСТ) на 1-е и 3–5-е сутки жизни

Наибольшую прогностическую значимость степени выраженности инфекционного процесса в 1-е сутки демонстрирует суммарная оценка показателей IL-6 и СРБ (Se = 87 %; Sp = 85 %), на 3–5-е сутки жизни — комбинация содержания РСТ + СРБ (Se = 94 %; Sp = 88 %), что представлено на рисунке 5.

У новорожденных, родившихся от матерей с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом, верифицированной экстрагенитальной патологией и нуждающихся в оказании медицинской помощи в условиях ОИТР, значительно повы-

шается риск реализации инфекционно-воспалительных заболеваний [2, 8, 9]. В этой ситуации необходим биомаркер, позволяющий рано диагностировать заболевание и мониторировать эффективность оказания помощи. Полученные нами данные свидетельствуют, что комбинация провоспалительных показателей является наиболее чувствительным и специфичным критерием инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде, что обосновывает важность дальнейших исследований.

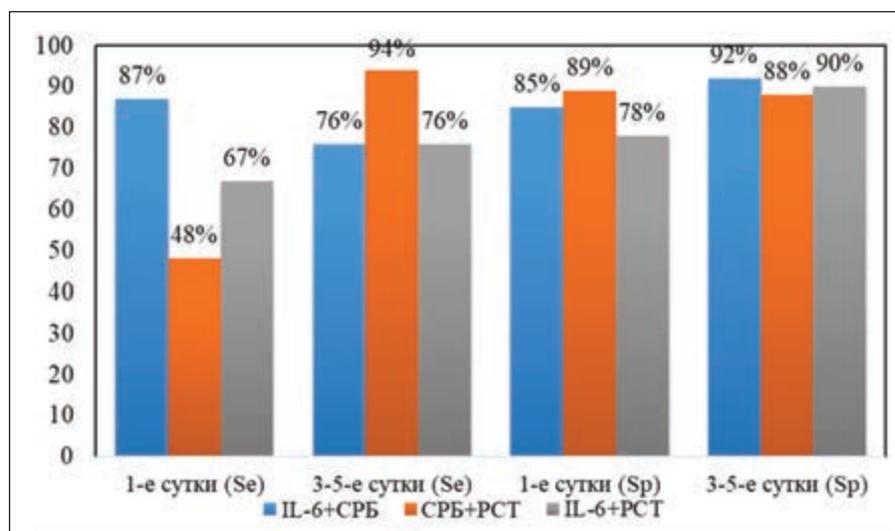


Рисунок 5 — Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) комбинированной оценки провоспалительных маркеров (IL-6, СРБ, РСТ) на 1-е и 3–5-е сутки жизни

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В динамике раннего неонатального периода уровни СРБ и РСТ у новорожденных пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями, требующими оказания медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, имели статистически значимые различия (1-е сутки — $p < 0,001$ и $p = 0,005$, 3–5-е сутки — $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно).

2. При использовании СРБ и РСТ в 1-е сутки в качестве диагностических тестов инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных детей отмечалась низкая чувствительность (50 и 43 %), однако в динамике к 3–5-м суткам данные биомаркеры имели высокую чувствительность (86 и 93 % соответственно).

3. Интерлейкин-6 является чувствительным провоспалительным маркером у паци-

ентов неонатального периода с инфекционно-воспалительными заболеваниями в первые сутки жизни, при этом уровень данного цитокина коррелирует с длительностью безводного промежутка ($r_s = 0,770$, $p < 0,001$).

4. Наибольшую прогностическую значимость степени выраженности инфекционного процесса в 1-е сутки демонстрирует суммарная оценка показателей IL-6 и СРБ (Se = 87 %; Sp = 85 %), на 3–5-е сутки жизни — комбинация содержания РСТ и СРБ (Se = 94 %; Sp = 88 %).

5. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения в клинической практике сочетаний провоспалительных маркеров при оценке в динамике текущего инфекционно-воспалительного процесса у пациентов раннего неонатального периода, получающих медицинскую помощь в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

Список цитированных источников

1. Заболеваемость новорожденных — достижения и нерешенные проблемы / П. Л. Мосько [et al.] // От истоков к достижениям XXI века: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 90-летию БелМАПО, Минск, 7–8 октября 2021 г. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последипломн. образования ; редколл. А. Н. Чуканов [и др.]. — Минск : БелМАПО, 2021. — С. 474–478.
2. Никитина, И. В. Прокальцитонин в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / И. В. Никитина, О. В. Ионов, О. В. Милая // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2014. — № 4. — С. 96–103.
3. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis—a systematic review / S. S. Hedegaard [et al.] // Infect. Dis. — 2015. — Vol. 47, № 3. — P. 117–124.
4. A prospective study of the sensitivity, specificity and diagnostic performance of soluble intercellular adhesion molecule 1, highly sensitive C-reactive protein, soluble E-selectin and serum amyloid A in the diagnosis of neonatal infection / J. D. M. Edgar [et al.] // BMC Pediatr. — 2010. — Vol. 10. — P. 22.
5. Evaluation of IL-6, CRP and hs-CRP as Early Markers of Neonatal Sepsis / P. Ganesan [et al.] // J. of Clin. and Diagn. Res. — 2016. — Vol. 10, № 5. — P. DC13–DC17.
6. Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis / J. S. Cortês [et al.] // Am. J. of Perinatol. — 2021. — Vol. 38, № S 01. — P. e338–e346.
7. The influencing factors on procalcitonin values in newborns with noninfectious conditions during the first week of life / J. Lee [et al.] // Korean. J. Pediatr. — 2017. — Vol. 60, № 1. — P. 10–16.
8. Бойдак, М. П. Диагностическая значимость интерлейкина-6 и прокальцитонина при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных / М. П. Бойдак, В. А. Прилуцкая, И. Ю. Пристром // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 4, Прил. 2. — С. 19–20.
9. Обедин, А. Н. Значимость новых маркеров для диагностики неонатального сепсиса / А. Н. Обедин, А. Ю. Васильев // Анестезиология и реаниматология. — 2021. — № 2. — С. 45–49.
10. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 216 с.
11. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis / C. Auriti [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. — 2012. — Vol. 97, № 5. — P. F368–370.

Pro-inflammatory markers in the diagnosis of infectious and inflammatory diseases of the newborns

Prylutskaya V. ¹, Boydak M. ², Prystrom I. ², Chura D. ²

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

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Republic of Belarus

Infectious and inflammatory diseases of newborns are one of the most common and serious problems in neonatal practice. The features of the clinical picture of this pathology are determined by the physiology of the body of a newborn child, which in turn necessitates the improvement of systems for early diagnosis and treatment. This article examines the effectiveness of pro-inflammatory markers (C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and Interleukin-6 (PCT)) in the diagnosis of infectious diseases in newborns. The obtained results demonstrate the high diagnostic value of IL-6 in the first day of life, diagnostically significant levels of CRP and PCT are noted from the third day. To increase the prognostic significance, it is recommended to use a comprehensive assessment of indicators: IL-6 and CRP — in the first 24 hours after birth, CRP and PCT — starting from 72 hours of life.

Keywords: newborns, biomarkers, infectious and inflammatory diseases, C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6.

Поступила 20.06.2023

УДК 616.314-089.23-026.569-76-08

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИБРИДНОГО СЛОЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОВРЕМЕННЫХ АДГЕЗИВНЫХ СИСТЕМ В РЕСТАВРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Пстыга Е. Ю.¹, Поспелов А. В.², Пстыга С. Л.³, Бенеш Ю. Д.¹

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

² Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь;

³ Учреждение здравоохранения «Стоматологический кабинет ИП Пстыги Ю. И», г. Брест, Республика Беларусь

Реферат. Трудности использования адгезивных систем связаны с неоднородностью структуры зуба, гидрофильностью поверхности дентина, свойствами тканей зуба после препарирования полости и характеристиками самих адгезивов. Стоматологические адгезивы в настоящее время классифицируются по поколениям или по типу взаимодействия со смазанным слоем. В данной работе представлены результаты сравнения адгезивных систем IV, V, VII поколений по толщине гибридного слоя, проведен анализ гомогенности структуры гибридного слоя.

Ключевые слова: гибридный слой, смазанный слой, адгезивные системы, сканирующий электронный микроскоп.

Введение. Широкое использование адгезивных систем повлияло на многие аспекты восстановительной и профилактической сто-

матологии. Отношение к подготовке кариозной полости изменилось с тех пор, как вместо механической ретенции пломбы стали

использоваться адгезивные системы [1]. Их применение помогает избежать нарушения краевого прилегания, развития вторичного кариеса, разгерметизации пломбы, возникновения постоперативной чувствительности, что определяет их важную роль в эстетической реставрационной терапии.

Стоматологические адгезивные системы претерпели существенные изменения в своем химическом составе и количестве компонентов за последние 40 лет. Адгезия к эмали оставалась неизменно простой и надежной с момента введения в 1955 г. М. Буонокором техники кислотного протравливания эмали ортофосфорной кислотой. Доктор Буонокор понимал, что им были заложены основы адгезивной стоматологии: «Мы предвидим, что образование хороших связей, которые мы продемонстрировали, с поверхностями эмали открывает возможность успешного запечатывания ямок и фиссур в целях профилактики кариеса. Кроме того, хорошая адгезия на края эмалевой полости защитит от вторичного кариеса» [2, 3].

Трудности использования адгезивных систем связаны с неоднородностью структуры зуба, гидрофильностью поверхности дентина, свойствами тканей зуба после препарирования полости и характеристиками самих адгезивов, такими как их физико-химические свойства и типы их взаимодействия с тканями зуба. Адгезивные системы состоят как из гидрофильных, так и из гидрофобных мономеров. Первый из них увлажняет ткани зуба, обеспечивает адгезию к гидрофильному дентину, а второй обеспечивает взаимодействие и полимеризацию с композиционным материалом. Химический состав адгезивов также включает инициаторы обработки, ингибиторы или стабилизаторы, растворители и некоторые неорганические наполнители [4].

Стоматологические адгезивы в настоящее время классифицируются по поколениям или по типу взаимодействия со смазанным слоем. Смазанный слой определяется как слой налета на поверхности тканей зуба, образующийся при его препарировании [3, 5]. Он различается по толщине, шероховатости, плотности и степени прикрепления к подлежащим структурам зуба в зависимости от подготовки поверхности.

Несмотря на возможность использования различных техник протравливания («то-

тальное протравливание», «селективное протравливание», «самопротравливание») и другие основные этапы, а именно нанесение праймера и бонда могут быть разделены или объединены.

В 1980–90 гг. были представлены адгезивные системы четвертого поколения. Три основных компонента, входящих в его состав, хранятся в разных емкостях и используются в определенной последовательности. Концепция тотального протравливания твердых тканей зуба заключается в обработке эмали и дентина раствором 37%-й ортофосфорной кислоты в течение 15–20 с для удаления смазанного слоя, однако необходимо, чтобы поверхность дентина оставалась влажной для предотвращения разрушения неподдерживаемых коллагеновых волокон. При использовании раствора гидрофильного компонента вещество может проникать в открытый коллагеновый слой с образованием гибридного слоя. В случае использования адгезивов четвертого поколения прочность соединений варьируется в диапазоне 20–25 МПа. Эта система технически высокочувствительна, поэтому при травлении дентина требуется высокая точность. Правильное использование адгезивов этого поколения дает очень хороший клинический результат, однако считается трудоемкой процедурой, так как включает в себя три этапа.

В 1990-е гг. появилось пятое поколение адгезивных систем, которые упростили процесс адгезии за счет сокращения клинических этапов, что в свою очередь требовало меньше временных затрат. Этот механизм известен как двухшаговая система тотального протравливания. Кроме того, было необходимо предотвратить разрушение коллагеновых волокон в деминерализованном дентине, что и было достигнуто за счет проникновения гидрофобной смолы в дентинные каналы и образования надежного гибридного слоя. Однако со временем данные адгезивы имеют тенденцию разлагаться под воздействием воды из-за гидрофильности полимеризованного гибридного слоя, при использовании же четвертого поколения гидрофильный компонент покрывается гидрофобным бондом, что делает адгезив менее растворимым в воде. На основании ряда исследований было установлено, что стома-

тологические адгезивы пятого поколения характеризуются высокой степенью адгезии. Однако они более подвержены дегарадации, чем адгезивы четвертого поколения. Прочность соединения при использовании пятого поколения колеблется в пределах 25 Мпа.

Самопротравливающие материалы были представлены на стоматологическом рынке в то время, когда стоматологи мечтали о более простых в использовании и менее чувствительных к технике адгезивных материалах. Несмотря на то, что эти качества очень привлекательны для клиницистов, следует всегда учитывать, как эти новые материалы взаимодействуют с поверхностью дентина. Поскольку современные самопротравливающие материалы имеют более высокие значения pH, чем кислоты, используемые в адгезивных системах тотального травления, и самопротравливающие материалы не смыываются, смазанный слой или его компоненты включаются в склеиваемые слои.

Адгезивные системы шестого поколения, представленные во второй половине 1990-х — начале 2000-х гг., также известны как «самопротравливающие праймеры». Использование адгезивных систем шестого поколения исключает этап протравливания ортофосфорной кислотой. Система является двушаговой и состоит из самопротравливающего праймера и адгезива. Преимуществом является то, что эффективность меньше зависит от состояния гидратации дентина, чем у систем с тотальным травлением. В настоящее время данная система практически не применяется, так как на смену ей пришла более новая и простая в применении адгезивная система седьмого поколения.

Адгезивные системы VII поколения были внедрены с 1999 по 2005 г. и представляют собой самопротравливающую одношаговую адгезивную систему, все компоненты которой были объединены в одном флаконе. Ее появление позволило контролировать чувствительность к влаге. В то же время был получен сверхпрочный гибридный слой. Вероятность совершения ошибки со стороны стоматолога минимизирована, поскольку этот метод не требует смешивания различных компонентов один с другим. Однако вместить все химические вещества в один флакон и поддерживать их стабильность в течение длительного периода времени очень сложно. В

составе самопротравливающего агента в качестве растворителя нередко выступает вода, которая может быть склонна к гидролизу и химическому разложению [6]. Более того, эти системы становятся достаточно гидрофильными после полимеризации, что облегчает их растворимость в воде. Считается, что преимущество этого поколения заключается в том, что оно не требует смешивания различных систем, а образующиеся связи становятся значительно прочнее. Методика работы включает нанесение на зуб предварительно приготовленной смеси кислоты, праймера и бонда с последующей фотополимеризацией для достижения конечного результата.

Цель работы — проведение сравнительного анализа толщины и структуры гибридного слоя при использовании адгезивных систем IV, V и VII поколений.

Материалы и методы. Для исследования было отобрано 60 интактных, экстрагированных по ортодонтическим показаниям зубов. После экстракции зубы помещались для обеззараживания и хранения в 10%-й раствор формалина комнатной температуры. Критериями включения зубов в исследование явились: отсутствие кариозных поражений корня, отсутствие предшествующего эндодонтического лечения, отсутствие реставраций, отсутствие некариозных поражений твердых тканей зуба.

Зубы были разделены на три группы ($n = 20$) в зависимости от поколения адгезивной системы, используемой при выполнении реставрации. Зубы первой группы ($n = 20$) восстанавливали с использованием адгезивной системы IV поколения, зубы второй группы ($n = 20$) — с использованием адгезивной системы V поколения, зубы третьей группы ($n = 20$) — с использованием адгезивной системы VII поколения.

Перед этапом препарирования зубы были промыты проточной водой. Для препарирования были использованы алмазные боры различной абразивности. Для зубов 1-й и 2-й групп была использована техника тотального протравливания 37%-й ортофосфорной кислотой (15 с дентин, 30 с эмаль), для зубов 3-й группы — техника самопротравливания (без использования ортофосфорной кислоты). После этапа протравливания полости были высушены отраженной струей воздуха (до появления матовости эмали и не пересуши-

вая дентин). Далее в каждой группе была проведена адгезивная подготовка согласно инструкции к каждой адгезивной системе. В 1-й группе на поверхность дентина наносился праймер, просушивался, затем на поверхность эмали и праймера наносился бонд, просушивался, полимеризовался в течение 20 с. Во 2-й группе после этапа протравливания и высушивания полости на поверхность эмали и дентина наносился адгезив, просушивался, полимеризовался в течение 20 с. В 3-й группе после этапа препарирования полость просушивалась, затем вносился адгезив втирающими движениями в течение 20 с, просушивался, полимеризовался в течение 20 с. Далее все подготовленные образцы были запломбированы с использованием универсального текучего фотополимеризационного композиционного материала. Была проведена финишная обработка полученной реставрации с использованием полировочных боров, дисков, головок, щеток, полировочной пасты.

Из полученных образцов были изготовлены продольные шлифы с использованием алмазных боров различной абразивности, полировочных дисков.

Все образцы исследовали на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) JEOL JSM-5610LV (увеличение $\times 50$, $\times 100$, $\times 250$, $\times 500$, $\times 1000$) с последующим фотографированием образцов. Исследование проводилось на базе кафедры консервативной стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», центра физико-химических методов исследования УО «Белорусский государственный технологический университет». Измерение толщины гибридного слоя проводили в программе для морфометрического анализа PhotoM v.1.21 калиброванной линейкой (в микрометрах). Для оценки количества пор в гибридном слое фотографии были разделены на 7 полей зрения (10×15 мкм), поры подсчитывались вручную в каждом поле зрения. Результаты были проанализированы и статистически обработаны в программе Statistica 10 с использованием методов непараметрической статистики (H -критерий Краскела – Уоллиса, U -критерий Манна – Уитни).

Результаты и их обсуждение. Микрофотографии шлифов на сканирующем электронном микроскопе представлены на рисунке 1.

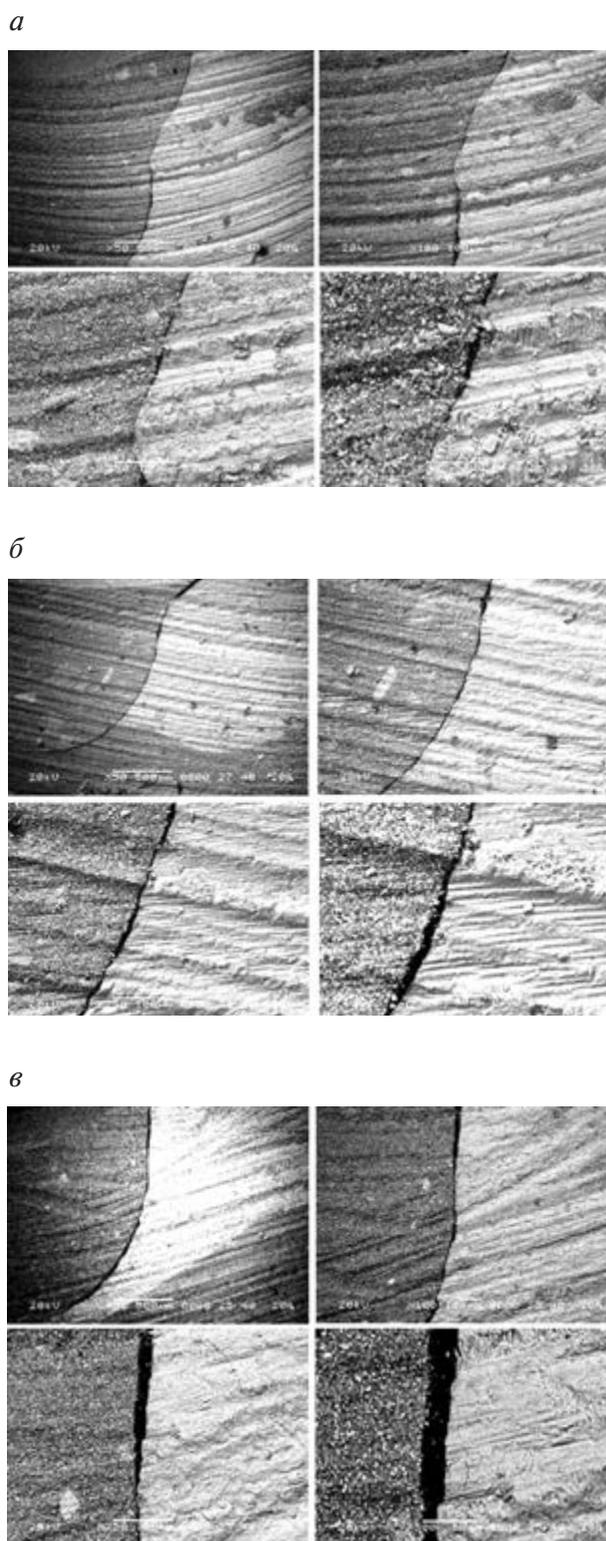


Рисунок 1 — Фотография СЭМ ($\times 50$, $\times 100$, $\times 250$, $\times 500$) гибридный слой при использовании адгезивной системы IV поколения (а), гибридный слой при использовании адгезивной системы V поколения (б), гибридный слой при использовании адгезивной системы VII поколения (в)

Для исследования толщины и структуры гибридного слоя были использованы микрофотографии с увеличением $\times 1000$. При исследовании на сканирующем электронном микроскопе наименьшую толщину гибридно-

го слоя наблюдали в группе образцов № 1 (IV поколение) (рисунок 2) и № 2 (V поколение) (рисунок 3), наибольшую — у образцов группы № 3 (VII поколение) (рисунок 4). Результаты измерений представлены в таблице.

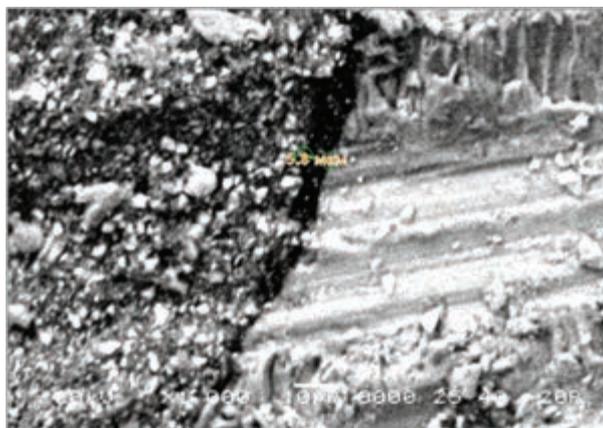


Рисунок 2 — Фотография СЭМ ($\times 1000$) гибридный слой при работе адгезивной системой IV поколения

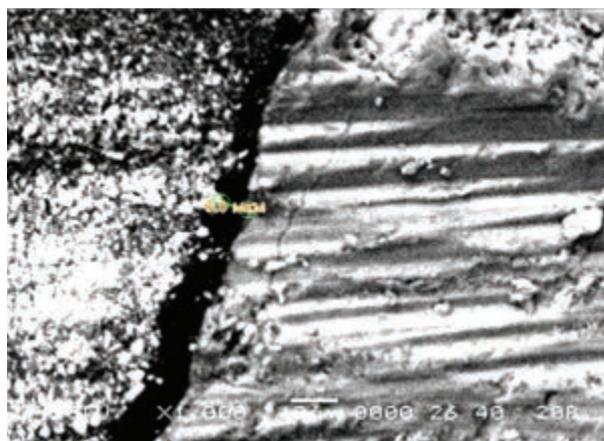


Рисунок 3 — Фотография СЭМ ($\times 1000$) гибридный слой при работе адгезивной системой V поколения

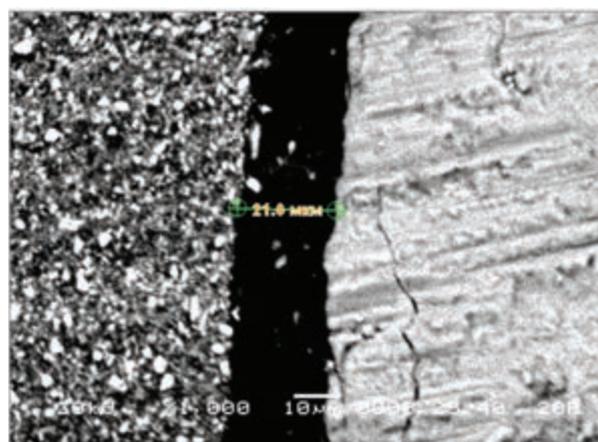


Рисунок 4 — Фотография СЭМ ($\times 1000$) гибридный слой при работе адгезивной системой VII поколения

Таблица — Толщина гибридного слоя (мкм)

Показатель	Группа 1 (IV поколение)	Группа 2 (V поколение)	Группа 3 (VII поколение)
$M \pm SD$ (мкм)	$5,04 \pm 1,97$	$5,08 \pm 1,38$	$20,06 \pm 0,78$
Max	8,6	9,2	21,8
Min	2,0	3,4	18,8

Множественные сравнения независимых групп по количественным переменным проводили с использованием непараметрического U -критерия Краскела — Уоллиса. При

множественных сравнениях толщины гибридного слоя образцов трех групп установлены статистически значимые различия ($H = 60,59192$, $df = 2$, $p < 0,001$) (рисунок 5).

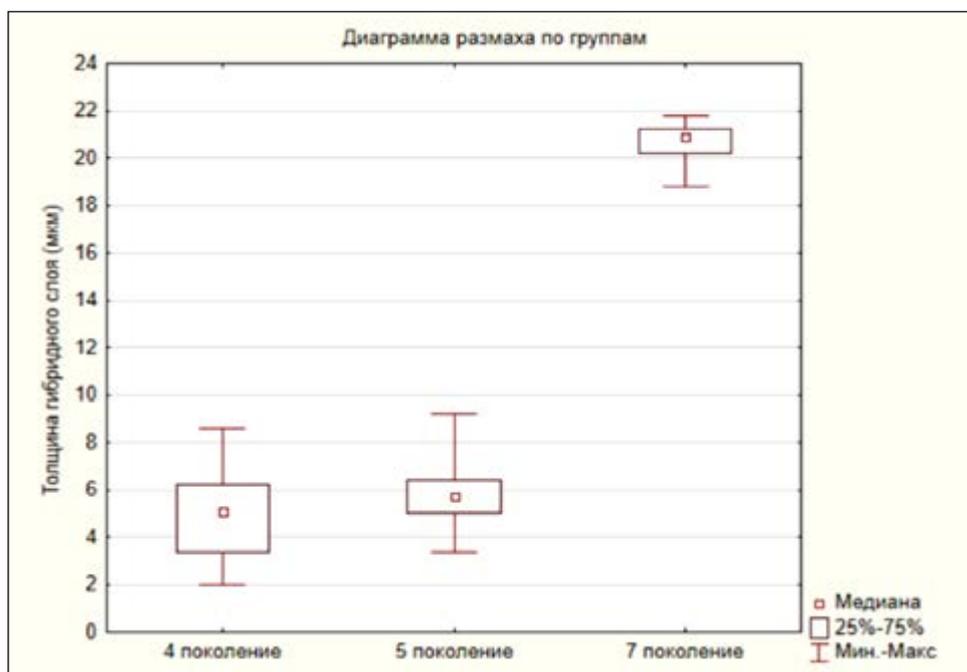


Рисунок 5 — Множественные сравнения трех групп

Были проведены апостериорные (парные) сравнения между группами с помощью U -критерия Манна – Уитни (рисунок 6). При сравнении толщины гибридного слоя в группах образцов № 1 и № 2 (рисунок 6, а) не было выявлено статистически значимых различий между группами

($U = 340, p = 0,105812$). При сравнении образцов групп № 1 и 3 (рисунок 6, б) выявлены статистически значимые различия ($U = 0, p < 0,05$). При сравнении толщины гибридного слоя в группах № 2 и 3 (рисунок 6, в) также были выявлены статистически значимые различия ($U = 0, p < 0,05$).

а

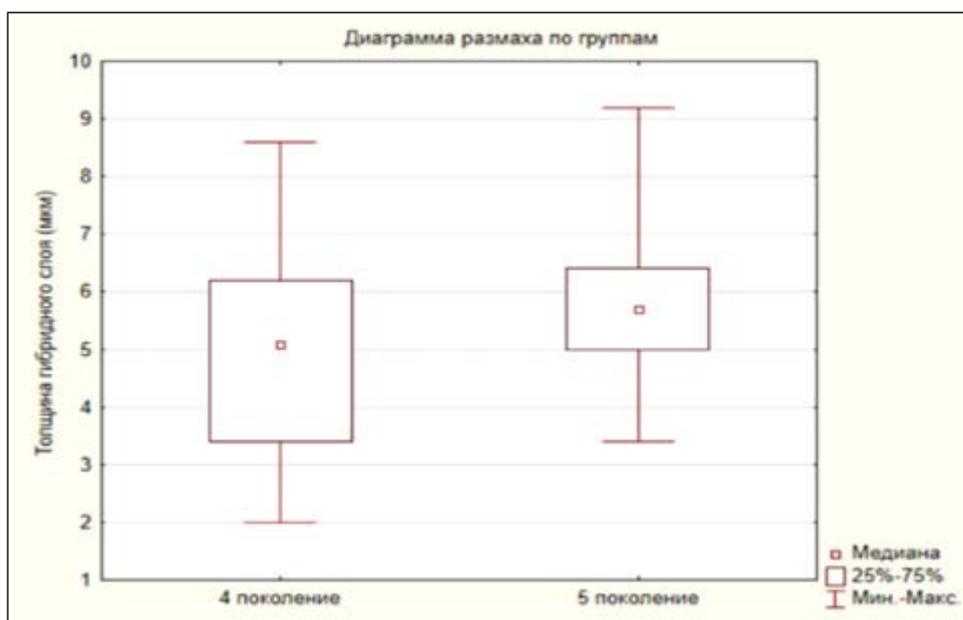
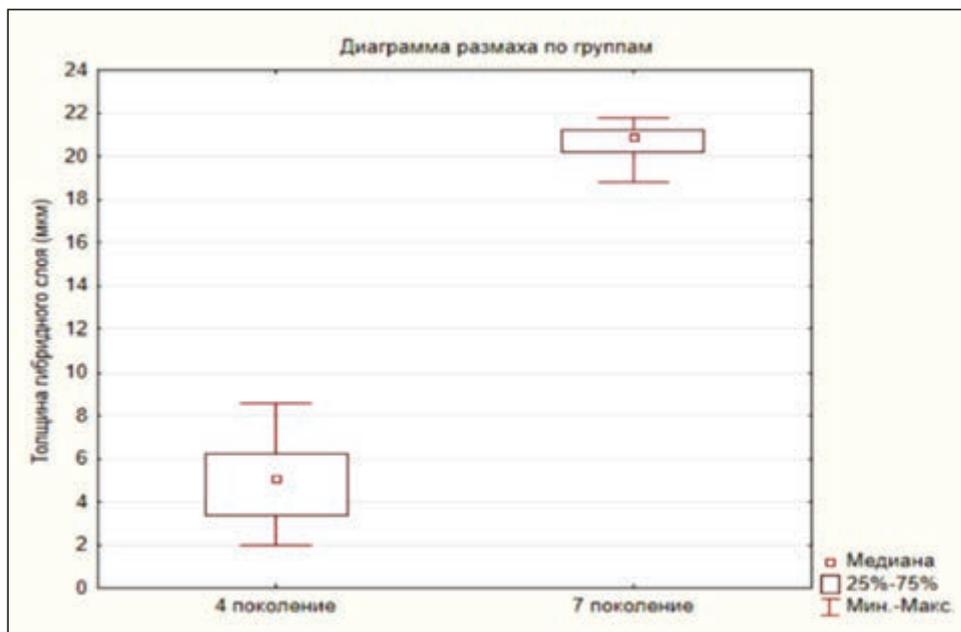


Рисунок 6 (начало) — Апостериорные сравнения образцов групп № 1 и 2 (а)

б



в

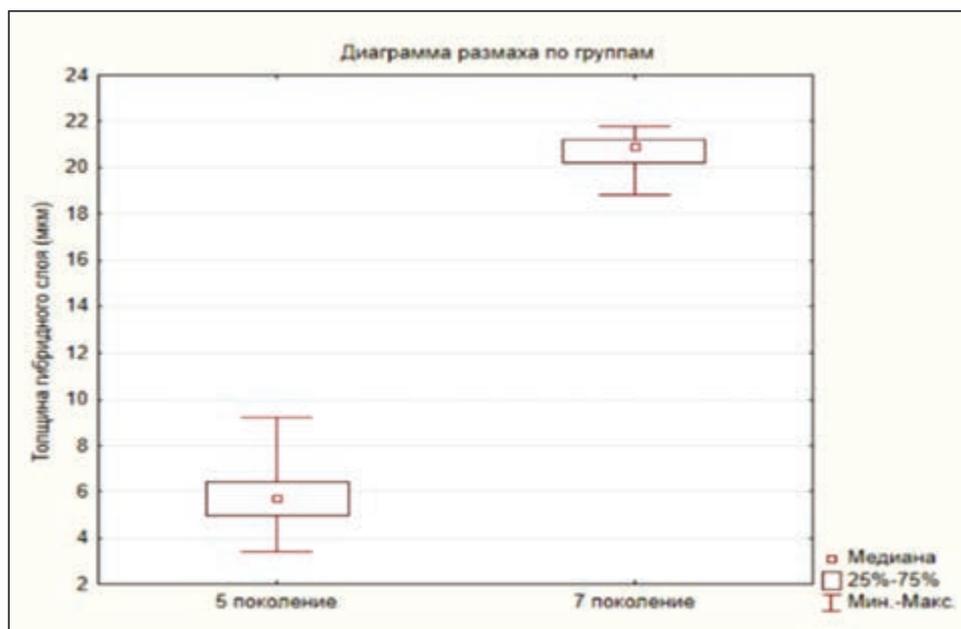


Рисунок 6 (окончание) — Апостериорные сравнения образцов групп № 1 и 3 (б), групп № 2 и 3 (в)

Была проведена оценка гомогенности структуры гибридного слоя путем измерения количества пор, возникающих после полимеризации (рисунки 7–9). В результате исследования установлено, что среднее количество пор в гибридном слое в образцах группы № 1 составило $7,28 \pm 2,92$, группы

№ 2 — $4,28 \pm 0,95$, группы № 3 — $5,0 \pm 3,60$. При попарном сравнении групп установлено статистически значимое различие между образцами групп № 1 и 2 ($U = 6,5$, $p = 0,025$), при попарном сравнении образцов групп № 1, 3 и 2, 3 поколения статистически значимых различий не выявлено.



Рисунок 7 — Оценка гибридного слоя на наличие пор при работе адгезивной системой IV поколения

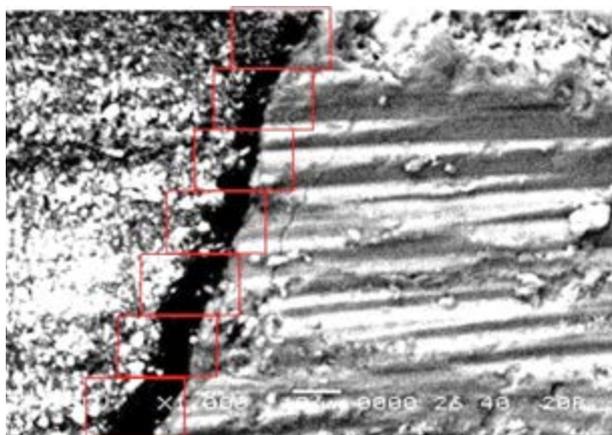


Рисунок 8 — Оценка гибридного слоя на наличие пор при работе адгезивной системой V поколения

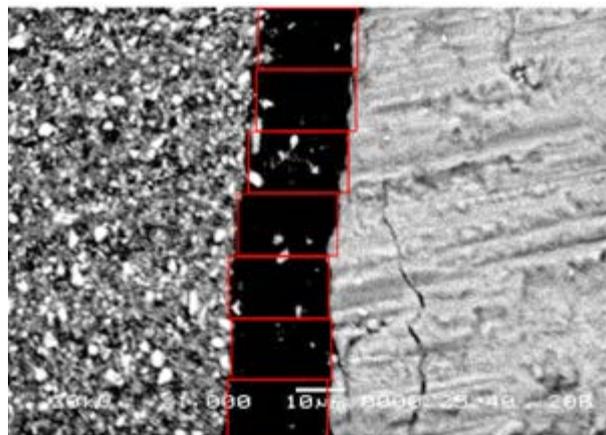


Рисунок 9 — Оценка гибридного слоя на наличие пор при работе адгезивной системой VII поколения

Заключение. На основании полученных в результате исследования морфометрических данных наиболее оптимальной адгезивной системой можно считать систему V поколения, так как гибридный слой при ее использовании обладает оптимальной толщиной, равномерен на всем протяжении и имеет гомогенную структуру (в сравнении с системами IV и VII поколений).

Кроме того, меньшее количество шагов по сравнению с адгезивными системами IV поколения снижает вероятность совершения ошибок при ее использовании.

Полученные данные наряду с другими результатами исследования могут быть использованы для разработки отечественной адгезивной системы, соответствующей современным требованиям.

Список цитированных источников

1. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type / E. Sofan [et al.] // *Annali di stomatologia*. — 2017. — Т. 8, № 1. — С. 1.
2. From Buonocore's Pioneering Acid-Etch Technique to Self-Adhering Restoratives. A Status Perspective of Rapidly Advancing Dental Adhesive Technology / B. V. Meerbeek [et al.] // *J. of Adhesive Dentistry*. — 2020. — Т. 22, № 1. — P. 7–34.
3. Adhesive dentistry: Current concepts and clinical considerations / J. Perdigão [et al.] // *J. of Esthetic and Restorative Dentistry*. — 2021. — Т. 33, № 1. — С. 51–68.
4. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives / K. L. Van Landuyt [et al.] // *Biomaterials*. — 2007. — Т. 28, № 26. — С. 3757–3785.

5. The influence of the dentin smear layer on adhesion: a self-etching primer vs. a total-etch system / S. S. A. Oliveira [et al.] // *Dental materials*. — 2003. — Т. 19, № 8. — С. 758–767.

6. Micromorphological effects and the thickness of the hybrid layer—a comparison of current adhesive systems / J. A. Skupien [et al.] // *J. Adhes Dent*. — 2010. — Т. 12, № 6. — С. 435–442.

Comparative characteristics of the hybrid layer using modern adhesive systems in restoration therapy

Pstyga K. Y.¹, Paspelau A. U.², Pstyga S. L.³, Benesh J. D.¹

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

²*Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus;*

³*Dental Office of Pstyga Y. I., Brest, Republic of Belarus*

Difficulties in the use of adhesive systems are associated with the heterogeneity of the tooth structure, the hydrophilicity of the dentin surface, the properties of the tooth tissues after cavity preparation and the characteristics of the adhesives themselves. Dental adhesives are currently classified by generation or by type of interaction with the smear layer. This article presents the results of a comparison of adhesive systems of IV, V, VII generations in terms of the thickness of the hybrid layer, an analysis of the homogeneity of the structure of the hybrid layer was carried out in order.

Keywords: hybrid layer, smear layer, adhesive systems, scanning electron microscope.

Поступила 21.06.2023

УДК 617-089.5-031.83:617-089.168

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРОВΟΣБЕРЕЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ

*Радюкевич О. Н.¹, Светлицкая О. И.³, Жаворонок А. Н.²,
Тесаков Д. К.¹, Пустовойтов К. В.¹*

¹*Государственное учреждение «РНПЦ травматологии и ортопедии»,
г. Минск, Республика Беларусь;*

²*Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;*

³*Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. К врожденным деформациям позвоночника относят группу искривлений, в развитии которых ведущая роль принадлежит внутриутробному нарушению формирования анатомической структуры и сегментации позвонков. Управление интра- и послеоперационной кровопотерей стало основной темой дискуссии в этой области. В исследовании мы провели сравнительный анализ эффективности кровосбережения различных видов анестезии при хирургической коррекции данной патологии у детей. Сравнительный анализ выявил статистически значимые отличия и наибольшую эффективность в снижении объема кровопотери и потребности в транс-

фузии аллогенных препаратов крови при применении комбинированной анестезии, представляющую собой комбинацию общей эндотрахеальной анестезии со спинальной анальгезией и послеоперационной продленной эпидуральной анальгезией.

Ключевые слова: анестезия у детей, врожденная деформация позвоночника, эпидуральная анальгезия, кровопотеря.

Введение. К врожденным аномалиям развития позвоночника (ВАРП) относят группу искривлений, в развитии которых ведущая роль принадлежит внутриутробному нарушению формирования анатомической структуры и сегментации позвонков. Растущие аномальные сегменты в вариантах клиновидных тел позвонков, полупозвонков, бабочковидных позвонков провоцируют развитие кифосколиотических деформаций позвоночника, вовлекающих в патологический процесс находящийся внутри спинной мозг, соматические органы и системы грудной клетки, брюшной полости, таза. Основным методом корригирующего лечения детей с указанными деформациями позвоночника является хирургический. На современном уровне он предусматривает выполнение сложного вмешательства, заключающегося в радикальном удалении аномального позвонка или выполнение корригирующей вертебротомии, проведение декомпрессии спинного мозга и реконструкции позвоночного канала с коррекцией и стабилизацией позвоночника с применением специальных имплантируемых модульных металлоконструкций эндокорректоров-фиксаторов позвоночника. Для коррекции ВАРП оптимальным является возраст от 3 до 10 лет, так как в более старшем возрасте деформации становятся ригидными и увеличивается риск развития неврологических спинальных осложнений при их хирургическом лечении.

По мере увеличения объема и сложности операций на позвоночнике управление интраоперационной кровопотерей стало основной темой исследований в этой области. Кровопотеря еще более важна, если учесть, что это пациенты дошкольного и младшего школьного возраста с более низким весом и меньшим объемом циркулирующей крови, чем у взрослых. Ведение пациентов детского возраста с кровотечением в интра- и послеоперационном периоде может быть чрезвычайно сложной задачей. Основные цели включают предотвращение гипотензии, поддержание адекватной тканевой перфузии и оксигенации, а также поддержание гемоста-

за и гемодинамики. Хотя традиционное лечение кровотечения, состоящее из переливания аутологичных продуктов крови, обеспечивает довольно приемлемый профиль безопасности, существуют убедительные доказательства учащения случаев неинфекционных нежелательных реакций [1].

Возможными независимыми предикторами кровопотери в вертеброхирургии являются анатомо-физиологические особенности венозной системы позвоночника, общий угол Кобба, количество задействованных фиксацией уровней позвоночного столба, длительность хирургического вмешательства, опыт хирурга [2]. Основополагающие моменты кровосберегающих технологий включают в себя предоперационный скрининг с целью выявления потенциальных факторов риска, совершенствование стратегии анестезии, модуляцию артериального давления (АД), эффективную модель инфузионной терапии [3].

Выбор тактики инфузионной терапии является жизненно важным для гомеостаза и адекватной перфузии тканей у детей в интра- и послеоперационном периоде. Основная цель инфузионной стратегии состоит в восстановлении нормальной физиологии посредством центральной эуволемии, в избежании гемодилюции, оптимизации оксигенации тканей, минимизации потребления кислорода тканями [4]. Препаратами выбора являются сбалансированные электролитные растворы, а 5%-й альбумин остается предпочтительным коллоидом для детей раннего возраста, поскольку он изоонкотичен плазме и эффективен для поддержания артериального и перфузионного давления. Рестриктивный режим инфузионной терапии снижает частоту осложнений, однако оптимальная инфузионная стратегия при коррекции деформаций позвоночника у детей пока не установлена.

На сегодняшний день существуют данные, свидетельствующие о преимуществах регионарной анестезии не только как «золотого стандарта» лечения боли, но и как фактора снижения объема интраоперационной

кровопотери. Морфин, введенный интратекально, вызывает индуцирование дистальной вазодилатации и проксимальной вазоконстрикции, что частично объясняет его эффект в механизме кровосбережения. Субарахноидальное введение опиоидов при операциях на позвоночнике у детей имеет и другие особые преимущества, такие как стабильность гемодинамики в интра- и послеоперационном периоде и ранняя экстубация пациентов после операции [5].

Согласно ряду исследований, эпидуральная анестезия приводит к симпатической блокаде, снижению венозного и внутрикостного давления в телах позвонков с сохранением целевого среднего артериального давления. Эти данные подтверждают, что причиной кровопотери при вертеброхирургических операциях является преимущественно венозное кровотечение из костной ткани. Применение эпидуральной анестезии в послеоперационном периоде способствует снижению внутрикостного давления и, как результат, обеспечивает кровосберегающий эффект.

Нами было продемонстрировано успешное применение мультимодального подхода к хирургической коррекции ВАРП у детей, представляющего собой комбинированное применение многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии со спинальной анальгезией и послеоперационной эпидуральной анальгезией. Предлагаемый метод обеспечивает надежную анальгезию во время операции и в течение до 24 ч послеоперационного периода, снижение объема кровопотери и потребности в трансфузии аллогенных препаратов крови.

Цель работы — разработка методики анестезиологического обеспечения и проведение сравнительного анализа эффективности кровосбережения различных видов анестезии при хирургической коррекции врожденных деформаций позвоночника у детей.

Материалы и методы. После одобрения локальным этическим комитетом и взятия письменного информированного согласия у родителей в рандомизированное одноцентровое исследование вошли 46 пациентов детского возраста, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства по поводу хирургической коррекции деформаций позвоночника на базе ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии». В зависимости от вида анестезиологического обеспечения пациенты были

разделены на две клинические группы: 1-ю группу ($n = 24$) составили пациенты, которые были прооперированы с использованием многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии (МСЭА), 2-ю группу ($n = 22$) — с использованием комбинированной анестезии, представляющую собой комбинацию МСЭА со спинальной анальгезией и послеоперационной продленной эпидуральной анальгезией (КА + ПЭА).

Диагноз «идиопатический деформация» был выставлен у 15 пациентов, «врожденная аномалия развития позвоночника» — у 31 пациентов.

Интраоперационный контроль состояния пациента и адекватности течения анестезии включал стандартный мониторинг. Всем пациентам осуществлялась преоксигенация 100%-м O_2 в течение 5–10 мин, преиндукция раствором 0,005%-го фентанила (3–5 мкг/кг), индукция анестезии 2,5%-м раствором тиопентала натрия (4–6 мг/кг) или 2%-м раствором пропофола (2–3 мг/кг) и интубация трахеи. Пациентам 2-й группы в положении на боку осуществляли пункцию субарахноидального пространства в промежутке L4–L5, L5–S1 с дальнейшим интратекальным введением 0,01%-го раствора морфина гидрохлорида (морфин спинал) из расчета 3–5 мкг/кг. Поддержание анестезии осуществлялось кислородо-воздушной или кислородо-закисной смесью с ингаляцией севофлурана до 1,1–1,3 МАК, титрованием раствора 0,005%-го фентанила в дозе 5–10 мкг/кг/час в 1-й группе, 0,01%-го раствора клофелина в дозе 0,75–1,5 мкг/кг/час с повторным или без повторного введения наркотических средств в наиболее травматичные этапы операции у пациентов 2-й группы. Сбор, отмывка и возврат аутоэритроцитов проводился системой для аутотрансфузии крови С.А.Т.С. Fresenius. Показанием к интраоперационной гемотрансфузии являлись: одномоментная массивная кровопотеря на любом этапе операции и снижение уровня гемоглобина до 80 г/л и ниже в послеоперационном периоде. Реинфузию дренажной крови осуществляли через 5 ч после операции. Инфузионная терапия осуществлялась сбалансированными электролитными растворами (раствор Рингер-лактат) и при необходимости коллоидными растворами (5%-й раствор альбумина). Во 2-й группе в конце операции перед закрытием раны хи-

рургом через иглу Туохи 22G устанавливались 1 или 2 эпидуральных катетера, в зависимости от количества сегментов спондилодеза. Верхний катетер устанавливали на уровне Th4-Th7, нижний — на уровне Th10-L2 с погружением на 2 см в краниальном направлении. Все пациенты 1-й группы были экстубированы в течение 2–6 ч продленной ИВЛ, большая часть пациентов 2-й группы были экстубированы в операционной.

В послеоперационном периоде у пациентов 1-й группы обезболивание осуществлялось неопиоидными и опиоидными анальгетиками (промедол). Пациентам 2-й группы со вторых суток начиналось эпидуральное введение в 1 или 2 катетера смеси 49 мл 0,2%-го раствора ропивакаина и 1 мл 0,005%-го раствора суфентанила со скоростью 0,2 мл/кг/час (0,4 мг/кг/ч) с предварительным проведением тест-дозы 0,5–2%-м раствором лидокаина из расчета 1 мг/кг и адреналина (0,5 мкг/кг).

Статистический анализ. Обработка полученных результатов исследования выполнялась параметрическими и непараметрическими методами пакетами программы Statistica 12. Результаты исследования обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, весу, углу деформации Кобба, количеству

уровней спондилодеза. Общая характеристика пациентов в клинических группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов изучаемых групп ($n = 46$) Me [LQ; UQ]; $M \pm \sigma$

Показатель	Клиническая группа	
	1-я ($n = 24$)	2-я ($n = 22$)
Возраст, лет	13,4 ± 3,8*	11,5 ± 4,7
Рост, см	150,9 ± 18,2*	145,2 ± 24,2
Вес, кг	46,2 ± 17,9*	43,5 ± 22,2
Пол мужской	8 (33,3 %)#	4 (18,2 %)
Пол женский	16 (66,7 %)#	18 (81,8 %)
Угол Кобба, градусы	66,4 ± 23,3*	56,2 ± 17,4
Количество уровней спондилодеза	7 [4;11]*	5 [3;11]
Длительность операции, мин	447,9 ± 123,9*	411,4 ± 117,8

Примечание — Сравнение групп 1-й и 2-й: * $p > 0,05$, # $p < 0,05$; (U -тест Манна – Уитни; t -test).

Нами отмечена умеренная линейная корреляция между углом деформации и объемом кровопотери, что подтверждается и данными других многочисленных исследований (рисунок 1). Аналогичная корреляция наблюдается и между продолжительностью операции и объемом кровопотери в обеих группах (рисунок 2).

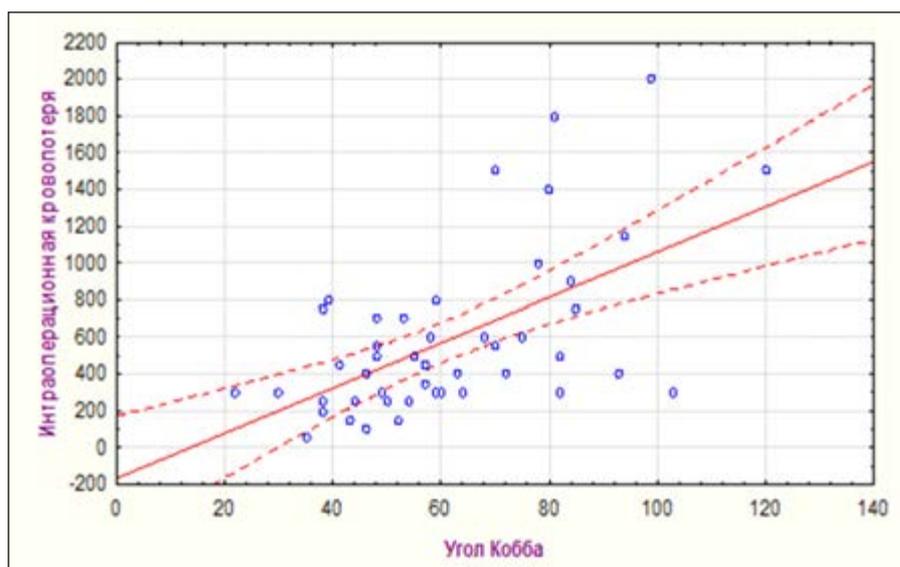


Рисунок 1 — Умеренная корреляционная зависимость между углом деформации Кобба и объемом интраоперационной кровопотери в обеих группах (ранговая корреляция Спирмена: $R = 0,5806$; $p = 0,00$; 95% ДИ)

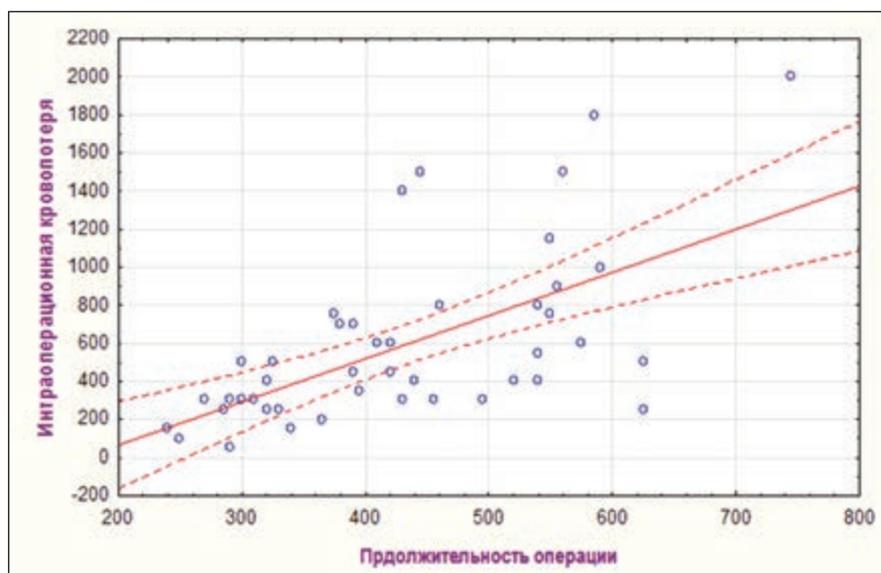


Рисунок 2 — Умеренная корреляционная зависимость между продолжительностью операции и объемом интраоперационной кровопотери в обеих группах (ранговая корреляция Спирмена: $R = 0,6154$; $p = 0,000$; 95% ДИ)

Стратегия инфузионной терапией, направленная на поддержание эволемии и сохранения перфузии тканей применялась во всех группах пациентов (таблица 2).

Таблица 2 — Интраоперационная инфузионно-трансфузионная терапия во время операции в обеих группах

Группа	Инфузионная терапия			Трансфузионная терапия	
	Общий объем инфузии, мл	Кристаллоиды, мл	Коллоиды, мл	СЗП, мл	ЭМ, мл
1-я	4692,3 ± 2311,1 [§]	3804,2 ± 1808,3 [§]	0 [0; 0] [§]	866,7 ± 393,8 [§]	443,3 ± 158,9 [§]
2-я	2705,8 ± 1612,7	2431,8 ± 1512,3	0 [0; 200]	300,0	210,0

Примечание — Сравнение групп 1-й и 2-й: * $p > 0,05$, # $p < 0,05$; § $p < 0,01$; (t -test; U -тест Манна – Уитни); СЗП — свежезамороженная плазма; ЭМ — эритроцитарная масса.

Коллоид (5%-й альбумин) в 1-й группе применялся только в двух случаях (8,3 %), так как основным компонентом для возмещения объема крови наряду с восполнением дефицита факторов свертывания использовали СЗП. Во 2-й же группе пациентов 5%-й альбумин применялся в 40,9 %, а потребность в трансфузии СЗП возникла только у одного пациента (4,5 %) Интраоперационная потребность в ЭМ в 1-й и 2-й группе возникла в 25 и 4,5 % случаев соответственно. Скорость введения кристаллоидов в 1-й группе в среднем $10,3 \pm 2,3$ мл/кг/ч, во 2-й группе — $7,3 \pm 1,9$ мл/кг/ч ($p < 0,01$). В сравнении с общей анестезией имеется статистически значимое уменьшение скорости и объемов

инфузионной терапии в группе пациентов с комбинированной анестезией. Нами выявлена умеренная однонаправленная корреляционная взаимосвязь между объемом интраоперационной кровопотери и объемом кристаллоидов в обеих группах (рисунок 3).

Объем интраоперационной кровопотери в 1-й группе составил 650 [300; 1025] мл, во 2-й группе 375 [250; 500] мл ($p < 0,01$). Очевидным является факт значительного снижения объема кровопотери на всех этапах послеоперационного периода во 2-й группе ($p < 0,01$). Объем реинфузии аутоконцентрата эритроцитов (РАКэр) во время операции, дренажной крови в первые сутки (РДК) и кровопотери на 2–4-е сутки послеоперационного периода представлена в таблице 3.

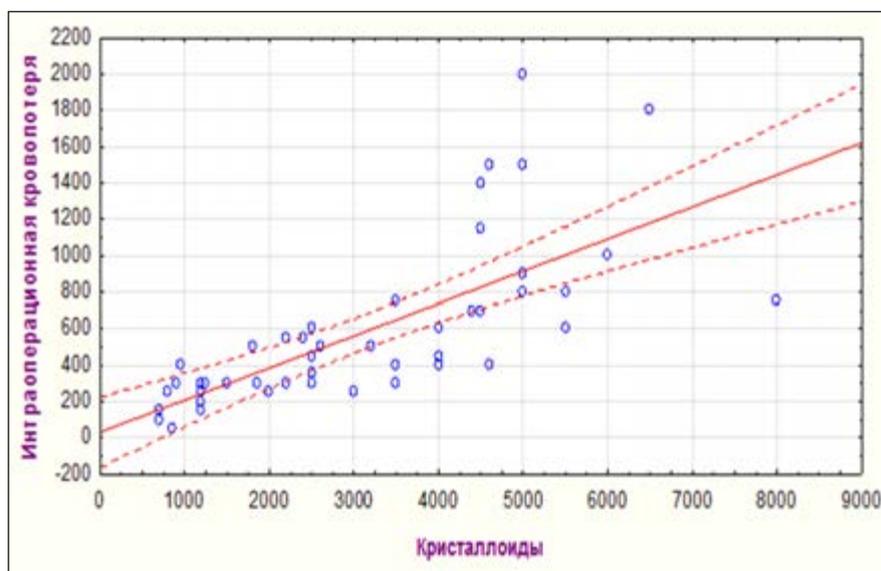


Рисунок 3 — Высокая корреляционная зависимость между объемом кристаллоидов и объемом интраоперационной кровопотери в обеих группах (ранговая корреляция Спирмена: $R = 0,7095$; $p = 0,000$; 95% ДИ)

Таблица 3 — Объем кровопотери и реинфузии аутоэритроцитов в интра- и послеоперационный период Me [LQ; UQ] Группа

Группа	Интраоперационный период		Послеоперационный период				
	0 сутки, мл	0 сутки, мл (РАКЭр)	1-е сутки, мл	1-е сутки, мл (РДК)	2-е сутки, мл	3-и сутки, мл	4-е сутки, мл
1-я	650 [300; 1025]§	190 [100; 280]§	550 [215; 825]§	275 [0; 500]§	300 [150; 500]#	265 [150; 350]§	125 [80; 200]#
2-я	375 [250; 500]	100 [70; 149]	152 [60; 350]	0 [0; 200]	160 [75; 300]	100 [50; 200]	75 [35; 105]

Примечание — Сравнение групп 1-й и 2-й: * $p > 0,05$, # $p < 0,05$, § $p < 0,01$; (*U*-тест Манна – Уитни); РАКЭр — реинфузия аутоконцентрата эритроцитов; РДК — реинфузия дренажной крови.

С возрастом надкостница у детей истончается, костные сосудистые каналы становятся шире, что может способствовать увеличению объема кровопотери во время операции. Средний возраст пациентов 1-й группы несколько старше, что отчасти подтверждает эту гипотезу. Свидетельством этому является и незначительное сокращение продолжительности хирургического вмешательства за счет экономии времени, затраченного на гемостаз. Но сокращение времени операции в хирургии позвоночника в надежде на снижение потребности в переливании крови может представлять собой проблему, поскольку существует множество факторов, влияющих на продолжительность

операции, таких как коморбидность пациента, хирургический опыт и хирургическая сложность, и все они не поддаются изменению.

В результате применения метода комбинированной анестезии с послеоперационной эпидуральной анальгезией удалось совсем исключить переливание ЭМ и СЗП на всех этапах послеоперационного периода. Пациентам 1-й группы в первые сутки трансфузия донорской ЭМ осуществлялась в 8,3 % случаев, СЗП 33,3 % пациентам. Осложнений гемотрансфузии не было отмечено ни у одного пациента. Потребность в трансфузии ЭМ и СЗП во 2–4-е сутки представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Объем и потребность в трансфузии ЭМ и СЗП Me [LQ; UQ]

Группа	ЭМ		СЗП	
	1-е сутки	2–4-е сутки	1-е сутки	2–4-е сутки
1-я	275 [270;280]§	300 [285;405]§	885 [590;1245]§	600 [405;670]§
2-я	0	0	0	0

Примечание — Сравнение групп 1 и 2: * $p > 0,05$, # $p < 0,05$; § $p < 0,01$; (U -тест Манна – Уитни).

Показатели красной крови (эритроциты $E_r \times 10^{12}/л$, гемоглобин H_b г/л, гематокрит H_t , тромбоциты $T_r \times 10^{12}/л$) в сравниваемых группах во время операции и в 1–4-е сутки послеоперационного периода отражены в таблице 5.

 Таблица 5 — Показатели красной крови в предоперационный период, во время операции и в 1–4-е сутки послеоперационного периода $M \pm \sigma$

Группа	Показатели красной крови			
	E_r	H_b	H_t	T_r
Предоперационный период				
1-я	$4,9 \pm 0,3^*$	$139,5 \pm 10^*$	$41,5 \pm 2,8^*$	$270,1 \pm 46,8^{\#}$
2-я	$4,8 \pm 0,4$	$135,6 \pm 12,9$	$40,3 \pm 3,9$	$309,9 \pm 62,8$
Интраоперационный период				
1-е сутки				
1-я	$3,7 \pm 0,7^*$	$106,2 \pm 18^*$	$30,4 \pm 8,7^*$	$210,6 \pm 64,2^*$
2-я	$3,7 \pm 0,5$	$110,7 \pm 12,3$	$32,4 \pm 4,3$	$237,1 \pm 49,7$
2-е сутки				
1-я	$3,8 \pm 0,5^*$	$108,4 \pm 14,0^*$	$31 \pm 7,4^*$	$165,3 \pm 50,3^{\#}$
2-я	$4,0 \pm 0,4$	$112,9 \pm 11,6$	$33,8 \pm 3,7$	$222,2 \pm 56,3$
3-и сутки				
1-я	$3,6 \pm 0,5^{\#}$	$104 \pm 13,6^{\#}$	$30,8 \pm 4,1^{\#}$	$145,2 \pm 44,4^{\#}$
2-я	$4,0 \pm 0,4$	$111,7 \pm 12,5$	$33,5 \pm 3,8$	$229,6 \pm 59,1$
4-е сутки				
1-я	$3,8 \pm 0,5^*$	$108,7 \pm 13,3^*$	$32,3 \pm 4,0^*$	$150,0 \pm 45,2^{\#}$
2-я	$3,8 \pm 0,6$	$107,5 \pm 14,3$	$31,8 \pm 4,6$	$209,4 \pm 58,6$
4-е сутки				
1-я	$3,9 \pm 0,5^*$	$110,1 \pm 13,0^*$	$32,8 \pm 4,2^*$	$162,5 \pm 46,1^{\#}$
2-я	$3,8 \pm 0,3$	$107,5 \pm 10,6$	$31,7 \pm 3,0$	$221,5 \pm 61,6$

Примечание — Сравнение групп 1 и 2: * $p > 0,05$, # $p < 0,05$, § $p < 0,01$; (t -test).

Следует отметить, что у пациентов 1-й группы исходный уровень T_r — $(270,1 \pm 46,8) \cdot 10^{12}/л$ был ниже, чем у пациентов 2-й группы — $(309,9 \pm 62,8) \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$). Но согласно последним исследованиям низкий уровень тромбоцитов в предоперационном периоде не является независимым предиктором кровопотери, не способствует интраоперационной трансфузии и не коррелирует с осложнениями при многоуровневых операциях на грудном отделе позвоночника [6]. Эти выводы подтверждаются и результатами нашего исследования (рисунок 4).

Дефицит T_r является одним из главных пусковых факторов в нарушении образования

тромба. Нами продемонстрировано достоверное снижение уровня T_r в 1–4-е сутки после операции у пациентов 1-й группы ($p < 0,01$), когда наблюдался максимальный объем кровопотери. Причиной значительного снижения T_r является их потребление при кровопотере. Динамика среднего значения T_r на всех этапах периоперационного периода представлена на рисунке 5.

Достоверная разница выявлена и в показателях E_r , H_b и H_t во 2-е сутки после операции и имеет однонаправленный характер. При этом пациенты 1-й группы имели статистически значимую разницу по количеству и кратности трансфузий донорской эритроцитарной массы и СЗП.

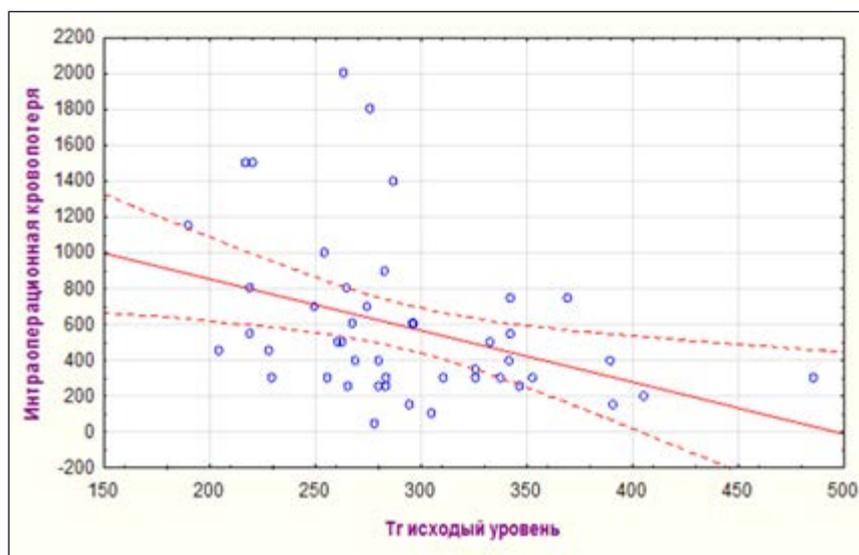


Рисунок 4 – Слабая корреляционная зависимость между предоперационным уровнем тромбоцитов и объемом интраоперационной кровопотери в обеих группах (ранговая корреляция Спирмена: $R = 0,2784$; $p = 0,0010$; 95% ДИ)



Рисунок 5 – Динамика среднего значения тромбоцитов в периоперационном периоде в обеих группах

Наше исследование показало, что во 2–3-и сутки после операции в системе гемостаза преобладают гипокоагуляционные сдвиги.

Показатели коагулограммы исходные, во время операции, в 1–4-е сутки послеоперационного периода отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели коагулограммы исходные, во время операции, в 1–4-е сутки послеоперационного периода ($M \pm \sigma$)

Показатель	Исходный	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
1-я группа					
АЧТВ	$32,1 \pm 3,7^*$	$29,1 \pm 5,3^*$	$29,2 \pm 4,9^*$	$30,9 \pm 3,9^{\#}$	$31,1 \pm 2,4$
Фибриноген	$3,3 \pm 0,7^*$	$2,9 \pm 0,6^*$	$4,1 \pm 0,8^*$	$5,8 \pm 1,1^{\#}$	$7,1 \pm 2,2^*$
ПВ	$15,5 \pm 1,2^*$	$18,0 \pm 1,9^*$	$19 \pm 1,5^{\#}$	$18,1 \pm 1,1^{\#}$	$16,3 \pm 1,6^*$
МНО	$1,1 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,2^*$	$1,4 \pm 0,1^{\#}$	$1,4 \pm 0,1^*$	$1,2 \pm 0,1^*$

Окончание табл. 6

Показатель	Исходный	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
2-я группа					
АЧТВ	32,7 ± 5,1	27,8 ± 7,2	28,8 ± 7,9	28,9 ± 4,4	27,6 ± 6,4
Фибриноген	3,4 ± 0,6	2,9 ± 0,6	3,8 ± 0,8	5,6 ± 1,2	7,6 ± 1,5
ПВ	15,3 ± 1,4	17,1 ± 1,7	17,0 ± 1,6	16,5 ± 4,0	15,0 ± 2,0
МНО	1,1 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,1

Примечание — Сравнение групп 1-й и 2-й: * $p > 0,05$, # $p < 0,05$ (t -test); АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; МНО — международное нормализованное отношение.

Статистически значимое удлинение значений АЧТВ, ПТВ, МНО и снижение концентрации фибриногена во 2–3-е сутки после операции наблюдалось у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$). Изменения свидетельствует о снижении активности факторов свертывания

и, как следствие, увеличение объема кровопотери. По ряду исследований, предоперационный уровень фибриногена является независимым предиктором интраоперационной кровопотери, но в нашем исследовании мы не обнаружили такой корреляции (рисунок 6).

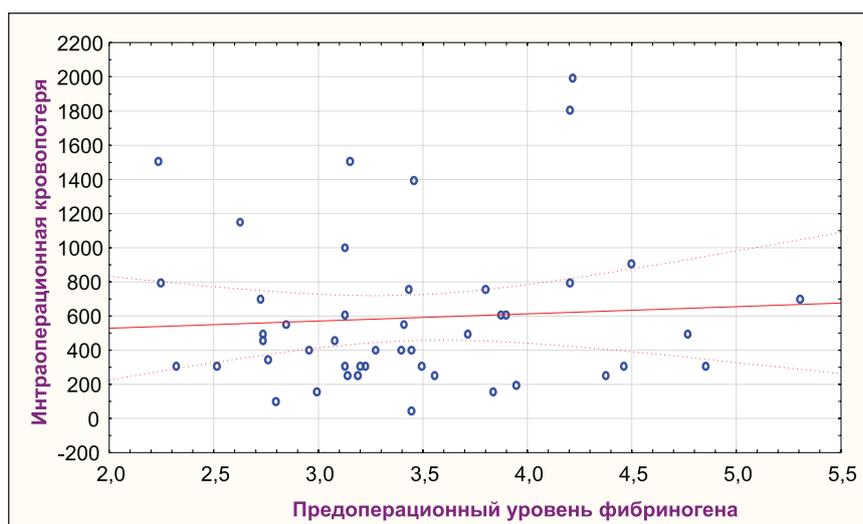


Рисунок 6 — Слабая корреляционная зависимость между предоперационным уровнем фибриногена и объемом интраоперационной кровопотери в обеих группах (ранговая корреляция Спирмена: $R = 0,7095$; $p = 0,000$; 95% ДИ)

Полученные нами данные очевидно демонстрируют кровосберегающий эффект комбинированной анестезии у пациентов 2-й группы, на основании чего можно сделать вывод, что регионарный компонент анестезии и стратегия инфузионной терапии приводит к значимому ограничению активации системы гемостаза.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено, что применение метода комбинированной анестезии, представляющего сочетание многокомпонент-

ной сбалансированной эндотрахеальной анестезии с интратекальным введением морфина и послеоперационной эпидуральной анальгезией и применение рестриктивной стратегии инфузионной терапии у детей при хирургической коррекции врожденных деформаций позвоночника, позволяет снизить объем кровопотери во время и после операции, сократить объем переливаемых донорских препаратов крови и сократить восстановительный период после операции.

Список цитированных источников

1. Sanchez, R. Transfusion related acute lung injury: a pediatric perspective / R. Sanchez, P. Toy // *Pediatr Blood Cancer*. — 2005. — Vol. 45. — P. 248–255.
2. Predictors for blood loss in pediatric patients younger than 10 years old undergoing primary posterior hemivertebra resection: a retrospective study. / L. Ma [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2019. — Vol. 20. — P. 1–6.
3. Bible, J. E. Blood-loss Management in Spine Surgery. / J. E. Bible, M. Mirza, M. A. Knaub // *J. Am Acad Orthop Surg*. — 2018. - Vol. 26. — P. 35–44.
4. Perioperative fluid management in children: Can we sum it all up now? / R. Sümpelmann [et al.] // *Curr Opin Anesthesiol*. — 2019. — Vol. 32. — P. 384–91.
5. Comparison of intraoperative blood loss during spinal surgery using either remifentanyl or fentanyl as an adjuvant to general anesthesia. / H. Kawano [et al.] // *BMC Anesthesiology* — 2013. — Vol. 13, № 46. — P. 1–6.
6. Impact of preoperative platelet count on bleeding risk and allogeneic transfusion in multilevel spine surgery. / J. H. Chow [et al.] // *Spine*. — 2021. — Vol. 46, № 1. — P. E65–E72.

Comparative analysis of the efficacy of blood saving of various types of anesthesia in surgical correction of congenital deformations of the spine in children

*Radziukevich V. M.¹, Svetlitskaya V. I.³, Zhavoronok A. M.²,
Tesakov D. K.¹, Pustavoitau K. V.¹*

¹ *Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics,
Minsk, Republic of Belarus;*

² *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;*

³ *City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus*

Congenital deformities of the spine include a group of curvatures, in the development of which the leading role belongs to intrauterine disruption of the formation of the anatomical structure and segmentation of the vertebrae. The management of intra- and postoperative blood loss has become a major topic of discussion in this area. In the study, we conducted a comparative analysis of the effectiveness of blood saving of various types of anesthesia in the surgical correction of this pathology in children. A comparative analysis revealed statistically significant differences and the highest efficiency in reducing blood loss and the need for transfusion of allogeneic blood products when using combined anesthesia, which is a combination of general endotracheal anesthesia with spinal analgesia and postoperative prolonged epidural analgesia.

Keywords: anesthesia in children, congenital spine deformity, epidural analgesia, blood loss.

Поступила 13.06.2023

УДК 616.711-007-053.1-009.624

ФОРМИРОВАНИЕ СТРЕСС-ОТВЕТА И ЕГО ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНЕСТЕЗИИ

Радюкевич О. Н.¹, Светлицкая О. И.³, Жаворонок А. Н.²,
Тесаков Д. К.¹, Пустовойтов К. В.¹

¹Государственное учреждение «РНПЦ травматологии и ортопедии»,
г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия
последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь;

³Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Влияние регионарных методов анестезии на периоперационную гемодинамику, качество обезболивания и нейроэндокринный ответ оценивали у детей при хирургической коррекции деформаций позвоночника. Так, 46 пациентов были распределены на две группы: в контрольной группе ($n = 24$) использовалась многокомпонентная сбалансированная эндотрахеальная анестезия (МСЭА), в основной ($n = 22$) — сочетание МСЭА с интратекальным введением морфина и послеоперационной эпидуральной эпидуральной анальгезией. Интраоперационно показатели гемодинамики были сопоставимы в обеих группах, но значения САД, ДАД, АДср и ЧСС через 6 и 24 ч после операции были статистически значимо ниже в основной группе ($p < 0,01$). Выраженность болевого синдрома, уровни глюкозы, СРБ и лимфоцитов были также статистически значимо ниже в основной группе ($p < 0,05$). Преоперационное интратекальное введение морфина и послеоперационная эпидуральная анальгезия достоверно обеспечили стабильность гемодинамики, повысили качество обезболивания и снизили проявления системного стресс-ответа у детей при хирургической коррекции деформаций позвоночника.

Ключевые слова: анестезия у детей, деформация позвоночника, эпидуральная анальгезия, показатели гемодинамики, стресс-ответ.

Введение. Активное развитие детской вертеброхирургии, расширение показаний к ранней коррекции деформаций, инвазивность и продолжительность выполняемых хирургических вмешательств предполагают развитие и анестезиологических подходов, центральную роль в которых играет комплексная защита организма ребенка от хирургического стресса. В основе эффективного контроля болевого синдрома у детей лежит мультимодальная концепция, подразумевающая применение комбинированной техники анестезии, сочетающей общий и регионарный компоненты. При этом регионарная анестезия в педиатрии применяется крайне редко в силу разных обстоятельств, но основные причины — недостаточная освещенность данной проблемы в медицинской литературе, соответственно, не-

совершенство теоретических и практических подходов, страх перед возможными осложнениями [7]. Решающее значение для безопасного и технически грамотного проведения нейроаксиальной анестезии/анальгезии в педиатрической практике имеют глубокие знания анатомических и физиологических различий между взрослыми и детьми.

Несмотря на то, что большая часть накопленного опыта применения регионарной анестезии связана с операциями на позвоночнике у взрослых, есть отдельные исследования о выполнении нейроаксиальных блокад для обеспечения интраоперационной анальгезии во время переднего и заднего спондилодеза у младенцев и детей. Авторами изучалось влияние различных доз интратекального морфина на объем кровопотери,

интенсивность болевого синдрома, потребность в парентеральных опиоидах и восстановление функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей, которым осуществлялась хирургическая коррекция сколиотической деформации позвоночника (ХКСД) [8]. Однако идеальная доза интратекального морфина для обеспечения эффективного контроля болевого синдрома и снижения объема кровопотери в педиатрической популяции до сих пор не установлена.

В хирургии деформаций позвоночника эпидуральная анальгезия может применяться как компонент комбинированной анестезии во время операции, так и для послеоперационного обезболивания. Ряд исследований продемонстрировали значительные преимущества и эффективность послеоперационной торакальной эпидуральной анальгезии в сравнении с внутривенной инфузией морфина после ХКСД у детей [9]. Для того чтобы оценить, как периоперационное обезболивание влияет на формирование хронической боли и потребность в опиоидах после операции, требуется изучение долгосрочных эффектов эпидуральной анальгезии.

Различные методы анестезии в вертеброхирургии могут оказывать влияние на послеоперационную системную воспалительную реакцию и частоту послеоперационных инфекционных осложнений. Признано, что операционная травма приводит к стереотипным изменениям в нейроэндокринной и иммунной системах организма, влияет на метаболизм [10]. Нейроэндокринный ответ организма на операционную травму включает стимуляцию симпатической нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, что вызывает выброс аденокортикотропного гормона, катехоламинов и кортизола. Кортизол способствует глюконеогенезу в печени, приводя к повышению уровня глюкозы в крови. Имеются убедительные доказательства того, что С-реактивный белок (СРБ) и послеоперационный ускоренный апоптоз лимфоцитов отражают величину хирургического повреждения [11]. Результаты исследований показывают, что регионарная анальгезия важна для моделирования системной иммунной реакции. Использование эпидуральной анестезии с общей анестезией по сравнению с выполнением только общей анестезии оказывает существенное влияние

на послеоперационный уровень СРБ, приводит к перераспределению лимфоцитов, увеличивая послеоперационное соотношение CD4/CD8 и В-клеток, что способствует повышению резистентности к послеоперационным инфекционным осложнениям [10]. Таким образом, вид анестезиологического обеспечения и техника, используемая для послеоперационной анальгезии, могут повлиять на клинические результаты выполненного оперативного вмешательства и выздоровление пациента в целом.

Цель работы — оценить развитие стресс-ответа и его гемодинамические проявления при хирургической коррекции деформаций позвоночника у детей в зависимости от вида анестезии.

Материалы и методы. В исследование вошли 46 пациентов детского возраста, которым в ГУ «РНПЦ травматологии и ортопедии» в 2015–2023 гг. выполнялись плановые оперативные вмешательства по коррекции деформаций позвоночника. На проведение исследования было получено положительное заключение локального этического комитета и информированное согласие родителей. В зависимости от вида анестезиологического обеспечения пациенты были разделены на две группы. Контрольную группу ($n = 24$) составили пациенты, которые были прооперированы с использованием многокомпонентной сбалансированной эндотрахеальной анестезии (МСЭА), основную ($n = 22$) — с использованием комбинированной анестезии, представляющую собой комбинацию МСЭА со спинальной анальгезией и послеоперационной продленной эпидуральной анальгезией (КА+ПЭА). Критерии включения в исследование: наличие показаний к проведению хирургической коррекции деформации позвоночника, физический статус пациентов по ASA I–II, подписанное информированное согласие родителей. Критерии исключения: исходные показатели общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, выходящие за пределы референсных значений, наличие грубой неврологической симптоматики и быстро прогрессирующее ухудшение неврологического статуса в связи с основным заболеванием, инфекция в месте планируемой пункции при проведении регионарной анестезии, аллергические реакции в анамнезе на лекар-

ственные средства для общей и регионарной анестезии, тромбоцитопения.

Анестезиологическое обеспечение. Всем пациентам проводилась премедикация атропином 0,1 % (0,01 мг/кг) внутримышечно за 30 мин до операции, преоксигенация, внутривенная преиндукция раствором 0,005%-го фентанила (3–5 мкг/кг), индукция 2,5%-м раствором тиопентала натрия (4–6 мг/кг), 2%-м раствором пропофола (2–3 мг/кг) или ингаляционная индукция севофлюраном, прекурарезация атракуриумом (0,5 мг/кг) и сукцинилхолином (2 мг/кг), интубация трахеи эндотрахеальной трубкой, размер которой соответствовал массе тела и возрасту пациента. Поддержание анестезии в обеих группах осуществлялось кислородо-воздушной или кислородо-закисной смесью с ингаляцией севофлюрана до 1,1–1,3 МАК, миорелаксация атракуриумом. Респираторная поддержка в режиме PCV (pressure control ventilation, вентиляция с управляемым давлением) наркозно-дыхательным аппаратом Primus или Carestation 650 (GE Healthcare). Для стресс-протекции применялся 0,01%-й раствор клофелина в дозе 0,75 мкг/кг/час. С целью интраоперационного обезболивания в контрольной группе осуществлялось внутривенное введение фентанила или суфентанила, в основной группе — спинальная анальгезия с интратекальным введением 0,01%-го раствора морфина гидрохлорида из расчета 3–5 мкг/кг, в единичных случаях в наиболее травматичные этапы операции, потребовалось повторное введение фентанила или суфентанила. В основной группе в конце операции перед закрытием раны хирургом через иглу Tuohi 22G устанавливались 1 или 2 эпидуральных катетера, в зависимости от количества сегментов спондилодеза. Верхний катетер устанавливали на уровне Th4–Th7, нижний — на уровне Th10–L2 с погружением на 2 см в краниальном направлении.

Прямой травмы спинного мозга и других возможных неврологических осложнений, связанных с пункцией эпидурального пространства, ни в одном случае зарегистрировано не было. Все пациенты контрольной группы были экстубированы в течение 2–6 ч после операции, большая часть пациентов основной группы были экстубированы в операционной.

В послеоперационном периоде у пациентов контрольной группы обезболивание осуществлялось неопиоидными (анальгин, парацетамол) и опиоидными анальгетиками (промедол). Пациенты основной группы не требовали обезболивания в течение 24 ч после операции за счет пролонгированной спинальной анальгезии. Оценку интенсивности болевого синдрома проводили в зависимости от возраста. У пациентов в возрастной категории до 7 лет по шкале CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale), 7–18 лет — по сравнительной диаграмме масштабов боли CPSC — Comparative Pain Scale Chart (Pain Assessment Tool). При появлении на следующие сутки после операции болевого синдрома интенсивностью ≥ 7 баллов по CHEOPS и/или ≥ 4 баллов по CPSC, после неврологической оценки начинали эпидуральное введение смеси 49 мл 0,2%-го раствора ропивакаина и 1 мл 0,005%-го раствора суфентанила со скоростью 0,2 мл/кг/час (0,4 мг/кг/час) с предварительным проведением тест-дозы 0,5–2%-го раствора лидокаина из расчета 1 мг/кг и адреналина (0,5 мкг/кг) в течение 3–4 суток.

Периоперационный мониторинг гемодинамики осуществлялся на следующих этапах: 1-й этап (исходный) — перед началом операции, 2-й этап — разрез кожи, 3-й этап — наиболее травматичный этап операции, 4-й этап — окончание операции, 5-й этап — через 6 ч после операции, 6-й этап — через 24 ч после операции. Измерялись такие показатели, как систолическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.), диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), среднее артериальное давление (АДср, мм рт. ст.).

Мониторинг лабораторных данных включал показатели, характеризующие стресс-ответ пациента на хирургическое вмешательство и адекватность течения анестезии: общий анализ крови, уровень глюкозы, лактата, СРБ.

Обработка полученных результатов исследования выполнялась параметрическими и непараметрическими методами пакетами программы Statistica 12 с использованием Microsoft Excel. Результаты исследования обрабатывали в соответствии с правилами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, росту, весу, среднему углу Коб-

ба. Общая характеристика пациентов в клинических группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика групп*

Показатель	Контрольная группа (n = 24)	Основная группа (n = 22)
Возраст, лет	13,4 ± 3,8	11,5 ± 4,7
Рост, см	150,9 ± 18,2	145,2 ± 24,2
Вес, кг	46,2 ± 17,9	43,5 ± 22,2
Пол мужской	8 (33,3 %) [#]	4 (18,2 %)
Пол женский	16 (66,7 %) [#]	18 (81,8 %)
Угол Кобба, градусы	66,4 ± 23,3	56,2 ± 17,4
Врожденная деформация позвоночника	62,5 % (n = 15)	72,7 % (n = 16)
Идиопатическая деформация позвоночника	33,3 % (n = 8)	27,35 (n = 6)
Туберкулезная деформация позвоночника	4,2 % (n = 1)	0 % (n = 0)
Количество уровней спондилодеза	7 [4;11]	5 [3;11]
Длительность операции, мин	447,9 ± 123,9	411,4 ± 117,8
Длительность анестезии, мин	513,3 ± 127,2	491,6 ± 126,5
Интраоперационная кровопотеря, мл	650 [300;1025] [§]	375 [250;500]
Кровопотеря 1-е сутки, мл	550 [215;825] [§]	152 [60;350]
Кровопотеря 2-е сутки, мл	300 [150;500] [#]	160 [75;300]
Кровопотеря 3-и сутки, мл	265 [150;350] [§]	100 [50;200]
Кровопотеря 4-е сутки, мл	125 [80;200] [#]	75 [35;105]
Послеоперационный период, дн	18,5 ± 11,7	16,0 ± 2,3
Длительность госпитализации, дн	39,5 ± 15,2	35 ± 8,5

* Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, Me [25 %;75 %].

[#] $p < 0,05$.

[§] $p < 0,01$.

Несмотря на время, требующееся для проведения спинальной пункции и установки эпидуральных катетеров, нами не отмечено достоверной разницы в средней длительности операции и анестезии ($p > 0,05$).

Оценка гемодинамических показателей. Исходные значения гемодинамических пара-

метров у пациентов сравниваемых групп были сопоставимы. Статистически значимые отличия ДАД и АДср ($p < 0,05$) были выявлены на 3 (наиболее травматичный этап операции) и 4 (окончание операции) этапах операции. Динамика гемодинамических показателей представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Динамика основных гемодинамических показателей на этапах периоперационного периода в сравниваемых группах*

Показатель	Группа	Этап					
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
САД	Контрольная	117,1 ± 12,4	98,3 ± 9,5	92,9 ± 12,6	97,6 ± 10,3	108,0 ± 11,5 [§]	105,7 ± 10,4
	Основная	111,0 ± 15,7	95,1 ± 8,5	91,9 ± 8,2	96,5 ± 10,7	100,2 ± 15,2	103,7 ± 11,4
ДАД	Контрольная	72,0 ± 11,3	57,9 ± 10,3	55,8 ± 9,8 [#]	61,0 ± 9,2 [#]	66,5 ± 10,6 [§]	75,1 ± 12,5 [§]
	Основная	65,5 ± 13,6	53,8 ± 7,0	50,7 ± 6,0	55,0 ± 7,4	59,4 ± 8,6	59,6 ± 9,0
АДср	Контрольная	87,0 ± 11,0	71,3 ± 9,2	68,2 ± 9,9	73,2 ± 9,1	80,3 ± 9,4 [§]	85,3 ± 10,6 [§]
	Основная	80,7 ± 14,0	67,6 ± 7,0	64,4 ± 6,0	68,8 ± 8,2	72,9 ± 10,1	74,3 ± 9,0

Окончание табл. 2

Показатель	Группа	Этап					
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
ЧСС	Контрольная	102,8 ± 16,6	96,1 ± 18,8	89,6 ± 16,5	90,3 ± 17,0	97,1 ± 18,6 [§]	105,0 ± 14,8
	Основная	105,2 ± 18,4	91,2 ± 14,3	88,1 ± 15,2	94,1 ± 15,6	80,3 ± 14,0	97,6 ± 16,5

* Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$.

$p < 0,05$.

§ $p < 0,01$.

Считается, что гипотензивный эффект при интратекальном введении морфина связан с дистальной вазодилатацией и проксимальной вазоконстрикцией, обусловленной эфферентной опиоидной модуляцией и симпатиколлизисом со снижением АД в разной степени выраженности, сходным с действием местных анестетиков [9].

Для объективного отражения качества анестезиологической защиты на этапах ане-

стезии Марочков А. В. предложил интегративный показатель состояния артериального давления, который не зависит от возраста и может использоваться в качестве одного из критериев оценки адекватности анестезии: отношение САД к ДАД — коэффициент К-1 ($N = 1,66 \pm 0,18$ отн. ед.) и отношение ДАД к пульсовому АД — коэффициент К-2 ($N = 1,60 \pm 0,49$ отн. ед.) [12]. Динамика изменения показателей К1 и К2 представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика интегративных показателей К1 и К2 в сравниваемых группах*

Коэффициент	Группа	Этап					
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й
К-1	Контрольная	1,64 ± 0,17	1,74 ± 0,23	1,68 ± 0,21 [#]	1,61 ± 0,16 [§]	1,65 ± 0,28	1,43 ± 0,23 [§]
	Основная	1,72 ± 0,21	1,78 ± 0,16	1,83 ± 0,19	1,76 ± 0,13	1,70 ± 0,18	1,76 ± 0,23
К-2	Контрольная	1,65 ± 0,39	1,53 ± 0,52	1,60 ± 0,52 [#]	1,73 ± 0,44 [§]	1,81 ± 0,89	2,98 ± 1,64 [§]
	Основная	1,47 ± 0,38	1,33 ± 0,26	1,27 ± 0,30	1,34 ± 0,23	1,55 ± 0,46	1,40 ± 0,34

* Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$.

$p < 0,05$.

§ $p < 0,01$.

Супраспинальный анальгетический эффект морфина реализуется через опиоидные μ -, δ - и κ -рецепторы, расположенные в задних рогах спинного мозга, а его действие развивается через 15–60 мин после введения, поэтому у части пациентов основной группы ($n = 8$) потребовалось дополнительное введение фентанила или суфентанила перед разрезом кожи, хотя диастолическая вазодилатация, вызванная морфином, уже имела клинические проявления в виде снижения ДАД на этом этапе ($p > 0,05$). При этом ни в одном клиническом случае не потребовалось введения вазопрессоров для обеспечения поддержания стабильности гемодинамики.

Очевидные и ожидаемые результаты в показателях САД, ДАД, АДср и ЧСС мы получили и через 6 ч после операции ($p < 0,01$). Продолжительность действия

однократного интратекального болюса морфина составляет от 12 до 36 ч, но большинство исследований показывают, что эффект длится от 12 до 24 ч, что подтверждается и нашими наблюдениями. Поскольку это однократный болюс с ограниченной продолжительностью действия, необходима дополнительная форма послеоперационной анальгезии. В настоящем исследовании для обеспечения адекватного обезболивания у пациентов основной группы со вторых суток применяли эпидуральную анальгезию, что продемонстрировало свою эффективность в гемодинамической стабильности и модификации эндокринно-метаболического ответа. Динамика показателей САД, ДАД и ЧСС через 6 ч и 24 ч после операции в сравниваемых группах представлена на рисунках 1, 2.

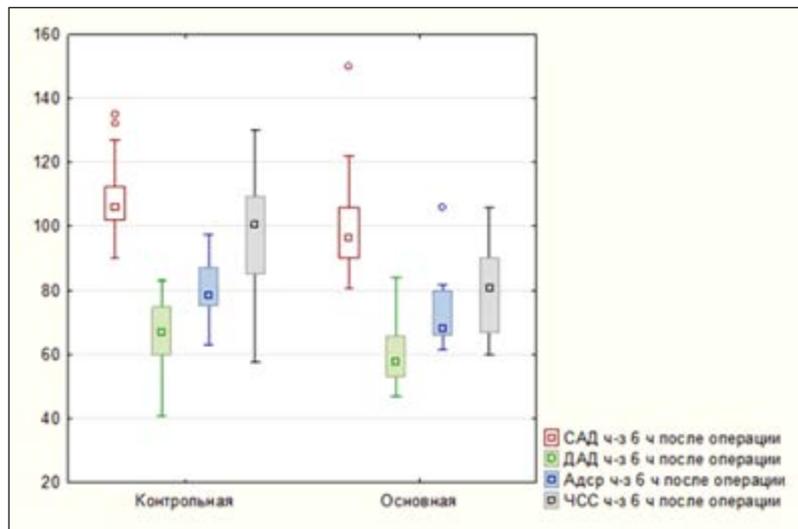


Рисунок 1 — Динамика показателей САД, ДАД и ЧСС через 6 ч после операции в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

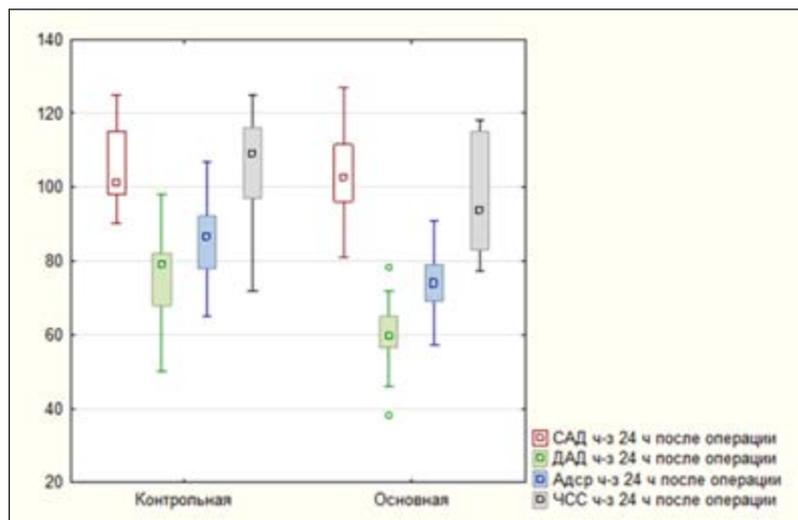


Рисунок 2 — Динамика показателей САД, ДАД и ЧСС через 24 ч после операции в сравниваемых группах ($p < 0,05$)

Гемодинамические изменения не являются известными побочными эффектами опиоидов, применяемых при нейроаксиальной блокаде, но во многих исследованиях сообщается о значительном снижении артериального давления после эпидурального введения суфентанила в качестве дополнения к местным анестетикам. Поскольку они возникают во время максимальной сенсорной блокады, снижение САД и ДАД связывают с симпатической блокадой, вызванной местными анестетиками.

Оценка болевого синдрома. Для интраоперационного обезболивания в контрольной

группе применялось парентеральное введение фентанила (5–10 мкг/кг/час) или суфентанила (0,6–3,0 мкг/кг/час), а в основной группе — за счет анальгетического эффекта интратекального морфина. У 3 (13,6 %) пациентов основной группы потребовалось дополнительное обезболивание фентанилом и у 8 пациентов (36,4 %) суфентанилом. Обезболивания только за счет интратекального морфина в основной группе было достаточно 63,6 % пациентам ($n = 14$). Потребность в наркотических анальгетиках во время операции в сравниваемых группах представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Потребность в наркотических анальгетиках во время операции в сравниваемых группах*

Группа	Потребность в опиоидах во время операции	
	Фентанил, мл	Суфентанил, мл
Контрольная	18,7 ± 12,9 § (n = 17)	116,7 ± 25,8 § (n = 6)
Основная	3,4 ± 4,0 (n = 3)	68,7 ± 25,9 (n = 8)

* Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$.

§ $p < 0,01$.

Экстубацию осуществляли в контрольной группе только 12,5 % ($n = 3$) в операционной и 87,5 % пациентов в ОАР через $110,0 \pm 83,4$ мин продленной ИВЛ. В основной группе 59,1 % ($n = 13$) пациентов были сразу после окончания операции, а 40,9 % ($n = 9$) пациентов, которым вводился суфентанил, — в ОАР через $59,4 \pm 34,0$ мин ($p < 0,01$). Длительной депрессии дыхания, связанной с центральным действием морфина, не наблюдалось ни у одного пациента основной группы. Очевидную эффективность морфин в дозе 3–5 мкг/кг продемонстрировал в снижении объема интра- и послеоперационной кровопотери, обеспечении стабильности гемодинамики на всех этапах наблюдения, ранней экстубации и качестве обезболивания в первые сутки послеоперационного периода.

Оценка интенсивности болевого синдрома оценивалась в зависимости от возраста. У пациентов в возрастной категории до 7 лет по шкале СНЕОПС в диапазоне суммы баллов от 4 до 13 (при 8 баллах и более ребенок испытывает боль), у пациентов в возрасте 7–18 лет по сравнительной диаграмме масштабов боли CPSC (при 4 баллах и более ребенок испытывает боль). Оценка по шкале СНЕОПС у пациентов контрольной и основной группы: в первые сутки $9,5 \pm 0,7$ и $4,0 \pm 1,2$ соответственно, во 2-е сутки $7,5 \pm 1,7$ и $4,3 \pm 1,5$ соответственно. Дальнейшая оценка интенсивности болевого синдрома у пациентов до 7 лет не изучалась, так как на 3-и сутки они были переведены в хирургическое отделение. Оценка по шкале CPSC в сравниваемых группах в покое и при движении представлена на рисунках 3 и 4.

Сравнительный анализ послеоперационного болевого синдрома показал, что, несмотря на многокомпонентное обезболивание, пациенты контрольной группы предъявляли жалобы на умеренные боли в покое и сильные боли при активизации, не могли само-

стоятельно поворачиваться, удовлетворенность качеством обезболивания была низкая. Средняя продолжительность анальгетического эффекта субарахноидальной анальгезии морфином у пациентов основной группы составила $960,7 \pm 43,5$ мин. После разрешения сенсорного блока начинали введение в эпидуральное пространство смеси ропивакаина и суфентанила. Болевой синдром был минимален, вследствие высокоэффективного эпидурального компонента послеоперационного обезболивания. Пациенты основной группы оценивали качество обезболивания как «удовлетворительное». Потребность в промедоле возникла у 87,5 % ($n = 21$) пациентов контрольной группы и составила $9,52 \pm 4,9$ мл, введение морфина потребовалось 25 % ($n = 6$) пациентам в средней дозе $9,0 \pm 4,65$ мл. Потребность в дополнительном обезболивании морфином в основной группе возникла у 22,7 % ($n = 5$) пациентов в средней дозе $8,2 \pm 5,7$ ($p > 0,05$). Промедол в основной группе не вводился ($p < 0,01$). У трех пациентов (13,6 %) основной группы эпидуральное введение ропивакаина привело к возникновению одностороннего моторного блока (1–2 балла по шкале Bromage), что явилось причиной затрудненной оценки неврологического статуса. После вынужденного прекращения эпидуральной инфузии местного анестетика двигательная функция в нижних конечностях восстанавливалась. Дальнейшее обезболивание осуществлялось морфином.

Синдром ПОТР у пациентов контрольной группы был минимален. В основной группе возник у 4 пациентов (18,2 %) вследствие эметогенного эффекта интратекального морфина, но его продолжительность была соизмерима с действием сенсорного блока и успешно нивелировалась комплексным подходом к профилактике ПОТР. Структура и частота неблагоприятных эффектов в послеоперационном периоде в сравниваемых группах представлена на рисунке 5.

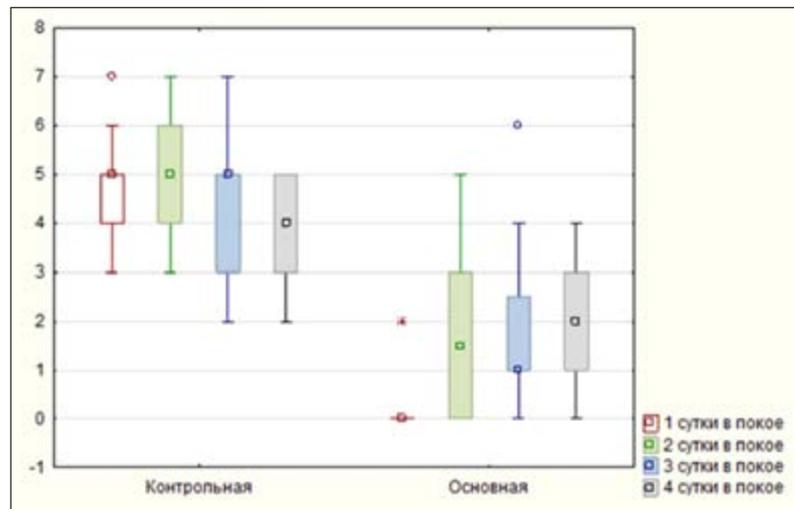


Рисунок 3 – Сравнительная оценка интенсивности болевого синдрома в покое в 1, 2, 3, 4-е сутки в сравниваемых группах

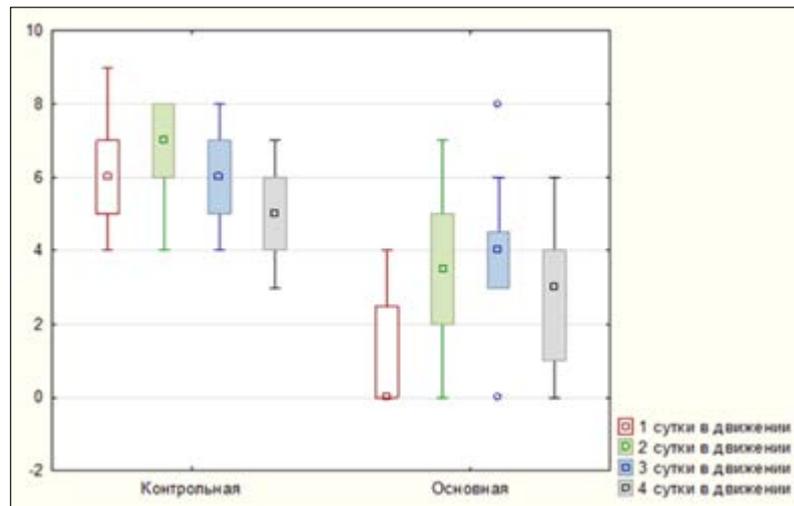


Рисунок 4 – Сравнительная оценка интенсивности болевого синдрома в движении в 1, 2, 3, 4-е сутки в сравниваемых группах



Рисунок 5 – Структура и частота неблагоприятных эффектов в послеоперационном периоде в сравниваемых группах

Стресс-ответ. Изучение динамики уровня глюкозы сыворотки, маркера хирургического стресс-ответа, продемонстрировало статистически значимое повышение у пациентов контрольной группы во время операции и в первые сутки послеоперационного периода $p < 0,05$, что свидетельствует о важности выбора адекватной блокады симпатической адренергической стимуляции на всех этапах периоперационного периода. Как уже говорилось, послеоперационная боль запу-

скает каскад системного противовоспалительного ответа. Белок острой фазы СРБ в настоящее время являются ключевым компонентом воспалительной реакции. В настоящем исследовании концентрация СРБ в сыворотке увеличивалась в обеих группах в послеоперационном периоде со статистически достоверной разницей во 2-е и 4-е сутки ($p < 0,05$). Динамика уровня глюкозы и СРБ сыворотки крови в сравниваемых группах отражена на рисунках 6 и 7.

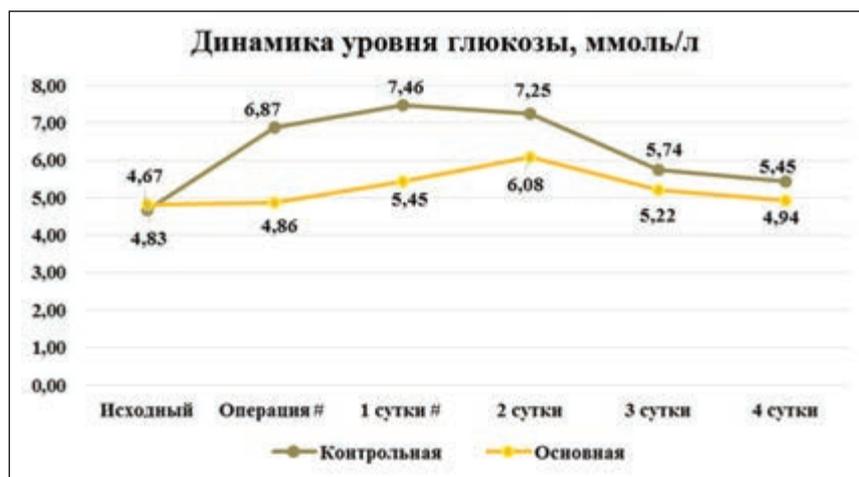


Рисунок 6 — Динамика уровня глюкозы сыворотки крови в сравниваемых группах ($M \pm \sigma$, # $p < 0,05$)

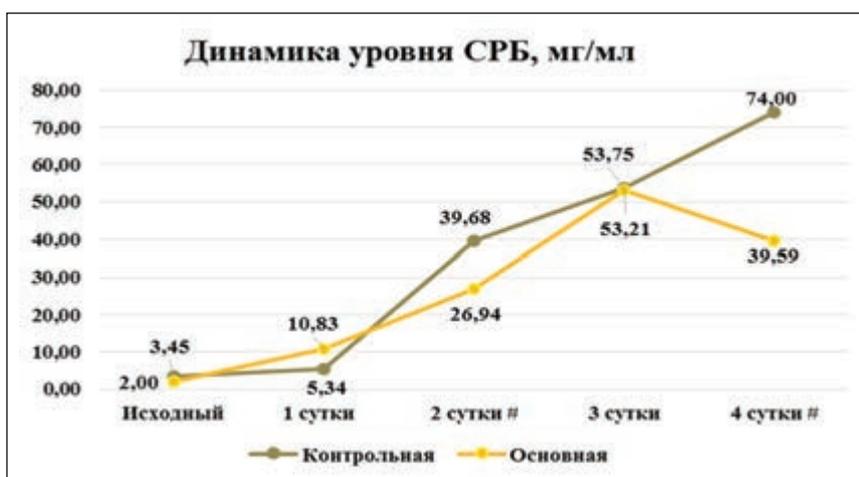


Рисунок 7 — Динамика уровня СРБ сыворотки крови в сравниваемых группах ($M \pm \sigma$, # $p < 0,05$)

При сравнении показателей лейкоцитарной формулы у пациентов обеих групп исходные значения не различались между собой, что позволило нам корректно сравнивать

их на всех этапах дальнейшего наблюдения. Показатели лейкоцитарной формулы на всех этапах периоперационного периода в сравниваемых группах представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Показатели лейкоцитарной формулы на всех этапах периоперационного периода в сравниваемых группах*

Показатель	Группа	Этап				
		Исходный	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки	4-е сутки
СОЭ	Контрольная	5,0[2,5; 8,0]	4,5[2,0; 7,0]	6,5[5; 10]	10[6; 15]	19[13; 35]#
	Основная	6,5[2,0; 9,0]	4,5[2,0; 6,0]	5[3; 16]	9,5[6; 17]	14[8; 21]
Лейкоциты	Контрольная	6,9 ± 1,5	19,2 ± 7,3§	14,3 ± 5,5	12,5 ± 3,3§	9,7 ± 2,8§
	Основная	6,1 ± 1,6	12,7 ± 3,5	13,5 ± 4,4	9,9 ± 2,6	7,6 ± 2,0
Нейтрофилы палочко-ядерные	Контрольная	1,5 ± 0,6	3,5 ± 0,7	4,0 ± 1,4	4,7 ± 2,6§	3,7 ± 1,2§
	Основная	1,5 ± 0,6	3,3 ± 1,2	3,9 ± 2,5	3,1 ± 1,2	2,8 ± 1,1
Нейтрофилы сегменто-ядерные	Контрольная	46,6 ± 8,7	83,5 ± 4,9	76 ± 8,9	75,1 ± 6,6§	70,5 ± 7,0§
	Основная	43,5 ± 8,6	81,5 ± 4,5	77,1 ± 5,9	68,3 ± 5,5	60,2 ± 9,7
Эозинофилы	Контрольная	3,0 ± 1,9	1,0 ± 1,0	1,1 ± 0,8	1,0 ± 0,6	1,8 ± 1,0
	Основная	3,5 ± 2,9	1,0 ± 1,0	1,3 ± 1,3	1,2 ± 0,4	2,2 ± 2,2
Моноциты	Контрольная	8,4 ± 1,7	6,0 ± 4,2	6,9 ± 2,8	6,8 ± 2,5	7,5 ± 1,8#
	Основная	8,2 ± 2,1	6,0 ± 3,0	7,0 ± 2,7	8,5 ± 1,9	8,8 ± 1,9
Лимфоциты	Контрольная	40,1 ± 8,0	6,0 ± 1,4	11,9 ± 7,1	11,8 ± 4,8§	15,5 ± 5,0§
	Основная	42,8 ± 8,5	8,2 ± 2,6	11,1 ± 4,8	18,8 ± 5,1	25,8 ± 7,5

* Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, Me [25 %;75 %].

$p < 0,05$.

§ $p < 0,01$.

Реакция на хирургический стресс отражает сочетание эндокринных, иммунологических и гематологических изменений, происходящих после повреждения и травмы. Анестезия может косвенно влиять на воспалительную реакцию, подавляя или высво-

боджая различные цитокины и нейротрансмиттеры. Кроме того, анестетики и опиоиды могут непосредственно влиять на функции иммунокомпетентных клеток и их количество путем апоптоза. Динамика уровня лимфоцитов отражена на рисунке 8.

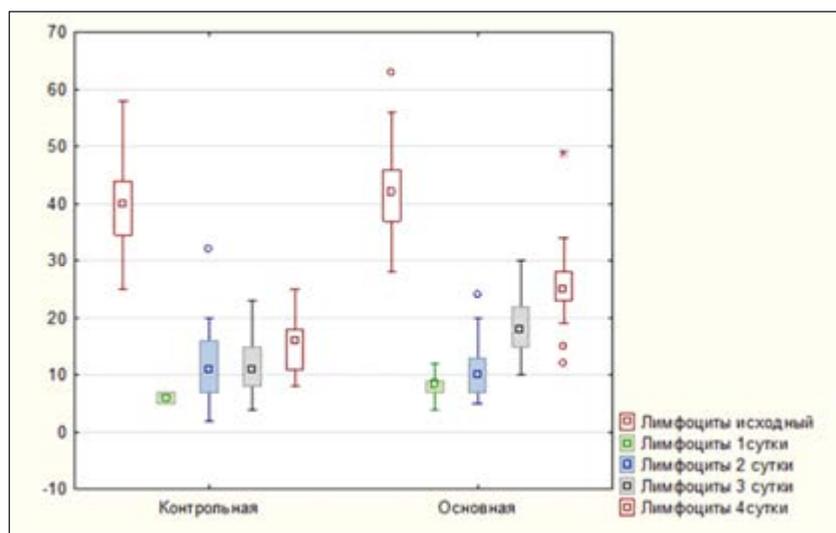


Рисунок 8 — Динамика уровня лимфоцитов в периоперационном периоде в сравниваемых группах

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что, как правило, максимум иммунодепрессии наблюдается на 2, 3 и 4-

сутки после операции. Так, нами выявлена статистически значимая разница уровня лимфоцитов у пациентов контрольной и

основной групп на 3-и сутки: $11,8 \pm 4,8$ и $18,8 \pm 5,1$ соответственно ($p < 0,01$); на 4-е сутки: $15,5 \pm 5,0$ и $25,8 \pm 7,5$ соответственно ($p < 0,01$). Отмечен и значительный прирост лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов у пациентов контрольной группы в 1, 3 и 4-е сутки ($p < 0,01$). Дисбаланс между про- и противовоспалительными медиаторами увеличивает риск послеоперационной инфекции и медленного функционального восстановления.

Заключение. Применение комбинированной анестезии и послеоперационной

эпидуральной анальгезии у пациентов детского возраста, перенесших хирургическую коррекцию деформации позвоночника, позволило оптимизировать гемодинамику и достичь более эффективного обезболивания в интра- и послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой. Блокада афферентных нервов с помощью спинальной и эпидуральной анальгезии позволяет снизить послеоперационную нейроэндокринную стрессовую реакцию за счет эффективного контроля боли, что проявляется снижением потребления парентеральных опиоидов.

Список цитированных источников

1. Регионарная анестезия в педиатрической практике : учеб.-метод. пособие / А. Е. Кулагин [и др.] — Минск : БелМАПО, 2022. — 65 с.
2. Analgesic effect of low dose intrathecal morphine after spinal fusion in children / O. Gall [et al.] // *Anesthesiology*. — 2001. — Vol. 94. — P. 447–452.
3. A randomized comparison of the effects of continuous thoracic epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia after posterior spinal fusion in adolescents / J. F. Cassady [et al.] // *Reg. Anesth. Pain Med.* — 2000. — Vol. 25. — P. 246–253.
4. Овечкин, А. М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2015. — № 9. — С. 29–39.
5. Регионарная анестезия и иммунный компонент стресс-ответа в онкохирургии / Г. В. Илюкевич [и др.] // *Медицинский журнал*. — 2018. — №2. — С.7–12.
6. Марочков, А. В. Интегративный показатель состояния артериального давления при многокомпонентной ингаляционной анестезии / А. В. Марочков, С. А. Точило, Д. А. Жилинский // *Журнал ГрГМУ*. — 2010. — № 3. — С. 36–38.

Forming a stress response and its hemodynamic manifestations during surgical correction of congenital spine deformations in children depending on the type of anesthesia

*Radziukevich V. M.¹, Svetlitskaya V. I.³, Zhavoronok A. M.²,
Tesakov D. K.¹, Pustavoitau K. V.¹*

¹ *Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics,
Minsk, Republic of Belarus;*

² *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;*

³ *City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus*

The influence of regional methods of anesthesia on perioperative hemodynamics, quality of pain relief and neuroendocrine response was evaluated in children during surgical correction of spinal deformities. 46 patients were divided into 2 groups: in the control group ($n = 24$) general anesthesia was used (GEA), in the main group ($n = 22$) — combination of GEA with intrathecal morphine and postoperative epidural analgesia. Intraoperative hemodynamics was the same in both groups, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood pressure mean and heart rate 6 and 24 hours after surgery were statistically significantly lower in the main group ($p < 0.05$). Pain severity, glucose,

CRP and lymphocyte levels were statistically significantly lower in the main group ($p < 0.05$). Preoperative intrathecal administration of morphine and postoperative epidural analgesia reliably provide hemodynamic stability, improve the quality of pain relief and suppress the systemic stress response in children during surgical correction of spinal deformities.

Keywords: anesthesia in children, congenital spinal deformity, epidural analgesia, hemodynamic parameters, stress response.

Поступила 13.06.2023

УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2-07-08-06:616-01/09

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ COVID-19

Селицкая О. П., Доценко М. Л., Грачев С. С.

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

Реферат. В статье представлены средние показатели анализируемых клинических (индекс массы тела, артериальное давление, насыщение крови кислородом) и лабораторных параметров (концентрация лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов п/я, ЛДГ, СРБ, ферритина, фибриногена, ПКТ, ИЛ-6, P-SEP), которые были вариативно выше либо ниже нормальных значений и имели статистически значимые отличия при их сравнении ($p < 0,05$) у пациентов с COVID-19 инфекцией. У большей доли пациентов выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия), полифакторная анемия, хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа), хроническая болезнь почек (ХБП). Среди осложнений у большей доли пациентов регистрировали дыхательную недостаточность 1–3-й степени, отек легких, синдром полиорганной недостаточности.

У госпитализированных пациентов с COVID-19, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ХПН, имеющих избыточную массу тела при снижении показателя SpO₂ и повышении лабораторных показателей (концентрации лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов п/я, ЛДГ, СРБ, ферритина, фибриногена, ПКТ, ИЛ-6, P-SEP) отмечено развитие осложнений в виде дыхательной недостаточности 1–3-й степени, отека легких, синдром полиорганной недостаточности (СПОН), отека головного мозга.

Рассмотрение нескольких лабораторных параметров и сопутствующих заболеваний может облегчить оценку тяжести коронавирусной болезни. Раннее распознавание прогрессирования патологического процесса, связанного с тяжелыми случаями COVID-19, является необходимым для своевременной стратификации по степени риска и оказания специализированной помощи пациентам.

Ключевые слова: COVID-19, коморбидность, сопутствующие заболевания, дыхательная недостаточность.

Введение. Инфекция коронавирусной болезни (COVID-19) вызывает значительный уровень заболеваемости и смертности во всем мире. Симптомы COVID-19 проявляются через 2–14 дней после воздействия вируса, включая клинический спектр, варьирующий от бессимптомных, легких до тяжелых симптомов. У некоторых пациентов

симптомы тяжелой респираторной инфекции могут сочетаться с быстро развивающимся острым респираторным дистресс-синдромом и другими серьезными осложнениями, за которыми в конечном итоге может последовать полиорганная недостаточность и смерть. Поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение критических случаев

имеют решающее значение. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка, кашель, усталость, головная боль и потеря вкуса или обоняния. Тяжелые симптомы включают одышку и боль в груди [7]. Коэффициент летальности (CFR) для COVID-19 сильно варьирует и колебался от 0,1 до 19 % в разных регионах мира [10]. Несколько факторов способствуют расхождению CFR независимо от самого заболевания. К ним относятся политические, экономические и демографические факторы. Однако, несмотря на это, люди с хроническими заболеваниями, как правило, более уязвимы для вируса, у них развиваются более тяжелые осложнения и выше вероятность смерти из-за инфекции COVID-19 [2]. Кроме того, у некоторых пациентов симптомы тяжелой респираторной инфекции могут сочетаться с быстро развивающимся острым респираторным дистресс-синдромом и другими серьезными осложнениями, за которыми в конечном итоге может последовать полиорганная недостаточность и смерть [1]. Поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение критических случаев имеют решающее значение, а всестороннее исследование клинических и лабораторных характеристик заболевания, особенно среди уязвимых групп с коморбидностью, могло бы помочь лучше контролировать заболевание и уменьшить действие возбудителя в будущем. Это обуславливает актуальность проведения дальнейших изысканий в данном направлении.

Цель работы — определение особенностей клинических и лабораторных показателей, а также коморбидность при COVID-19.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования проведен ретроспективный анализ сопутствующих заболеваний, а также клинических и лабораторных показателей у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Проведен статистический анализ эпикризов у 240 пациентов с тяжелой формой COVID-19, поступивших на лечение в отделение анестезиологии и реанимации УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска в период с 2020 по 2022 г. Соотношение женщин и мужчин составило 1,14 к 1 — 128 (53 %) и 112 (46,7 %) пациентов соответ-

ственно. Средний возраст пациентов составил $60,44 \pm 11,62$ лет.

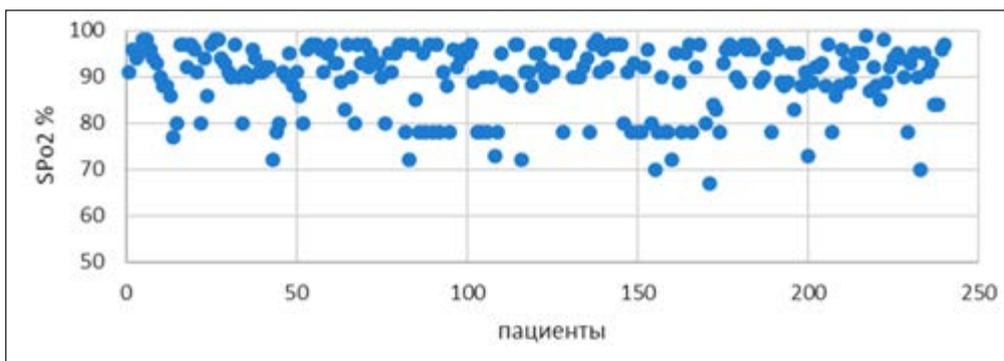
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 10,0. Нормальность распределения переменных, проведенная по критерию χ^2 , показала их отличное от нормального распределения, в связи с чем применялись методы непараметрической статистики. Результаты были представлены как абсолютное и процентное значение, вариативность показателей, медианное (Me), максимальное (max) и минимальное (min) значение. Данные пациентов вводились и анализировались с первого дня поступления до исхода — выписки из отделения или летальный исход. Корреляционный анализ проведен с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Полученные данные показали, что большинство пациентов до обращения за медицинской помощью болели от 6 до 15 дней — 152 пациента (63,3 %). Средний показатель составил 6 дней (max — 15, min — 1). Кроме того, анализ данных показал, что среди пациентов большая их доля находилась на стационарном лечении на протяжении 10–20 койко-дней — 127 (52,92 %) пациентов. Средний показатель составил 18 койко-дней (max — 97, min — 1), что говорит о широком диапазоне срока терапии пациентов в условиях стационара. Оценка состояния пациентов по Шкале комы Глазго показала, что большинство из них находилось в ясном сознании — 15 баллов из 15 у 217 (90,4 %) пациентов. Средний показатель составил 15 баллов (max — 15, min — 3). Индекс массы тела (ИМТ) у большей доли пациентов с COVID-19 характеризовался наличием избыточной массы тела и ожирением 1-й степени. Показатель ИМТ составил в среднем $33,05 \text{ кг/м}^2$ (max — 51,1, min — 17,1). Показатель артериального давления (АД) большинства пациентов на момент первичного осмотра соответствовал верхним границам оптимальных значений ВОЗ (от 110/70 до 130/80 мм рт. ст.) — средний показатель АД составил $130 \text{ (max — 175, min — 80) / } 80 \text{ (max — 105, min — 56) мм рт. ст.}$ Показатель частоты сердечных сокращений (ЧСС) большинства пациентов на момент первичного осмотра соответствовал диапазону нормальных значе-

ний (показатель 60–90 уд/мин) — средний показатель составил 89 уд/мин (max — 160, min — 19). Показатель частоты дыхания (ЧД) большинства пациентов на момент первичного осмотра соответствовал диапазону нормальных значений (показатель 16–20 в мин) — средний показатель составил 19 в мин (max — 74, min — 16). Вариативность показателей ЧСС и ЧД у пациентов указывает на его зависимость от возраста, пола и внешних факторов, в частности от соматического и психологического состояния и не выходит за границы стресс-нормы. Средний показатель насыщения гемоглобина капиллярной крови кислородом — пульсоксиметрии (SpO_2) — при дыхании атмосферным воздухом (включая прон-позицию) составил 92 % (max — 99, min — 67) при норме от 95 % и выше (рисунок 1, а). Эти

показатели отражают тяжесть состояния большинства пациентов с COVID-19, которое в большинстве случаев после появления симптомов ухудшения респираторного статуса послужило причиной их перевода с целью недопущения развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в отделение анестезиологии и реанимации. Гипоксемия потребовала использования инсуффляции увлажненного кислорода с потоком различной скорости: от 3 до 25 л/мин у 207 (86,25 %) пациентов. Средний показатель инсуффляции увлажненного кислорода составил $8,29 \pm 4,46$ л/мин. При поддержании потребности пациента в кислороде с помощью инсуффляции увлажненного кислорода средний показатель SpO_2 артериальной крови составил 97 % (max — 100, min — 81) (рисунок 1, б).

а



б

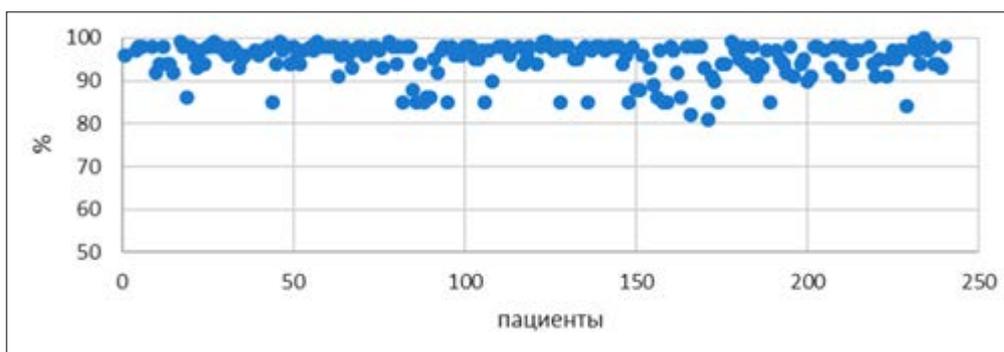


Рисунок 1 — SpO_2 пациентов с COVID-19 при дыхании атмосферным воздухом (а) и при инсуффляции увлажненного кислорода (б)

Большинство пациентов (при позволяющих условиях и доступности контакта с пациентом) предъявляли жалобы на слабость (82,08 %), одышку (62,5 %), повышение тем-

пературы тела более $38^\circ C$ (47,08 %), кашель (59,58 %), реже отмечали наличие тошноты и рвоты (7,5 %), диареи (6,25 %), головную боль (4,58 %), боль в горле (15,42 %), раз-

вите инсомнии (2,08 %). В анамнезе у большинства пациентов отмечено наличие большого числа хронических заболеваний, усугу-

бляющих течение COVID-19. В среднем регистрировали 3 ± 2 патологии (max — 10, min — 0) (рисунок 2).

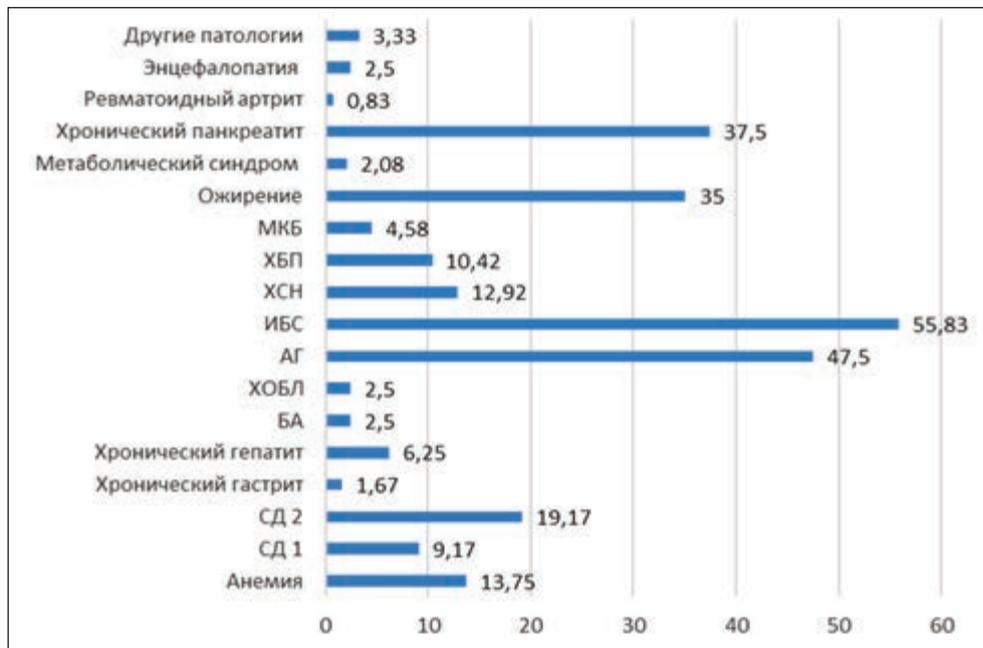


Рисунок 2 — Долевое соотношение пациентов с COVID-19 в зависимости от сопутствующих заболеваний, %

В наибольшей степени среди пациентов с COVID-19 были распространены ИБС (у 55,83 %), АГ (у 47,5 %), полифакторная анемия (у 13,75 %), ХСН (у 12,92 %), хронический панкреатит (у 37,5 %), ожирение (у 35 %), СД 2-го типа (у 19,17 %), ХБП (у 10,42 %). Остальные заболевания регистрировали у менее чем 10 % пациентов анализируемой выборки. Таким образом, в наибольшей доле случаев среди пациентов анализируемой группы регистрировали коморбидные заболевания сердечно-сосудистой системы. Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2) рецептора SARS-CoV-2 в большом количестве обнаруживается в легких и сердце, которые служат входными воротами для вируса [4]. Сообщалось также, что COVID-19 косвенно влияет на сердечно-сосудистую систему за счет увеличения выработки провоспалительных цитокинов [3]. Для людей, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и зараженных SARS-CoV-2, риск неблагоприятного течения инфекции становится выше, т. е. пациенты с COVID-19 с ССЗ более вос-

приимчивы к более тяжелым симптомам. Например, метаанализ (шесть исследований с 1527 пациентами) показал, что 17,1 и 16,4 % пациентов с COVID-19 страдали АГ и ССЗ. Кроме того, пациенты с COVID-19 с этими нозологиями в два-три раза чаще были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [6]. Ожидается, что пациенты с COVID-19 с ССЗ также будут иметь более неблагоприятный прогноз.

Так, ХБП тесно связана с сахарным диабетом, гипертонзией, ожирением и старением, что объясняет глобальный рост случаев ХБП. Острое повреждение почек (ОПП) в целом распространено среди пациентов с COVID-19, при этом риск развития ОПП тесно связан с тяжестью инфекции [8]. ОПП может возникать непосредственно из-за проникновения SARS-CoV-2 через его рецептор ACE2, который присутствует в тканях почек. В качестве альтернативы ОПП рецептор ангиотензин превращающего фермента-2 (ACE2), вызванный COVID-19, может возникать из-за косвенных механизмов, таких

как сердечная недостаточность, нозокомиальный сепсис или использование противовирусных препаратов [11]. Для людей, у которых уже есть ХБП, ситуация становится еще более тяжелой. Сообщалось, что помимо прерывания специфической медицинской помощи, связанной с ХБП, люди с ХБП более восприимчивы к заражению COVID-19 и более склонны к развитию тяжелой формы инфекции [5]. Более того, некоторые подгруппы пациентов с ХБП подвержены более высокому риску заражения инфекцией, чем другие. В эти подгруппы входят пациенты, находящиеся на гемодиализе, и те, кто перенес

трансплантацию почки и находится на иммунодепрессантах. Кроме того, при заражении COVID-19 пациенты с ХБП имеют значительно более высокий уровень смертности по сравнению с пациентами с COVID-19 без основного заболевания почек [9].

В описываемой нами выборке пациентов среди осложнений регистрировали дыхательную недостаточность 1–3-й степени (у 76,67 % пациентов), отек легких (у 5,83 % пациентов), СПОН (дыхательную, сердечно-сосудистую, почечную, печеночную) (у 11,25 % пациентов), отек головного мозга (у 3,33 % пациентов) (рисунок 3).

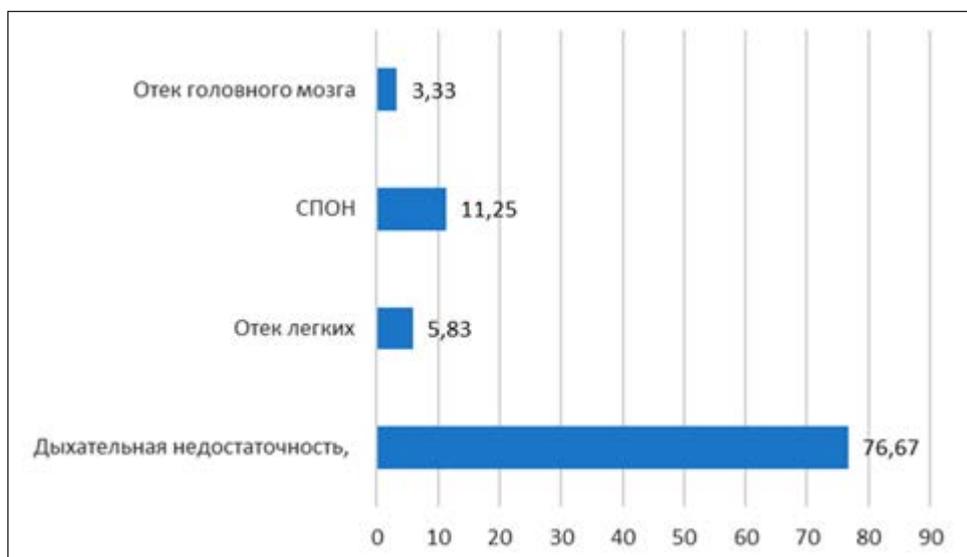


Рисунок 3 — Долевое соотношение пациентов с COVID-19 в зависимости от основных осложнений заболевания, %

Полученные первичные результаты лабораторных исследований показателей общего анализа крови пациентов с COVID-19 говорят о характерной для дисрегуляции иммунной реакции лимфоцитопении у 59,58 % пациентов, лейкоцитозе у 27,5 % пациентов, эритроцитозе у 38,75 % пациентов. Средние значения концентрации лейкоцитов в крови у пациентов с

COVID-19 анализируемой выборки составили $6,3 \cdot 10^9/\text{л}$ (max — 37,41 / min — 2,32), эритроцитов — $4,83 \cdot 10^{12}/\text{л}$ (max — 6,42 / min — 1,04), гемоглобина — 141 г/л (max — 192 / min — 43), гематокрита — 42,65 % ME (max — 57,2 / min — 0,43), тромбоцитов — $171 \cdot 10^9/\text{л}$ (max — 489 / min — 53), лимфоцитов — $1,09 \cdot 10^9/\text{л}$ (max — 14,4 / min — 0,2) (таблица).

Таблица — Средние показатели анализа крови пациентов с COVID-19

Показатель	Единица измерения	Диапазон нормы	Me (max/min)
Общий анализ крови			
Лейкоциты, WBC	$10^9/\text{л}$	4,0–8,8	6,3 (37,41/2,32)
Эритроциты, RBC	$10^{12}/\text{л}$	4,0–5,1	4,83 (6,42/1,04)

Окончание таблицы

Показатель	Единица измерения	Диапазон нормы	Me (max/min)
Гемоглобин, HGB	г/л	132–164	141 (192/43)
Гематокрит, HCT	%	40,0–48,0	42,65 (57,2/0,43)
Тромбоциты, PLT	10 ⁹ /л	150–400	171 (489/53)
Лимфоциты	10 ⁹ /л	1–4,8	1,09 (14,4/0,2)
Нейтрофилы п/я	10 ⁹ /л	0,04–0,3	0,22 (8,2/0,05)*
Биохимический анализ крови			
АлАТ (АЛТ)	Ед/л	до 45	38,1 (438,7/11,8)
АсАТ (АСТ)	Ед/л	до 45	44,35 (5104,1/11,7)
Креатинфосфокиназа (КФК)	Ед/л	20–200	188 (15367/5,29)
Креатинфосфокиназа МВ (КФК–МВ)	Ед/л	до 25	17,6 (224,1/7,4)
Общий белок	г/л	64–84	67,2 (86,7/15,79)
Альбумин	г/л	35–55	35,8 (46,5/27,3)
Креатинин	мкмоль/л	53–115	92,5 (845/43,4)
Мочевина	ммоль/л	2,5–8,3	6,2 (356/2)
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	Ед/л	135–225	344,4 (11470/69) *
Ферритин	мкг/л	22–310	588,15 (5280,8/2,61) *
С-реактивный белок (СРБ)	мг/л	до 5	71,44 (414,28/1,07)*
Коагулограмма			
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	с	20–40	34,9 (1238/1,13)
Международное нормализованное отношение (МНО) (протромбинового времени)	–	0,85–1,35	1,14 (26,9/6,08)
Фибриноген	г/л	2,0–3,9	3,93 (123/0,83)*
D-димер	нгк/мл	до 250	233 (15367/5,29)
Маркёры воспаления			
ПКТ	нг/мл	до 0,046	0,08 (85,66/0,021)*
ИЛ-6	пг/мл	до 7	81,86 (1556,54/7,47)*
P-SEP	пг/мл	60,1–200,0	390,5 (2552/119)*

Средний показатель концентрации нейтрофилов п/я составил $0,22 \cdot 10^9/\text{л}$ (max — 8,2 / min — 0,05). Нейтрофилия, за исключением пациентов с бактериальными инфекциями или суперинфекциями, коррелирует с гипервоспалительным состоянием и цитокиновым штормом — неотъемлемой частью патогенетического механизма COVID-19. Наличие нейтрофилии (в частности палочкоядерные) у более чем половины пациентов анализируемой выборки подтверждает развитие цитокинового шторма.

Средние значения диапазона концентрации АЛТ в крови у пациентов с COVID-19 анализируемой выборки составил 38,1 Ед/л (max — 438,7 / min — 11,8), альбумина — 35,8 г/л (max — 46,5 / min — 27,3), АСТ —

44,35 Ед/л (max — 5104,1 / min — 11,7), КФК–МВ — 17,6 Ед/л (max — 224,1 / min — 7,4), креатинина — 92,5 мкмоль/л (max — 845 / min — 43,4), КФК — 188 Ед/л МЕ (max — 15367 / min — 5,29), мочевины — 6,2 ммоль/л (max — 356 / min — 2), общего белка — 67,2 (max — 86,7 / min — 15,79), ферритина — 588,15 мкг/л (max — 5280,8 / min — 2,61). Отмечено повышение выше нормы показателей ЛДГ — 344,4 Ед/л (max — 11470 / min — 69) и СРБ — 71,44 мг/л (max — 414,28 / min — 1,07). Средние значения диапазона скорости АЧТВ у пациентов с COVID-19 анализируемой выборки составили 34,9 с (max — 1238 / min — 1,13), средние значения диапазона МНО — 1,14 (max — 26,9 / min — 6,08), концентрации D-димера —

ра — 233 нгк/мл (max — 15367 / min — 5,29). Средние значения диапазона концентрации фибриногена у пациентов с COVID-19 анализируемой выборки превышал норму и составили 3,93 г/л (max — 123 / min — 0,83). Повышение уровня фибриногена характеризует развитие острой фазы воспалительной реакции и считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Средние значения диапазона концентрации прокальцитонина в крови у пациентов с COVID-19 анализируемой выборки составили 0,08 нг/мл (max — 85,66 / min — 0,021). Показатели ПКТ, по-видимому, зависят от тяжести заболевания и могут быть связаны с бактериальной инфекцией. Клинические проявления, такие как ПКТ, могут указывать на прогрессирование COVID-19. Высокие уровни интерлейкина-6 в сыворотке крови (средние значения составили 81,86 пг/мл (max — 1556,54 / min — 7,47)) являются прогностическим фактором более тяжелых исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19. Средние значения диапазона концентрации пресепсина в крови анализируемой выборки составили 390,5 пг/мл (max — 2552 / min — 119). Пиковые концентрации P-SEP обычно достигаются на 1–3-й день сепсиса и, следовательно, при госпитализации могут рассматриваться как эффективная мера для прогнозирования тяжести течения патологического процесса у пациентов с COVID-19.

Полученные повышенные лабораторные показатели и наличие сопутствующих патологий положительно статистически значимо коррелировало с наличием осложнений и усугублением состояния пациентов, что требовало их лечения в ОРИТ.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с COVID-19 старшей возрастной группы (от 60 до 89 лет) уровень сознания по ШКГ варьировал от 15 до 3 баллов, в зависимости от степени тяжести состояния. Заболевание было распространено одинаково как среди мужчин, так и среди женщин.

2. У большинства пациентов выявлено наличие избыточной массы тела и ожирения

1-й степени. Средний показатель АД, показатели ЧД и ЧСС соответствовали диапазону нормальных значений. Средний показатель SpO₂ имел очень низкий уровень — средний показатель SpO₂ составил 94,92 % (при инсуффляции увлажненного кислорода с потоком скорости от 3 до 25 л/мин).

3. У пациентов в большей степени были выявлены слабость, одышка, повышение температуры тела более 38 °С и кашель. В анамнезе у большинства пациентов отмечено наличие большого числа хронических заболеваний. В наибольшей степени среди пациентов с COVID-19 были распространены ИБС, ХСН, ожирение, СД 2-го типа, хронический панкреатит, полифакторная анемия, ХБП.

4. Среди осложнений COVID-19 чаще регистрировали дыхательную недостаточность 1–3-й степени, отек легких и СПОН.

5. Для пациентов с COVID-19 при первичном мониторинге (от 6 до 15 дней от начала заболевания) характерными являются вариативные показатели общего анализа крови с повышением/понижением показателей (лимфоцитопения, лейкоцитоз и эритроцитоз, пониженные показатели гемоглобина и гематокрита, развитие тромбоцитопении и нейтрофилия) в сравнении с нормой в зависимости от состояния пациента и его индивидуальных особенностей в плане течения заболевания.

6. Характерными являются вариативные показатели биохимического анализа крови с повышением показателей АЛТ до 438 Ед/л, АСТ до 5104 Ед/л, с повышением/понижением показателей КФК (15367/5,29 Ед/л), КФК-МВ (224,1/7,4 Ед/л), креатинина (845/43,4 мкмоль/л), мочевины (356/2 ммоль/л), ЛДГ (11470/69 Ед/л), СРБ (414,28/1,07 Ед/л) и ферритина (5280,8/2,61 мкг/л) при пониженных концентрациях общего белка (86,7/15,79 г/л) и альбумина (46,5/27,3 г/л).

7. У большей доли пациентов выявлено повышение скорости АЧТВ, повышение МНО, уровня концентрации фибриногена, D-ди-мера, ПКТ, IL-6 и P-SEP.

8. Динамика клинических и лабораторных показателей может использоваться в качестве маркеров выбора тактики лечения и, возможно, прогноза заболевания.

Список цитированных источников

1. Кульченко, Н. Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19 / Н. Г. Кульченко // Исследования и практика в медицине. — 2020. — Т. 7, № 3. — С. 74–82.
2. Рахимова, С. Р. Изучение распространенности хронических соматических заболеваний и коморбидной патологии среди больных новой коронавирусной инфекцией / С. Р. Рахимова, М. В. Сухоручкина // Молодежный инновационный вестник. — 2021. — Т. 10, № S1. — С. 134–137.
3. Сазонова, А. Д. COVID-19 и сопутствующие заболевания / А. Д. Сазонова, А. С. Сегеда, Ф. Г. Керимова // Современная школа России. Вопросы модернизации. — 2021. — № 6. — С. 21–27.
4. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms / E. Ahmadian [et al.] // Reviews in Medical Virology. — 2021. — Vol. 31, № 3. — P. e2176.
5. Increased vulnerability to COVID-19 in chronic kidney disease / N. Carlson [et al.] // J. of Internal Medicine. — 2021. — Vol. 290, № 1. — P. 166–178.
6. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li [et al.] // Clinical Research in Cardiology. — 2020. — Vol. 109, № 5. — P. 531–538.
7. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment / J. Luo [et al.] // Acta Biochimica et Biophysica Sinica. — 2021. — Vol. 53, № 3. — P. 273–282.
8. Incidence and risk factors for acute kidney injury and its effect on mortality in patients hospitalized from COVID-19 / A. Nimkar [et al.] // Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes. — 2020. — Vol. 4, № 6. — P. 687–695.
9. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey / S. Ozturk [et al.] // Nephrology, dialysis, transplantation. — 2020. — Vol. 35, № 12. — P. 2083–2095.
10. Parthiban, R. Prognosis of chronic kidney disease (CKD) using hybrid filter wrapper embedded feature selection method / R. Parthiban, S. Usharani, D. Saravanan // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. — 2021. — Vol. 7, № 9. — P. 2511–2530.
11. Clinical, laboratory, and imaging features of COVID-19 in a cohort of patients: cross-sectional comparative study / R. Qaisieh [et al.] // J. MIR public health and surveillance. — 2021. — Vol. 7, № 9. — P. e28005.
12. Prognostic value of C-reactive protein in patients with Coronavirus 2019 / X. Luo [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2020. — Vol. 71, № 16. — P. 2174–2179.

Features of clinical and laboratory parameters, comorbidity in Covid-19

Selitskaya O. P., Docenko M. L., Gratchev S. S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the average values of the analyzed clinical (body mass index, blood pressure, blood oxygen saturation) and laboratory parameters (the concentration of leukocytes, lymphocytes, neutrophils p / o, LDH, CRP, ferritin, fibrinogen, PCT, IL-6, P-SEP), which were variably higher or lower than normal values and had statistically significant differences when compared ($p < 0.05$) in patients with COVID-19 infection. The greater proportion of patients were diagnosed with CVD comorbidities (coronary heart disease, chronic heart failure, arterial hypertension), multifactorial anemia, chronic pancreatitis, obesity, type 2 diabetes and chronic kidney disease. Among the complications in a larger proportion of patients, respiratory failure of 1–3 degrees, pulmonary edema, multiorgan dysfunction syndrome were recorded.

In hospitalized patients with COVID-19, suffering from CV diseases and / or CRF, who are overweight with a decrease in SpO₂ and an increase in laboratory parameters (concentration of leukocytes, lymphocytes, neutrophils p / o, LDH, CRP, ferritin, fibrinogen, PCT, IL-6, P-SEP) the development of complications in the form of respiratory failure of 1–3 degrees, pulmonary edema, multiorgan dysfunction syndrome, cerebral edema was noted.

Consideration of several laboratory parameters and comorbidities may facilitate assessment of the severity of coronavirus disease. Early recognition of the progression of the pathological process associated with severe cases of COVID-19 is essential for timely risk stratification and provision of specialized care to patients.

Keywords: COVID-19, comorbidity, comorbidities, respiratory failure.

Поступила 19.06.2023

УДК: 616.833-002.1-031.14-06:616.98:578.834.1[SARS-CoV-2]-07-08

COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ СИНДРОМ ГИЙЕНА — БАРРЕ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Селицкий М. М.¹, Вист Э. В.¹, Пономарев В. В.¹, Марченко С. В.²

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

²Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В условиях современной пандемии коронавирусной инфекции, немаловажное значение придается изучению воздействия вируса SARS-CoV-2 на нервную систему. Особое значение придается изучению влияния вируса на поражение периферической нервной системы в связи с наиболее частым ее вовлечением в патологический процесс (33,7 %). Большое внимание уделено иммунопатогенетическим моделям формирования синдрома Гийена — Барре, особенностям клинической картины и тактике лечения пациентов. В данном обзоре представлены возможные механизмы иммунопатогенетического влияния бетакоронавируса SARS-CoV-2 в развитии синдрома Гийена — Барре. Описаны клиническая картина синдрома, методы диагностики, тактика лечения пациентов с синдромом Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19. Представлены международные и данные собственного наблюдения с электронейромиографическими характеристиками и данными лабораторного исследования.

Ключевые слова: синдром Гийена — Барре, COVID-19, электронейромиография, лабораторные исследования.

Введение. Синдром Гийена — Барре (СГБ) — это группа гетерогенных по клинической картине и патофизиологическим механизмам аутоиммунных невропатий, проявляющихся признаками симметричного проксимального, реже дистального, периферического пареза, чувствительными и вегетативными расстройствами, прогрессирующими за период не более 4 недель.

Заболеваемость колеблется от 1 до 4 случаев на 100 тыс. населения в год, что с эпидемиологической точки зрения позволяет отнести к категории редких заболеваний (European Academy of Neurology, 2020). Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (М:Ж = 1,7:1,1). Лица молодого возраста (до

18 лет) болеют реже, чем лица старше 60 лет (0,8:3,2). Как правило, отмечается два пика заболеваемости — в возрасте от 15 до 35 лет и от 50 до 75 лет [1].

Согласно многочисленным данным, предшествующим фактором развития заболевания у 60–65 % пациентов является перенесенная накануне респираторная или гастроинтестинальная инфекция. Наибольшую ассоциацию имеют следующие инфекции: цитомегаловирус (14–16 %), вирус Эпштейна — Барр (10–12 %), *Campylobacter jejuni* (30–35 %), *Mycoplasma pneumoniae* (5–7 %), вирус Зика (ZIKV) (7–9 %).

В период пандемии коронавирусной инфекции (COVID — 19) большое внимание

уделено вирусу SARS-CoV-2 как триггеру в индукции СГБ. В начале пандемии COVID-19 инфекции в большинстве международных публикаций сообщалось о том, что распространенность СГБ оказалась существенно более высокой среди пациентов, дебют заболевания которых был непосредственно связан с COVID-19, в сравнении с пациентами без COVID-19. В результате статистического анализа было определено, что частота встречаемости СГБ, ассоциированного с COVID-19, составила 9,44 случая на 100 тыс. населения, в сравнении с СГБ не связанного с COVID-19 0,69 случая на 100 тыс. населения. Однако в более поздних сравнительных статистических исследованиях было отмечено, что вирус SARS-CoV-2 связан с одним случаем СГБ, ассоциированного с COVID-19 среди 63762 случаев перенесенной инфекции COVID-19 [3].

Инвазия SARS-CoV-2. Коронавирусы — это положительные одноцепочечные крупные оболочечные РНК — содержащие вирусы. Различают 4 субсемейства коронавирусов: альфа-, бета-, гамма- и дельта-коронавирусы. SARS-CoV-2 относится к субсемейству бета-коронавирусов. Процесс инвазии вируса SARS-CoV-2 в клетку — хозяина обеспечивается путем связывания шиповидного S-белка (spike protein) вируса SARS-CoV-2 с рецепторами клеток, которые экспрессируют ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2). Было установлено, что альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника, эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой и ротовой полостей, а также слизистая языка отличаются высоким уровнем экспрессии ACE2. Связывание вируса SARS-CoV-2 с белком ACE2 стимулирует клатрин-зависимый и клатрин-независимый эндоцитоз. С целью последующей интернализации вируса необходимо осуществить расщепление белка ACE2 и S-белка. Непосредственное участие в расщеплении белка ACE2 принимает трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), а эндосомальная pH-зависимая цистеиновая протеиназа катепсин L расщепляет S-белок, что приводит к образованию эндосомальных пор и повышенному высвобождению РНК коронавируса в цитоплазму клетки [4].

Предполагаемые пути диссеминации SARS-CoV-2 в нервную систему следующие:

1. Трансневральный — вирусы внедряются в эпителиальные клетки полости носа и/или носоглотки и по аксонам обонятельного (I), тройничного (V) и лицевого (VII) черепных нервов (ЧН) мигрируют в структуры нервной системы. Наибольшая роль в этом процессе отводится обонятельному нерву из-за непосредственной связи его с обонятельным эпителием. Путь проникновения вируса через обонятельные рецепторные клетки, экспрессирующие ACE 2-рецептор, проходящий через решетчатую пластинку решетчатой кости и связанный с нейронами второго порядка, был назван транскрибирующим путем.

2. Гематогенный — в основе которого участвуют два механизма: вирусный транспорт через эндотелиальные клетки сосудов, которые экспрессируют ACE2 и CD209L рецепторы, а также инфицирование и мобилизация лейкоцитов через структуры гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так называемый феномен троянского коня.

3. Клеточная инвазия — за счет миграции зараженных моноцитов и макрофагов через ГЭБ. При этом установлено, что пораженные моноциты и макрофаги могут являться резервуаром для вируса и способствовать его диссеминации в организме.

4. Транссинаптический транспорт через периферическую нервную систему [4].

Патогенетическая модель СГБ, ассоциированного с COVID-19. В настоящее время точных механизмов поражения периферической нервной системы вирусом SARS-CoV-2 не установлены. Обсуждаются два основных механизма: 1) прямое вирусное воздействие на нервное волокно и/или собственные сосуды (vasa nervorum); 2) вторичное иммунопосредованное (аутоиммунное) повреждение активированными аутоиммунными клетками. Иммунный ответ на инвазию вируса SARS-CoV-2 сопровождается с вовлечением врожденной и адаптивной иммунной системы. Ключевой механизм активации врожденной иммунной системы заключается в распознавании вирусных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). В данном механизме ключевую роль играют образраспознающие рецепторы (PRP), которые преимущественно представлены Toll-подобными рецепторами (TLR —

toll-like receptor). В идентификации SARS-CoV-2 ведущая роль принадлежит рецепторам: TLR2, TLR3, TLR4. Распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, индуцируют продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β , CCL2), которые в свою очередь подключают в иммуновоспалительный ответ нейтрофилы, эпителиальные и тучные клетки с последующим развитием «цитокинового шторма» и формированием вторичного дезинмунного поражения периферической нервной системы. Роль реакции адаптивной иммунной системы заключается в том, что антигенпрезентирующие клетки представляют антиген вируса SARS-CoV-2 CD4+ Th1-клеткам, индуцируя продукцию IL-12, который в свою очередь усиливает активацию данных иммунных клеток. CD4+ Th1-клетки участвуют в активации антигенспецифических цитотоксических CD8+ Т-клеток, вызывающие лизис SARS-CoV-2 — инфицированных клеток. Активированные CD4+ Th1-клетки стимулируют В-клетки, а учитывая то, что вирус SARS-CoV-2 может взаимодействовать с ганглиозидами мембран аксонов и дендритов при помощи сиаловых кислот, что приведет к прямому повреждению нервного волокна с последующим попаданием аутоантигенов в системный кровоток, данный механизм может послужить триггером в формировании механизма молекулярной мимикрии, за счет нарушения иммунологической толерантности и генерации антигенспецифических антител. Преимущественной мишенью аутоиммунной агрессии при острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП) являются леммоциты (Швановские клетки) и миелин, а при развитии острой моторно-сенсорной/моторной аксональной полиневропатии (ОМСАН/ОМАН) — аксолема периферических нервов.

Патогенетическая модель развития СГБ характеризуется тремя моделями: первая — связана с демиелинизацией нервных волокон (миелинопатия); вторая — связана с аксональным повреждением нервных волокон (аксонопатия); третья — связана с дизавтономией и неадекватной секрецией антидиуретического гормона [3, 4]

Клиническая картина. В большинстве случаев СГБ представляет собой симптомы

симметричного восходящего периферического, преимущественно проксимального пареза конечностей. В части случаев (около 2 %) руки остаются интактными, и у пациента выявляется лишь нижний вялый парез (парапаретическая форма). Примерно в 5 % случаев заболевание дебютирует с краνιαльной мускулатуры. Клиническая картина при классическом течении имеет некоторую стадийность: I стадия (сенсорная) — в дебюте заболевания (в 50 % случаев) возникает нейропатический болевой синдром, который нередко проявляется как корешковый синдром. Среди сенсорных нарушений отмечаются: парестезии («мурашки» «иголки») и каузалгии («жжение») в дистальных отделах верхних и/или нижних конечностях. Также выделяют симптомы гиперпатии (усиление и пролонгирование болевого раздражения) и гиперестезии (повышение порога чувствительности); II стадия (паралитическая) — носит характер быстро прогрессирующего восходящего тетрапареза, проявляющегося мышечной слабостью вплоть до плеггии, а также мышечной гипотонией; III стадия (арефлекторная) — характеризуется снижением рефлексов до уровня тотальной арефлексии, однако в ряде случаев рефлексы могут сохраняться или несколько снижаться в среднем до трех суток.

Среди наблюдаемых дополнительных симптомов, выделяют: НФТО наблюдается в 20 % случаев и носит скорее транзиторный характер, вегетативные нарушения встречаются от 60 до 80 % пациентов и проявляются от легких сегментарных нарушений (гипергидроз ладоней, стоп) до выраженной пандизавтономии с нарушением сердечного ритма, который является одной из причин внезапной смерти пациентов. У 20–30 % пациентов отмечаются признаки дыхательной недостаточности (восходящий тип Ландри), которые нередко требуют проведения интенсивной терапии в ОАиР.

У части пациентов развивается синдром неадекватной секреции вазопрессина (АДГ), проявляющийся гипонатриемией и снижением осмолярности сыворотки [1]. Данная картина способна вызвать у пациента судороги, спутанность сознания вплоть до комы.

Критерии диагностики. Диагноз СГБ устанавливается на основании международ-

ных критериев, принятых Всемирной организацией здравоохранения в 1993 г.

С целью подтверждения невралного уровня поражения применяются нейрофизиологические методы обследования, в частности электронейромиография (ЭНМГ). При дистальных парезах исследуются длинные нервы на руках и ногах: не менее четырех двигательных и чувствительных. При наличии проксимальных парезов обязательным является дополнительное исследование двух коротких нервов (подмышечного, мышечно-кожного, бедренного и др.) с оценкой параметров моторного ответа. Сопоставление полученных электронейромиографических данных проводится с нейрофизиологическими критериями классификации СГБ (R. Hadden, D. Cornblath, R. Hughes et al., 1998).

С целью определения степени достоверности и категории диагноза, основанного на результатах клинического осмотра и параклинических методов обследования пациента с подозрением на СГБ, рекомендуется сопоставить данные с Брайтонскими диагностическими критериями (Brighton criteria, 2014).

Лечение. СГБ относится к неотложному, угрожающему жизни заболеванию. Основная цель патогенетической терапии направлена либо на активацию иммуномодулирующего действия (снижение аутоагрессии антител, подавление активности провоспалительных цитокинов) либо на устранение циркулирующих иммунных факторов (аутоантител, провоспалительных ци-

токинов), участвующих в повреждении структур периферической нервной системы. Основными лечебными мероприятиями являются введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) и плазмаферез, что соответствует клиническим протоколам по диагностике и лечению заболеваний (взрослое население) нервной системы, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Анализируя международные данные, в большинстве случаев (87,5 %) в качестве патогенетической терапии СГБ на фоне COVID-19 использовались иммуноглобулины, значительно реже — плазмаферез (5 %). Стоит отметить, что восстановление наблюдалось в первые 8 недель после дебюта СГБ.

Летальность при СГБ возникает в 5–10 % случаях. При своевременной диагностике и лечении у 80–85 % пациентов удается добиться полного либо значительного восстановления функций. Стойкая резидуальная симптоматика сохраняется у 7–13 % случаев.

Анализ случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19, описанных в научной литературе. Нами проанализировано более 25 научных публикаций, в которых описаны 37 случаев СГБ ассоциированного с COVID-19. Тридцать шесть пациентов имели положительный результат на SARS-CoV-2 методом ПЦР, в одном случае диагноз выставлен согласно анамнестическим и клиничко-инструментальным данным. Сравнительный анализ по данным научной литературы представлен в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Гийена – Барре

Показатель	Сравнительный анализ		
	Пациенты		Отношение
Распределение по полу	Муж: 25 чел	Жен: 12 чел	М:Ж = 2,08:1
	Возрастной диапазон		Среднее значение
Распределение по возрасту	От 36 лет	До 72 лет	59,3 лет
	Распределение по клиническому варианту синдрома Гийена – Барре	Клинический вариант	Количество случаев
ОВДП		18	48,7
ОМСАН		7	18,9
ОМАН		1	2,7
СМФ		5	13,5
ОКН		5	13,5
Дизавтономия		1	2,7

Окончание табл. 1

Показатель	Сравнительный анализ		
	Выполнено	Подтверждение	Чувствительность
Методы диагностики			
ЭНМГ	25	25	100 %
Общий анализ ЦСЖ	28	21	75 %
ПЦР ЦСЖ SARS-CoV-2	29	0	—
МРТ	15	11	73 %
Методы лечения*	Количество пациентов	% от общего числа	
ВВИГ	30	81,1	
Плазмаферез	6	16,2	
Глюкокортикостероиды	1	2,7	

В большинстве случаев методом выбора в лечении СГБ, ассоциированного с COVID-19, являлся ВВИГ (30 случаев). Из них, в 29 случаях отмечалась существенная положительная динамика, а в одном случае у пациента был летальный исход, в связи с остро развившейся тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне поражения легочной ткани вирусной этиологии. У трех пациентов неврологическая симптоматика регрессировала самостоятельно, однако срок восстановления значительно превышал, нежели у группы с использованием ВВИГ. Одному пациенту был назначен пероральный преднизолон в низких дозах, и спустя две недели появились незначительные улучшения.

James D. Caress, Ryan J. Castoro и соавт., в своей публикации 2020 г. проанализировали 37 случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19. Средний возраст исследуемых составил 58,7 ($\pm 11,2$) лет. На основании клинической картины СГБ, ассоциированной с COVID-19 в данной исследуемой группе, был разделен на клинические формы: ОВДП составила 64,8 % (25 случаев), ОМСАН в 13,5 % (у 5 пациентов), ОМАН был выявлен у одного пациента (2,7 %), а СМФ был установлен 5 пациентам (13,5 %). В остальных 5,4 % (2 случая) дифференцировать по клиническим формам не удалось. Лабораторное исследование ЦСЖ выявило у 25 пациентов (75,8 %) феномен белково-клеточной диссоциации, у 5 пациентов (18,2 %) наблюдался нормальный показатель, а у 2 пациентов (6,1 %) был выявлен плеоцитоз. Также у исследуемых пациентов проводился анализ ЦСЖ на содержание РНК SARS-CoV-2, который в 100 % случаях не выявил признаков

в ликворе, что подтверждает факт о том, что патогенез синдрома Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19, обусловлен главным образом иммунопатологическим процессом, а не прямым вирулентным фактором. Лабораторные показатели крови выявили у 15 пациентов (40,5 %) повышение маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ЛДГ, ферритин, D-димеры), лимфопения наблюдалась у 12 пациентов (32,4 %), тромбоцитемия и лейкоцитоз у двоих (5,4 %), а гипонатриемия в одном случае (2,7 %). Электрофизиологическая диагностика (ЭНМГ) была проведена 32 пациентам, при этом удалось сопоставить характерную ЭНМГ-картину с критериями Hadden's лишь у 21 пациента, в остальных случаях диагноз был установлен на основании клинической картины и данных лабораторного исследования. В тех случаях, когда удалось провести ЭНМГ-исследование и сопоставить его с клинической картиной и критериями Hadden's, можно было определить форму синдрома Гийена — Барре. Среди ЭНМГ подтвержденных форм выявлены следующие: ОВДП в 18 случаях (48,6 %), ОМСАН в двух случаях (5,4 %), ОМАН 1 случай (2,7 %).

Так, А. Р. Ivan, I. Odajiu и соавт., в своей публикации 2022 г. предоставили 9 новых случаев синдрома Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19-инфекцией. 9 пациентов, 7 из которых мужчины и 2 женщины. Соотношение М:Ж = 3,5:1. Средний возраст составил 56 лет. Дебют заболевания возник с интервалом от 1 до 21 дней от начала COVID-19 (медиана интервала равна 9,5 дней). Среди выявленных случаев СГБ, ассоциированного с COVID-19, преобладала форма ОВДП — 7 случаев (77 %), в 2 других случа-

ях — ОМАН (23 %). Люмбальная пункция проведена 7 пациентам и в 100 % случаев выявила белково-клеточную диссоциацию. Проводился также анализ крови на наличие иммуновоспалительных маркеров (СРБ, IL-6, ферритин, фибриноген). В исследовании были выявлены увеличение следующих показателей (средний показатель за госпитализацию): СРБ — 89,7 мг/л ($N \geq 29$), ферритин — 642 мкг/л ($N \geq 571$), IL-6 пг/мл — без значительного увеличения 24,0 ($N \geq 26,5$) и фибриноген — 5,14 г/л ($N \geq 5,66$). Во всех случаях пациентам в качестве патогенетической терапии был назначен ВВИГ в дозе 0,4 г/кг. Пациенты с формой ОВДП отлично отреагировали на лечение, что проявилось в виде уменьшения степени пареза и восстановлении глубоких рефлексов, в других случаях, у пациентов с формой ОМАН, наблюдалась незначительная положительная динамика [5].

Так, Gian Luigi Gigue и соавт. приводят клиническую картину и иммунологические маркеры случая развития синдрома Гийена — Барре, индуцированный вирусом SARS-CoV-2 (Si-GBS). Пациент 53 лет поступил с жалобами на дистальную парестезию и тетрапарез. Также удалось выяснить, что последний контакт с COVID-19 перед развитием вышеописанных симптомов у него был 17 дней назад. Учитывая контакт с COVID-19, пациенту выполнен назофарингеальный мазок на РНК SARS-CoV-2, который дважды был отрицательным. Однако в ходе обследования и выполнения РКТ ОГК, несмотря на отсутствие респираторных симптомов, был выявлен типичный для COVID-19 феномен «матового стекла». Исследование СМЖ позволило выявить характерную для СГБ белково-клеточную диссоциацию (1,93 г/л). Электронейромиография обнаружила признаки демиелинизирующего поражения нервных волокон. Дополнительные лабораторные и иммунологические исследования с применением экспресс-серологического теста (Cellex), ИФА — ELISA (Eurospital Diagnostic) и хемилюминесцентного ИФА на парамагнитных частицах CLIA (YHLO) позволили обнаружить в сыворотке крови пациента антитела к SARS-CoV-2. Исследование на выявление иммуновоспалительных маркеров позволило обнаружить в сыворотке крови

повышенный уровень цитокинов, среди которых: IL-1b 0,39 пг/мл ($N \leq 0,21$), IL-6 49 пг/мл ($N = 0,76-6,38$), IL-8 26 пг/мл ($N = 6,7-16,2$), TNF- α 16 пг/мл ($N = 7,78-12,2$), при исследовании СМЖ выявлено повышение показателя IL-8121 ($N = 32,6-88$) и небольшое снижение IL-6 2 пг/мл ($N = 2,1-9,6$). Подводя итог, авторы исследования сообщают, что несмотря на отрицательное первичное исследование на наличие РНК SARS-CoV-2, не исключает ассоциацию развития СГБ с вирусом SARS-CoV-2, что подтверждают анамнестические, инструментальные и углубленные иммунологические исследования [6].

Uncini A., Vallat J. M., Jacobs V. C. провели анализ 42 случаев синдрома Гийена — Барре, ассоциированного с COVID-19, в первые 6 месяцев от начала пандемии. Анализируя случаи, авторы сделали ряд заключений. Средний срок развития симптоматики приходился на 11,5-й день от начала COVID-19. Средний возраст дебюта СГБ, ассоциированного с COVID-19 составил 57,5 лет. В ходе анализа было установлено, что классические формы СГБ (ОВДП/ОМАН/ОМСАН) составили 71,4 %, у двух пациентов (4,8 %) наблюдалась парапаретическая форма, у трех (7,1 %) diplegia facialis с/без парестезиями, острая краниальная невропатия встречалась в 4,8 % (у двух пациентов), синдром Миллера — Фишера наблюдался у трех пациентов, что составило 7,1 % анализируемых случаев. У двух пациентов (4,8 %) была диагностирована острая атактическая форма, которая может быть отнесена к «перекрестному» синдрому Гийена — Барре. В соответствии с электрофизиологическими критериями удалось дифференцировать на следующие патофизиологические варианты: форма ОВДП составила 80,5 % всех анализируемых случаев, форма ОМСАН наблюдалась в 13,9 % случаев, а форма ОМАН в 2,8 % случаях. В 6 случаях (14,3 %) не удалось дифференцировать синдром Гийена — Барре на клинические формы. Исследование цереброспинальной жидкости было проведено у 36 пациентов, которое в 77,8 % (22 случая) выявило белково-клеточную диссоциацию. Лабораторное исследование ликвора с целью выявления РНК SAR-CoV-2 в 100 % случаях не дал положительного результата, что исключает, на наш взгляд, нейротропное влияние

вируса на периферическую нервную систему в данной патогенетической модели. Патогенетическая терапия проводилась с использованием ВВИГ у 35 пациентов (83,3 %), плазмообмен выполнен двум пациентам (4,8 %), а комбинация данных методов также проведена двум пациентам (4,8 %) [7].

Цель работы — изучить особенности клинической и электрофизиологической картины, уровни иммунных биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с СГБ, ассоциированным с COVID-19.

Материалы и методы. С апреля 2020 по апрель 2023 г. обследовано 57 пациентов (женщин — 26, мужчин — 31) с СГБ. Основную группу (ОГ) составили 34 пациента, у которых СГБ был ассоциирован с COVID-19. Группу контроля (ГК) составили 23 пациента с СГБ другой этиологией. Неврологический статус оценивали с применением стандартизированных шкал для оценки нарушения функции периферической нервной системы: TSS (Total Symptom Score — общая шкала неврологических симптомов), NIS (Neuropathic impairment score — шкала невропатических нарушений), LANSS (Leeds

Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs — шкала оценки невропатических симптомов и признаков), VAS (Visual Analogue Scale — визуальная аналоговая шкала). Объективизация степени двигательных и сенсорных расстройств проведена с помощью стимуляционной ЭНМГ на нейрофизиологическом комплексе Нейро-МВП (Нейрософт, Россия). У всех пациентов ОГ и ГК в сыворотке крови исследовались уровни интерлейкино-2, 6; васкулитный профиль (Anti-PR3, Anti-MPO, ANA-Screen) методом иммуноферментного анализа.

Полученные клинические, электрофизиологические и лабораторные данные обрабатывали с использованием параметрических и непараметрических методов статистики (использовались программы MS Excel и STATISTICA 10.0).

Результаты и их обсуждение. Показано, что у пациентов ОГ дебют симптомов СГБ происходил в остром или восстановительном периоде COVID-19 (медиана в днях от начала симптомов COVID-19 до дебюта СГБ — 12 [7; 16]). Наглядно это представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 — Медиана клинической манифестации СГБ после COVID-19 (дни)

При анализе клинической картины было установлено, что при классическом течении СГБ в форме ОВДП у пациентов отмечался быстро прогрессирующий восходящий тетрапарез с сенсорными нарушениями без статистически значимых различий по скорости развития и степени тяжести между пациентами ОГ и ГК.

Проведенный анализ продемонстрировал отсутствие взаимосвязи между степенью тяжести перенесенной COVID-19 (легкое, среднее, тяжелое течение) и выраженностью двигательной симптоматики (по шкале MRC) у пациентов ОГ (Kruskal — Wallis test, $p = 0,19$). Сравнительный анализ представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Выраженность двигательных нарушений у пациентов основной группы в зависимости от степени тяжести COVID-19 (Me, Q25–Q75)

Шкала (сумма баллов)	Степень тяжести COVID-19			Статистическая значимость различия (Kruskal – Wallis test H, p ; Mann – Whitney test U, z, p)
	Легкая ($n = 15$)	Средняя ($n = 13$)	Тяжелая ($n = 6$)	
MRC (норма 140)	86 [53; 112]	91 [62; 109]	83 [56; 98]	$H = 5,692; p = 0,078$ $U = 88; z = 0,92; p_{1-2} = 0,357$ $U = 178,5; z = -1,547; p_{1-3} = 0,122$ $U = 128,0; z = 1,646; p_{2-3} = 0,100$

При оценке болевого синдрома было установлено преобладание нейропатического характера. Анализ нейропатической боли (НБ) продемонстрировал более высокую

ее интенсивность у пациентов ГК (рисунок 2, а). Медиана шкалы VAS для ГК — 6,0 [4,0; 7,0] баллов, для пациентов ОГ — 3,0 [2,0; 5,0] балла ($p = 0,01$) (рисунок 2, б).

а



б

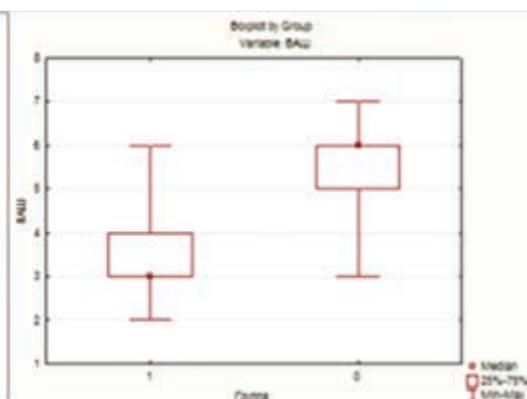


Рисунок 2 — Сравнительный анализ болевого синдрома у пациентов основной и контрольной групп: а — гистограмма с группировкой; б — средние значения медианы интенсивности боли (1 — основная группа, 0 — группа контроля)

У пациентов ОГ установлена достоверная обратная корреляционная связь между степенью интенсивности болевого синдрома (VAS) и степенью аксонопатии периферических нервов (М-ответ п. Peroneus ($r = 0,371, p = 0,039$), М-ответ п. Tibialis ($r = 0,358, p = 0,048$) и потенциал действия чувствительного нерва п. Suralis ($r = 0,473, p = 0,007$)) (таблица 3). Данные результаты коррелируют с публикациями, посвященными диабетической ПНП и ХВДП.

Анализ электрофизиологической картины продемонстрировал более частое наличие у пациентов ОГ редких аксональных форм СГБ, таких как ОМАН/ОМСАН. В ОГ ОМАН/ОМСАН — 6 человек (17,6 %), в

ГК — 2 человека (8,7 %), что и является некоторой особенностью в развитии СГБ, ассоциированного с COVID-19 (рисунок 3). Данное явление также описывается в ряде международных публикаций, посвященных данной проблеме.

Анализ скоростных ЭНМГ-показателей пациентов ОГ и ГК (форма ОВДП) не выявил статистически значимых различий скоростных ЭНМГ-показателей (СПИ, латентность F-волны) у пациентов ОГ и ГК (таблица 4). Данный факт свидетельствует о схожести структурных патологических изменений в периферических нервах конечностей (демиелинизирующий характер) у пациентов с типичной формой СГБ в виде ОВДП как ОГ, так и ГК.

Таблица 3 — Корреляционный анализ степени интенсивности болевого синдрома и нейрофизиологических показателей у пациентов основной группы

Исследуемая корреляция	Пациенты основной группы с НБ (n = 28)		
	Коэффициент Спирмена, r	t(N-2)	Статистическая значимость различия (Mann – Whitney test, p)
VAS-НБ & М-ответ n. Ulnaris	0,158	0,715	0,483
VAS-НБ & М-ответ n. Medianus	0,234	1,075	0,295
VAS-НБ & М-ответ n. Peroneus	0,371	2,152	0,039
VAS-НБ & М-ответ n. Tibialis	0,358	2,062	0,048
VAS-НБ & ПДЧН n. Ulnaris	0,144	0,782	0,441
VAS-НБ & ПДЧН n. Medianus	0,242	1,343	0,189
VAS-НБ & ПДЧН n. Suralis	0,473	2,891	0,007



Рисунок 3 — Распределение пациентов основной и контрольной групп по клиническим формам СГБ

Таблица 5 — Сравнительный анализ скоростных ЭНМГ-показателей у пациентов основной и контрольной групп

ЭНМГ-показатель	Основная группа (n = 28)	Группа контроля (n = 21)	Статистическая значимость различия (Mann – Whitney test, p)
СПИ n. Ulnaris, м/с	38,6 [35,2; 45,1]	37,4 [33,2; 44,3]	p > 0,05
СПИ n. Medianus, м/с	37,4 [35,7; 47,5]	35,1 [32,7; 44,3]	p > 0,05
СПИ n. Peroneus, м/с	34,5 [31,6; 36,6]	33,3 [30,6; 35,2]	p > 0,05
СПИ n. Tibialis, м/с	33,1 [28,6; 35,8]	31,7 [28,1; 34,0]	p > 0,05
Лат. F-волны n. Ulnaris, мс	32,8 [28,0; 38,2]	30,9 [27,4; 36,5]	p > 0,05
Лат. F-волны n. Medianus, мс	32,9 [27,3; 36,0]	34,2 [28,4; 36,5]	p > 0,05
Лат. F-волны n. Tibialis, мс	69,5 [66,0; 75,2]	67,8 [64,8; 74,9]	p > 0,05

В свою очередь, мы обратили внимание, что у пациентов ОГ с ОМАН/ОМСАН на фоне патогенетического лечения ВВИГ отмечен достаточно быстрый регресс клинических симптомов (в течение месяца), а также нормализация амплитудных ЭНМГ-показателей, что является не характерным для аксональных форм СГБ. Анализ ЭНМГ пациентов с формой ОВДП также продемонстрировал более быстрое восстановление амплитуд М-ответов в ОГ по сравнению с ГК. Данное явление может быть рассмотрено не как истинное поражение аксона, а как

явление так называемой нодо-паранодопатии, при которой происходит нарушение иммунной регуляции с активацией компонента и образованием мембрано-атакующего комплекса, что приводит к обратимому нарушению активности натриевых каналов, снижению нервной проводимости и возбудимости, которая клинически проявляется мышечной слабостью.

Учитывая иммунопатологический характер, наличие микроваскулопатии в ряде неврологических осложнений, ассоциированных с влиянием COVID-19, было принято

решение об исследовании лабораторных показателей васкулитного профиля, а также иммунных биомаркеров (интерлей-кин-2 и 6).

Среди показателей васкулитного профиля были исследованы: Anti-PR3, Anti-MPO, ANA-Screen как маркеры, отражающие по-

ражение артерий мелкого и среднего калибра. Установлено, что у пациентов ОГ и ГК не выявлено статистически значимых различий уровней этих показателей и значимого их повышения, что указывает на отсутствие васкулопатии в патогенезе пациентов с СГБ обеих групп (рисунок 4).

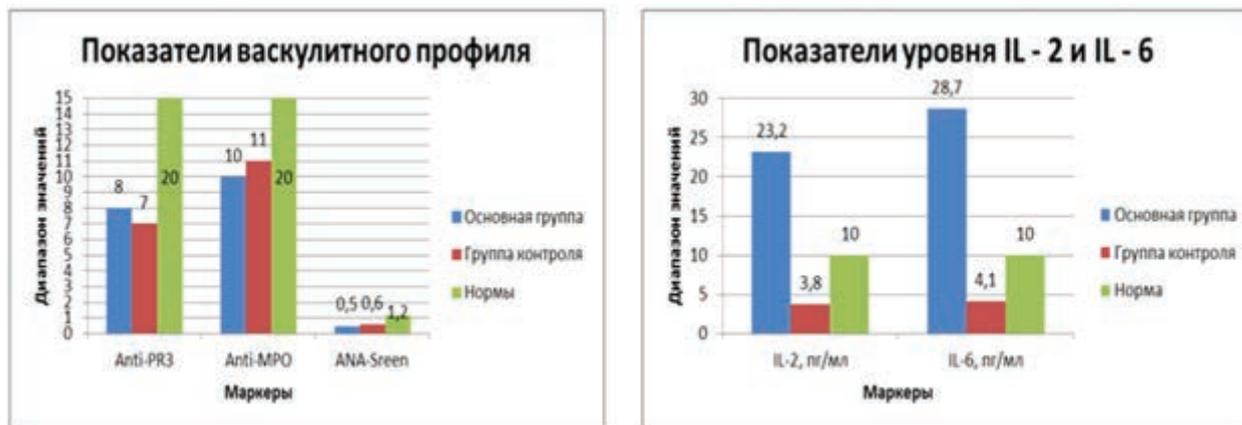


Рисунок 4 — Показатели васкулитного профиля и уровней IL-2, IL-6 у пациентов основной и контрольной групп

Учитывая специфическое влияние вируса SARS-CoV-2 на индукцию аутоиммунного процесса, нами выбраны основные иммунные биомаркеры, участвующие в иммуновоспалительном ответе и провоцирующие моноклеарную активность (Т-клеточную и макрофагальную) в патогенезе СГБ. Проведенный анализ продемонстрировал статистически значимое повышение уровней IL-2 ($p < 0,01$) и IL-6 ($p < 0,01$) в сыворотке крови у пациентов ОГ по сравнению с ГК. Вероятно, данный факт отражает текущий острый инфекционный процесс (COVID-19) у пациентов ОГ (рисунок 4).

Заключение. С одной стороны, СГБ, ассоциированный с COVID-19, имеет много схожего с СГБ в доковидный период (иммуноопосредованный механизм развития, классическая клиническая картина ОВДП, электрофизиологические маркеры демиелиниза-

ции). Данный факт подтверждает необходимость придерживаться общепринятой патогенетической терапии СГБ в доковидный период (ВВИГ, плазмаферез).

Но, с другой стороны, изучение этих пациентов позволило установить некоторые клинические (менее интенсивный болевой синдром, быстрый регресс при аксональных формах), электрофизиологические (более существенное обратимое снижение амплитудных показателей, наличие взаимосвязи интенсивности болевого синдрома и аксонопатии и/или снижения возбудимости нервов) и лабораторные (повышение IL2 и IL6, нормальные уровни показателей васкулитного профиля (Anti-PR3, Anti-MPO, ANA-Screen) особенности, которые позволяют практикующим врачам лучше проводить дифференциальную диагностику среди широкого спектра полинейропатий.

Список цитированных источников

1. Левин, О. С. Полиневропатии : Клиническое руководство / О. С. Левин. — 3-е изд. — М. : Медицинское информационное агентство, 2016. — 480 с.
2. Камчатнов, П. Р. Поражение периферической нервной системы при COVID-19 / П. Р. Камчатнов, М. А. Евзельман, А. В. Чугунов // РМЖ. — 2021. — № 5 — С. 30–34.
3. Острые и хронические дизиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы) / А. Е. Хрулев

[и др.] // Нервно-мышечные болезни. — 2021. — № 11 (2). — С. 17–27. DOI: 10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27.

4. Молекулярные механизмы инициации и модуляции аутоиммунного процесса микроорганизмами / Е. П. Киселева [и др.] // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2021. — № 20 (1). — С. 99–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113.

5. COVID-19 Associated Guillain — Barre Syndrome: A report of nine new cases and a review of the literature / A. P. Ivan [et al.] // Medicina. — 2022. — № 58. — P. 977. DOI:10.3390/medicina58080977.

6. HLA and immunological features of SARS-CoV-2 induced Guillain — Barre syndrome / Gian Liigi Gigli [et al.] // Neurological Sciences. — 2020. — № 41. — P. 3391–3394. DOI:10.1007/s10072-020-04787-7.

7. Barre syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic / A. Uncini [et al.] // J. Neurol Neurosurg Psych. — 2020. — № 91 (10). — P. 1105–10. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324491.

COVID-19-associated guillain — barré syndrome: features of diagnosis and treatment

Selitsky M. M.¹, Vist E. V.¹, Ponomarev V. V.¹, Marchenko S. V.²

¹ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus;*

² *Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus*

In the context of the current coronavirus pandemic, the study of the impact of the SARS-CoV-2 virus on the nervous system is of great importance. Emphasis is being put on the study of the effect of the virus on damage to the peripheral nervous system due to its most frequent involvement in the pathological process (33.7 %). Much attention is paid to immunopathogenetic models of the formation of Guillain — Barre syndrome, the features of the clinical picture and the tactics of treating patients. This review presents possible mechanisms of immunopathogenetic influence of SARS-CoV-2 betacoronavirus in the development of Guillain — Barre syndrome. The clinical picture of the syndrome, diagnostic methods, and treatment tactics for patients with Guillain — Barre syndrome associated with COVID-19 are described. Literature and own experimental data with electroneuromyographic parameters and laboratory data are presented.

Keywords: Guillain — Barré syndrome, COVID-19, electroneuromyography, laboratory research.

Поступила 01.06.2023

УДК 616-008.9:616.36-003.826:[616.36:616.1]-039.3"450*5"

ОЦЕНКА ПЯТИЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ, И СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Семененкова А. Н.

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

Реферат. В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире, поражающее от 24 до 48 % взрослого населения. НАЖБП в значительной мере ассоциировано с метаболическим синдромом (МС) и развивается у 75–93 % пациентов с МС. С целью оценки состояния печени, сердечно-сосудистых событий у пациентов с МС в зависимости от наличия/отсутствия НАЖБП в динамике через 5 лет обследованы 48 пациентов с МС. Анализ состояния печени и сердечно-сосудистых событий в динамике через 5 лет у пациентов с МС выявил возникновение новых случаев НАЖБП, прогрессирование заболеваний печени, а также развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), подтверждая высокие риски развития как ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений, прогрессирования метаболических расстройств, так и развития/прогрессирование НАЖБП у пациентов с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени.

Введение. Неинфекционная эпидемия ожирения и связанных с ним заболеваний продолжает расти, приводя к росту смертности от ССЗ. Крупномасштабные анализы данных о смертности, проведенные Национальной программой проверки здоровья и питания (NHANES) в США, подчеркивают важность разбора отдельных последствий для здоровья, связанных с избыточной массой тела и ожирением. По данным исследования NHANES, 64 % взрослого населения США страдает либо избыточным весом, либо ожирением [1]. По данным национального STEPS-исследования (2020) [2], в Республике Беларусь повышенную массу тела имеют 53 % населения, в том числе ожирение — 18,9 %. В связи с этим по-прежнему остается актуальной проблема МС в целом и его компонентов, а также их взаимовлияние друг на друга.

В настоящее время НАЖБП представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире, поражающее от 24 до 48 % взрослого населения, глобальная

распространенность которого во всем мире составляет 32,4 % и рассматривается как фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы, а также является независимым фактором риска хронической болезни почек [3; 4]. Так, НАЖБП в значительной мере ассоциирована с МС и, по данным научной литературы, развивается у 75–93 % пациентов с МС [4] и даже рассматривалась как печеночная манифестация МС. НАЖБП ассоциирована с такими метаболическими нарушениями, как ожирение (51,34 %; 95% ДИ: 41,38–61,20), СД 2-го типа (22,51 %; 95% ДИ: 17,92–27,89), гиперлипидемия (69,16 %; 95% ДИ: 49,91–83,46), АГ (39,34 %; 95% ДИ: 33,15–45,88), МС (42,54 %; 95% ДИ: 30,06–56,05) [5]. Опубликованные метаанализы свидетельствуют о том, что прогноз жизни пациентов с НАЖБП определяется сердечно-сосудистыми событиями в большей степени, чем печеночными осложнениями: у пациентов с НАЖБП, по сравнению с лицами без НАЖБП, наблюдается высокий риск смер-

тельных и несмертельных ССЗ (ОР 1,64, 95% ДИ 1,26–2,13), который значимо выше у пациентов с более тяжелым поражением печени (ОР 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75), а также повышен риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) (ОР 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92) [6]. Ряд исследований показывают четкую ассоциацию между НАЖБП и уровнем АД как у страдающих АГ, так и у лиц с нормальным АД и свидетельствуют о том, что связь НАЖБП с АГ — двунаправленная: сама по себе АГ — фактор риска развития НАЖБП, а НАЖБП — фактор риска развития АГ [7].

Цель работы — оценить пятилетнюю динамику показателей, характеризующих состояние печени, и сердечно-сосудистых событий у пациентов с МС в зависимости от наличия/отсутствия НАЖБП.

Материалы и методы. В соответствии с запланированным дизайном и критериями включения/невключения в исследование было включено 148 пациентов с МС. Медиана возраста пациентов на момент включения составила 56 [46;61] лет, из них 89 мужчин (60,1 %) и 59 женщин (39,9 %). Результаты исследований фиксировались в разработанных клинико-информационных картах. Обследование пациентов проводили на основе полученного информированного добровольного согласия. Наличие МС устанавливалось на основании критериев IDF 2005 г. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального методов исследования (УЗИ органов брюшной полости) при наличии признаков стеатоза и отсутствии причин вторичной аккумуляции жира в печени. После обследования и исключения конкурирующих этиологических факторов и других заболеваний печени у 108 (73 %; 95% ДИ: 65,85–80,15) пациентов с МС была диагностирована НАЖБП. Также применялись неинвазивные методы диагностики стеатоза и фиброза печени: для оценки стеатоза использовался индекс ожирения печени (FLI), а для оценки стадии фиброза печени использовали индекс фиброза NAFLD (NAFLD fibrosis score, NFS) и шкалу FIB-4. В динамике через 5 лет оценивали антропометрические параметры, соответствие критериям МС (IDF 2005 г.), оценивали состояние печени, наличие сопутствую-

ющих заболеваний, в том числе вновь выявленные заболевания и сердечно-сосудистые события.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы Portable Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Учитывая небольшие размеры выборок, а также тот факт, что большинство анализируемых признаков имело распределение, отличное от нормального, для статистического анализа полученных результатов использовались непараметрические статистические тесты. Массивы непрерывных данных представлены в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25%; 75%]). Описание категориальных данных осуществлялось в виде частотных показателей, выраженных в процентах. Сравнение непараметрических данных проводили с использованием *U*-критерия Манна — Уитни (две независимые группы) с определением уровня значимости *p*, при этом значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. При анализе бинарных значений применялись таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 и точного критерия Фишера, при этом при $p < 0,05$ отличия считались статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Из числа включенных в исследование пациентов через 5 лет повторно обследованы 48, в том числе 36 — из подгруппы с наличием НАЖБП и 12 — из подгруппы с отсутствием НАЖБП с оценкой состояния печени и сердечно-сосудистых событий. Характеристика пациентов при включении в исследование представлена в таблице 1.

При включении в исследование медиана ИМТ составила 33,5 [30,4; 36,3] кг/м², при этом 20,8 % ($n = 10$ из 48) пациентов имели избыточную массу тела и 79,8 % пациентов ожирение различной степени: 45,9 % ($n = 22$ из 48) — ожирение I степени, 20,8 % ($n = 10$ из 48) — ожирение II степени, 12,5 % ($n = 6$ из 48) — ожирение III степени. СД 2-го типа страдали 35,4 % ($n = 17$ из 48) пациентов и НТГ имели 14,6 % ($n = 7$ из 48) пациентов.

При обследовании через 5 лет в динамике все пациенты по-прежнему соответствовали критериям МС (IDF 2005 года). Характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с МС при включении в исследование

Параметр	Min	Max	Me	P25	P75	n	%
Возраст, лет	42	78	58	53	60	48	100
Мужчины	42	78	58	53	60	27	56,25
Женщины	45	78	57	52	59	21	43,75
ИМТ, кг/м ² :	25,8	53,7	33,5	30,4	36,3	48	100
избыточная масса тела	25,8	29,7	28,9	27,8	29,4	10	20,8
ожирение I степени	30,2	34,9	32,9	31,6	34,0	22	45,9
ожирение II степени	35,2	39,5	37,0	36,3	37,8	10	20,8
ожирение III степени	40,0	53,7	45,8	40,4	50,6	6	12,5
ОТ, см:							
женщины	99	136	115	110	120	21	43,75
мужчины	102	140	115	108	118	27	56,25
ОБ, см:							
женщины	101	140	108	105	110	21	43,75
мужчины	94	112	102	100	106	27	56,25
Индекс ОТ/ОБ:							
женщины	0,92	1,20	1,06	0,95	1,07	21	43,75
мужчины	1,04	1,25	1,09	1,06	1,17	27	56,25
Индекс ОТ/рост:							
женщины	0,60	0,80	0,69	0,65	0,74	21	43,75
мужчины	0,56	0,79	0,65	0,60	0,68	27	56,25
Повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак	—	—	—	—	—	23	47,9
СД 2-го типа	—	—	—	—	—	17	35,4
НТГ	—	—	—	—	—	7	14,6
Уровень глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л	4,40	10,30	6,05	5,70	6,85	48	100
Уровень ТГ в плазме крови, ммоль/л	0,80	7,90	2,11	1,69	2,90	48	100
Уровень ХС-ЛПВП в плазме крови, ммоль/л	0,60	1,90	1,03	0,90	1,24	48	100

Таблица 2 — Характеристика пациентов с МС в динамике через 5 лет

Параметр	Min	Max	Me	P25	P75	N	%
Возраст, лет	47	83	62,5	58	64	48	100
Мужчины	47	83	63	58	65	27	56,25
Женщины	50	83	62	57	64	21	43,75
ИМТ, кг/м ² :	26,5	51,0	34,1	31,1	36,9	48	100
избыточная масса тела	26,5	29,9	28,3	27,4	29,7	7	14,6
ожирение I степени	30,0	34,7	32,8	31,2	34,2	24	50
ожирение II степени	35,2	39,8	37,1	35,8	39,3	11	22,9
ожирение III степени	41,9	51,0	46,5	42,1	50,5	6	12,5
ОТ, см:							
женщины	94	136	115	111	120	21	43,75
мужчины	105	135	115	108	119	27	56,25
ОБ, см:							
женщины	102	145	109	108	111	21	43,75
мужчины	95	114	103	100	107	27	56,25

Окончание табл. 2

Параметр	Min	Max	Me	P25	P75	N	%
Индекс ОТ/ОБ:							
женщины	0,91	1,21	1,06	0,97	1,08	21	43,75
мужчины	1,03	1,23	1,09	1,05	1,17	27	56,25
Индекс ОТ/рост:							
женщины	0,56	0,80	0,71	0,65	0,75	21	43,75
мужчины	0,56	0,76	0,66	0,61	0,68	27	56,25
Повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак	—	—	—	—	—	34	70,8
СД 2-го типа	—	—	—	—	—	22	45,8
НТГ	—	—	—	—	—	10	20,8
Уровень глюкозы в плазме крови натощак, ммоль/л	4,6	14,6	6,0	5,6	6,9	48	100
Уровень ТГ в плазме крови, ммоль/л	0,94	4,11	2,02	1,54	2,54	48	100
Уровень ХС-ЛПВП в плазме крови, ммоль/л	0,69	2,10	1,20	1,03	1,42	48	100

При анализе антропометрических показателей выявлено, что за 5 лет в изучаемой когорте произошло увеличение ИМТ и медиана составила 34,1 [31,1; 36,9] кг/м², также увеличилась доля пациентов с ожирением: 85,4 % пациентов имели ожирение различной степени выраженности и снизилась доля пациентов с избыточной массой тела (14,6 %),

что отражает прогрессирование нарушений жирового обмена и низкую приверженность пациентов к рекомендациям по коррекции образа жизни (рисунок). Также наблюдалось увеличение пациентов с СД ($n = 22$ из 48), НТГ ($n = 10$ из 48) и повышенным уровнем глюкозы в плазме крови натощак ($n = 34$ из 48).

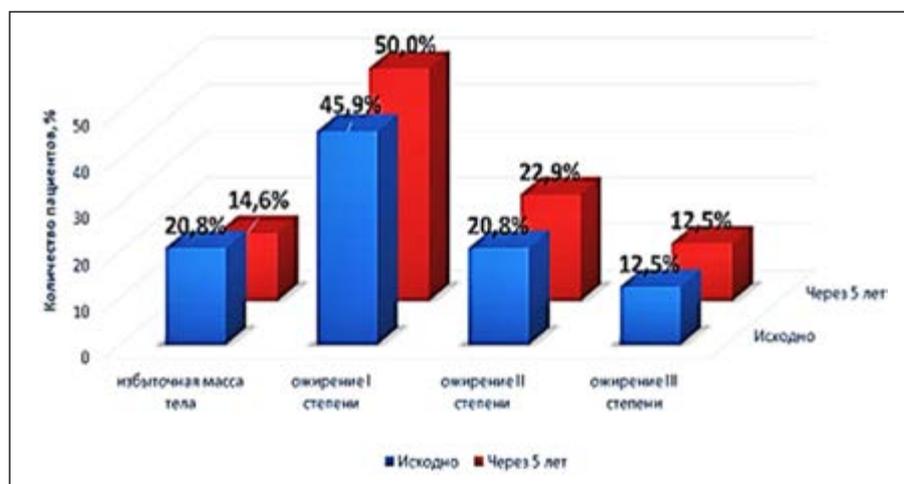


Рисунок — Пятилетняя динамика нарушений жирового обмена у пациентов с метаболическим синдромом

За пятилетний период наблюдения у 33,3 % ($n = 4$ из 12) пациентов в подгруппе МС без НАЖБП в последующем развилась НАЖБП, а у 25 % ($n = 9$ из 36) в подгруппе МС в сочетании с НАЖБП наблюдалось прогрессирование НАЖБП, сопровождающееся увеличением размеров печени, повышением

уровня трансаминаз и/или ГГТП (таблица 3), а также наблюдалось увеличение доли пациентов с высокой вероятностью выраженного фиброза и доли пациентов относящихся к «серой зоне» по результатам использования неинвазивных методов диагностики фиброза печени — NFS и FIB-4 (таблицы 4 и 5).

Таблица 3 — Характеристика показателей состояния печени у пациентов с МС при включении в исследование и через 5 лет

Показатель	Пациенты с МС ($n = 48$)						Значение p
	при включении в исследование			через 5 лет			
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	
Без стеатоза	12	25	12,75–37,25	8	16,7	6,15–27,25	$\chi^2 = 1,01$ $p = 0,31$
Стеатоз без отклонения лабораторных тестов (АлАТ и/или АсАТ)	16	44,4	30,34–58,46	24	60	46,14–73,86	$\chi^2 = 2,74$ $p = 0,09$
Стеатоз с отклонением лабораторных тестов (АлАТ и/или АсАТ)	20	55,6	41,54–69,66	16	40	26,14–53,86	$\chi^2 = 0,71$ $p = 0,4$
В том числе:							
до трех норм	20	55,6	41,54–69,66	14	35	21,51–48,49	$\chi^2 = 1,64$ $p = 0,2$
3–10 норм	0	0	0	2	5	0,01–11,17	$\chi^2 = 2,04$ $p^* = 0,25$
более 10 норм	0	0	0	0	0	0	–
Стеатоз с повышением ЩФ и/или ГГТП	25	69,4	56,36–82,44	30	75	62,75–87,25	$\chi^2 = 1,06$ $p = 0,3$
В том числе без повышения аминотрансфераз	10	27,8	15,13–40,47	15	37,5	23,80–51,20	$\chi^2 = 1,35$ $p = 0,24$

* p — уровень статистической значимости (критерий Фишера).

Таблица 4 — Неинвазивные методы диагностики вероятности наличия стеатоза и фиброза печени у пациентов с МС при включении в исследование

Показатель	Пациенты с МС ($n = 48$) Ме [25%; 75%]		
	Пациенты с МС и НАЖБП ($n = 36$)	Пациенты с МС без НАЖБП ($n = 12$)	Значение p
FLI	95,0 [87,0; 97,5]	86,0 [76,0; 98,0]	$U = 152,5$, $p = 0,130$
NFS:			
низкая вероятность выраженного фиброза	–0,84 [–1,52; 0,29] 22,2 % ($n = 8$)	–1,71 [–2,08; –0,64] 58,3 % ($n = 7$)	$U = 138,0$, $p = 0,063$ $\chi^2 = 5,46$, $p = 0,019$
«серая зона»	58,3 % ($n = 21$)	25 % ($n = 3$)	$\chi^2 = 4,0$, $p^* = 0,047$
высокая вероятность выраженного фиброза	19,5 % ($n = 7$)	16,7 % ($n = 2$)	$\chi^2 = 0,05$, $p^* = 0,6$
FIB 4:			
низкая вероятность выраженного фиброза	1,26 [0,99; 1,91] 52,8 % ($n = 19$)	1,06 [0,93; 1,58] 66,7 % ($n = 8$)	$U = 181,0$, $p = 0,404$ $\chi^2 = 0,56$, $p = 0,45$
«серая зона»	38,9 % ($n = 14$)	33,3 % ($n = 4$)	$\chi^2 = 0,12$, $p^* = 0,5$
высокая вероятность выраженного фиброза	8,3 % ($n = 3$)	0 % ($n = 0$)	$\chi^2 = 1,07$, $p^* = 0,41$

* p — уровень статистической значимости (критерий Фишера).

Таблица 5 — Неинвазивные методы диагностики вероятности наличия стеатоза и фиброза печени у пациентов с МС в динамике через 5 лет

Показатель	Пациенты с МС (<i>n</i> = 48) Ме [25%; 75%]		
	Пациенты с МС и НАЖБП (<i>n</i> = 40)	Пациенты с МС без НАЖБП (<i>n</i> = 8)	Значение <i>p</i>
FLI	94,0 [91,0; 97,0]	87,5 [82,0; 97,0]	$U = 121,5, p = 0,286$
NFS:			
низкая вероятность вы- раженного фиброза	-1,13 [-0,85; 0,70] 7,5 % (<i>n</i> = 3)	0,45 [-0,46; 0,99] 0 % (<i>n</i> = 0)	$U = 121,5, p = 0,286$ $\chi^2 = 0,64, p^* = 0,57$
«серая зона»	67,5 % (<i>n</i> = 27)	75 % (<i>n</i> = 6)	$\chi^2 = 0,17, p = 0,67$
высокая вероятность вы- раженного фиброза	25 % (<i>n</i> = 10)	25 % (<i>n</i> = 2)	$\chi^2 = 0, p^* = 0,68$
FIB 4:			
низкая вероятность вы- раженного фиброза	1,47 [1,04; 1,9] 45 % (<i>n</i> = 18)	1,85 [1,52; 2,46] 0 % (<i>n</i> = 0)	$U = 94,0, p = 0,067$ $\chi^2 = 5,76, p^* = 0,015$
«серая зона»	50 % (<i>n</i> = 20)	75 % (<i>n</i> = 6)	$\chi^2 = 1,68, p = 0,19$
высокая вероятность вы- раженного фиброза	5 % (<i>n</i> = 2)	25 % (<i>n</i> = 2)	$\chi^2 = 3,49, p^* = 0,12$

* *p* — уровень статистической значимости (критерий Фишера).

Наиболее часто у пациентов в подгруппе с наличием НАЖБП наблюдалось минимальное повышение активности ГГТП и в динамике через 5 лет отмечалась тенденция к увеличению доли пациентов с повышением данного показателя.

При анализе результатов неинвазивной диагностики фиброза печени выявлено, что пациенты в подгруппе без НАЖБП из категории низкой вероятности выраженного фиброза оказались в «серой зоне», что требует проведения дополнительных диагностиче-

ских мероприятий и динамического наблюдения за этими пациентами.

Кроме развития и прогрессирования НАЖБП, у пациентов с МС в динамике также отмечалось прогрессирование метаболических нарушений, нарушений углеводного и липидного обменов, ССЗ (таблица 6). Также в подгруппе с наличием НАЖБП у 4 пациентов (11,1 %; 95% ДИ: 0,84–21,36) сформировались конкременты в желчном пузыре и была диагностирована желчнокаменная болезнь.

Таблица 6 — Динамика заболеваний и сердечно-сосудистых событий у пациентов с МС в зависимости от наличия/отсутствия НАЖБП

Заболевания и состояния	Пациенты с МС и НАЖБП (<i>n</i> = 36)			Пациенты с МС без НАЖБП (<i>n</i> = 12)			χ^2	<i>p</i> *
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
ИБС:								
новые случаи	4	11,1	0,84–21,36	0	0	0	1,45	0,3
стенокардия напряжения	1	2,8	0,01–8,9	3	25	0,50–49,50	5,82	0,04
инфаркт миокарда	2	5,6	0,01–13,11	0	0	0	0,7	0,55
стентирование КА	1	2,8	0,01–8,19	1	8,3	0,01–23,91	0,7	0,44
АКШ	1	2,8	0,01–8,19	0	0	0	0,34	0,75
частая экстрасистолия	2	5,6	0,01–13,11	0	0	0	0,7	0,55
пароксизмы фибрилляции предсердий	9	25	10,85–39,15	3	25	0,50–49,50	0,001	0,66
летальный исход (ОКС)	1	2,8	0,01–8,19	0	0	0	0,34	0,7

Окончание табл. 6

Заболевания и состояния	Пациенты с МС и НАЖБП (n = 36)			Пациенты с МС без НАЖБП (n = 12)			χ^2	p*
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ		
Прогрессирование ХСН	1	2,8	0,01–8,19	1	8,3	0,01–23,91	0,7	0,44
СД:								
новые случаи	5	13,9	2,60–25,20	0	0	0	1,86	0,22
инсулиннуждающийся	2	5,6	0,01–13,11	0	0	0	0,7	0,55
НТГ	1	2,8	0,01–8,19	2	16,7	0,01–37,80	2,96	0,15
ЖКБ:								
вновь выявленная	4	11,1	0,84–21,36	1	8,3	0,01–23,91	0,07	0,69
холецистэктомия	1	2,8	0,01–8,19	0	0	0	0,34	0,75
ОНМК	3	8,3	0,01–17,31	0	0	0	1,07	0,41
Гиперурикемия	4	11,1	0,84–21,36	1	8,3	0,01–23,91	0,07	0,63

* p – уровень статистической значимости (критерий Фишера).

Таким образом, в исследуемой когорте у пациентов с МС и наличием НАЖБП зарегистрировано два случая развития острого инфаркта миокарда (5,6 %; 95% ДИ: 0,01–13,11), три случая ОНМК (8,3 %; 95% ДИ: 0,01–17,31) и один летальный исход на фоне ОКС (2,8 %; 95% ДИ: 0,01–8,19). Кроме этого, пациенты с МС и наличием НАЖБП в течение 5 лет чаще госпитализировались в связи с ухудшением состояния, чем пациенты с МС из подгруппы без наличия НАЖБП: число случаев на одного пациента в подгруппе с наличием НАЖБП составило 3,58 (95% ДИ: 0,01–7,78) vs 2,33 (95% ДИ: 1,37–3,30) в подгруппе без НАЖБП.

Заключение. Анализ клинических исходов у пациентов с МС через 5 лет наблю-

дения выявил возникновение новых случаев НАЖБП (33,3 %, 95% ДИ: 6,63–59,97) в когорте пациентов с МС без НАЖБП, прогрессирование заболеваний печени, а также развитие и прогрессирование ССЗ, подтверждая высокие риски развития как ССЗ и осложнений, прогрессирования метаболических расстройств, так и развитие/прогрессирование НАЖБП у данной категории пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что НАЖБП – мультисистемное заболевание с высоким коморбидным статусом, требующее ранней диагностики с целью предотвращения неблагоприятного течения данного заболевания и ассоциированных с ним заболеваний и состояний.

Список цитированных источников

1. National health and nutrition examination survey: Questionnaires, datasets, and related documentation / Centers for disease control and prevention [Electronic resource]. — Режим доступа: <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/default.aspx>. — Дата доступа: 25.05.2023.
2. STEPS: Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь, 2020 г. / Европ. регион. бюро Всемир. орг. здравоохранения. — Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 2022. — 89 с.
3. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / Z. Younossi [et al.] // *Hepatology*. — 2019. — № 69. — P. 2672–2682.
4. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями / М. В. Маевская [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2022. — № 94 (2). — С. 216–253.
5. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi [et al.] // *Hepatology*. — 2016. — Vol. 64, № 1. — P. 73–84.
6. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / T. Mahfood Haddad [et al.] // *Diabetes Metab Syndr*. — 2017. — Vol. 11, № 1. — P. 209–216.

7. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? / A. Lonardo [et al.] / J. of Hepatol. — 2018. — Vol. 68, № 2. — P. 335–352.

Assessment of the five-year dynamics of indicators characterizing the state of the liver and cardiovascular events in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease

Semenenkova A. N.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Currently, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in the developed countries, affecting 24 to 48 % of the adult population. NAFLD is largely associated with metabolic syndrome (MS) and develops in 75–93 % of patients with MS. In order to assess the state of the liver, cardiovascular events in patients with MS, depending on the presence/absence of NAFLD after 5 years, 48 patients with MS were examined. An analysis of the state of the liver and cardiovascular events after 5 years in patients with MS revealed the occurrence of new cases of NAFLD, the progression of liver diseases, as well as the development and progression of cardiovascular disease (CVD), confirming the high risks of developing both CVD and cardiovascular complications, progression of metabolic disorders, and the development/progression of NAFLD in patients with MS.

Keywords: metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease.

Поступила 02.06.2023

УДК: 616.314-089.23

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ И НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ

Тимчук Я. И., Данилюк М. В.

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

Реферат. В статье представлена информация о взаимосвязи аномалий зубочелюстной системы и осанки. Представлены три группы пациентов: с нейтральным прикусом, дистальным глубоким и дистальным глубоким перекрестным прикусом. Обследование пациентов проводилось согласно клиническим протоколам. Была проведена оценка состояния опорно-двигательного аппарата пациентов. Проведенное исследование позволило выявить характерные особенности патологии опорно-двигательного аппарата для каждой обследуемой группы пациентов. Таким образом, для пациентов с нейтральным прикусом нарушение осанки характерно в меньшей степени, чем для пациентов с дистальным прикусом. А нарушение осанки во фронтальной плоскости больше характерно для пациентов с перекрестным прикусом. Данные результаты могут использоваться для последующего корректного составления плана лечения данных пациентов.

Ключевые слова: ортодонтия, прикус, зубочелюстная система, осанка, опорно-двигательный аппарат.

Введение. Взаимосвязь патологии прикуса и осанки все больше интересует практикующих ортодонтот. Поиск методов комплексной диагностики и лечения с целью более быстрого и качественного лечения ортодонтических пациентов получает широкое распространение в наше время. Влияние осанки на прикус обусловлено взаимосвязью мышечных структур, а точнее миофасциальными цепями, по которым изменение в одной области нашего тела может повлечь изменение другой. Исправление только одного звена данной цепи не может помочь добиться стабильного и качественного результата, что требует комплексной диагностики и лечения данных пациентов. Взаимодействие врачей разных специальностей существенно улучшает качество и сроки лечения данных пациентов.

Зубочелюстная система состоит из трех основных компонентов: зубы, височно-нижнечелюстные суставы и мышцы. Все три составляющие должны функционировать гармонично с целью возможности правильного смыкания в положение фиссурно-бугоркового контакта [1].

Во многих научных публикациях [2, 3, 4] описывается взаимосвязь зубочелюстной системы и опорно-двигательного аппарата как единого биомеханического комплекса.

Особый интерес представляет степень влияния функций зубочелюстной системы на нейромышечные структуры, отвечающие за поддержание мышечного баланса тела. Для оценки степени подобных влияний использовались разнообразные методы: компьютерная томография, кинезиография, электромиография (ЭМГ), стабилметрия и мышечно-фасциальное тестирование. Все представленные методы оценки степени влияния зубочелюстной системы на структуры опорно-двигательного аппарата основаны на гипотезе, рассматривающей человеческий организм как функциональную целостность.

Изменение величины биопотенциала жевательной мускулатуры, модифицируя миофасциальное натяжение, способно привести к изменению взаимного расположения структур опорно-двигательного аппарата, что отражается в изменении показателей описанных выше методов. Одной из распространенных и доступных методик для оценки изменений постурального статуса в процессе

ортодонтического лечения является стабилметрическое обследование [5].

В физиологическом состоянии положение тела поддерживается при помощи мышц, контролируемых нервной системой. Когда мышцы находятся в разбалансированном состоянии, присутствует постуральная дисторзия (нарушение положения тела в пространстве). Напряжение развивается внутри мышц и суставов. Часто мышечный дисбаланс связан с выраженным спазмом мышц, в результате которого происходит смещение скелета [6]. Таким образом, при патологических изменениях в области какого-либо из отделов позвоночника происходит компенсаторное изменение положения головы пациента с целью восстановления положения тела. И, как следствие, происходит нарушение миодинамического равновесия мышц челюстно-лицевой области и формирование аномалий окклюзии [7].

При рассмотрении профиля стоящего человека центры тяжести его головы, лопаточно-плечевой артикуляции, бедер, колен и стоп находятся, как правило, на одной вертикальной оси, что характерно для гармонично развитой, зрелой фигуры.

При аномалиях окклюзии (неправильном прикусе) центр тяжести головы нередко располагается впереди этой вертикальной оси, что влечет за собой изменение осанки и увеличение нагрузки, приходящейся на мышцы шеи. В этом случае сохранение правильного положения головы и горизонтального расположения зрачковой линии возможно лишь при нарастании напряжения мышц шеи.

Для пациентов с аномалиями окклюзии характерно наклоненное вперед положение головы, западание грудной клетки, изменение угла наклона ребер, выступание лопаток, выпячивание живота, искривление голени, плоскостопие.

Наблюдается и обратная тенденция: функциональное состояние опорно-двигательной системы определяет осанку и воздействует на формирование костно-мышечно-связочного аппарата. В этом случае зафиксированные позотонические рефлекссы, обусловленные вредными привычками, приводят к неправильной позе человека и в свою очередь способствуют развитию зубочелюстных аномалий [7].

Также данные литературы свидетельствуют, что асимметричная работа жевательных мышц при коррекции прикуса может спровоцировать нарушение осанки тела в целом, что диктует необходимость мониторинга состояния постуральной системы в процессе ортодонтического лечения.

Таким образом, выделяют восходящий и нисходящий типы дисфункции (постуральной адаптации) [6].

Комплексное обследование и прогнозирование результатов лечения пациентов с аномалиями окклюзии зубных рядов, ассоциированных нарушением позуры, обязательно должно включать стоматологический диагностический комплекс (клиническое обследование, биометрическое исследование гипсовых моделей челюстей, ОПТГ, ТРГ в боковой проекции, цефалометрический и функциональный методы исследования) и общий ортопедический комплекс (рентгенологическое исследование позвоночного столба в вертикальной и горизонтальной плоскостях и свода стопы с функциональной нагрузкой).

Цель работы — изучить взаимосвязь аномалий зубочелюстной системы и осанки у обследуемых пациентов.

Материалы и методы. Проведено обследование 30 пациентов с зубочелюстными аномалиями в возрасте 18–35 лет. Определение стоматологического статуса проводили методами:

- клиническими (опрос, осмотр, проведение клинических функциональных проб);
- лучевыми (ТРГ, КЛКТ) и антропометрическими.

Пациенты были осмотрены врачом ортопедом-травматологом, диагноз ставился на основании клинического и рентгенологического обследований позвоночника.

Для анализа ТРГ были использованы параметры ANB и Wits для определения сагиттального положения челюстей, Go — для определения типа роста челюстей.

Для более детального изучения профиля и анфас пациента проводился фотопротокол. На снимках в анфас изучали симметричность лица относительно срединной линии лица, проходящей через середину переносицы и середину лимба верхней губы на уровне надбровных дуг, на уровне глаз, франкфуртской горизонтали, скуловых костей, углов рта и

углов нижней челюсти, а также наклон головы относительно вертикальной оси тела во фронтальной плоскости, симметрию плеч и лопаток. По фотографиям лица в профиль определяли положение губ относительно плоскости Риккетса, оценивали профиль лица по величине профильного угла T, проводили оценку наклона головы относительно вертикальной оси тела в сагиттальной плоскости.

При проведении первичного стоматологического осмотра диагностировали нейтральный прикус у 17 обследуемых, дистальный глубокий — у 10, дистальный глубокий перекрестный — у 3. Обследуемые были распределены по группам в зависимости от патологии прикуса. Контрольную группу (группа 1) составили 17 пациентов с нейтральным прикусом. Первую группу сравнения (группа 2) составили 10 пациентов с дистальным глубоким прикусом. Вторую группу сравнения (группа 3) составили 3 пациента с дистальным глубоким перекрестным прикусом.

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов с дистальным глубоким прикусом (100 %) и дистальным перекрестным глубоким прикусом при проведении эстетической плоскости Ricketts определяется 3-й тип профиля лица, профильный угол (T) A. Schwarz больше 10° , что обозначает: профиль «скошенный назад», что говорит о смещении нижней челюсти. Отмечается переднее положение головы относительно вертикальной оси тела. Согласно анализу боковой телерентгенограммы отмечается дистальное соотношение челюстей, заднее положение нижней челюсти, горизонтальный тип роста. У данных пациентов ретрузия нижней челюсти компенсируется увеличенным шейным лордозом и грудным кифозом, что подтверждается клинически и рентгенологически (таблица).

Все пациенты с дистальным перекрестным глубоким прикусом (100 %) имели нарушение осанки во фронтальной и вертикальной плоскостях. На фронтальных фотографиях пациента отмечался наклон головы влево, смещение нижней челюсти вправо, компенсаторный наклон плечевого пояса вправо. При постановке ортодонтического диагноза отмечалось смещение центральной линии и сагиттальная щель. Смещение нижней челюсти подтверждалось рентгенологически. Все пациенты в анамнезе имели ско-

лиоз 2-й степени и плоскостопие различной степени тяжести.

Для пациентов с дистальным глубоким прикусом (группа 1) изменения во фронталь-

ной плоскости характерны в меньшей степени. Только у 3 (17,65 %) пациентов отмечался сколиоз 1-й степени в анамнезе, а также асимметрия плеч и лопаток.

Таблица — Сравнительная характеристика групп по анализируемым показателям

Показатель	Группа исследования		
	Контрольная группа (нейтральный прикус)	Группа 1 (дистальный глубокий прикус)	Группа 2 (дистальный глубокий перекрестный прикус)
Профиль мягких тканей лица по Ricketts	2-й тип	3-й тип	3-й тип
Тип профиля лица по профильному углу Т	Норма	Профиль «скошенный кзади»	Профиль «скошенный кзади»
Наклон головы во фронтальной плоскости	Нет	Нет	Да
Наклон головы в сагиттальной плоскости	Нет	Да	Да
Смещение нижней челюсти в трансверзальной плоскости	Нет	Нет	Да
Асимметрия плечевого пояса	Редко	Редко	Да
Сагиттальная щель	Нет	Да	Да
Увеличение шейного лордоза	Нет	Да	Да
Увеличение грудного кифоза	Нет	Да	Да
Сколиоз	Редко	Редко	Да
Плоскостопие	Нет	Нет	Да

Пациенты с нейтральным прикусом имели единичные случаи патологии осанки в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Что может свидетельствовать о более стабильном положении челюстей и балансе всех структур. Только у двух пациентов отмечался сколиоз 1-й степени и незначительная асимметрия плечевого пояса в сравнении с пациентами с дистальным прикусом. Также у двух пациентов из контрольной группы отмечалось плоскостопие (таблица).

Таким образом, на основании проведенного исследования выявлено, что у пациентов с дистальным прикусом наблюдается патология опорно-двигательного аппарата в большей степени, чем у пациентов с нейтральным прикусом. Пациенты с дистальным глубоким перекрестным прикусом имели более значимые изменения осанки в са-

гиттальной плоскости, а также патологию осанки во фронтальной плоскости.

Заключение. Проведенное исследование позволило выявить характерные особенности патологии опорно-двигательного аппарата для каждой обследуемой группы пациентов. Полученные данные свидетельствуют, что для пациентов с нейтральным прикусом нарушение осанки характерно в меньшей степени, чем для пациентов с дистальным прикусом. Нарушение осанки во фронтальной плоскости больше характерно для пациентов с перекрестным прикусом. Аномалии прикуса могут быть как причиной, так и следствием нарушений опорно-двигательного аппарата. Следовательно, использование комплексного подхода при лечении данных пациентов позволит значительно улучшить функциональное и эстетическое состояние зубочелюстной системы, а также снизит риск осложнений.

Список цитированных источников

1. Clayton, A. C. A neuromuscular (GNM) approach (part 1) / A. C. Clayton // Dental Asia. — 2015. — P. 41–46
2. Rocabado, M. Nivel FOC: Fundamentos de la Terapia Manual Ortopédica / M. Rocabado. — USA, 2014. — 362 p.

3. Барадина, И. Н. Комбинированные методы лечения хронической патологии жевательных мышц / И. Н. Барадина, В. А. Лобко, С. М. Манкевич // Стоматолог. — 2011. — № 2. — С. 98–102.
4. Диагностика заболеваний височно-нижнечелюстного сустава / С. П. Рубникович [и др.]. — Минск, 2019. — 189 с.
5. К вопросу о релевантных показателях стабиллометрического исследования в стоматологической практике / Е. К. Кречина [и др.] // Стоматология. — 2012. — № 91 (6). — С. 72–74.
6. Прикладная кинезиология / Д. С. Волтер. — СПб. : Институт клинической прикладной кинезиологии, 2011. — 574 с.
7. Пименова, А. А. Влияние прикуса на осанку и здоровье позвоночника / А. А. Пименова, А. Г. Прошин // Ортодонтия. Российская стоматология. — 2019. — № 12 (2). — С. 69–82.

Integrated approach to the diagnosis of diseases and pathological conditions accompanied by dentoalveolar anomalies and impaired posture

Timchuk Ya. I., Daniliuk M. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article provides the information on the correlation between anomalies of the dentoalveolar system and posture. There are three groups of patients: with a neutral bite, distal deep bite and distal deep cross bite. Examination of patients was carried out according to clinical protocols. It means that the musculoskeletal system of patients was carefully assessed. The study revealed some specific features of the musculoskeletal system for each examined group of patients.

For patients with a neutral bite, postural disturbance is less typical than for patients with a distal bite. Changes in posture in the frontal back are more typical for patients with cross bite. These results could be used to design a further treatment plan.

Keywords: orthodontics, occlusion, dentoalveolar system, posture, musculoskeletal system.

Поступила 20.06.2023

УДК 616.61-002.524-039.3-053.2

ВЛИЯНИЕ ДЕБЮТА ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ

Чиж К. А., Тушина А. К., Дмитриева М. В.

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

Реферат. Волчаночный нефрит является частым проявлением системной красной волчанки, способствующим развитию тяжелых осложнений и повышающим летальность. Его развитие в возрасте до 18 лет сопровождается более активным течением, что проявляется частыми обострениями и большей частотой неблагоприятных исходов в виде терминальной стадии хронической почечной недостаточности (30 %) при наблюдении в течение 6,3 [4,6; 7,0] лет. Факторами риска являются нефритические обострения, артериальная гипертензия, дебют волчаночного нефрита одновременно с установлением диагноза системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, возраст, обострение, факторы риска, исходы.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) является хроническим мультисистемным аутоиммунным заболеванием, встречающимся преимущественно у женщин детородного возраста и часто поражающим почки. Волчаночный нефрит (ВН) — наиболее частая (но не единственная) причина повреждения почек при СКВ — отмечается у 50–75 % пациентов. У мужчин, как правило, наблюдается более агрессивное течение заболевания с частыми осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы и большей склонностью к развитию хронической почечной недостаточности. Наличие ВН усугубляет течение волчанки, способствует развитию осложнений и увеличению летальности. Пациенты с ВН обычно более молодого возраста, чем лица без поражения почек. Кроме того, ВН чаще развивается на ранних стадиях заболевания, как правило, в течение первых 6–36 месяцев и может присутствовать при первоначальном диагнозе. К факторам риска развития ВН относят более молодой возраст пациентов, мужской пол и неевропейское происхождение [1]. Особенно высока частота ВН при развитии волчанки в возрасте до 18 лет. СКВ с дебютом в детском возрасте — редкое, но тяжелое аутоиммунное заболевание с мультисистемным поражением, заболеваемость при котором составляет 0,3–2,0/100 000 детей в год, а распространенность — 3,3–8,8/100 000 детей. В возрасте до 18 лет СКВ диагностируется приблизительно в 20 % случаев [2, 3, 4].

Так, ВН у детей имеет тяжелое рецидивирующее течение, особенно если начинается в раннем и подростковом возрасте, нередко осложняется острым повреждением почек в дебюте заболевания с дальнейшим прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) и возможным развитием мультисистемных поражений. Клинические признаки поражения почек наблюдаются уже в дебюте заболевания почти у трети пациентов, причем у каждого второго из них нефрологическая симптоматика выходит на первый план, формируя так называемые нефритические маски СКВ. У большинства остальных пациентов ВН развивается в течение второго или третьего полугодий с момента начала СКВ и лишь в отдельных наблюдениях позднее. Риск возникновения нефрита спустя 5 и более лет

после дебюта СКВ относительно невелик [5, 6].

Цель работы — проанализировать особенности течения и исходы ВН, развившегося в детском возрасте, а также уточнить возможные факторы риска неблагоприятных результатов проводимого лечения.

Материалы и методы. Проведен анализ медицинской документации 30 пациентов с диагнозом СКВ и ВН, обращавшихся за консультативной помощью, госпитализированных в ревматологическое отделение ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» и находившихся под нашим наблюдением, за период с 2006 по 2022 г. В зависимости от возраста, в котором впервые установлено наличие ВН, пациенты разделялись на две группы: лица с развитием ВН до 18 лет (10 человек) и в возрасте 18 лет и позже (20 человек). В группах оценивался возраст пациентов на момент проведения анализа данных, а также возраст при установлении диагноза СКВ и ВН, длительность заболевания и ВН, срок наблюдения за пациентом. Учитывались случаи обнаружения почечной патологии в дебюте волчанки. Из клинических и лабораторных параметров обращалось внимание на наличие сопутствующей артериальной гипертензии (АГ), вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС), уровень показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а также интегрального показателя степени активности СКВ, рассчитанного по шкале SELENA-SLEDAI. Помимо этого, принимали во внимание количество обострений ВН за весь период болезни/наблюдения и их характер — изолированный мочевого синдром/протеинурия (ИМС), остроснефритический синдром (ОНС), нефротический синдром (НС), быстропрогрессирующий ВН (БПВН), острое почечное повреждение (ОПП). В случаях гистологически подтвержденного с помощью нефробиопсии ВН, кроме определения морфологического класса, рассчитывались индексы активности (ИА) и хронизации (ИХ), указывающие на степень воспалительного процесса и склеротических изменений в почечной ткани. Наконец, всех пациентов делили, в зависимости от достигнутых результатов от проводимой терапии, на лиц, достигших полной либо частичной ремиссии ВН, и на тех, у кого, несмотря на

лечение, развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности (тХПН), требующая проведения почечно-заместительной терапии (программный гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки). Информация о группах пациентов представлена в таблице 1.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета

прикладных компьютерных программ Statistica 10.0. Для характеристики обследованных групп использован стандартный методический подход, основанный на расчете данных описательной статистики. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки значимости различий между исследуемыми группами использовался U -тест Манна – Уитни.

Таблица 1 — Характеристика групп пациентов в зависимости от возраста дебюта ВН

Показатель		Дебют ВН до 18 лет	Дебют ВН после 18 лет	p
Количество пациентов, n		10	20	—
Пол	Мужчины, n	1	1	—
	Женщины, n	9	19	—
Возраст, годы	На момент анализа	20,9 [19,4; 21,4]	32,0 [27,3; 43,9]	<0,05
	Дебют СКВ	15,6 [15,1; 16,0]	25,0 [20,3; 30,2]	<0,05
	Дебют ВН	16,0 [15,4; 16,7]	27,7 [21,8; 38,8]	<0,05
Длительность, годы	СКВ	6,3 [4,6; 7,0]	3,3 [1,7; 12,9]	>0,05
Длительность, месяцы	ВН	68,5 [44,8; 82,0]	34,5 [16,5; 63,3]	>0,05
Наблюдение, годы		6,3 [4,6; 7,0]	3,3 [1,7; 12,9]	>0,05
ВН в дебюте заболевания, n (%)		8 (80)	13 (65)	—
АГ, n (%)		4 (40)	13 (65)	—
АФС, n (%)		2 (20)	6 (30)	—
СКФ, мл/мин		124,0 [110,8; 131,3]	80,0 [39,8; 96,3]	<0,05
SELENA-SLEDAI, баллы		16,0 [12,5; 17,8]	12,0 [6,0; 18,5]	>0,05
Количество обострений ВН, n		14	35	—
Вид обострений ВН, n (%)	ИМС	7 (50)	20 (57)	—
	ОНС	3 (22)	8 (22)	—
	НС	2 (14)	3 (9)	—
	БПВН	1 (7)	1 (3)	—
	НС+БПВН	1 (7)	1 (3)	—
	ОНС+НС	0 (0)	1 (3)	—
	ОПП	0 (0)	1 (3)	—
Количество нефробиопсий		12	12	—
Морфологический класс ВН	II	2	0	—
	III	0	3	—
	IV	8	5	—
	V	1	1	—
	III+V	0	1	—
	IV+V	1	2	—
Морфологические индексы, балл	ИА	6,0 [4,0; 8,0]	5,5 [5,0; 8,8]	>0,05
	ИХ	1,5 [1,0; 4,5]	2,5 [2,0; 6,0]	>0,05
Исходы, %	Ремиссия	70	35	—
	тХПН	30	15	—
	Обострение	0	50	—

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным пациенты с развитием ВН в возрасте до 18 лет ожидаемо оказались существенно моложе и имели более ранние сроки дебюта СКВ и ВН. Продолжительность заболевания и патологии со стороны почек, а также сроки наблюдения за пациентами не имели достоверно значимых различий между группами. Также отсутствовала разница в степени активности СКВ, рассчитанной по шкале SELENA-SLEDAI. В первой группе пациентов (дебют ВН в возрасте до 18 лет) в 80 % случаев патология почек имела на момент постановки диагноза волчанки. Во второй группе выявление ВН в дебюте заболевания наблюдалось у 65 % пациентов. У лиц с развитием ВН после 18 лет несколько чаще наблюдалась АГ (65 % против 40 %) и существенно более низкие средние значения показателя СКФ, при этом частота вторичного АФС в группах достоверно не различалась. При анализе количества и вида обострений ВН за период наблюдения значительной разницы не установлено: число обострений, сопровождавшихся лишь выраженными изменениями в анализах мочи (ИМС) и сопутствующими экстраренальными признаками с нарушением функции почек (ОНС, НС, БПВН), в обеих группах пропорционально сопоставимо. Также не обнаружено существенной разницы между группами при анализе морфологических классов ВН и рассчитанных ИА и ИХ. В обеих группах преобладали пролиферативные (III и IV) классы, иногда в сочетании с мембранозным (V) вариантом люпус-нефрита. Небольшое отличие состоит в выявлении в группе «молодые» пациентов двух случаев II класса ВН (17 %). Наконец, у пациентов с

развитием ВН в детском и подростковом возрасте неблагоприятные исходы в виде развития тХПН с последующим переводом на почечно-заместительную терапию отмечены в 30 % случаев. У остальных достигнута полная или частичная ремиссия нефрита, а уровень сывороточного креатинина не превышал исходный в два и более раза. В группе «взрослые» тХПН отмечена в 15 %, а разной степени ремиссия ВН в 35 % случаев. Оставшиеся пациенты на момент проведения анализа переживали различные виды обострения нефрита, однако без явлений ОПП и БПВН.

Таким образом, при средней длительности наблюдения за пациентами около 6 лет частота неблагоприятных исходов в группе развития ВН в возрасте до 18 лет вдвое превышает таковую в группе с развитием нефрита в более старшем возрасте. Возможно, это связано не только с возрастом, но и более частым выявлением люпус-нефрита в дебюте заболевания (80 % против 65 %). При этом в старшей группе отмечаются более низкие показатели СКФ (80 против 124 мл/мин, $p < 0,05$) и чаще диагностируется АГ (65 % против 40 %). Существенных различий в морфологических вариантах ВН и расчетных показателях ИА и ИХ между группами не получено.

Для выявления возможных факторов риска неблагоприятных исходов ВН внутри каждой из групп проведено сравнение изучавшихся параметров у лиц с отсутствием и наличием тХПН. Характеристика пациентов с дебютом ВН в возрасте младше 18 лет в зависимости от исхода заболевания представлена в таблице 2, а лиц более возрастной группы в таблице 3.

Таблица 2 — Характеристика пациентов с дебютом ВН в возрасте младше 18 лет в зависимости от исхода заболевания

Показатель		Ремиссия	тХПН	<i>p</i>
Количество пациентов, <i>n</i>		7	3	—
Пол	Мужчины, <i>n</i>	0	1	—
	Женщины, <i>n</i>	7	2	—
Возраст, годы	На момент анализа	21,0 [20,4; 21,7]	19,2 [19,0; 20,2]	>0,05
	Дебют СКВ	15,5 [15,1; 16,4]	15,6 [15,1; 15,8]	>0,05
	Дебют ВН	16,0 [15,4; 17,3]	16,0 [15,3; 16,3]	>0,05
Длительность, годы	СКВ	6,0 [4,8; 7,0]	6,5 [4,8; 9,8]	>0,05
Длительность, месяцы	ВН	63,0 [38,5; 79,0]	76,0 [60,0; 117,0]	>0,05

Окончание табл. 2

Показатель		Ремиссия	тХПН	<i>p</i>
Наблюдение, годы		6,0 [4,8; 7,0]	6,5 [4,8; 9,8]	>0,05
ВН в дебюте заболевания, <i>n</i> (%)		5 (71)	3 (100)	
АГ, <i>n</i> (%)		1 (14,3)	3 (100)	
АФС, <i>n</i> (%)		2 (29)	0 (0)	
СКФ, мл/мин		127,0 [117,0;130,5]	110,0 [93,5; 121,0]	>0,05
SELENA-SLEDAI, балл		16,0 [12,0; 18,0]	16,0 [15,0; 17,0]	>0,05
Количество обострений ВН		7	7	
Вид обострений ВН, <i>n</i> (%)	ИМС	7 (100)	0 (0)	
	ОНС	0 (0)	3 (43)	
	НС	0 (0)	2 (29)	
	БПВН	0 (0)	1 (14)	
	НС+БПВН	0 (0)	1 (14)	
Количество нефробиопсий		9	3	
Морфологический класс ВН	II	2	0	
	III	0	0	
	IV	6	2	
	V	1	0	
	III+V	0	0	
	IV+V	0	1	
Морфологические индексы, баллы	ИА	5,0 [4,0; 7,5]	7,0 [6,5; 7,5]	>0,05
	ИХ	1,5 [1,0; 5,0]	2,5 [1,8; 3,3]	>0,05

Таблица 3 — Характеристика пациентов с дебютом ВН в возрасте 18 лет и старше в зависимости от исхода заболевания

Показатель		Ремиссия	тХПН	<i>p</i>
Количество пациентов		17	3	—
Пол	Мужчины	1	0	—
	Женщины	16	3	—
Возраст, годы	На момент анализа	33,7 [27,8; 45,6]	31,9 [28,0; 32,0]	>0,05
	Дебют СКВ	25,9 [20,5; 30,8]	18,0 [18,0; 24,0]	>0,05
	Дебют ВН	29,0 [22,0; 39,0]	21,0 [19,5; 25,5]	>0,05
Длительность, годы	СКВ	3,3 [1,7; 12,5]	1,7 [0,9; 8,1]	>0,05
Длительность, месяцы	ВН	29,0 [12,0; 61,0]	54,0 [38,0; 93,0]	>0,05
Наблюдение, годы		3,5 [1,7; 12,5]	1,7 [0,9; 7,9]	>0,05
ВН в дебюте заболевания, <i>n</i> (%)		11 (65)	2 (67)	—
АГ, <i>n</i> (%)		10 (59)	3 (100)	—
АФС, <i>n</i> (%)		5 (29)	1 (33)	—
СКФ, мл/мин		82,0 [43,0; 97,0]	28,0 [16,5; 62,0]	>0,05
SELENA-SLEDAI, балл		12,0 [6,0; 18,0]	12,0 [6,0; 17,0]	>0,05
Количество обострений ВН		29	6	—
Вид обострений ВН, <i>n</i> (%)	ИМС	20 (69)	0 (0)	—
	ОНС	2 (7)	6 (100)	—
	НС	3 (10)	0 (0)	—
	БПВН	1 (3,5)	0 (0)	—
	НС+БПВН	1 (3,5)	0 (0)	—
	ОНС+НС	1 (3,5)	0 (0)	—
	ОПП	1 (3,5)	0 (0)	—

Окончание табл. 3

Показатель		Ремиссия	тХПН	<i>p</i>
Количество нефробиопсий		11	1	—
Морфологический класс ВН	II	0	0	—
	III	2	1	—
	IV	5	0	—
	V	1	0	—
	III+V	1	0	—
	IV+V	2	0	—
Морфологические индексы, балл	IIA	5,0 [5,0; 9,0]	8,0 [8,0; 8,0]	>0,05
	IX	3,0 [2,0; 7,0]	1,0 [1,0; 1,0]	>0,05

Среди показателей в младшей возрастной группе не выявлено статистически значимых различий в зависимости от исходов ВН. Это касается возраста пациентов, сроков болезни и ВН, длительности наблюдения, значений СКФ и оценки активности СКВ по шкале SELENA-SLEDAI, а также морфологических индексов. Вместе с тем у всех лиц с неблагоприятным исходом отмечались признаки поражения почек в дебюте заболевания, а также наличие АГ. Кроме того, обострения ВН у пациентов без развития тХПН ограничивались исключительно ухудшением мочевого синдрома (нарастанием протеинурии) без экстраренальных признаков и нарушения азотовыделительной функции почек. Напротив, в подгруппе с прогрессированием нефрита до развития тХПН отсутствовали обострения в виде ИМС и отмечались ОНС, НС и явления БПГН (а также их сочетания). Соответственно и количество обострений ВН у этих пациентов было большим (2,3 против 1,0 на одного человека). У всех пациентов с неблагоприятным исходом имелся пролиферативный (IV и IV+V) морфологический класс ВН с тенденцией к более высоким (статистически недостоверно) показателям IIA и IX. Ни у одного пациента из этой группы не зарегистрировано случаев вторичного АФС.

Среди пациентов старшей возрастной группы наблюдается схожая картина (см. таблицу 3). Также отсутствуют статистически значимые различия исследуемых параметров, однако просматривается тенденция к более молодому возрасту на момент проведения анализа, дебюта СКВ и ВН, а также к более низкому показателю СКФ у пациентов с неблагоприятными исходами. Как и в группе пациентов с развитием ВН до 18-летнего

возраста не наблюдалось различий в морфологических проявлениях нефрита, частоте поражения почек в дебюте СКВ и степени активности заболевания. Процентное соотношение присутствия вторичного АФС оказалось практически одинаковым в обеих группах. Однако также частота АГ у лиц с тХПН составила 100 %. Число обострений ВН, выпавших на одного пациента, оказалось примерно одинаковым — 1,7 против 2,0, в то же время их характер значительно отличался. В случае наличия в исходе заболевания тХПН все обострения сопровождались признаками ОНС, при более стабильном течении заболевания около 70 % случаев пришлось на долю ИМС.

Поражение почек при СКВ увеличивает частоту осложнений, связанных с применением высоких доз иммуносупрессивных лекарственных средств, развитием нарушений функционального состояния почек с сопутствующей АГ и влиянием на сердечно-сосудистую систему, а также опорно-двигательный аппарат в период роста и развития ребенка. До использования в лечении глюкокортикостероидов выживаемость пациентов не превышала 5 лет. В прошлом столетии прогрессирование почечной патологии до развития тХПН у детей сопровождалось высокой смертностью: треть из них погибала от осложнений почечной недостаточности, еще треть — от тяжелых инфекционных осложнений. К 1990-м годам исходы болезни значительно улучшились как у детей, так и у взрослых. Так, 10-летняя общая выживаемость пациентов с СКВ и ВН составляет в настоящее время 92–95 %, а почечная — 89–90 % и практически не меняется на протяжении двух последних декад. Существенную роль в этом сыграло добавление после про-

ведения курса индукционного лечения поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Основными причинами смерти при СКВ в XXI в. стали осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Вместе с тем, несмотря на проводимую иммуносупрессию, лишь у 55 % пациентов с пролиферативными (III и IV) классами ВН удается достичь почечной ремиссии. В то же время почечная ремиссия возможна у 90 % пациентов с юСКВ и V классом ВН, однако поддерживаться она может только в 76 % случаев, несмотря на применение низких доз глюкокортикостероидов для приема внутрь и/или поддерживающей иммуносупрессии (азатиоприн или микофенолата мофетил). В целом даже в случаях использования современных терапевтических схем частота почечных обострений при СКВ составляет 25–50 %. Факторами риска развития тХПН, помимо ВН IV морфологического класса, считаются мужской пол, негроидная раса, АГ, наличие нефротического синдрома, повышенного титра в крови антифосфолипидных антител, высокого ИХ при гистологическом исследовании, а также плохой ответ на проводимую индукционную терапию и развитие почечного обострения в виде ОНС.

Существует очень небольшое количество публикаций о риске прогрессирования ХБП у детей с волчанкой до 5-й стадии (тХПН), когда возникает потребность в заместительной почечной терапии [7].

В исследовании L. Watson и соавт. (2012) с участием 399 детей с СКВ, проведенном в Великобритании, при средней длительности наблюдения 6,6 лет (от года до 21 года) признаки ХБП 2–5-й стадии выявлены в 3,8 %, а 5-й стадии — 0,5 % случаев. При этом среди лиц с ВН 5-я стадия составила 13 % (у 2 из 15 пациентов). В Голландии при длительном (20 лет) наблюдении за 111 детьми с СКВ изначальное поражение почек отмечено в 60 %, из которых тХПН развилась в 14 % случаев, а в 9 % в дальнейшем потребовалась трансплантация почки в среднем возрасте 24 лет (Groot N. и соавт., 2019). У 54 детей из Нью-Дели, страдающих СКВ, в 48 % случаев по результатам проведенной нефробиопсии установлен IV класс ВН. В течение 10-летнего периода тХПН развилась у 6 % (P. Nagi и соавт. 2009).

Из когорты 60 иранских детей с СКВ (в 70 % случаев — IV морфологический класс ВН) тХПН развилась у 15 % с зарегистрированной выживаемостью почек 98, 94 и 88 % в течение одного, 2 и 3 лет от момента установления диагноза соответственно (S. Taheri, F. Beiraghdar, 2011). В Гонконге признаки ВН в дебюте заболевания отмечены у 51 из 128 детей (40 %) с волчанкой, причем тХПН при последующем наблюдении (медиана 5,3 года [1–16,5]) выявлена в 3 % случаев (S. N. Wong и соавт., 2006). В Таиланде из 216 пациентов с СКВ, подтвержденный биопсией почки ВН установлен у 180 человек, из которых в 31 % случаев отмечалась ХБП 2–5-й стадий, а 5-я стадия составила 1 % при наблюдении с медианой 3,9 года [0–19,4] (P. Vachvanichsanong и соавт., 2009).

Таким образом, частота тХБП при развитии ВН в детском возрасте по имеющимся литературным данным составляет до 15 % всех случаев. У взрослых она несколько ниже, чем у детей, и регистрируется в пределах 6–12 % за период наблюдения в течение 10 лет, однако на результаты в обеих группах может оказывать влияние состав изучаемой популяции, а также клинические и гистологические особенности.

Согласно полученным нами результатам частота развития тХПН у лиц с дебютом ВН в возрасте до 18 лет оказалась выше (30 %), чем это отмечено в литературных научных источниках (до 15 %) и в два раза выше, чем у взрослых пациентов. Такое расхождение может быть обусловлено небольшой выборкой пациентов в нашем исследовании, однако недостаточное количество публикаций на эту тему указывает на необходимость более глубокого изучения проблемы ВН, дебютирующего в детском и подростковом возрасте. Из возможных факторов риска возникновения тХПН в этой группе наши данные подтверждают развитие ВН в дебюте СКВ, наличие АГ и даже мужской пол (один пациент из трех — 33,3 %). Мы не встречали в научной литературе сведений о влиянии частоты и характере обострений ВН в зависимости от сроков дебюта почечной патологии на исход. Все пациенты с неблагоприятным исходом имели большую частоту обострений, которые носили активный характер, главным образом в виде ОНС (43 %). Напротив, у лиц, достигших почечной ремиссии, обо-

стрения ВН проявлялись исключительно в виде ИМС/протеинурии. Похожую картину обострений нефрита мы наблюдали и в группе пациентов с развитием ВН в возрасте 18 лет и старше — в подгруппе тХПН в 100 % случаев отмечался ОНС, при отсутствии тХПН у большинства пациентов (69 %) наблюдался ИМС.

Заключение. Появление ВН у пациентов с СКВ в детском и подростковом возрасте сопряжено с высокой вероятностью неблагоприятных почечных исходов: при среднем сроке наблюдения 6,3 года тХПН развивается

в 30 % случаев. Существенным фактором риска этого могут служить частые активные обострения люпус-нефрита, преимущественно в виде ОНС. Наоборот, обострения ВН, сопровождающиеся лишь изменениями мочевого осадка и нарастанием протеинурии не более 1 г/сут, свидетельствуют в целом о благоприятном течении заболевания. Подтверждаются сведения о роли выявления патологии почек в дебюте заболевания, наличия АГ и мужского пола в качестве факторов риска неблагоприятного почечного прогноза у лиц, страдающих СКВ.

Список цитированных источников

1. Almaani, S. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020 / S. Almaani, S. Brodsky, B. H. Rovin // *Am. J. Kidney Dis.* — 2020. — Vol. 76, № 2. — P. 265–281.
2. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases / B. H. Rovin [et al.] // *Kidney Int.* — 2021. — Vol. 100, № 4. — P. 753–779. DOI:10.1016/j.kint.2021.05.01.
3. Sinha, R. Pediatric lupus nephritis: Management update / R. Sinha, S. Raut // *World J. Nephrol.* — 2014. — Vol. 3, № 2. — P. 16–23. DOI: 10.5527/wjn.v3.i2.16.
4. Pediatric lupus nephritis / S. V. B. Pinheiro [et al.] // *Braz. J. Nephrol.* — 2019. — Vol. 41, № 2. — P. 252–265. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0097.
5. Козыро, И. А. Современные подходы к терапии волчаночного нефрита у детей и подростков / И. А. Козыро, А. В. Сукало // *Нефрология.* — 2012. — Т. 16, № 1. — С. 74–81.
6. Волчаночный нефрит в педиатрической практике: 20-летний опыт наблюдений / Г. А. Маковецкая [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2020. — Т. 65, № 6. — С. 108–115.
7. Kidney outcomes for children with lupus nephritis / L. Oni [et al.] // *Pediatric Nephrology.* — 2021. — Vol. 36. — P. 1377–1385.

Influence of the onset of lupus nephritis in childhood on the course and outcome of the disease

Chyzh K. A., Tushina A. K., Dmitrieva M. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Lupus nephritis is a common manifestation of systemic lupus erythematosus, contributing to the development of severe complications and increased mortality. Its development under the age of 18 is accompanied by a more active course, which is manifested by frequent flares and a higher frequency of adverse outcomes in the form of end-stage chronic renal failure (30 %) during 6,3 [4,6; 7,0] years of observation. Risk factors are nephritic flares, arterial hypertension, the onset of lupus nephritis simultaneously with the diagnosis of systemic lupus erythematosus.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, age, flare, risk factors, outcomes.

Поступила 16.06.2023



Фармация

Pharmacy



УДК 615.9:615.33

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АЗИТРОМИЦИН В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Зиновкина В. Ю., Богданов Р. В., Василькевич В. М., Земцова В. О., Евтерева А. А.

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В условиях хронического эксперимента при ингаляционном пути поступления установлены токсические эффекты фармацевтической субстанции азитромицин на функциональное состояние органов и систем лабораторных животных. Определен порог хронического действия азитромицина на уровне $5,5 \text{ мг/м}^3$ по лимитирующим показателям функционального состояния нервной системы, печени, гематологическим показателям. По степени выраженности токсического действия азитромицина на комплекс изученных показателей концентрации азитромицина, соответствующая $27,5 \text{ мг/м}^3$, отнесена к действующей, концентрация субстанции на уровне $1,1 \text{ мг/м}^3$ — к недействующей концентрации.

Ключевые слова: токсикология, азитромицин, параметры токсичности, хронический эксперимент, порог хронического действия.

Введение. Исследования проведены в рамках Государственной научно-технической программы «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли» на 2021–2025 гг. подпрограммы 2 «Нормативная правовая база» задания 2.14 «Научно обосновать предельно допустимые концентрации, классы опасности и разработать методики выполнения измерений фармацевтической субстанции азитромицин в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе» (мероприятие 108⁹ ГП). Задания данной программы направлены на развитие отечественной фармацевтической отрасли промышленности и создание эффективных отечественных лекарственных средств.

На фармацевтических предприятиях при производстве лекарственных препаратов существует опасность загрязнения воздуха рабочей зоны химическими и/или биологическими веществами, что может привести к развитию производственно-обусловленных заболеваний работников фармацевтических производств.

Для создания безопасных условий труда на предприятиях по производству лекарственных препаратов фармацевтические субстанции, применяемые для производства

лекарственных средств, подлежат обязательной токсиколого-гигиенической оценке в объеме разработки гигиенического норматива и установления класса опасности. Установление предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции в воздухе рабочей зоны сопровождается разработкой методики измерения ее концентрации в воздушной среде, что позволит обеспечить контроль за содержанием данного химического вещества в воздухе рабочей зоны при производстве лекарственных средств и разработать эффективную систему профилактических мероприятий для предотвращения развития производственно-обусловленных заболеваний [1, 2].

Одним из широко применяемых антибактериальных лекарств, эффективных в отношении широкого спектра бактериальных инфекций легкой и средней степени тяжести и в отношении грамположительных, грамотрицательных и некоторых анаэробных бактерий, является азитромицин. Он относится к полусинтетическим макролидным антибиотикам подкласса азалидов. Азитромицин также обладает противовоспалительными, иммуномодулирующими и мукорегулирующими свойствами, имеет низкую частоту токсических и аллергических побочных эффектов, что позволяет его использовать как

в терапии взрослых, так и детей. Основными клиническими показаниями для назначения азитромицина являются: инфекции ЛОР-органов и дыхательных путей, скарлатина, инфекции кожи и мягких тканей и др. В качестве компонента комбинированной терапии азитромицин применяется при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, вызванной *Helicobacter pylori*.

Высокая востребованность антибиотика определяет высокие объемы его производства. Только на Борисовском заводе медицинских препаратов объемы выпускаемого лекарственного средства составляют: азитромицин, таблетки, покрытые оболочкой 500 мг № 3×1 — 843,0 тыс. упаковок; азитромицин, таблетки, покрытые оболочкой 500 мг № 3×2 — 150,0 тыс. упаковок; азитромицин, капсулы 250 мг № 6×1 — 422,5 тыс. упаковок.

Изучение биологических особенностей нарушений, выявленных в организме лабораторных животных при длительном хроническом воздействии исследуемой фармацевтической субстанции, является одним из основных используемых методических приемов промышленной токсикологии, позволяющих оценить степень опасности при ее многократном попадании в организм.

Основой для установления безопасных уровней содержания вредных веществ в различных объектах окружающей среды является концепция пороговости вредного действия химических веществ на организм, которая реализуется на практике при установлении безопасных уровней воздействия путем определения пороговых доз и концентраций при однократном и повторном (хроническом) воздействии.

Для разработки и научного обоснования гигиенического норматива и класса опасности фармацевтической субстанции азитромицин в воздухе рабочей зоны проведено изучение биологического действия данного вещества в хроническом эксперименте, установлен порог хронического токсического действия [2, 3]. Порог острого токсического действия был установлен нами ранее при проведении острых и подострых токсикологических экспериментов [4].

Цель работы — изучить биологическое действие фармацевтической субстанции азитромицин в хроническом эксперименте при ингаляционном пути ее поступления, уста-

новить порог хронического действия для обоснования предельно допустимой концентрации и класса опасности азитромицина в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась фармацевтическая субстанция азитромицин, производитель — Alembic Limited, Индия. Образец субстанции для исследований предоставлен ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов».

Токсиколого-гигиеническое изучение азитромицина выполнено на лабораторных животных одного вида — нелинейные самки и самцы белых крыс, исходная масса 150–220 г. Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве определяющего показателя (разность в массе тела животных составляла не более 10 %).

Все исследования с использованием лабораторных животных выполнены с соблюдением этических норм обращения с животными, которые соответствуют правилам, принятым Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Проведение экспериментов с использованием лабораторных животных также одобрено Комиссией по биоэтике ГП «Научно-практический центр гигиены».

Оценку хронической ингаляционной токсичности проводили в условиях ежедневного ингаляционного поступления 30%-го спиртового раствора азитромицина методом интраназального введения при четырехмесячном воздействии по 5 раз в неделю в концентрациях: 1,1 мг/м³ (первая экспериментальная группа), 5,5 мг/м³ (вторая экспериментальная группа), 27,5 мг/м³ (третья экспериментальная группа). Контрольной группе животных в аналогичных условиях вводили растворитель. Используемые в экспериментах дозы субстанции были выбраны как кратные от максимального введенной в остром и подостром эксперименте, а также с учетом научных литературных данных.

В течение всего хронического токсикологического эксперимента и по его окончании проводили систематическое наблюдение за состоянием, поведением животных, потреблением ими корма и воды, отмечали воз-

возможные проявления токсичности, учитывали количество и сроки возможной гибели животных, фиксировали физиологические параметры.

В ходе и по окончании хронического эксперимента регистрировали ряд физиологических (прирост массы тела, изменение ректальной температуры), гематологических (показатели красной крови, лейкограммы, тромбоцитов), биохимических показателей сыворотки крови (глюкоза, мочевины, общий белок, альбумины, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, общий билирубин, холестерин, креатинин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), триглицериды, мочевины, кальций, железо), показатели, характеризующие функцию почек (диурез, pH мочи, удельный вес мочи, наличие белка, глюкозы, лейкоцитов, билирубина в моче), определяли морфофункциональные (интегральные) параметры: масса и относительные коэффициенты массы внутренних органов.

Оценивали показатели функционального состояния органов и систем организма лабораторных животных: сердечно-сосудистой системы (частота сердечных сокращений, артериальное давление), нервной системы (сумационно-пороговый показатель — способность суммировать подпороговые импульсы — СПП), печени (морфофункциональные показатели, биохимические параметры крови и мочи) и почек (морфофункциональные показатели, диурез, биохимические параметры мочи и крови).

Для дополнительной оценки функционального состояния нервной системы изучали ориентировочно-исследовательскую и эмоционально-поведенческую активность лабораторных животных в тесте «открытое поле», который позволил изучить поведенческую реактивность по ряду показателей: горизонтальная активность, «норковый» рефлекс, количество вертикальных стоек, количество эпизодов груминга, количество эпизодов фризинга, количество актов дефекаций [5].

По окончании хронического эксперимента лабораторных животных умерщвляли методом мгновенной декапитации.

Статистическая обработка экспериментальных данных выполнена параметрическими и непараметрическими методами с помо-

щью компьютерной программы Statistica 13 (лицензия № AXA8111525627ARCN2ACD-M). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На протяжении четырехмесячного эксперимента не отмечалось видимых симптомов интоксикации и гибели животных, общее состояние белых крыс в опытных группах в концентрациях от 1,1 мг/м³ до 27,5 мг/м³ не отличалось от контрольной группы.

Для объективной оценки токсических эффектов при хронической интоксикации проведено определение ряда функциональных показателей, характеризующих состояние организма животных. Оценку проявлений токсического действия фармацевтической субстанции азитромицин проводили по изменению физиологических и функциональных показателей на основании полученных результатов клинико-биохимических показателей, характеризующих состояние нервной, сердечно-сосудистой, кроветворной, гепатобилиарной, мочевыделительной систем организма лабораторных животных.

При анализе массы тела крыс в трех экспериментальных группах в хроническом эксперименте отмечено некоторое отставание в приросте массы тела по сравнению с контрольной группой.

Через 4 месяца интраназального введения белым крысам азитромицина в максимальной дозе 27,5 мг/м³ (третья экспериментальная группа) установлено статистически значимое уменьшение массы внутренних органов: почек и селезенки, вес которых составил 85,4 % ($p < 0,05$) и 71,7 % ($p < 0,05$) от величин контрольных значений соответственно. Макроскопически внутренние органы крыс 1–3-й опытных групп не отличались от таковых контрольных животных.

По окончании хронического эксперимента не выявлено статистически значимых изменений интегральных параметров — относительных коэффициентов массы исследуемых внутренних органов: печень, селезенка, почки, легкие, сердце в трех экспериментальных группах по сравнению с группой контрольных животных.

Анализ показателей, характеризующих ответную реакцию центральной нервной системы на хроническое ингаляционное воз-

действие азитромицина, свидетельствует о некоторых различиях в формировании и проявлениях ответной реакции нервной системы и изменении поведения в случаях экспозиции разных концентраций фармацевтической субстанции. При исследовании функционального состояния нервной системы лабораторных животных в хроническом эксперименте при дозозмонотонном ингаляционном поступлении азитромицина в первой опытной группе при экспозиции в дозе 1,1 мг/м³ не наблюдалось значимых изменений процессов возбуждения и торможения нервной деятельности и эмоционально-поведенческих реакций в сравнении с животными контрольной группы.

Статистически значимое увеличение показателя СПП регистрировалось во второй (доза 5,5 мг/м³) и третьей опытных группах (доза 27,5 мг/м³), которые превышали контрольные значения в 1,2 раза ($p < 0,05$) и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно. Более выраженные изменения функционального состояния нервной системы отмечались в третьей опытной группе: увеличение показателя СПП сопровождалось отклонением показателей эмоционально-поведенческих реакций: выявлено статистически значимое увеличение количества эпизодов груминга у животных при ингаляционном поступлении азитромицина в концентрации 27,5 мг/м³ (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели функционального состояния нервной системы у белых крыс после 4-месячного интраназального поступления азитромицина в дозах 1,1 мг/м³ (1-я группа), 5,5 мг/м³ (2-я группа), 27,5 мг/м³ (3-я группа), Me (P₂₅; P₇₅)

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м ³)	Группа 2 (5,5 мг/м ³)	Группа 3 (27,5 мг/м ³)
СПП, В	0,60 (0,55–0,65)	0,67 (0,60–0,75)	0,71 (0,70–0,75)* $p = 0,0004$	0,76 (0,65–0,90)* $p = 0,034$
Количество вертикальных стоек, усл. ед.	3,2 (1–6)	3,1 (0–3)	1,8 (0–3)	1,3 (0–2)
«Норковый» рефлекс, усл. ед.	1,2 (0–2)	1 (0–1)	0,9 (0–2)	1 (0–1)
Количество эпизодов фризинга, усл. ед.	1 (0–1)	0,5 (0–1)	0,9 (0–1)	0,5 (0–1)
Количество случаев груминга, усл. ед.	1,6 (0–2)	0,5 (0–1)	1,2 (0–2)	0,2 (0–0)* $p = 0,0023$
Количество актов дефекации, усл. ед.	1,5 (1–2)	2,1 (1–3)	2,3 (1–4)	1,9 (1–3)

* Статистически значимые различия по сравнению с контролем при $p < 0,05$.

При изучении функционального состояния сердечно-сосудистой системы по окончании хронического эксперимента при ингаляционном поступлении фармацевтической субстанции в трех изучаемых концентрациях статистически значимых отклонений показателей частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления в опытных группах по сравнению с контролем не установлено ($p > 0,05$).

При анализе результатов исследования биохимических показателей в сыворотке крови белых крыс на 120-е сутки эксперимента, приведенных в таблице 2, было уста-

новлено значительное повышение активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови при концентрации субстанции 5,5 мг/м³ в 6,1 раза ($p < 0,05$), при концентрации субстанции 27,5 мг/м³ – в 5,1 раза ($p < 0,05$).

По окончании четырехмесячного эксперимента хроническое ингаляционное воздействие азитромицина при экспозиции 27,5 мг/м³ вызвало увеличение содержания в сыворотке крови по сравнению с контрольным уровнем триглицеридов — на 36,7 % ($p < 0,05$), общего белка и альбуминов, составивших 110,5 % ($p < 0,05$) и 118,7 %

($p < 0,05$) соответственно, мочевины — на 20,8 % ($p < 0,05$) и мочевой кислоты, значения содержания которой в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышали контроль.

Таблица 2 — Биохимические показатели сыворотки крови у белых крыс после 4-месячного интраназального поступления азитромицина в дозах 1,1 мг/м³ (1-я группа), 5,5 мг/м³ (2-я группа), 27,5 мг/м³ (3-я группа), Me (P₂₅; P₇₅)

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м ³)	Группа 2 (5,5 мг/м ³)	Группа 3 (27,5 мг/м ³)
Альбумин, г/л	31,21 (28,90–33,50)	28,65 (23,60–31,30)	32,85 (31,90–34,30)	37,05 (34,90–39,00)* $p = 0,031$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	331,56 (302,20–64,90)	299,27 (235,8–345,0)	337,70 (292,40–420,90)	350,85 (260,20–465,30)
АЛТ, Ед/л	17,22 (8,20–25,70)	51,64 (20,20–88,40)	104,36 (88,70–115,60)* $p = 0,0001$	88,38 (82,20–101,90)* $p = 0,0001$
АСТ, Ед/л	86,73 (0,60–252,80)	301,97 (278,70–330,00)* $p = 0,035$	318,23 (317,70–353,00)* $p = 0,001$	321,54 (292,70–344,90)* $p = 0,0007$
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,70 (0,44–1,06)	0,49 (0,36–0,67)	0,15 (0,03–0,25)* $p = 0,017$	0,57 (0,27–0,93)
Билирубин общий, мкмоль/л	4,56 (2,90–6,70)	4,06 (1,00–5,30)	0,64 (0,20–2,23)* $p = 0,011$	3,24 (1,10–4,60)
Кальций, ммоль/л	2,40 (2,18–2,64)	2,49 (2,32–2,58)	2,22 (2,01–2,79)	0,83 (0,00–2,54)
Холестерин, ммоль/л	2,44 (2,18–2,53)	2,17 (1,98–2,47)	2,14 (2,13–2,23)	2,68 (2,31–3,06)
Креатинин, мкмоль/л	32,94 (26,50–37,40)	46,24 (34,50–49,20)	41,83 (31,80–49,10)	39,01 (34,80–41,60)
Глюкоза, моль/л	9,30 (9,04–9,96)	9,16 (8,02–10,16)	7,83 (7,47–9,16)	8,90 (8,18–9,88)
Железо, мкмоль/л	44,31 (38,20–46,39)	37,37 (33,45–40,61)	43,52 (40,18–50,60)	44,36 (37,42–48,35)
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	161,80 (55,00–268,00)	140,10 (54,00–180,00)	125,50 (36,00–170,00)	97,40 (71,00–131,00)
Общий белок, г/л	90,30 (85,80–94,20)	87,10 (86,50–89,40)	86,15 (80,80–90,70)	99,77 (97,70–104,20)* $p = 0,009$
Триглицериды, ммоль/л	1,28 (1,01–1,49)	1,29 (1,18–1,39)	1,52 (1,40–1,73)	1,75 (1,64–1,81)* $p = 0,009$
Мочевина, ммоль/л	5,68 (5,01–6,10)	5,31 (3,77–5,63)	5,62 (5,09–5,85)	6,86 (6,41–7,27)* $p = 0,004$
Мочевая кислота, мкмоль/л	143,50 (115,00–84,00)	185,50 (154,00–98,00)	155,70 (136,00–69,00)	217,80 (175,00–22,00)* $p = 0,015$

* Статистически значимые различия по сравнению с контролем при $p < 0,05$, $p < 0,01$.

Установленные изменения биохимических показателей свидетельствуют о нарушении целостности мембранных структур гепатоцитов, функциональной патологии печени, нарушении выделительной функции почек и возможном их повреждении. Выявленные нарушения функционального состояния почек сопровождались статистически значимым снижением массы почек.

Выявлено снижение содержания в сыворотке крови общего билирубина и его фракции — прямого билирубина при экспозиции 5,5 мг/м³ ($p < 0,05$). Значения других определяемых биохимических показателей крови находились в пределах диапазонов, принимаемых за норму для данного вида животных.

В последних научных публикациях билирубин отводится роль эндогенного антиоксиданта, поэтому снижение данного метаболита в крови можно объяснить повышением окислительной активности в организме лабораторных животных и избыточным его потреблением, что можно оценить как проявление в большей степени процессов компенсаторно-приспособительного, а не патологического характера.

Со стороны показателей периферической крови (таблица 3) при экспозиционных дозах азитромицина 5,5 мг/м³ (2-я экспериментальная группа) и 27,5 мг/м³ (3-я экспериментальная группа) отмечены статистически значимые изменения показателей по процентному содержанию моноцитов: их снижение во второй экспериментальной группе составило — 68,1 % ($p < 0,05$), в 3-й экспериментальной группе — 52,8 % ($p < 0,05$) контрольного уровня, что указывает на наличие снижения иммунитета и отчетливых проявлений дозовой зависимости токсического эффекта фармацевтической субстанции азитромицин. Снижение содержания моноцитов в 3-й экспериментальной группе (экспозиционная доза — 27,5 мг/м³) сопровождается статистически значимым снижением массы селезенки, которая выполняет иммунную и лимфопоэтическую функции.

Со стороны показателей красной крови установлено увеличение эритроцитарного индекса МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) во 2-й и 3-й экспериментальных группах, который показывает, насколько эритроциты насыщены гемоглобином.

Таблица 3 — Показатели периферического кровообращения у белых крыс после 4-месячного интраназального поступления азитромицина в дозах 1,1 мг/м³ (1-я группа), 5,5 мг/м³ (2-я группа), 27,5 мг/м³ (3-я группа), Me (P₂₅; P₇₅)

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м ³)	Группа 2 (5,5 мг/м ³)	Группа 3 (27,5 мг/м ³)
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,03 (7,20–8,29)	8,44 (7,65–8,67)	7,66 (7,45–7,87)	7,72 (7,33–8,07)
Гемоглобин, г/л	15,05 (14,90–15,70)	15,82 (15,1–16,7)	15,64 (15,50–15,90)	15,98 (15,20–16,40)
Гематокрит, %	40,60 (37,80–40,90)	42,50 (39,00–45,30)	39,01 (38,60–40,10)	39,41 (38,30–40,50)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13,80 (12,00–15,20)	12,97 (8,10–16,80)	12,50 (11,60–13,30)	11,93 (9,60–14,50)
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	864,30 (719,00–1085,00)	849,90 (797,00–967,00)	720,50 (650,00–803,00)	893,20 (740,00–1077,00)
MCV (средний объем эритроцитов), 10 ⁻¹⁵ /л	50,69 (48,30–52,50)	50,45 (49,60–52,20)	50,89 (49,80–52,10)	51,09 (48,30–53,10)
MPV (средний объем тромбоцитов) 10 ⁻¹⁵ /л	7,06 (6,90–7,50)	6,84 (6,60–7,00)	7,05 (6,70–7,40)	7,04 (6,60–7,40)
МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)	38,69 (38,20–39,50)	39,91 (39,30–40,50)	40,10 (39,70–40,70)* $p = 0,003$	40,03 (39,50–40,20)* $p = 0,0056$

Окончание табл. 3

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контрольная группа	Группа 1 (1,1 мг/м ³)	Группа 2 (5,5 мг/м ³)	Группа 3 (27,5 мг/м ³)
МСН (среднее содержание гемоглобина в эритроците)	19,70 (19,00–20,70)	20,14 (19,90–20,50)	20,41 (20,10–20,80)	20,45 (19,10–21,30)
Гранулоциты, %	28,77 (17,40–36,20)	21,54 (18,20–27,70)	21,96 (18,50–28,40)	19,34 (15,50–23,80)
Гранулоциты, 10 ⁹ /л	4,21 (1,90–5,30)	4,49 (1,90–5,30)	2,75 (2,30–3,00)	2,75 (1,80–4,50)
Лимфоциты, %	56,98 (44,60–72,20)	66,35 (62,90–72,60)	68,33 (62,00–73,70)	54,72 (48,20–72,20)
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	7,58 (6,60–8,50)	14,87 (5,0–12,30)	9,25 (7,20–9,40)	7,05 (6,10–11,30)
Моноциты, %	14,25 (10,10–18,60)	8,98 (7,90–12,30)	9,71 (8,60–10,90)* <i>p</i> = 0,017	7,52 (6,80–8,50)* <i>p</i> = 0,0007
Моноциты, 10 ⁹ /л	1,99 (1,40–3,00)	2,78 (0,80–1,60)	1,28 (1,00–1,60)	1,40 (0,80–1,80)

* Статистически значимые различия по сравнению с контролем при $p < 0,05$, $p < 0,01$.

Отклонений показателей мочи, характеризующих функциональное состояние мочевыделительной системы, от физиологической нормы в трех экспериментальных группах при дозозависимом ингаляционном воздействии азитромицина не выявлено.

Заключение. Таким образом, в условиях хронического эксперимента на модели ингаляционного поступления способом интраназального введения экспериментальным животным фармацевтической субстанции азитромицин в концентрациях 5,5 мг/м³ и 27,5 мг/м³ установлены дозозависимые токсические эффекты.

Наиболее выраженные изменения морфофункциональных, биохимических, гематологических показателей состояния организма лабораторных животных установлены при воздействии концентрации 27,5 мг/м³ как со стороны отдельных показателей, так и при проведении их комплексной оценки. При данной экспозиции выявлены статистически значимые отклонения со стороны функционирования нервной системы (увеличение показателя СПП в сочетании с изменением эмоционально-поведенческих реакций — увеличение эпизодов груминга), функционального состояния печени (увеличение активности АЛТ в сыворотке крови, гипертриглицеридемия, гиперальбуминемия, гиперпротеинемия) и почек (повышение со-

держания мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови в сочетании со снижением абсолютной массы почек), гематологических показателей (снижение содержания моноцитов на фоне снижения абсолютной массы селезенки).

Данные изменения свидетельствуют, что концентрация азитромицина 27,5 мг/м³ является эффективно действующей концентрацией.

Концентрация азитромицина на уровне 1,1 мг/м³ является недействующей концентрацией, поскольку изученные морфофункциональные, биохимические, гематологические показатели, показатели, отражающие функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы, функционального состояния печени организма животных в данной экспериментальной группе не отличались от показателей в контрольной группе.

Концентрация фармацевтической субстанции на уровне 5,5 мг/м³ может быть принята в качестве порога хронического действия по лимитирующим показателям вредности, которыми являются функциональное состояние нервной системы (увеличение показателя СПП), функциональное состояние печени (выраженное увеличение активности АЛТ), гематологические показатели (моноцитопения).

Список цитированных источников

1. Василькевич, В. М. Актуальные вопросы гигиенического регламентирования и создания безопасных условий труда на предприятиях по производству фармацевтических препаратов / В. М. Василькевич, Р. В. Богданов, Е. В. Дроздова // Медицина труда и промышленная экология. — 2020. — Т. 60, № 10. — С. 640–644.
2. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов : гигиенические нормативы 1.1.9-23-2002 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь // Сб. гигиен. нормативов по разделу коммунальной гигиены. — Минск, 2004. — С. 3–12.
3. Постановка исследований для обоснования предельно допустимых концентраций антибиотиков в воздухе рабочей зоны : метод. указания / М-во здравоохран. СССР. — М., 1989. — 21 с.
4. Особенности биологического действия фармацевтической субстанции азитромицин / В. Ю. Зиновкина [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. — Минск, 2022. — Вып. 12. — Т. 2. — С. 210–215.
5. Маркель, А. Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте «открытого поля» / А. Л. Маркель // Журн. высш. нерв. деятельности. — 1993. — № 1. — С. 150–156.

Features of the biological action of the pharmaceutical substance azithromycin in a chronic experiment

Zinovkina V. Yu., Bogdanov R. V., Vasilkevich V. M., Ziamtsova V. O., Yeutserava A. A.

Scientific and Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

In the conditions of a chronic experiment with the inhalation route of intake, the toxic effects of the pharmaceutical substance azithromycin on the functional state of organs and systems of laboratory animals were established. The threshold of chronic action of azithromycin was determined at the level of 5.5 mg/m³ according to the limiting indicators of the functional state of the nervous system, liver, and hematological parameters. According to the severity of the toxic effect of azithromycin on the complex of studied indicators, the concentration of azithromycin, corresponding to 27.5 mg/m³, was classified as active, the concentration of the substance at the level of 1.1 mg/m³ — to the inactive concentration.

Keywords: toxicology, azithromycin, toxicity parameters, chronic experiment, chronic action threshold.

Поступила 12.07.2023

УДК 616.5-001.4—021.4-003.9.02:615.31:547.962.9

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОРЕГЕНЕРАТОРНОГО ЭФФЕКТА ОДНОПРОЦЕНТНОГО РАСТВОРА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ ОСТРОЙ РАНЫ С ЦЕЛЬЮ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ ПРИ РОЖЕ

Климук С. А.¹, Жаворонок И. П.²

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

²Государственное научное учреждение «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Для оценки динамики влияния введения гиалуроновой, немодифицированной и модифицированной, в модели экспериментального кожного дефекта (раны) выполнено экспериментальное исследование на 40 крысах линии Wistar, включавшее отработку модели кожной раны и влияние на ее заживление трех типов 1%-й раствор гиалуроновой кислоты с молекулярной массой 300–500 кДА. По данным морфометрического анализа, выполненного в трех временных точках, при ежедневном применении немодифицированной и модифицированной световым потоком гиалуроновой кислоты с экспериментальными ранами было доказано выраженное стимулирующее действие раствора в отношении заживления экспериментальных дефектов, наиболее значимое при применении модифицированной гиалуроновой кислоты. Таким образом, свойства гиалуроновой кислоты как симулятора репарации были подтверждены в экспериментальной модели раны.

Ключевые слова: рожа, модель острой раны, морфометрия, гиалуроновая кислота.

Введение. Кожа является одним из наиболее быстро обновляемых типов ткани в организме человека. Это свойство непосредственно обусловлено барьерной функцией: чем быстрее эпителизируется острый дефект кожи, независимо от причины его появления (инфекционная деструкция, травма, острое нарушение трофики), тем быстрее восстановится здоровье пациента в целом, потому важна разработка средств и методик ускорения эпителизации острой раны, направленная на предотвращение появления хронических дефектов, сокращение сроков пребывания на листе нетрудоспособности и сохранения качества жизни. Одним из многообещающих средств для стимуляции репарации является гиалуроновая кислота (ГК). ГК — основной компонент внеклеточного матрикса, который обеспечивает регуляцию всех фаз восстановления поврежденных тканей, включая миграцию клеток, воспаление, ангиогенез, ремоделирование и образование рубцов [1]. Установлено, что высокомолеку-

лярная ГК (ВМ ГК) обладает противовоспалительным действием, в то время как низкомолекулярная ГК (НМ ГК) обуславливает провоспалительные эффекты [2]. И в то же время НМ ГК, стимулируя генерацию целого комплекса факторов воспаления, одновременно способствует экспрессии гиалуронат-синтазы, что ведет к накоплению в очаге повреждения ВМ ГК [3]. ГК также представляет собой резервуар факторов роста, что связано с ее способностью поглощать воду, тем самым поддерживать влажность раны и ограничивать клеточную адгезию к молекулам внеклеточного матрикса. Кроме того, есть данные о том, что продукты разложения ГК являются проангиогенными [4]. Таким образом, влияние препаратов ГК на заживление острой и хронической раны, в том числе при роже, особенно у пациентов с длительно протекающей и/или осложненной рожой при истощении репаративных способностей организма, биологически обосновано. Тем не менее, в доступной научной

литературе данных о препаратах ГК, которые бы применялись при роже, нет. Нет и информации о возможных модификациях низкомолекулярной ГК, в том числе световым потоком. Проблемой является и сама доступность таких препаратов ГК: их применение ограничено либо высокой стоимостью, либо отсутствием в аптечной сети составов и форм, предназначенных для тканевой терапии, а не для ортопедических показаний (внутрисуставное введение). Появление в Республике Беларусь препарата отечественного производства, лицензированного для применения в мягких тканях, представляется перспективным с точки зрения применения при лечении острых раневых дефектов, в том числе развивающихся в исходе деструктивных форм рожи (ДФР).

Цель работы — оценить динамику влияния наппажного введения среднемолекулярной ГК, стандартной и модифицированной, в модели экспериментального кожного дефекта (раны).

В соответствии с целью исследования в работе поставлены следующие задачи:

1. Создать и отработать модель острой раны на стандартной лабораторной системе (крыса).

2. Изучить динамику изменения состояния раны по ходу времени в условиях применения немодифицированного 1%-го раствора гиалуроновой кислоты.

3. Изучить динамику изменения состояния раны по ходу времени в условиях применения модифицированного по двум методикам 1%-го раствора гиалуроновой кислоты (поисковая задача).

Материалы и методы. Исследование с использованием экспериментальной модели раны выполнено на 40 крысах-самках линии Wistar, одного возраста и массой 200–250 г. в 2019 г. на базе вивария ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси». Все работы с экспериментальными животными выполнены с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и в соответствии с международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей; Страсбург, 1986–1998) [5]. Кожные раны у животных моделировали под наркозом (тио-

пентал натрия). После исчезновения реакции на болевой и сильный звуковой стимулы у экспериментальных животных выбривали участок кожи размером $\sim 3 \times 3$ см на шейно-воротниковой зоне и ниже, на верхней части спины. Рану наносили путем вырезания полнослойного участка кожи (удаляя также подкожную клетчатку). Для обозначения места и формы раны использовали специальный трафарет (пластинка овальной формы площадью ~ 2 см²) [6].

Итоговая модель была разработана и применена впервые.

Целесообразность выбора модели для оценки прорегенераторного эффекта ГК при ДФР обоснована следующими факторами:

- не существует приемлемой модели острой раны, инфицированной стрептококком, ввиду плохой прививаемости клинически выделяемых штаммов стрептококка и их низкой вирулентности для лабораторных животных; применение же библиотечных штаммов не позволяет полноценно моделировать течение деструктивной рожи (буллезной, флегмонозной, некротической, геморрагической);

- применение прорегенераторных средств в ране с активной инфекцией до начала стихания инфекционного процесса биологически нецелесообразно ввиду высокого риска микробной деструкции местно применяемого средства за счет микробных ферментов;

- целевым показателем был прорегенераторный, но не противовоспалительный эффект ГК.

Тестируемые препараты. В ходе экспериментов ранозаживляющее действие оценивали после ежедневных (на следующие сутки после операции и до полного восстановления эпидермиса) внутрикожных инъекций 1%-го раствора гиалуроновой кислоты производства Республики Беларусь. В исследовании применялся нативный (стандартная гиалуроновая кислота, СГК) и модифицированный световым потоком препарат при разной экспозиции модифицирующего фактора (ноу-хау производителя) — по 1-й методике (МГК-1) и 2-й методике (МГК-2). Препараты вводили по периметру поврежденных участков кожи, начиная с первых суток после операции и до полного восстановления эпителия по наппажной методике. Модифи-

пированные по методикам фирмы-производителя препараты ГК предоставлялись в подготовленном виде.

Забор материала для гистологического исследования для оценки особенностей репаративной регенерации в различные фазы раневого процесса осуществляли на 14, 18 и 31-е сутки.

Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа Optec ВК 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) с использованием увеличений $\times 40$, $\times 100$. С помощью окраски гематоксилин и эозином определяли общую гистологическую картину и оценивали структурные изменения кожи (состояние эпидермиса и дермы).

Морфометрическое исследование. Для оценки восстановления экспериментальных кожных ран также проводили морфометрический анализ и оценивали толщину грануляционной/рубцовой ткани и толщину регенерирующего эпидермиса с помощью морфометрической программы ImageJ (США) и ее приложения Straight. Среднюю толщину грануляционной ткани/рубца в исследуемых препаратах определяли путем подсчета средней величины толщины новообразованной соединительной ткани, расположенной между краями ран на микрофотографиях, сделанных при увеличении микроскопа $\times 100$. Для характеристики регенерирующего эпидермиса проводили оценку его средней толщины до рогового слоя в областях, расположенных рядом с границами раневого дефекта и над ним на микрофотографиях, сделанных при увеличении микроскопа $\times 100$. Полуколичественно (в баллах) оценивали следующие показатели: альтерацию (дистрофические и некротические изменения клеток; деструкция коллагеновых волокон; незаращение раневой щели); воспаление (микроциркуляторные нарушения; воспалительная инфильтрация; отек; ранние репаративные признаки (полнота эпителизации; пролиферация фибробластов; неоангиогенез); поздние репаративные признаки (дифференцировка эпителия; фиброгенез коллагена; зрелость рубцовой ткани; прямая форма рубца). Выраженность признаков оценивали по пятибалльной шкале: 0 — отсутствие признака; 1 — слабо выраженный признак, 2 — умеренно выраженный признак,

3 — хорошо выраженный признак, 4 — максимально выраженный признак для данной группы опытов [7].

Согласно запланированным задачам научного исследования животные были разделены на 4 группы ($n = 32$, по 8 животных в каждой экспериментальной группе + 8 животных для исследования структуры интактной кожи):

1-я — контрольная группа, формирование асептических ран без обработки ГК (ложно оперированные животные);

2-я — животные, экспериментальные раны которых обрабатывали наппажным методом немодифицированной ГК (стандартная, гиалуроновая кислота, СГК);

3-я — животные, экспериментальные раны которых обрабатывали наппажным методом препаратом ГК, модифицированным по методике фирмы-производителя первым способом (ноу-хау производителя) (МГК-1);

4-я — животные, экспериментальные раны которых обрабатывали наппажным методом препаратом ГК, модифицированным по методике фирмы-производителя вторым способом (ноу-хау производителя) (МГК-2).

Отдельно в качестве эталона для описания морфологических изменений выполнено морфологическое исследование кожи 8 здоровых крыс той же линии, содержащейся в аналогичных описанных выше условиях.

Морфология ран оценивалась на 14, 18 и 31-е сутки. Оценку ранозаживляющего действия проводили путем анализа времени образования и полного отторжения первичного струпа, его состояния и цвета, фиксации к подлежащим тканям, наличия нагноений, наличия или отсутствия вторичного инфицирования, динамики и времени полного заращения краев раны. Мониторинг и оценку репаративных процессов проводили ежедневно до полного заживления ран.

Анализ данных выполняли с использованием стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Excel с определением среднего арифметического значения и его стандартной ошибки $M \pm m$. Проверка на нормальность распределения количественных показателей осуществлялась по критерию Шапиро — Уилка. Для сравнительного

анализа количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента. В процессе обработки данных вывод о статистической значимости делали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Заживление ран оперированных животных групп 1–4 происходило первичным натяжением, от краев к центру, за счет заполнения дефекта грануляционной тканью с последующей частичной эпителизацией и рубцеванием. На 1–2-е сутки после операции отмечали отечность краев ран и умеренную болезненность при надавливании. Первичная корка на начальных этапах была тонкой и легко травмируемой. Спустя несколько дней она становилась плотнее, имела красно-коричневую окраску и неровную, шероховатую поверхность. В среднем на 6–8-е сутки происходило отторжение первичного струпа, при этом площадь и периметр ран значительно сокращались.

Установлено, что средняя продолжительность заживления раны в контрольной группе 1 составила $21,3 \pm 1,4$ суток.

Ежедневные напашные инъекции ГК по периметру раневой поверхности в группе немодифицированной ГК (2-я группа) достоверно сокращали сроки восстановления поврежденных тканей (сред-

няя продолжительность заживления ран $17,1 \pm 0,9$ суток).

Средняя продолжительность заживления раны в группе МГК-1 составила $17,7 \pm 0,9$ суток.

Средняя продолжительность заживления раны в группе МГК-2 составила $15,5 \pm 1,5$ суток.

Динамика заживления ран была нелинейной. Уменьшение размера ран за сутки в первые 6 дней составляло в среднем 8–15 % для всех экспериментальных животных. Затем скорость репарации возрастала до 25–40 % (7–9-е сутки). Начиная с 10 суток (период отторжения струпа у большинства экспериментальных животных) процесс заживления замедлялся до 1,0–2,5 % за сутки. Окончательное заживление (формирование рубца) происходило спустя еще 4–10 суток.

К 31-м суткам во всех экспериментальных группах на месте ран наблюдался шерстяной покров, в группе с самостоятельным заживлением — частично.

Морфометрический сравнительный анализ состояния ран на 14-е и 18-е сутки. Результаты морфометрического исследования и балльной оценки морфологических признаков на 14-е сутки представлены по каждой группе в сводной таблице 1.

Таблица 1 — Сводная оценка морфологических признаков и морфометрических показателей у животных по всем группам на 14-е сутки

Морфологические признаки и морфометрические показатели	Контрольная группа	Группа СГК	Группа МГК-1	Группа МГК-2
Альтерация (сумма баллов)	0	0	0	0
1.1. Дистрофические и некротические изменения клеток	0	0	0	0
1.2. Деструкция коллагеновых волокон	0	0	0	0
1.3. Деструкция мышечных волокон	0	0	0	0
1.4. Незаращение раневой щели	0	0	0	0
Воспаление (сумма баллов)	2	2	0	0
2.1. Микроциркуляторные нарушения	1	1	0	0
2.2. Воспалительная инфильтрация	1	1	0	0
2.3. Отек	0	0	0	0
Ранние репаративные признаки (сумма баллов)	8	8	7	7
3.1. Полнота эпителизации	3	3	3	3
3.2. Пролиферация фибробластов	3	3	3	3
3.3. Неоангиогенез	2	2	1	1

Окончание табл. 1

Морфологические признаки и морфометрические показатели	Контрольная группа	Группа СГК	Группа МГК-1	Группа МГК-2
Поздние репаративные признаки (сумма баллов)	5	8	9	10
4.1. Дифференцировка эпителия	2	3	3	3
4.2. Фиброгенез коллагена	2	2	3	3
4.3. Зрелость рубцовой ткани	1	2	2	2
4.4. Прямая форма рубца	0	1	1	2
Индекс созревания рубца (соотношение суммы пункта 4 к сумме пункта 3)	0,625	1	1,286	1,429
Морфометрические показатели	80,05 ± 3,4	69,0 ± 3,0*	69,9 ± 4,8*	55,3 ± 3,9*
5.1. Толщина эпидермиса				
5.2. Толщина соединительной/ рубцовой ткани	683,33 ± 33,3	552,8 ± 27,7* [#]	521,9 ± 45,1 [#]	634,5 ± 18,1 [#]

* Изменения статистически значимо отличаются по сравнению с контрольной группой.

[#] Значения статистически значимо отличаются в экспериментальных группах (для толщины соединительнотканного компонента составила $p = 0,02$, для эпидермиса изменения статистически незначимы $p = 1,0$; величины представлены как $M \pm m$ — среднее +/- ст. ошибка среднего).

Результаты морфометрического исследования и бальной оценки морфологических признаков на 18-е сутки представлены по каждой группе в сводной таблице 2.

Таблица 2 — Сводная оценка морфологических признаков и морфометрических показателей у животных по всем группам на 18-е сутки

Морфологические признаки и морфометрические показатели	Контрольная группа	Группа СГК	Группа МГК-1	Группа МГК-2
Альтерация (сумма баллов)	0	0	0	0
1.1. Дистрофические и некротические изменения клеток	0	0	0	0
1.2. Деструкция коллагеновых волокон	0	0	0	0
1.3. Деструкция мышечных волокон	0	0	0	0
1.4. Незаращение раневой щели	0	0	0	0
Воспаление (сумма баллов)	3	2	0	0
2.1. Микроциркуляторные нарушения	2	1	0	0
2.2. Воспалительная инфильтрация	1	1	0	0
2.3. Отек	0	0	0	0
Ранние репаративные признаки (сумма баллов)	8	7	6	5
3.1. Полнота эпителизации	4	4	4	4
3.2. Пролиферация фибробластов	3	2	2	1
3.3. Неоангиогенез	1	1	0	0
Поздние репаративные признаки (сумма баллов)	11	12	13	14
4.1. Дифференцировка эпителия	4	4	4	4
4.2. Фиброгенез коллагена	2	3	3	3
4.3. Зрелость рубцовой ткани	2	2	3	3
4.4. Прямая форма рубца	3	3	3	4

Окончание табл. 2

Морфологические признаки и морфометрические показатели	Контрольная группа	Группа SGK	Группа МГК-1	Группа МГК-2
Индекс созревания рубца (соотношение суммы пункта 4 к сумме пункта 3)	1,375	1,714	2,167	2,8
Морфометрические показатели	86,3 ± 2,3	60,5 ± 2,1*,#	55,0 ± 2,9*,#	40,5 ± 1,6*,#
5.1. Толщина эпидермиса				
5.2. Толщина соединительной/рубцовой ткани	790,1 ± 22,3	552,6 ± 10,4*,#	528,4 ± 9,7*,#	398,8 ± 17,4*,#

* Изменения статистически значимо отличаются по сравнению с контрольной группой.

Значения статистически значимо отличаются в экспериментальных группах (величины представлены как $M \pm m$ — среднее +/- ст. ошибка среднего).

На 14-е сутки в контрольной группе эпидермис остается незрелым, с частичной десквамацией. В группе SGK в те же сроки отмечается более полноценное восстановление как структуры, так и функции покровных тканей. В группе МГК-1 эта тенденция еще более выражена и состоит в формировании полноценного недеформированного эпидермиса с некоторой гипертрофией его (по данным морфометрии). В группе МГК-2 при всех тех же признаках более быстрого созревания покровных тканей и наличия полной эпителизации была полностью восстановлена структура эпидермиса с признаками подавления митотической активности (что свидетельствует о завершении активного регенераторного этапа).

На 18-е сутки отмеченные различия между группами углубляются. Так, в контрольной группе еще не выявляется микро-

рельеф эпидермиса. В группе SGK отмечается начало формирования микрорельефа, снижения митотической активности кератиноцитов, уменьшение количества сосудов. В группе МГК-1 уже заканчивается дифференцировка эпидермиса. В группе МГК-2 регенераторный этап, по данным морфологии, завершен.

К 31 суткам в контрольной группе волосяной покров восстановился в зоне раны лишь частично, в группах ГК — полностью. В группе SGK помимо волос в центральной части отмечено формирование дериватов кожи, на периферии сальные и потовые железы уже сформированы. Подобные же изменения отмечены и в группе МГК-1. В группе МГК-2 зрелые дериваты кожи отмечены и в центральной зоне дефекта, микрорельеф эпидермиса приобретает типичный вид (таблица 3).

Таблица 3 — Толщина эпидермиса в подгруппах на 31-е сутки, мкм ($M \pm m$)

Норма (интактная кожа)	Контроль (ложнооперированные животные)	SGK	МГК-1	МГК-2
15,9 ± 0,8	26,3 ± 1,5*	24,6 ± 1,3*,#	21,1 ± 3,3*,#	16,9 ± 0,5#

* Различия с интактной кожей статистически значимы; # различия с контрольной группой статистически значимы.

При сравнительной морфометрии установлено, что в группах SGK, МГК-1 и МГК-2 морфометрические показатели значимо отличаются в обеих временных точках (14-е и 18-е сутки) в пользу более раннего разрешения воспаления при применении как нативной ГК, так и ее модифицированного препарата.

Заключение. Таким образом, в результате динамического контроля за течением раневого процесса и оценки восстановления поврежденной ткани посредством гистологического и морфометрического анализа при ежедневном применении как интактной ГК, так и препаратов модифицированной световым потоком ГК у животных с асепти-

ческими экспериментальными ранами было установлено, что исследуемые препараты оказывают стимулирующее действие на репаративные процессы при асептических раневых дефектах кожи.

Наиболее выраженное и полное восстановление поврежденных кожных покровов

происходит при применении ГК, модифицированной по второй методике.

Выбор в качестве препарата регенераторной направленности гиалуроновой кислоты отвечает требованиям протокола исследования у человека и пригодно для стимуляции репарации в ранах при ДФР.

Список цитированных источников

1. Chen, C. P. Effectiveness of hyaluronic acid for treating diabetic foot: a systematic review and meta-analysis / C. P. Chen, W. Hung, S. H. Lin // *Dermatologic Therapy*. — 2014. — Vol. 27, № 6. — P. 331–336.
2. Малей, М. Эффективность гиалуроновой кислоты в лечении синдрома диабетической стопы / М. Малей // *Практична ангиология*. — 2016. — № 2 (73). — С. 41–43.
3. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta (BBA)* / G. M. Campo [et al.] // *Molecular Basis of Disease*. — 2011. — № 1812 (9). — P. 1170–1181.
4. Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments / E. L. Ferguson [et al.] // *Int J. Pharm.* — 2011, Aug. — № 420 (1). — P. 84–92. — DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.08.031.
5. 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.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.]. — М. : Гриф и К, 2012. — 944 с.
7. Теоретические и практические аспекты заживления ран : монография / М. П. Толстых [и др.] ; под ред. А. М. Свитухина. — М. : Дипак. — 2007. — 96 с.

Morphometric study of the pro-regenerator effect of 1 % hyaluronic acid solution in a model of acute wounds to justify the application of hyaluronic acid in the treatment of acute skin defects in erysipelas

Klimuk S. A.¹, Zhavoronok I. P.²

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

²Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

To assess the dynamics of the effect of administration of non-modified and modified hyaluronic acid in the model of an experimental skin defect (wound), an experimental study on 40 Wistar rats was performed, including creation of skin wound model, and the effect of three types of 1 % hyaluronic acid with a molecular weight of 300–500 kDa was investigated. According to the morphometric analysis performed at three time points, with daily use of unmodified and light-modified hyaluronic acid in experimental wounds, a pronounced stimulating effect of the solution on the healing of experimental defects was proved, the most significant for modified hyaluronic acid. Thus, the properties of hyaluronic acid as a repair simulator were confirmed in an experimental wound model.

Keywords: erysipelas, acute wound model, morphometry, hyaluronic acid.

Поступила 19.06.2023

УДК: 615.015.1:599.323.4

МОДИФИКАЦИЯ ДИПЕПТИДОМ PRO-LEU ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТА ОТ РЕЦЕПТОРОВ L-368,899

Кравченко Е. В.¹, Ольгомец Л. М.¹, Саванец О. Н.¹, Бизунок Н. А.², Дубовик Б. В.²

¹Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь;

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

Реферат. Проведены исследования влияния антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 (1,0 мг/кг, в/б) на процессы габитуации мышей-самцов ICR. Осуществлен анализ модификации эффектов L-368,899 дипептидом Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б) в условиях однократной и повторной групповой актометрии. Так, L-368,899 статистически значимо нарушал процессы долговременной памяти мышей, индуцировал дезорганизацию кратковременной памяти при повторной актометрии, а Pro-Leu препятствовал комплексным длительно сохраняющимся нарушениям мнемотропных функций, спровоцированных L-368,899. Введение Pro-Leu (без L-368,899) вызывало выраженное статистически значимое облегчение процессов внутрисессионной габитуации.

Ключевые слова: L-368,899, Pro-Leu, габитуация, рецепторы окситоцина, неассоциативное обучение.

Введение. Окситоцин (ОТ; Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH₂) — нейропептид, который играет не только гормональную роль, но и регулирует такие функции мозга, как узнавание чужих лиц и социальное взаимодействие (O. L. Lopatina и соавт., 2018, S. Yao и соавт., 2018 — цит. по S.-Ch. Wang) [1]. Полагают, что ОТ модулирует когнитивные функции (КФ) [1], оказывая влияние на рабочую память [1] и исполнительные функции [1] (планирование, принятие решений, прогнозирование последствий для потенциально возможного поведения, а также понимание и коррекция социального поведения). ОТ регулирует ГАМК-ергическую нейротрансмиссию в центральной нервной системе [2].

ОТ *in vitro* снижал активность рецепторов глутамата N-метил-D-аспартатного (NMDA) типа, тем самым оказывая влияние на один из основных нейротрансмиттерных механизмов, модулирующих процессы обучения и памяти, а также регулировал социопро пространственную память [3]. Выявление коротких фрагментов ОТ или структурно родственных соединений, обладающих облегчающим влиянием на КФ, эффективных при системном применении и лишенных по-

бочных гормональных эффектов, является важной задачей психофармакологии. Актуальными являются исследования, посвященные поискам новых пептидов-миметиков ОТ, модулирующих процессы памяти.

Одной из форм неассоциативного обучения (имплицитная память) является габитуация (англ. *habituation*, привыкание) [4] — относительно устойчивое уменьшение реакции после непрерывной или (в большинстве случаев) многократной стимуляции, которая не сопровождается подкреплением (С. Н. Rankin и соавт., 2009; S. Schmid, 2014). Декремент поведенческого ответа при габитуации не включает сенсорную адаптацию / сенсорное утомление или снижение подвижности, связанное с физическим утомлением (С. Н. Rankin и соавт., 2009). Привыкание связано с поведенческой пластичностью и когнитивными процессами и рассматривается как ингибиторный механизм, принимающий участие в процессе избирательного внимания. Полагают, что привыкание позволяет животным отфильтровать малозначимые раздражители и выборочно сосредоточиться на важных раздражителях (С. Н. Rankin и соавт., 2009), т. е. габитуация позволяет организму посредством рефлексии отсеивать ненужную

информацию. По этой причине названная форма обучения является обязательным условием для реализации остальных форм обучения. Исходя из сказанного выше, для понимания механизмов более сложных форм обучения необходимо понимание основных блоков габитуации (С. Н. Rankin и соавт., 2009). Несмотря на то, что привыкание называют «простейшая форма обучения» и оно достаточно хорошо изучено в поведенческом плане, нейротрансмиттерные механизмы, лежащие в основе габитуации, нуждаются в дальнейших исследованиях.

К проявлениям габитуации относится угашение двигательной активности (ДА). Тест угашения исследовательско-ориентировочной реакции (ИОР) у мышей с использованием актометрии широко используется в качестве скринингового теста для изучения ноотропных средств. Использование теста габитуации в исследованиях олигопептидов, структурно родственных ОТ, является современным подходом к разработке эффективных и безопасных средств для лечения мнотропных нарушений.

В последние годы показана выраженная активность пролинсодержащих дипептидов (Pro-Leu и др.) в отношении габитуации, в том числе — в тесте угашения ИОР у мышей [5]. Pro-Leu отобран для изучения как низкомолекулярный дипептидный фрагмент ОТ.

Известно, что циклическая часть ОТ (образованная первыми шестью аминокислотными остатками) достигает глубокой части трансмембранного ядра рецептора ОТ, а «хвост» (-Pro-Leu-Gly-NH₂) взаимодействует с участками рецептора, представленными во внеклеточном пространстве [6].

L-368,899 ((2*S*)-2-амино-*N*-[(1*S*,2*S*,4*R*)-7,7-диметил-1-[[[4-(2-метилфенил)-1-пиперазинил] сульфонил] метил] бицикло [2.2.1] гепт-2-ил]-4-(метилсульфонил) бутанамид)) — непептидный мощный антагонист ОТ-рецепторов (IC₅₀ = 8,9 нМ), который обладает высоким сродством к рецепторам ОТ, селективностью, хорошим проникновением через гемато-энцефалический барьер (что подтверждено исследованиями ПЭТ), стабилен в плазме крови и лишен частичной агонистической активности к ОТ-рецепторам. При введении L-368,899 грызунам в дозе 2,0 мг/кг его эффекты отмечались через

15 мин и сохранялись на протяжении 2–4 ч. L-368,899 предотвращал анксиолитические эффекты ОТ в тесте «открытое поле» и ослаблял зоосоциальные отношения грызунов [7]. Влияние L-368,899 на мнестические функции в тесте габитуации, а также его взаимодействие с Pro-Leu ранее не оценивались.

Цель работы — исследование модификации дипептидом Pro-Leu поведенческих эффектов селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899.

В соответствии с целью исследования в работе поставлены следующие задачи:

- 1) изучить влияние дипептида Pro-Leu на процессы внутри- и межсессионной габитуации;
- 2) исследовать фармакологическую активность антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 в отношении неассоциативного обучения;
- 3) дать оценку мнотропным эффектам L-368,899 при совместном введении с Pro-Leu.

Материалы и методы. В эксперименты включали аутбредных мышей-самцов ICR ($n = 96$) массой 14–24 г (на дату начала введения веществ). Показатели горизонтальной двигательной активности (ГДА) грызунов регистрировались автоматически в актометре Ugo Basile (Италия) на протяжении 45 мин при тестировании группами по 8 особей.

Угашение ИОР (*habituation* «негативное обучение») сводится не к приобретению новой информации, а к ослаблению существовавшей реакции. Активное обследование животным камеры актометра через 5–10 мин сменяется ослаблением первоначальной реакции на новую обстановку вследствие оценки ее как биологически незначимой. Изучали внутрисессионную («острую») габитуацию, развивающуюся в одном сеансе актометрии или межсессионную, наблюдаемую при повторном помещении животных в одну и ту же экспериментальную обстановку.

Процесс габитуации описывали с помощью уравнений линейной регрессии. Для построения прямой вида $y = a + bx$ использовали натуральные логарифмы значений ГДА за 45 мин. Угашение ДА считали достоверным, если снижение исследовательско-ориентировочной реакции описывалось статистически значимыми прямыми.

Коэффициент *a* уравнений линейной регрессии отражает теоретически рассчитанный исходный уровень подвижности (чем выше *a*, тем более интенсивна ДА в начале актометрии); коэффициент *b* характеризует выраженность габитуации (положительные значения *b* указывают на нарушения неассоциативного обучения, отрицательные — на угашение ИОР; чем ниже *b*, тем резче наклон прямой, описывающей процесс привыкания).

Оценивали влияние на неассоциативное обучение селективного антагониста рецепторов OT L-368,899 и модификацию его действия дипептидом Pro-Leu при внутрибрюшинном (в/б) введении указанных соединений.

Вначале изучали эффекты веществ на *внутрирессионную габитуацию* мышей-самцов ICR в условиях групповой актометрии (по 8 мышей в боксе одномоментно). Особям контрольной группы (КГ) (*n* = 24, 3 группы по 8 мышей) назначали дважды (за 15–50 мин и за 30–65 мин до эксперимента) растворитель (дистиллированная вода — ДВ); в те же сроки мышам основных групп (ОГ) вводили исследуемые соединения: ОГ-1 (*n* = 24, 3 группы по 8 особей) — ДВ и Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг; ОГ-2 (*n* = 24, 3 группы по 8 грызунов) — L-368,899 в дозе 1,0 мг/кг и ДВ; животным группы ОГ-3 (*n* = 24, 3 группы по 8 мышей) — L-368,899 в дозе 1,0 мг/кг и Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг. Накануне актометрии дважды (раз в сутки, с использованием того же пути введения) мышам КГ и ОГ-1 вводили ДВ, а животным ОГ-2 и ОГ-3 — Pro-Leu в дозе 0,5 мг/кг.

После группового тестирования животных высаживали в актометр (на 5 мин) по-

одиночке дважды с интервалом одни сутки между первой и последующей экспозициями — с целью поддержания уровня информированности об окружающей среде (таблица 1). На 4 сутки мышей помещали группой по 8 особей в камеру актометра с целью оценки межсессионной габитуации. Во 2–4-е сутки опыта (накануне высадки поодиночке и перед повторной высадкой группой) тестируемые образцы не вводили.

Эксперименты проводили в условиях искусственного освещения в утренние и дневные часы (9:00–15:00).

Использовали дипептид Pro-Leu (P1130-1G, сер. номер ВССВ0437, purity ≥98 %, Sigma Aldrich, США) и L-368,899 (H942958, сер. номер 12-ТАН-139-1, purity 95 %, Toronto Research Chemicals, Canada). Тестируемые соединения вводили животным групп ОГ-1 — ОГ-3 в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела. Растворитель назначали животным КГ в том же объеме.

Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Origin 6.1 (Origin Lab Corporation, США, 2000), Biostat 4.03 (S. A. Glantz, 1998). При определении уровня статистической значимости различий в вариационных рядах использован ранговый дисперсионный анализ Фридмана для зависимых выборок с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Даннета. Статистическую значимость прямых и статистическую достоверность различий коэффициентов уравнений линейной регрессии оценивали с использованием программного обеспечения Biostat 4.03. Данные представляли в виде $X \pm Sx$.

Таблица 1— Формирование групп и схема проведения экспериментов

Группа / образец / доза / <i>N</i>	Введение образцов двукратно (раз в сутки)	Сутки эксперимента/процедура/число высадок			
		1-е	2-е	3-и	4-е
		Групповая актометрия (45 мин), введение образцов / <i>n</i>	Высадка в камеры актометра поодиночке (5 мин), без введения образцов / <i>n</i>		Групповая актометрия (45 мин), без введения образцов / <i>n</i>
КГ-1 / ДВ+ДВ / <i>N</i> = 24	ДВ	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)	24 (<i>N</i> = 1)	24 (<i>N</i> = 1)	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)
ОГ-1 / Pro-Leu (0,5 мг/кг) +ДВ / (<i>N</i> = 24; <i>n</i> = 3)	ДВ	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)	24 (<i>N</i> = 1)	24 (<i>N</i> = 1)	3 (<i>N</i> = 8 + 8 + 8)

Окончание табл. 1

Группа / образец / доза / N	Введение образцов двукратно (раз в сутки)	Сутки эксперимента/процедура/число высадок			
		1-е	2-е	3-и	4-е
		Групповая актометрия (45 мин), введение образцов / n	Высадка в камеры актометра поодиночке (5 мин), без введения образцов / n		Групповая актометрия (45 мин), без введения образцов / n
ОГ-2 / L-368,899 (1,0 мг/кг)+ДВ ($N = 24$)	Pro-Leu	3 ($N = 8 + 8 + 8$)	24 ($N = 1$)	24 ($N = 1$)	3 ($N = 8 + 8 + 8$)
ОГ-3 / L-368,899 (1,0 мг/кг)+ Pro-Leu (0,5 мг/кг) ($N = 24$)	Pro-Leu	3 ($N = 8 + 8 + 8$)	24 ($N = 1$)	24 ($N = 1$)	3 ($N = 8 + 8 + 8$)

Примечания — 1. Здесь и ниже: растворитель (дистиллированная вода — ДВ) и исследуемые соединения вводили в/б. 2. N — число животных; n — число высадок.

Результаты и их обсуждение. *Внутрисессионная габитуация при первой высадке.* Оба соединения и их комбинация усиливали внутрисессионную габитуацию в первом сеансе, на что указывали статистически значимые прямые линейной регрессии и отрицательные значения b (при отсутствии статистически достоверного снижения локомоторной активности в КГ) (таблица 2). Несколько бо-

лее выраженное снижение коэффициента b в сравнении с контролем отмечалось в группе ОГ-1, нежели ОГ-2 и ОГ-3, однако статистически значимые межгрупповые различия в основных группах отсутствовали.

Выявлены статистически значимые межгрупповые различия между ОГ-1 и ОГ-3, а также между ОГ-2 и ОГ-3 — по коэффициенту a (в ОГ-3 — статистически значимо).

Таблица 2 — Модификация пролил-лейцином эффектов селективного антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 на процессы внутри- и межсессионной габитуации у аутбредных мышей ICR в условиях однократной и повторной групповой актометрии

Группа / образец / доза / число животных, N / число групповых высадок, n	Коэффициенты уравнений линейной регрессии		R	P_1	$P_{2a}; P_{2b}$	$P_{3a}; P_{3b}$
	a	b				
Групповая высадка 1 (первые сутки)						
КГ-1, ДВ+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,35±0,05	-0,002±0,002	-0,17	>0,05	>0,05	>0,05
ОГ-1 Pro-Leu (0,5 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,35±0,07	-0,013±0,003	-0,60	<0,001	—	<0,001; >0,05
ОГ-2 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,31±0,06	-0,008±0,002	-0,49	<0,001	>0,05; >0,05	<0,001; >0,05
ОГ-3 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ Pro-Leu (0,5 мг/кг) ($N = 24; n = 3$)	5,58±0,05	-0,008±0,002	-0,57	<0,001	0,01; >0,05	—
Групповая высадка 2 (четвертые сутки)						
КГ-1, ДВ+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,19±0,06	-0,002±0,002	-0,16	>0,05	>0,05	>0,05
ОГ-1 Pro-Leu (0,5 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	5,13±0,06 ¹	-0,008±0,002	-0,48	<0,001	—	0,03 >0,05

Окончание табл. 1

Группа / образец /доза / число животных, N / число групповых высадок, n	Коэффициенты уравнений линейной регрессии		R	P_1	$P_{2a};$ P_{2b}	$P_{3a};$ P_{3b}
	a	b				
ОГ-2 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ДВ ($N = 24; n = 3$)	$4,93 \pm 0,05^1$	$0,004 \pm 0,002^2$	0,29	0,05	0,01; <0,001	<0,001; <0,001
ОГ-3 L-368,899 (1,0 мг/кг)+ Pro-Leu (0,5 мг/кг) ($N = 24; n = 3$)	$5,30 \pm 0,05^1$	$-0,008 \pm 0,002$	-0,55	<0,001	0,03; >0,05	—

Примечания — 1. Прямые, полученные методом линейной регрессии: $y = a + bx$; P_1 — уровень статистической значимости полученных прямых; P_2 — статистическая значимость различий при сравнении с ОГ-1; P_3 — то же с ОГ-3. 2. ¹ — различия коэффициента a при высадке 2 в сравнении с высадкой 1 статистически значимы, $p < 0,05$; ² — то же для коэффициента b . 3. Продолжительность каждого сеанса актометрии — 45 мин.

Статистически значимые межгрупповые различия между ОГ-1 и ОГ-3, а также между ОГ-2 и ОГ-3 имели место по коэффициенту a (в ОГ-3 — статистически значимо выше, чем в других основных группах, что может указывать на более активное обследование камеры актометра в первый, наиболее «опасный» пятиминутный интервал времени, и свидетельствует о целесообразности в дальнейших исследованиях изучить потенциальную анксиолитическую активность комбинации дипептида Pro-Leu и L-368,899. Необходимо отметить, что оба исследуемых соединения, вводимые по отдельности, не изменяли исходный уровень подвижности в сравнении с контролем (см. таблицу 2).

Схожие данные представлены на рисунке 1, *a*. В условиях однократной групповой актометрии выявлено слабое угашение ИОР в контроле (незначительное снижение ГДА к концу 1 сеанса актометрии относительно первого 5-минутного интервала). Имели место хорошо выраженные процессы габитуации в группе ОГ-1 (различия с исходным уровнем статистически значимы в период 10–15 мин и 30–35 мин), тенденция к усилению угашения ИОР в ОГ-2 ($p > 0,05$) и облегчение неассоциативного обучения в сравнении с КГ — в ОГ-3 (Pro-Leu блокировал эффекты L-368,899) (рисунок 1, *a*).

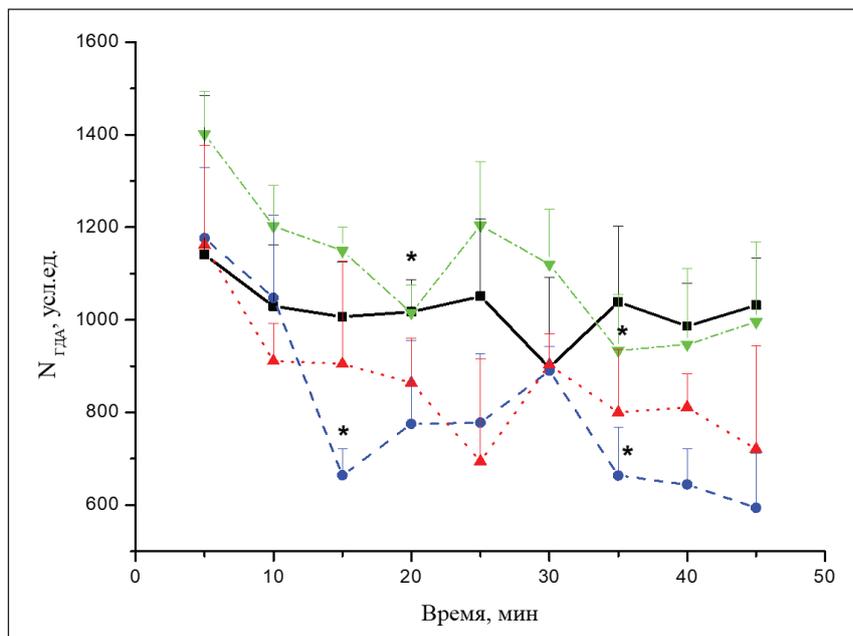
Габитуация при повторной высадке. Динамика подвижности мышей КГ во втором сеансе групповой актометрии была неустойчивой, что указывало на слабо выраженную сохранность следа долговременной памяти, однако, начиная с 30 мин, отмечено снижение ГДА (рисунок 1, *b*).

Нарушения процессов неассоциативного обучения во втором сеансе актометрии под действием L-368,899 представлены на рисунке 1, *b*: начиная с 15 мин регистрации и до конца актометрии у животных ОГ-3 нарастала локомоторная активность, в противоположность контролю.

Во втором сеансе групповой актометрии (без введения активных соединений и/или растворителя) в КГ было отмечено незначительное уменьшение ИОР, $b = -0,002$. Статистически значимые процессы угашения отмечались лишь в ОГ-1 и ОГ-3 ($b = -0,008$), а в ОГ-2, напротив, статистически достоверно ($p = 0,05$) нарастала локомоторная активность к концу исследования ($b = 0,004$) (см. таблицу 2). Это указывало на резко выраженные нарушения неассоциативного обучения у животных, которые накануне первой высадки в боксы актометра получали антагонист рецепторов ОТ. Учитывая, что проводилось ежесуточное «напоминание» (экспозиция в боксы на 5 мин) такие изменения можно расценивать не как ослабление угашения вследствие «естественного» забывания, а как амнестическое влияние L-368,899.

Статистически значимые различия габитуации в группах ОГ-1 и ОГ-3 с ОГ-2 были выявлены как по критерию a , так и по показателю b : совместное введение Pro-Leu с L-368,899 препятствовало снижению подвижности в первые минуты актометрии (коэффициент a был сопоставим с КГ) и ослабляло нарушения внутрисессионной габитуации (коэффициент b имел отрицательные значения) (см. таблицу 2).

а



б

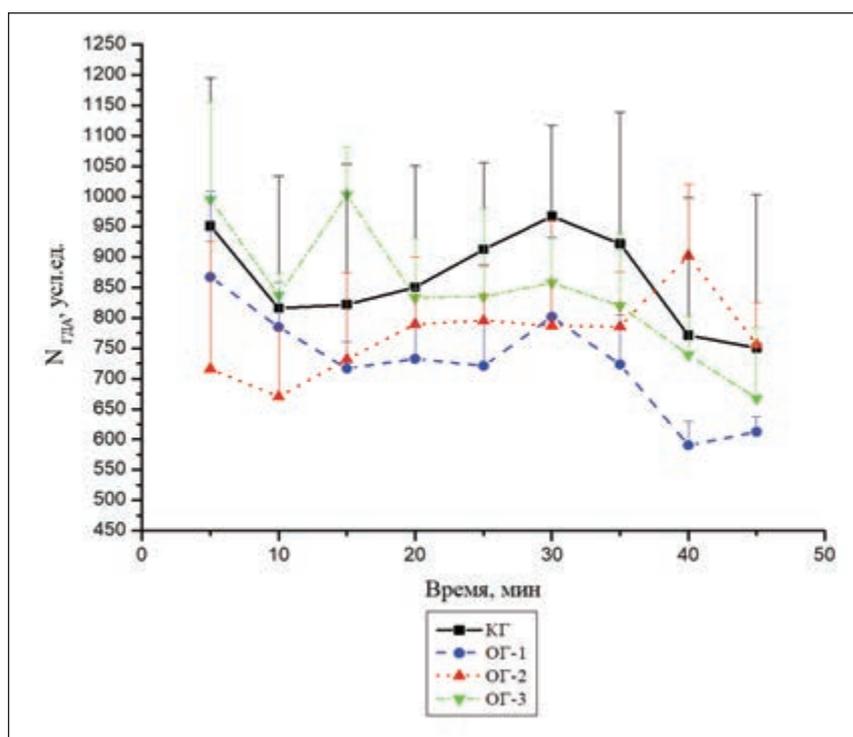


Рисунок 1 — Влияние пролил-лейцина (в/б) и антагониста окситоциновых рецепторов L-368,899 (в/б) на процессы внутри- и межсессионной габитуации у аутбредных мышей ICR в условиях однократной (а) и повторной (б) групповой актометрии ($N_{ГДА}$ — число движений в горизонтальной плоскости в камере актометра; КГ — дистиллированная вода (ДВ) + ДВ; ОГ-1 — Pro-Leu (0,5 мг/кг) + ДВ; ОГ-2 — L-368,899 (1,0 мг/кг) + ДВ и ОГ-3 — L-368,899 (1,0 мг/кг) + Pro-Leu (0,5 мг/кг); * — $p < 0,05$ с исходным уровнем в ОГ-1 и ОГ-3)

Таким образом, введение антагониста рецепторов окситоцина вызвало резко выраженные статистически значимые ($p < 0,05$) нарушения мнестических функций (см. та-

блицу 2, рисунок 1, а, б), а Pro-Leu способствовал статистически достоверной коррекции этих нарушений. Введение одного лишь Pro-Leu (без L-368,899) статистически значимо облегчало неассоциативное обучение (внутрирессионная габитуация в первом сеансе актометрии, $p < 0,05$) (см. рисунок 1, а).

Полученные данные указывают на возможное наличие у Pro-Leu пептидергических (окситоцинергических) механизмов действия.

Дальнейшее изучение психофармакологической активности Pro-Leu позволило бы прояснить его возможное влияние в качестве дипептида-миметика ОТ. Подобный подход описан в литературе: мнемотропным действием характеризуется ноопепт — аналог вазопрессина и пирацетама; анксиолитической активностью обладает ГБ-115 — дипеп-

тидный аналог холецистокинина-4; антидепрессивное влияние обнаружено у ГСБ-106 — дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора.

Заключение. Изучено влияние антагониста рецепторов окситоцина L-368,899 (1,0 мг/кг, в/б) на процессы неассоциативного обучения (габитуация) мышей-самцов ICR, проведен анализ модификации эффектов L-368,899 дипептидом Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б) в условиях однократной и повторной групповой актометрии. L-368,899 статистически значимо нарушал мнемотропные процессы у мышей, а Pro-Leu препятствовал нарушениям мнемотропных функций, спровоцированных L-368,899. Введение Pro-Leu (без L-368,899) вызывало выраженное статистически значимое облегчение процессов внутрирессионной габитуации.

Список цитированных источников

1. Effects of oxytocin on fear memory and neuroinflammation in a rodent model of posttraumatic stress disorder / S.-Ch. Wang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2018. — Vol. 19, № 12. — P. 3848–3863.
2. Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the fetal brain during delivery / R. Tyzio [et al.] // *Science*. — 2006. — Vol. 314. — P. 1788–1792.
3. Ophir, A .G. Navigating monogamy: nonapeptide sensitivity in a memory neural circuit may shape social behavior and mating decisions / A .G. Ophir // *Front. Neurosci.* — 2017. — Vol. 11. — P. a397.
4. McDiarmid, T. A. Habituation is more than learning to ignore: multiple mechanisms serve to facilitate shifts in behavioral strategy / T. A. McDiarmid, A. J. Yu, C H. Rankin / *BioEssays*. — 2019. — Vol. 41, № 9. — P. e1900077.
5. Регуляция процессов неассоциативного обучения олигопептидами, структурно родственными окситоцину / Е. В. Кравченко [и др.] // *Новости мед. — биол. наук.* — 2020. — Т. 20, № 2. — С. 30–34.
6. Panaro, M. A Hypothalamic Neuropeptide Brain Protection: Focus on Oxytocin / M. A Panaro, T. Benamer, C. Porro // *J. of Clinical Medicine*. — 2020. — Vol. 9, № 5. — P. 1534.
7. Oxytocin attenuates phencyclidine hyperactivity and increases social interaction and nucleus accumbens dopamine release in rats // Sh. K. M. V. King [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. — 2019. — Vol. 44. — P. 295–305.

Modification of behavioral effects of ot-receptor antagonist I-368,899 with dipeptide pro-leu

Kravchenko E. V. ¹, Olgomets L. M. ¹, Savanets O. N. ¹, Bizunok N. A. ², Dubovik B. V. ²

¹ Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Studies of the effect of the oxytocin receptor antagonist L-368,899 (1.0 mg/kg, i/p) on the processes of habituation of male mice ICR, and modification of the effects of L-368,899 with dipeptide Pro-Leu (0.5 mg/kg, i/p) under conditions of single and repeated group actimetry. L-368,899 statistically significantly disrupted the processes of long-term memory of ICR mice in

the habituation test, induced disorganization of short-term memory during repeated actimetry, and Pro-Leu prevented complex long-lasting violations of mnemotropic functions provoked by L-368,899. The injection of Pro-Leu (without L-368,899) caused a pronounced statistically significant relief of intra-session habituation.

Keywords: L-368,899, Pro-Leu, habituation, oxytocin receptors, non-associative learning.

Поступила 28.06.2023

УДК: 61.615.03

УСТАНОВЛЕНИЕ *IN SILICO* НАЛИЧИЕ СРОДСТВА У МЕТФОРМИНА К ФАКТОРУ РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ VEGF-A И ЕГО РЕЦЕПТОРАМ

Краецкая О. Ф.

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

Реферат. Антиангиогенная терапия — это стратегия лечения, направленная на прекращение поступления питательных веществ и кислорода к клеткам, что приводит к уменьшению сосудистой сети и препятствует росту новых кровеносных сосудов. Действие большинства противоопухолевых антиангиогенных средств направлено на ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), поскольку передача сигналов VEGF считается основным промотором ангиогенеза. Изучена *in silico* активность гипогликемического средства метформина в отношении VEGF-A и его рецепторов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3). Не обнаружено сродства метформина как к VEGF-A, так и к его рецепторам, в то время как Сорафениб, Вандетаниб и Суинитиниб, которые широко используются в химиотерапии рака, показали высокое сродство к одному из упомянутых рецепторов

Ключевые слова: антиангиогенная терапия, аффинность, метформин, рецепторы VEGF-A, таргетные препараты, VEGF-A.

Введение. В 1971 г. Дж. Фолкман выдвинул гипотезу, что антиангиогенная терапия будет полезна для лечения рака, поскольку она может разрушить уже существующие кровеносные сосуды и предотвратить образование новых, уменьшая поступление кислорода и питательных веществ к раковым клеткам и, следовательно, замедляя рост опухоли [1].

Из целого ряда проангиогенных факторов наиболее значимым и хорошо изученным на сегодняшний день является белок семейства VEGF, называемый VEGF-A [2, 3]. В данное семейство также входят плацентарный фактор роста (PGF) и белки VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. Все они были обнаружены позже, чем VEGF-A. Наряду с перечисленными были открыты белок VEGF-E, кодируемый вирусами, и белок VEGF-F [2]. VEGF-A, и VEGF-B и PlGF —

основные регуляторы роста кровеносных сосудов, VEGF-C и VEGF-D необходимы для формирования лимфатических сосудов [2]. На сегодняшний день изучено три вида тирозинкиназных рецепторов к VEGF-A — VEGFR-1, 2 и 3 [3]. VEGF-A активирует рецепторы VEGFR1 и VEGFR2. VEGF-B и PlGF (факторы роста плаценты) соединяются с VEGFR2. VEGF-C и VEGF-D взаимодействуют с рецептором VEGFR3 [3].

Спустя десятилетия после заявления Фолкман Дж. были разработаны и применяются препараты, направленные на ингибирование ангиогенеза, вызванного VEGF, приводящее к регрессии неопластических сосудов и ограничению роста злокачественных образований. По механизму действия такие препараты делятся на три основные группы: первые — связываются с молекулой VEGF, вторые — с его рецепторами и

третьи — блокируют внутриклеточные вторичные мессенджеры VEGF [4]. Многие из таких средств (бевацизумаб, рамуцирумаб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, вандетаниб) вошли в состав первой и второй линий лечения почечно-клеточного рака, рака молочной железы, рака печени и других локализаций, а также возрастных и сосудистых поражений сетчатки [3, 4].

В настоящее время большое внимание исследователей привлекает проблема поиска новых антиангиогенных препаратов, применяемых в лечении онкологических пациентов с сопутствующей патологией, например, такой как сахарный диабет второго типа (СД 2). В этой связи довольно перспективным кандидатом является лекарственный препарат пиоглитазон, а также его функциональные производные [5].

Пиоглитазон (систематическое название — ((RS)-5-(4-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]бензил)тиазолидин-2,4-дион)) является лекарственным средством класса тиазолидиндионов, которое используется в качестве гипогликемического средства при СД 2-го типа. Само действие данного средства проявляется в его способности к уменьшению инсулинорезистентности. Однако в последнее время в литературе можно найти информацию о новых функциональных производных пиоглитазона, проявляющих широкий спектр противоопухолевой активности в различных молекулярных механизмах действия [5–8]. Кроме того, в одной из наших последних работ [8], посвященной антиангиогенным свойствам производных пиоглитазона, было показано, что предложенные новые структуры также проявляют *in silico* аффинность в отношении фактора роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A.

Нужно также отметить, что результаты многих исследований такого гипогликемического средства, как метформин (*N,N*-диметилимидакарбоимид диамида), также подтверждают его защитное действие на развитие и прогрессирование рака [5, 9]. Однако в научной литературе, посвященной противоопухолевому эффекту метформина, отсутствуют сведения о попытках поиска у него возможного ангиогенного эффекта.

Цель работы — установить *in silico* наличие у метформина средства к фактору ро-

ста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A и его рецепторам.

Материалы и методы. Дизайн структур метформина и таргетных препаратов выполнен с помощью специализированных химических программ Chemoffice. Выбор списка таргетных препаратов был определен тем фактом, что все названные выше средства представляют собой низкомолекулярные вещества (как и метформин) и тем, что все они являются тирозинкиназными ингибиторами VEGFR1 и VEGFR2 [3]. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D-структур белков NCBI. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью электронного ресурса Dockingserver [10] с использованием полуэмпирического метода расчетов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 при значении pH 7,0, количество пробегов — 20.

Взаимодействие лиганда и белка (аффинность) оценивалось при помощи характеристик, полученных в результате докинга: энергии связывания и константы ингибирования. В настоящей работе энергией связывания считали наименьшее значение изменения свободной энергии Гиббса при переходе комплекса лиганд-протеин из несвязанного состояния в связанное.

Результаты и их обсуждение. Был проведен молекулярный докинг метформина и трех таргетных препаратов (сорафениба, сунитиниба и вандетаниба) с фактором роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A.

Более низкое значение свободной энергии связывания ($E_{св}$) для лиганда должно свидетельствовать о его более высокой аффинности к анализируемому белку. Однако в ходе проведенного исследования было установлено отсутствие аффинности у метформина к фактору роста кровеносных сосудов VEGF-A. Так, свободная энергия связывания с VEGF-A для него оказалась величиной положительной, что свидетельствует об отсутствии средства. В то же время для используемых в настоящее время [3, 4] антиангиогенных препаратов — сорафениба, сунитиниба и вандетаниба — расчеты показали отрицательную $E_{св}$ лигандов (таблица 1), что подтверждает не только наличие у них средства к фактору роста кровеносных сосудов VEGF-A, но и корректность выбранного метода исследования.

Таблица 1 — Свободная энергия связывания лиганда с фактором роста кровеносных сосудов VEGF-A

Лиганд	Формула	Свободная энергия связывания, Есв, ккал/моль
Метформин		+100,1
Сорафениб		-7,14
Сунитиниб		-8,07
Вандетаниб		-7,07

Для трех лигандов, проявляющих аффинность к VEGF-A, был проанализирован характер взаимодействия с аминокислотными остатками центра связывания белка. Отмече-

но, что основной вклад в энергию связывания вносят гидрофильные взаимодействия (рисунки 1–3).

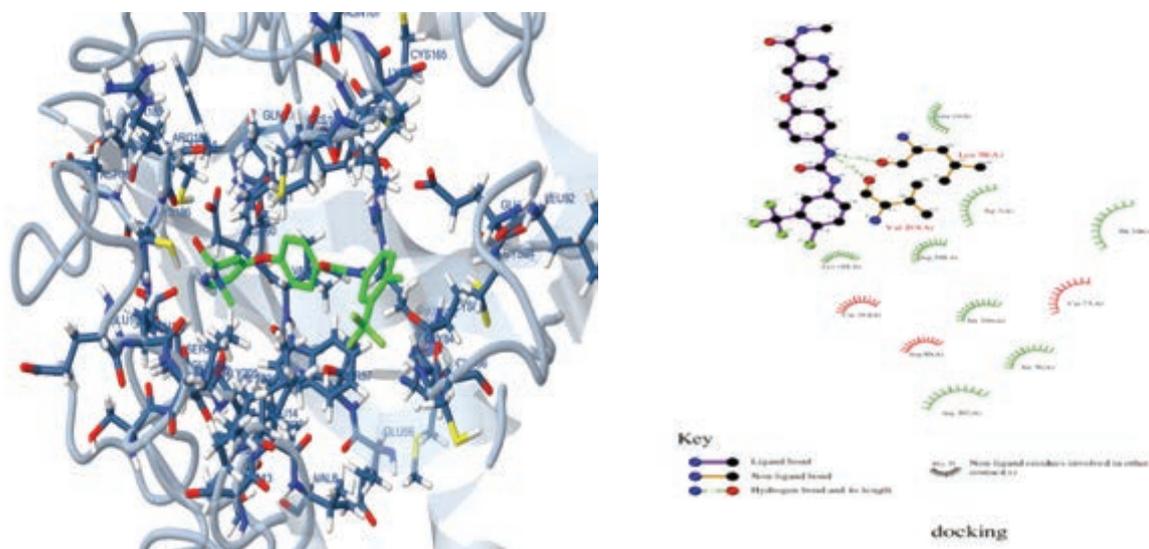


Рисунок 1 — Взаимодействие сорафениба с VEGF-A

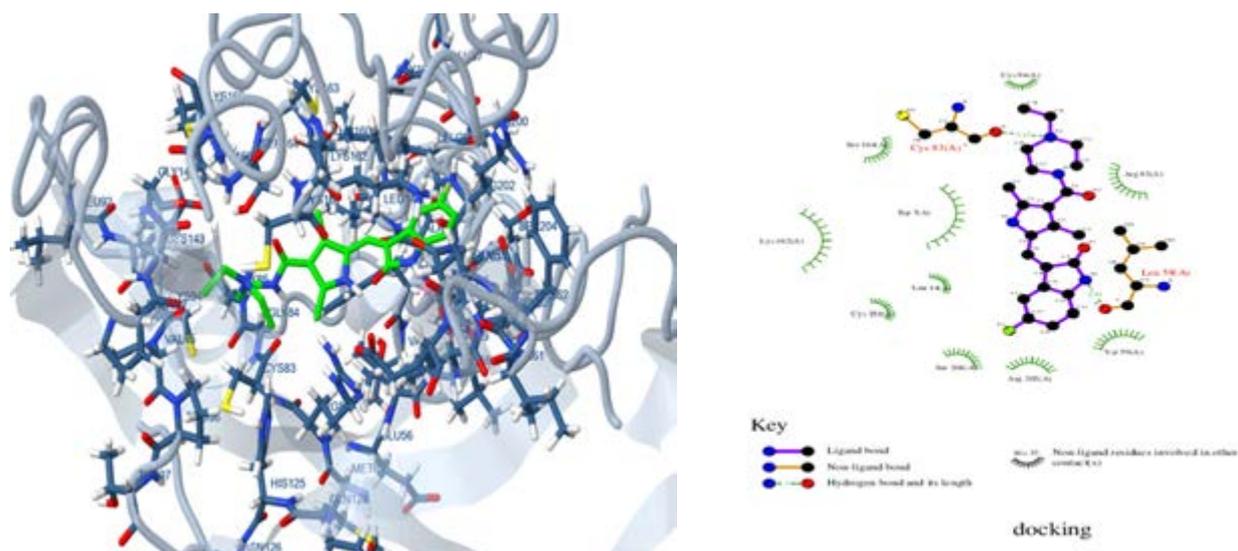


Рисунок 2 — Взаимодействие сунитиниба с VEGF-A

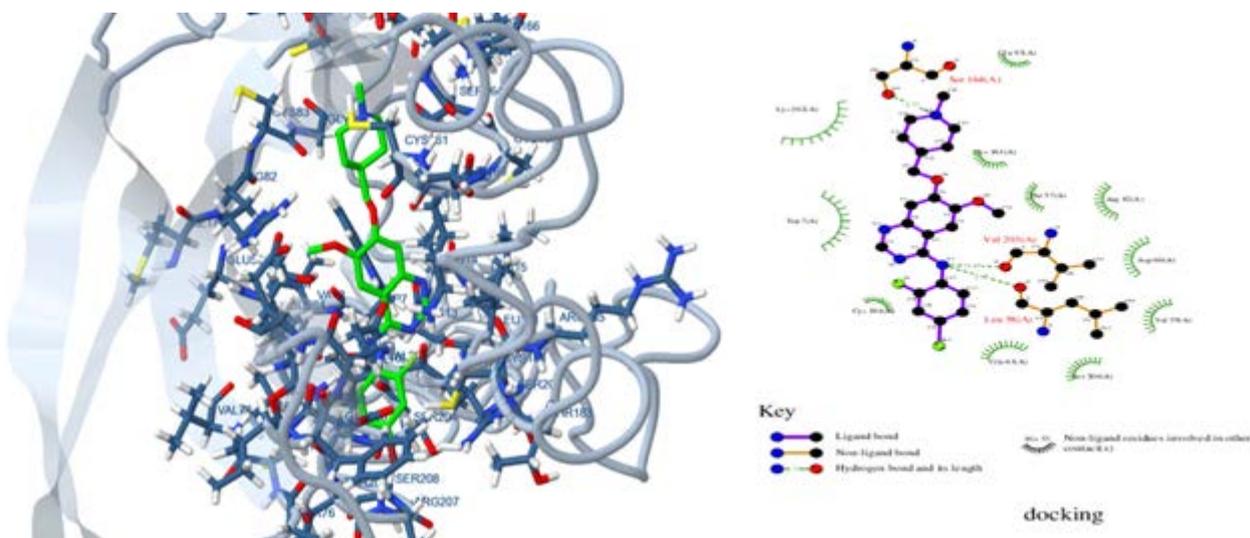


Рисунок 3 — Взаимодействие вандетаниба с VEGF-A

Также был проведен молекулярный докинг метформина и трех таргетных препара-

тов с рецепторами VEGF-A — VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 (таблица 2).

Таблица 2 — Свободная энергия связывания лиганда с фактором роста кровеносных сосудов с рецепторами VEGF-A

Вещество	Свободная энергия связывания, Есв., ккал/моль		
	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3
Метформин	+8,03	+33,17	+18,94
Сорафиниб	-3,86	-8,54	-1,29
Сунитиниб	-6,29	-2,18	-0,91
Вандетаниб	-1,47	-6,74	-2,11

Данные таблицы 2 свидетельствуют об отсутствии сродства у метформина и ко всем рецепторам VEGF-A: энергия связывания в

его присутствии была величиной положительной. В то же время таргетные препараты проявили неоднозначную аффинность к ре-

цепторам VEGF-A. Так, сорафениб и вандетаниб лучше связывались с рецептором VEGFR-2: энергия связывания в их присутствии составляла $-8,54$ и $-6,74$ ккал/моль соответственно. Сунитиниб же показал большую аффинность к VEGFR-1 ($E_{св} = -6,29$ ккал/моль). Полученные результаты также подтверждают имеющуюся в литературе информацию о механизме ангиогенного действия этих трех таргетных препаратов

как ингибиторов двух главных рецепторов VEGF-A — VEGFR-1 и VEGFR2 [3, 4].

Заключение. В ходе проведенного исследования *in silico* не выявлено наличие сродства у метформина к фактору роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A и его рецепторам. На основании этого можно предполагать, что механизм противоопухолевого эффекта метформина не включает такой механизм действия как антиангиогенность.

Список цитированных источников

1. Vasudev, N. S. Anti-Angiogenic Therapy for Cancer: Current Progress, Unresolved Questions and Future Directions / N. S. Vasudev, A. R Reynolds // *Angiogenesis*. — 2014. — № 17. — P. 471–494.
2. De Falco S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade / S. De Falco // *The Korean J. of Internal Medicine*. — 2014. — № 29 (1). — P. 1–11
3. Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга / А. А. Корчагина [и др.] // *Вестн. РАМН*. — 2013. — № 11. — С. 104–114.
4. Гарин, А. М. Антиангиогенные препараты в арсенале противоопухолевых средств // А. М. Гарин, И. С. Базин / *Эффективная фармакология*. — 2014. — № 47. — С. 10–16.
5. Elmaci, İ. A Metabolic Inhibitory Cocktail for Grave Cancers: Metformin, Pioglitazone and Lithium Combination in Treatment of Pancreatic Cancer and Glioblastoma Multiforme / I. Elmaci, M. A. Altinoz // *Biochem Genet*. — 2016. — № 2. — P. 573–618.
6. Filipova, Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis / E. Filipova, K. Uzunova, K. Kalinov, T. Vekov // *Diabetes Ther*. — 2017. — № 8. — P. 705–726.
7. Rahid, M. Synthesis and sar strategy of thiazolidinedione: a novel approach for cancer treatment / M. Rashid, N. Shrivastava, A. Husain // *J. Chil. Chem. Soc*. — 2020. — № 65 (2). — P. 4819–4832.
8. Краецкая, О. Ф. Моделирование новых производных пиоглитазона и изучение зависимости структура-биологическая активность *in silico* на основе рецептора VEGF : материалы Всеросс. науч.-практ. конф-ции: «Инновационные технологии в фармации» / О. Ф. Краецкая // *Иркутский гос. мед. ун-т*. — Иркутск : ИГМУ, 2022. — С. 54–60.
9. Djevovski, J. The current and potential therapeutic use of metformin is a good old medicine / J. Djevovski, M. Hanefeld // *Pharmaceuticals*. — 2021. — № 14. — P. 1–33.
10. DockingServer [Electronic resource] / DockingServer, 2006. — Mode of access: <https://www.dockingserver.com/web>. — Date of access: 01.03.2023.

***In silico* determination of the affinity of metformin to vascular endothelial growth factor vegf-a and its receptors**

Kraetskaya O. F.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Antiangiogenic therapy is a treatment strategy aimed to eliminate the supply of nutrients and oxygen to cells leading to a reduced vascular network and hinders the growth of the new blood vessels. Most of cancer therapy antiangiogenic agents is aimed at inhibiting the vascular endothelial growth factor (VEGF), since VEGF signaling is considered the main promoter of angiogenesis. The activity of the hypoglycemic agent metformin to VEGF-A and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR -3) has been studied *in silico*. It was found no affinity of metformin to both VEGF-A and its receptors while Sorafenib, Vandetanib and Sunitinib which are widely used for cancer therapy showed high affinity to one of the mentioned receptors.

Keywords: affinity, antiangiogenic therapy, metformin, targeted drugs, VEGF-A, VEGF-A receptors.

Поступила 22.06.2023

УДК 616.37-002-022.258-008.852-08-092.4

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, НА СИСТЕМНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА

*Куделич О. А.¹, Кондратенко Г. Г.¹, Потаннев М. П.², Степура О. А.¹,
Ходосовская Е. В.¹*

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

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Высокая распространенность и неудовлетворительные результаты лечения тяжелых форм острого панкреатита требуют поиска новых и более эффективных методов лечения.

Целью исследования было оценить влияние плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, на системные изменения и морфологическую характеристику поджелудочной железы (ПЖ) на ранней стадии тяжелого острого экспериментального панкреатита.

Согласно полученным в эксперименте сведениям, плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ), при раннем использовании благоприятно влияет на изменения количества и размеров тромбоцитов, способствует снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления, ферментемии и элементов эндогенной интоксикации, которые являются ключевыми звеньями патогенеза тяжелого острого панкреатита. После применения ПОРФТ гистологически уже на 3-е сутки в поврежденных структурах поджелудочной железы на фоне лимфо-лейкоцитарной инфильтрации отмечались элементы организации в зоне некроза со значительным количеством фибробластов. На 7-е сутки наблюдались процессы репарации, полная резорбция и организация очагов некроза ткани ПЖ с круглоклеточной инфильтрацией стромы. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии на системные изменения, о цитопротекторном и регенераторном действии ПОРФТ, на ранней стадии тяжелого острого экспериментального панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, эксперимент, плазма, растворимые факторы тромбоцитов, ПОРФТ, поджелудочная железа.

Введение. Острый панкреатит (ОП) до настоящего времени остается потенциально смертельным и одним из самых тяжелых заболеваний органов брюшной полости. Высокая распространенность и неудовлетворительные результаты лечения тяжелых форм ОП требуют поиска новых и более эффективных методов лечения [1].

Использование биопродуктов клеточного происхождения в медицине в настоящее время постоянно расширяется. За последние 20 лет одним из перспективных для клинического направления стала плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ, аналог PRP — platelet-rich

plasma). Установлено, что при региональном применении ПОРФТ оказывает антиапоптотическое, иммуномодулирующее и регенеративное действие на поврежденные органы и ткани. В хирургической практике это средство уже используется для лечения поверхностных язв кожи, остеоартрита и другой патологии костно-мышечной системы [2]. При локальной обработке ран пациентов, оперированных по поводу рака поджелудочной железы, ПОРФТ ускоряет заживление с 32 (31–35) дней до 26,5 дней (24,8–28) дней [3]. Подкожное введение ПОРФТ по 0,5 мл дважды в неделю в течение 3 недель вызывает значительное большее сохранение коли-

чества β -клеток в поджелудочной железе крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом [4].

С учетом изложенного представляют научный и практический интерес исследование влияния ПОРФТ на системные показатели и морфологические изменения в поджелудочной железе на ранних стадиях тяжелого острого экспериментального панкреатита.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской, опытно-конструкторской и опытно-технологической работы (НИОК(Т)Р) «Разработать метод терапии острого тяжелого экспериментального панкреатита с применением биопродуктов клеточного происхождения» в рамках подпрограммы «Молекулярные и клеточные биотехнологии-2» государственной научно-технической программы «Биотехнологии-2» на 2021–2025 гг. (№ гос. регистрации 0220363 от 28.03.2022 в Государственном реестре НИОК(Т) Республики Беларусь).

Цель работы — оценить влияние плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, на системные изменения и морфологическую характеристику поджелудочной железы на ранней стадии тяжелого острого экспериментального панкреатита.

Материалы и методы. Эксперимент проводился в лаборатории экспериментальной медицины, фармакологии и токсикологии Научно-исследовательской части при Белорусском государственном медицинском университете. Протокол исследований был утвержден на заседании этической комиссии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (№ 8 от 01.02.2022 г.).

Характеристика лабораторных животных. Исследование выполнено на 42 половозрелых крысах-самцах линии Wistar весом 275–380 г. Животные случайным образом были разделены на четыре группы: I группа ($n = 6$) — интактные животные; II группа (контрольная) ($n = 12$) — тяжелый острый экспериментальный панкреатит (ОЭП) без лечения; III группа ($n = 12$) — тяжелый ОЭП, лечение: обезболивание+инфузии физиологического раствора; IV группа ($n = 12$) — тяжелый ОЭП, лечение: обезболивание+инфузии физиологического раствора+регионарно ПОРФТ. До начала основного эксперимента случайным образом было изъято 6 крыс (группа I, интактные животные)

для предварительной оценки лабораторных показателей. Поскольку полученные данные не отличались от нормальных физиологических показателей у представителей используемых лабораторных животных, эти данные были приняты за норму.

Моделирование тяжелого острого панкреатита у крыс. Для воспроизведения острого панкреатита выполняли лапаротомию, в лапаротомную рану выводили желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы (ПЖ). Инсулиновым шприцем в ткань ПЖ вводили 0,3 мл 5%-го раствора неионного детергента полиэтиленгликоль-октилфенолового эфира стандартно всем опытным животным.

Из эксперимента животных выводили путем эвтаназии (наркотизация животного с использованием тиопентала натрия в дозе 45 мг/кг веса) на 3 и 7-е сутки от начала моделирования ОП. У всех животных в контрольные сроки производили забор крови и органов для патоморфологических исследований.

Гематологические исследования выполнены на ветеринарном автоматическом гематологическом анализаторе 5-дифф. IVet-5, Norma Instruments Zrt. (Венгрия). Определялись следующие гематологические показатели: количество эритроцитов, гемоглобин (Hb), гематокрит (HCT), количество тромбоцитов, количество лейкоцитов.

Биохимические исследования выполнялись с использованием биохимического анализатора А-25, BioSystems (Испания) и наборов реактивов для него (Fenix Medical Solutions, Республика Беларусь). Исследуемые биохимические показатели сыворотки крови у крыс: креатинин, мочевины, глюкоза, С-реактивный белок (СРБ), аспаратамино-трансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), альфа-амилаза.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови крыс определяли концентрацию интерлейкина-6 (Ил-6) с использованием набора реагентов Fine Test RAT IL-6 Elisa Kit (КНР). Содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) определяли с использованием набора реагентов Fine Test RAT TNF- α Elisa Kit (КНР). Содержание оксида азота (NO) определяли с использованием набора реагентов RAT Nitric Oxide BT-LAB Kit (КНР).

Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню накопления вторичных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА). Содержание МДА в гемолизатах крови проводили по методу Т. Asakava и S. Matsshita (1980).

Получение плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов. Для получения ПОРФТ использовали здоровых животных — крыс-самок весом 250–300 г, содержащихся в виварии УО «БГМУ». ПОРФТ получали модифицированным методом R. Yamaguchi с соавт. (2012).

Способ регионарного (локального) введения ПОРФТ при лечении ОЭП. Животным IV группы после завершения этапа моделирования ОП через контрапертуру на передней брюшной стенке в левом нижнем квадранте в брюшную полость вводили катетер, обрезали его до нужной длины и делали боковое отверстие. Проксимальный конец катетера укладывали между желудочно-селезеночной частью ПЖ (место введения неионного детергента) и селезенкой так, чтобы боковое отверстие было направлено в сторону ПЖ. Проксимальный конец катетера фиксировали к желудку погружным П-образным швом (рисунок 1). После завершения манипуляции ПЖ аккуратно погружали в брюшную полость, переднюю брюшную стенку ушивали наглухо однорядными узловыми швами (заявка на изобретение а20202312 от 08.12.2022 г.).

Лечение ОЭП. Для оценки влияния ПОРФТ на системные изменения при тяжелом остром панкреатите лечение начинали через 24 ч после начала моделирования ОП. Животным III группы кроме обезболивания, лечение ОЭП проводилось внутривенным введением (в хвостовую вену) 0,9%-го раствором NaCl в объеме 2 мл раз в сутки. У животных IV группы вышеуказанное лечение дополнялось регионарным введением ПОРФТ в 1-е сутки после моделирования в объеме 150 мкл двукратно через 6 ч через ранее установленный дренаж (заявка на изобретение а20230042 от 09.02.2023 г.).

Макроскопическая и гистологическая оценка органов и тканей крыс. На 3 и 7-е сутки после создания модели острого панкреатита у животных визуально изучались изменения в поджелудочной железе и брюшной полости, которые фиксировались с помощью

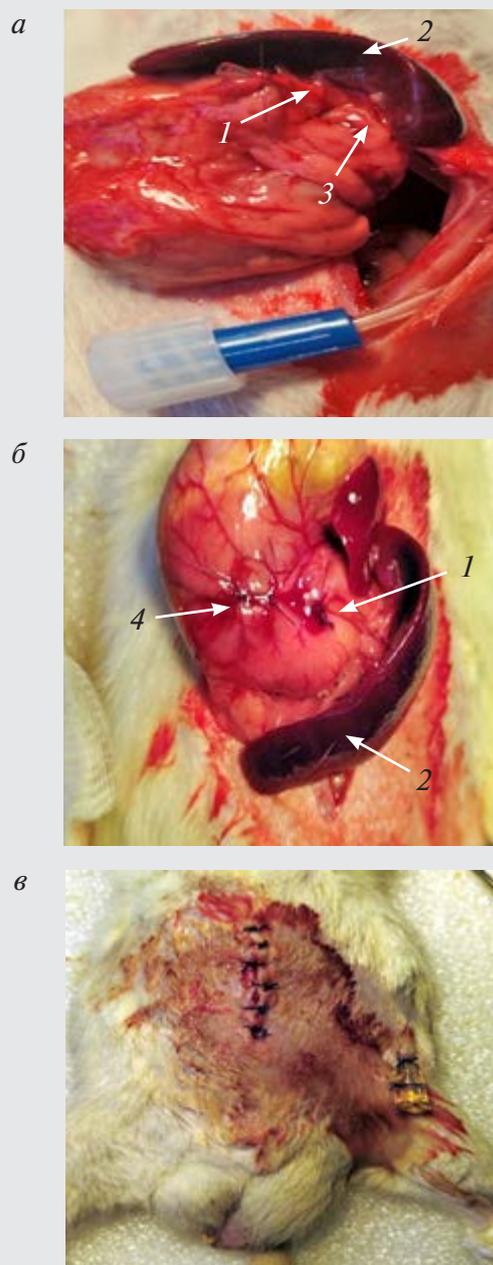


Рисунок 1 — Способ установки катетера для регионарного введения лекарственных средств при лечении острого экспериментального панкреатита у крысы:

а — проксимальная часть катетера уложена между желудочно-селезеночной частью ПЖ и селезенкой; б — проксимальный конец катетера фиксирован к желудку погружным П-образным швом; в — вид послеоперационной раны и катетера, выведенного через контрапертуру на коже (1 — проксимальная часть катетера, 2 — селезенка, 3 — поджелудочная железа, 4 — П-образный шов на желудке)

динамической фотосъемки. Затем производился забор ткани поджелудочной железы, печени, почек, сердца, легких животных для патоморфологического исследования. Фиксация материала проводилась в 10%-м растворе нейтрального забуференного формалина ($pH = 7,2$) в течение двадцати четырех часов. Полученные образцы обезживали в спиртах возрастающей концентрации (70–96 %). Затем образцы помещали в жидкий парафин. Проводка осуществлялась с помощью тканевого процессора Leica TP 1020, с последующим изготовлением парафиновых блоков на станции заливки Leica EG 1160. Из всех парафиновых блоков были сделаны срезы толщиной 3 мкм и окрашены гематоксилином и эозином. С использованием гистологического сканера Motic EASYSCAN PRO (Motic) были выполнены полнослайдовые цифровые сканы гистологических препаратов, анализ которых и видеозахват полей зрения для иллюстративного материала осуществлялся в программе Aperio ImageScope (Leica).

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 с предварительной проверкой соответствия рассматриваемых переменных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки представлены как средняя арифметическая вариационного ряда и ее стандартная ошибка ($M \pm m$) при нормальном распределении или медиана и интерквартильный размах ($Me[Q25;Q75]$) при распределении, отличном от нормального. Для количественных, имеющих нормальное распределение признаков, оценку статистической значимости различий между группами проводили при помощи критерия Стьюдента (t). При отличном от нормального распределения признаков использовали непараметрический U -критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney U -test). Непараметрической альтернативой t -критерию для зависимых выборок являлся критерий Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Для описания взаимосвязи двух количественных признаков использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмена (r_s) при распределении, отличном от нормального. Различия считали статистиче-

ски значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У животных II, III и IV групп за весь период наблюдения не отмечалось достоверных изменений в сыворотке крови уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита и лейкоцитов по сравнению с контрольными значениями (Mann – Whitney U -test, $p > 0,5$). При анализе числа тромбоцитов имелись различия в их содержании в сыворотке крови животных различных групп. На 3-и сутки течение ОЭП во всех группах сопровождалось тромбоцитопенией, однако у животных IV группы, где для лечения применялась ПОРФТ, уровень содержания тромбоцитов был наиболее высокий, хотя и был ниже значений интактных животных (412,0 [359,50; 446,50] и 553,0 [428,25; 751,0] $\times 10^9$ /л соответственно; Mann – Whitney U -test, $p = 0,054$). В дальнейшем на протяжении всего эксперимента в опытных группах животных отмечалось нарастание уровня тромбоцитов, и на 7-е сутки этот показатель достоверно не отличался от нормальных значений (Mann – Whitney U -test, $p > 0,05$). На третьи сутки после моделирования ОП отмечалось увеличение объема тромбоцитов (MPV) без достоверных различий между группами ($p > 0,05$). Установлено, что во II группе наблюдалось увеличение MPV на 4,4 % (5,90[5,55; 6,25] фл.), в III — на 2,7 % (5,80[5,80; 5,95] фл.), в IV группе животных увеличение объема тромбоцитов составило 0,9 % (5,70 [5,70; 5,90] фл.) по сравнению со значением у интактных животных (5,65 [5,43; 6,05] фл.). К 7 суткам эксперимента в опытных группах животных MPV снизился по сравнению с 3-ми сутками и не отличался от исходных значений этого показателя до начала моделирования ($p > 0,05$). Однако в IV группе животных наблюдалось более интенсивное уменьшение MPV и на 7-е сутки он был несколько ниже уровня интактных животных (5,55 [5,45; 5,80] и 5,65 [5,43; 6,05] фл. соответственно; Mann – Whitney U -test, $p = 0,571$). Известно, что чем больше выраженность тромбоцитопении и увеличение среднего объема тромбоцитов, тем тяжелее течение ОП, что объясняется наличием коагулопатии потребления [5]. Количественный анализ тромбоцитов и MPV позволяет

сделать вывод о положительном влиянии ПОРФТ на динамику данных показателей при тяжелом ОЭП.

Активация внутриклеточных ферментов ПЖ является важным ранним этапом патогенеза ОП [1]. У животных опытных групп активность амилазы в сыворотке крови был выше, чем у интактных животных. Как следует из таблицы 1, на 3-и сутки от начала моделирования ОП во II группе отмечалось повышение активности α -амилазы до 1937,0 [1567,0; 2493,0] ед./мл (Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,037$), в III – до 1703,0 [1507,0; 2333,25] ед./мл (Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,150$), в IV группе животных активность амилазы была наименьшей и составила 1633,50 [1393,75; 1750,0] ед./мл (Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,748$) по сравнению с нормальными значениями (1422,0 [1373,0; 1764,50] ед./мл). В дальнейшем на протяжении эксперимента в группе животных с ОЭП без лечения отмечался незначительный рост этого показателя и на 7-е сутки активность α -амилазы превышала значения интактных животных в 1,4 раза (Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,025$). В III и IV группах напротив отмечалось снижение этого показателя и к концу эксперимента его значения достоверно не отличались от значений интактных животных (Mann – Whitney *U*-test, $p < 0,05$). Установлен, что у животных IV группы на 7-е сутки активность амилазы сыворотки крови была наиболее низкой (1528,0 [1433,0; 1648,75] ед./мл).

С целью сравнительного изучения влияния примененных средств на цитолиз гепатоцитов при ОЭП, проведено исследование основных внутриклеточных ферментов (АсАТ и АлАТ) (таблица 1). На 3-и сутки у животных II и III групп активность АсАТ в сыворотке крови был выше, чем у интактных животных ($p > 0,05$). У животных IV группы в этот период значения АсАТ не отличались от нормы (128,50 [108,0; 218,50] и 124,50 [96,25; 156,0] ед./л соответственно; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,522$). В дальнейшем на протяжении эксперимента отмечено повышение этого показателя у всех животных опытных групп, однако в III группе животных, где для лечения применялся только физиологический раствор наблюдалось более интенсивное повышение (критерий Wilcoxon, $p = 0,028$) активности АсАТ и на 7-е сутки

она достоверно (в 2,2 раза) превышала уровень интактных животных (275,0 [228,25; 311,50] и 124,50 [96,25; 156,0] ед./л соответственно; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,004$). В IV группе животных, напротив, АсАТ оказалась наиболее низкой и достоверно не отличалась от исходных данных (148,50 [127,25; 163,25] ед./л; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,337$). При исследовании АлАТ в сыворотке крови животных II и IV групп активность этого фермента достоверно не отличалась от контрольных показателей (Mann – Whitney *U*-test, $p > 0,05$). Только у животных III группы наблюдалось незначительное повышение активности АлАТ и на 7-е сутки от начала эксперимента уровень этого показателя составил 63,0 [43,25; 81,25] ед./л (см. таблицу). Этот факт в определенной степени свидетельствует о цитопротекторном действии ПОРФТ, применение которой может способствовать предупреждению цитолиза панкреоцитов и печеночных клеток при тяжелом остром панкреатите.

Поврежденная ацинарная клетка при тяжелом ОП выделяет свободные радикалы кислорода и продукты ПОЛ, которые способны активировать нейтрофилы с последующим потенцированием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и микроциркуляторных расстройств [6]. Отображают интенсивность ПОЛ концентрации промежуточных (диеновые конъюгаты) и конечных (МДА) продуктов окисления. Из таблицы 1 видно, что уровень содержания МДА во II группе животных на 3-и сутки от создания модели ОЭП был выше, чем в группе интактных животных (21,60 [19,40; 22,45] и 18,65 [16,50; 19,53] мкмоль/мл соответственно; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,109$). В III группе на протяжении трех суток от начала лечения отмечалось некоторое накопление малонового диальдегида до 19,95 [18,10; 21,80] мкмоль/мл и далее на протяжении всего эксперимента наблюдалось (критерий Wilcoxon, $p = 0,225$) повышение МДА, содержание которого на 7-е сутки достигло максимальных значений (21,25 [19,68; 22,38] мкмоль/мл). В IV группе, где для лечения ОЭП применялась ПОРФТ, на протяжении эксперимента значения МДА достоверно не отличались от значений интактных животных (Mann – Whitney *U*-test, $p > 0,05$).

Таблица — Динамика биохимических показателей, маркеров окислительного стресса и ССВО в сыворотке крови животных

Показатель	Животные																		
	Интактные животные (n = 6)		Группа II		Группа III		Группа IV												
	3-и сутки (n = 6)	7-е сутки (n = 6)	3-е сутки (n = 6)	7-е сутки (n = 6)	3-е сутки (n = 6)	7-е сутки (n = 6)	3-е сутки (n = 6)	7-е сутки (n = 6)											
Альфа-амилаза, ед./мл	1422,0 [1373,0; 1764,50]	1975,5 [1679,75; 3107,50] U = 4,0; P = 0,025 P ₁ = 0,60	1703,0 [1507,0; 2333,25] U = 9,0; P = 0,150 U = 12,0; P ₂ = 0,337	1695,50 [1617,75; 1785,25] U = 9,0; P = 0,150 P ₁ = 0,917 U = 7,5; P ₅ = 0,092	1633,50 [1393,75; 1750,0] U = 16,0; P = 0,748 U = 7,0; P ₃ = 0,078 U = 13,0; P ₄ = 0,423	1528,0 [1433,0; 1648,75] U = 15,0; P = 0,522 P ₁ = 0,463 U = 2,0; P ₆ = 0,010 U = 10,0; P ₇ = 0,20	АсАТ, ед./л	124,50 [96,25; 156,0]	169,0 [136,50; 177,50] U = 7,0; P = 0,078 P ₁ = 0,917	152,0 [134,50; 217,50] U = 8,5; P = 0,128 U = 15,0; P ₂ = 0,631	275,0 [228,25; 311,50] U = 0,0; P = 0,004 P ₁ = 0,028 U = 0,0; P ₅ = 0,004	128,50 [108,0; 218,50] U = 14,0; P = 0,522 U = 16,0; P ₃ = 0,749 U = 11,0; P ₄ = 0,262	148,50 [127,25; 163,25] U = 12,0; P = 0,337 P ₁ = 0,753 U = 8,0; P ₆ = 0,109 U = 0,0; P ₇ = 0,004						
АлАТ, ед./л	55,0 [44,50; 63,50]	50,0 [44,25; 65,25] U = 16,0; P = 0,747 P ₁ = 0,833	57,50 [46,50; 68,25] U = 15,0; P = 0,630 U = 12,5; P ₂ = 0,377	63,0 [43,25; 81,25] U = 16,0; P = 0,747 P ₁ = 0,893 U = 12,5; P ₅ = 0,376	41,0 [33,25; 81,0] U = 12,5; P = 0,376 U = 13,0; P ₃ = 0,423 U = 12,0; P ₄ = 0,335	51,50 [28,25; 75,75] U = 16,5; P = 0,810 P ₁ = 0,917 U = 17,0; P ₆ = 0,872 U = 13,0; P ₇ = 0,423	СРБ, мг/л	0,20 [4,0; 6,25]	0,30 [0,0; 0,30] U = 3,0; P = 0,005 P ₁ = 0,4917	0,30 [0,0; 0,30] U = 3,0; P = 0,005 U = 6,0; P ₂ = 0,022	0,35 [0,30; 0,40] U = 2,0; P = 0,009 P ₁ = 0,317 U = 12,0; P ₅ = 0,273	0,30 [0,0; 0,30] U = 3,0; P = 0,005 P ₁ = 0,083 U = 18,0; P ₆ = 1,0 U = 12,0; P ₇ = 0,273	МДА, мкмоль/мл	18,65 [16,50; 19,53]	16,65 [12,60; 19,45] U = 13,0; P = 0,423 P ₁ = 0,028	19,95 [18,10; 21,80] U = 10,5; P = 0,228 U = 15,5; P ₂ = 0,686	21,25 [19,68; 22,38] U = 3,5; P = 0,020 P ₁ = 0,225 U = 3,0; P ₅ = 0,016	17,05 [13,65; 19,90] U = 13,5; P = 0,470 U = 6,0; P ₃ = 0,054 U = 8,5; P ₄ = 0,127	16,0 [15,13; 22,88] U = 13,5; P = 0,470 P ₁ = 0,345 U = 15,5; P ₆ = 0,688 U = 11,0; P ₇ = 0,262
NO, мкмоль/л	28,71 [21,70; 30,98]	22,84 [20,22; 27,95] U = 10,0; P = 0,20 P ₁ = 0,028	32,53 [25,59; 41,05] U = 11,0; P = 0,262 U = 6,0; P ₂ = 0,055	45,24 [40,76; 46,64] U = 2,0; P = 0,010 P ₁ = 0,116 U = 1,0; P ₅ = 0,006	24,82 [20,89; 30,11] U = 13,0; P = 0,423 U = 6,0; P ₃ = 0,055 U = 9,0; P ₄ = 0,150	34,95 [21,47; 50,21] U = 12,0; P = 0,337 P ₁ = 0,249 U = 11,0; P ₆ = 0,262 U = 13,0; P ₇ = 0,423													

Примечание — P — достоверность различий между интактными и животными II, III и IV групп (Mann – Whitney U-test); P₁ — достоверность различий между 3 и 7 сутками в группе (критерий Wilcoxon); P₂ — достоверность различий между 3 сутками у животных II и III групп (Mann – Whitney U-test); P₃ — достоверность различий между 3 сутками у животных III и IV групп (Mann – Whitney U-test); P₄ — достоверность различий между 3 сутками у животных III и IV групп (Mann – Whitney U-test); P₅ — достоверность различий между 7 сутками у животных II и III групп (Mann – Whitney U Test); P₆ — достоверность различий между 7 сутками у животных II и IV групп (Mann – Whitney U-test); P₇ — достоверность различий между 7 сутками у животных III и IV групп (Mann – Whitney U-test).

Как известно, активные формы кислорода, выделяемые нейтрофилами при тяжелом ОП, оказывают прямое цитотоксическое действие, кроме того, стимулируют процессы перекисного окисления липидов, а в результате взаимодействия NO с супероксидными анионами, происходит образование пероксинитрита, который является крайне цитотоксическим продуктом [7]. На третьи сутки после моделирования тяжелого ОП концентрация NO в сыворотке крови животных II группы достоверно превышала исходные значения на 43 % (41,21 [40,30; 41,79] и 28,71 [21,70; 30,98] мкмоль/мл соответственно; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,004$) и только на 7-е сутки содержание NO не отличалось от нормальных значений (22,84 [20,22; 27,95] мкмоль/мл; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,2$) (см. таблицу). Через 72 ч от начала моделирования ОП применение физиологического раствора не препятствовало росту концентрации NO в сыворотке крови у животных III группы до 32,53 [25,59; 41,05] мкмоль/мл, в дальнейшем наблюдалось значительное повышение этого показателя, и на 7-е сутки его значение в 1,6 раза превышало нормальные показатели (45,24 [40,76; 46,64] и 28,71 [21,70; 30,98] мкмоль/мл соответственно; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,01$). Применение ПОРФТ препятствовало накоплению оксида азота в сыворотке крови животных и через 72 ч от начала эксперимента концентрация NO у животных IV группы была ниже интактных животных (24,82 [20,89; 30,11] и 28,71 [21,70; 30,98] мкмоль/мл соответственно; Mann – Whitney *U*-test, $p = 0,423$), в дальнейшем падение сменялось его незначительным повышением к 7-м суткам до

34,95 [21,47; 50,21] мкмоль/мл (критерий Wilcoxon, $p = 0,249$). Сравнительная динамика изучаемых показателей свидетельствует об уменьшении интенсивности процессов окислительного стресса при тяжелом остром экспериментальном панкреатите под влиянием регионарного применения ПОРФТ.

Для оценки выраженности ССВО в динамике определяли уровень СРБ, содержание которого в сыворотке крови животных опытных групп на 3-е сутки от начала моделирования ОП достоверно превышало исходный уровень (Mann – Whitney *U*-test; $p < 0,05$) и оставалось высоким на протяжении всего эксперимента без значимых различий между группами. Однако к концу эксперимента наиболее низкое значение этого показателя отмечалось во II и IV группах животных (см. таблицу).

В результате наблюдения установлено, что у всех животных опытных групп клинические проявления моделируемого заболевания были однотипны: в течение первых суток у них отмечалась гиподинамия, несколько заторможенное поведение, снижение исследовательской реакции, они переставали употреблять пищу. Летальных исходов в группах не было. У животных II группы на 3-и сутки от начала ОП макроскопически в брюшной полости определялось небольшое количество серозно-геморрагического выпота (рисунок 2, а), поджелудочная железа была пастозная, рыхло спаянная с желудком, селезенкой и петлей тонкой кишки (рисунок 2, б). При разведении инфильтрата на тонкой кишке определялись плотные наложения фибрина (рисунок 2, в).

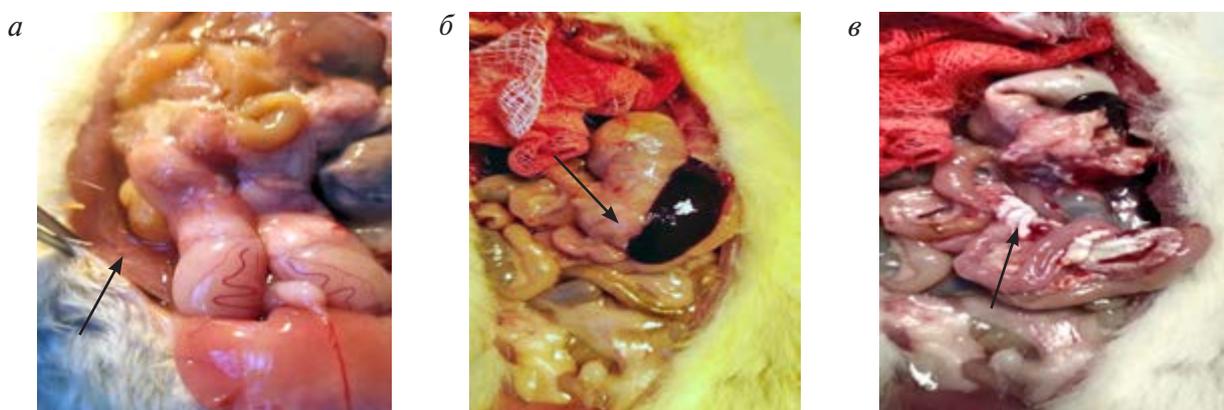


Рисунок 2 — Макрофотография. Патологические изменения в брюшной полости через 72 ч от начала моделирования острого панкреатита у животных II группы

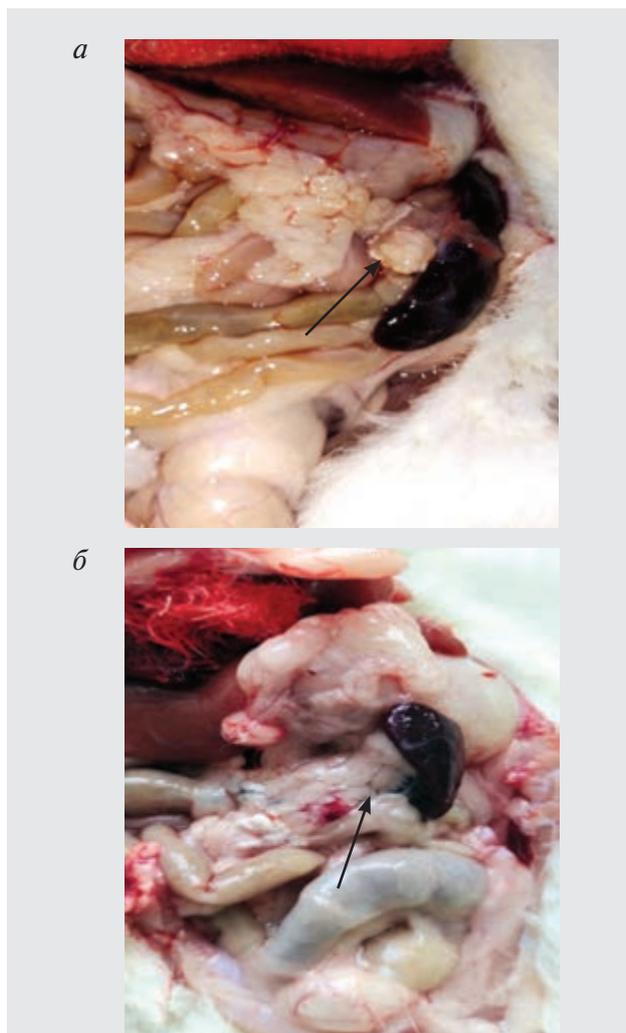


Рисунок 3 — Макрофотография. Патологические изменения в брюшной полости через 72 ч от начала моделирования острого панкреатита у экспериментальных животных:
а — III группа; *б* — IV группа

При аутопсии животных III и IV групп на 3-е сутки от начала моделирования ОП визуально поджелудочная железа была в рыхлом инфильтрате, отечная серого цвета, дольчатость ее сглажена, в брюшной полости выпота не было (рисунок 3).

Гистологически на 3-и сутки в ткани поджелудочной железы у животных II группы степень выраженности некротических изменений носила переменный характер — от субтотального некроза до очаговых в краевых отделах долек железы, но уже отмечались начальные процессы резорбции некротического детрита на месте некротизированной ткани. Определялась также пролиферация фибробластов, синтез коллагеновых волокон, пролиферация железистоподобных структур с набухшим эпителием, отёк и воспалительная инфильтрация (рисунок 4, *а*). В прилежащих тканях сальника наблюдались распространенные стеатонекрозы (рисунок 4, *б*).

У животных III группы, которым проводилось базисное лечение физиологическим раствором, в этот же период отмечалось структурное повреждение ткани ПЖ, наблюдались фокусы некроза целых долек, полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация, выраженный отек, фиброплазия и потеря зимогена (рисунок 5, *а*). Выявлялась резко выраженная дисконкомплексация и дистрофические изменения ациноцитов поджелудочной железы (рисунок 5, *б*). Структурные повреждения долек ПЖ сопровождались тромбозом сосудов и множественными микрокровоизлияниями (рисунок 5, *в*, *г*).

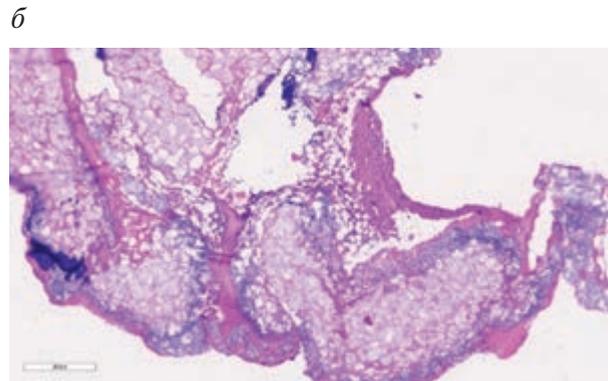
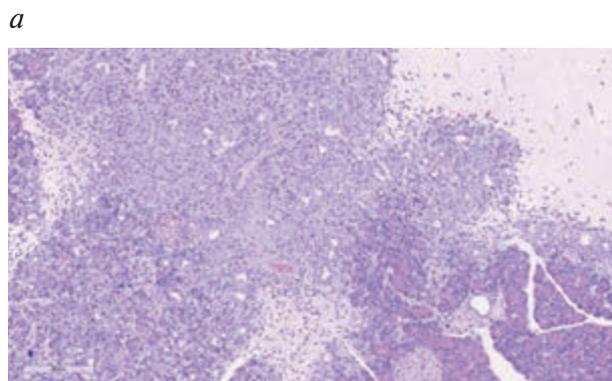


Рисунок 4 — Изменения в поджелудочной железе на 3-и сутки от начала моделирования острого экспериментального панкреатита у животных II группы. Окраска гематоксилином и эозином:
а — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм; *б* — цифровое увеличение $\times 2$, G 1 мм

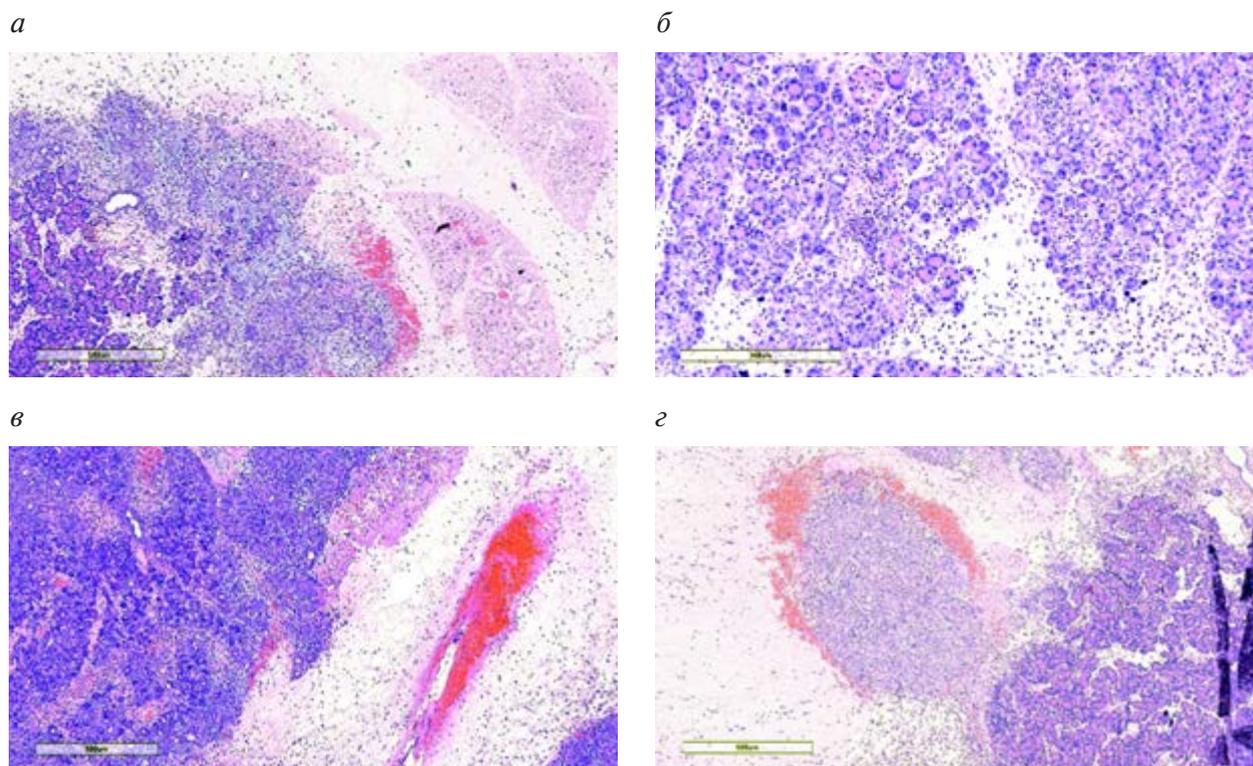


Рисунок 5 — Изменения в поджелудочной железе на 3-и сутки от начала моделирования острого экспериментального панкреатита у животных III группы. Окраска гематоксилином и эозином: *а* — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм; *б* — цифровое увеличение $\times 8$, G 300 нм; *в* — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм; *г* — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм

В IV группе, где применялась ПОФРТ, на 3-и сутки наблюдались фокусы стеатонекрозов и мелкие очаги некроза в ткани поджелудочной железы, отек интерстиция с полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрацией, в просвете вен встречались фибриновые тромбы (рисунок 6, *а*). Но уже в этот период отмечалась организация в поврежден-

ных структурах поджелудочной железы, выраженная фиброплазия, лимфо-лейкоцитарная инфильтрация в зоне некроза (рисунок 6, *б*). Наблюдался отек ткани поджелудочной железы, значительное количество фибробластов, строма нежно-волокнистая, лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов (рисунок 6, *в*).

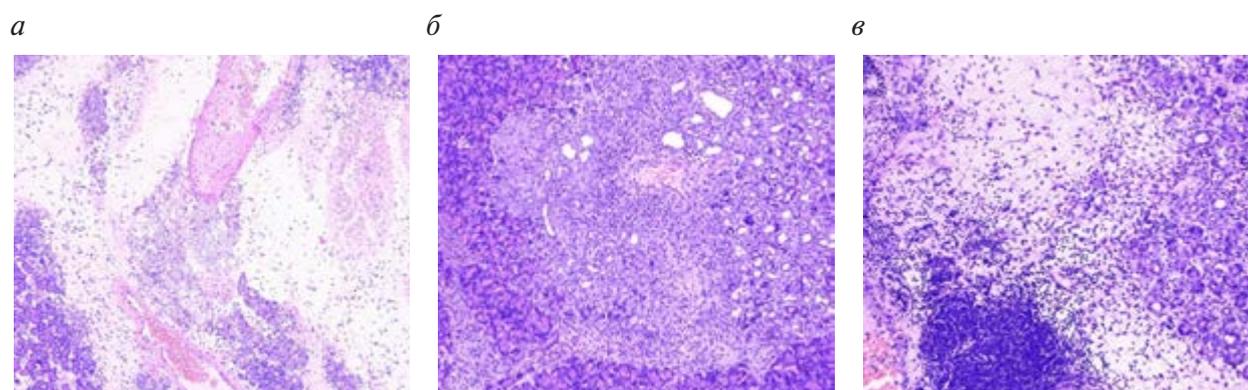
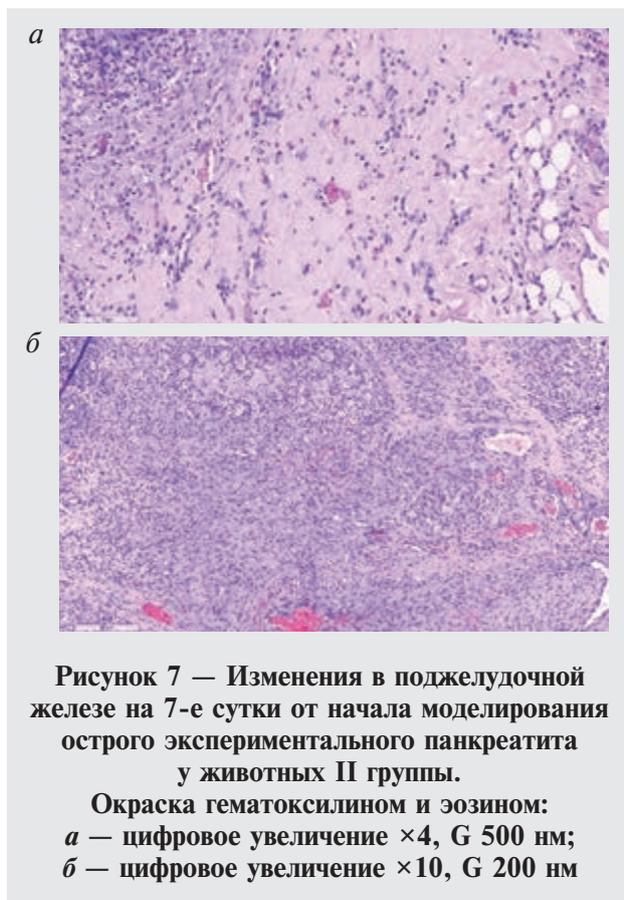


Рисунок 6 — Изменения в поджелудочной железе на 3-и сутки от начала моделирования острого экспериментального панкреатита у животных IV группы. Окраска гематоксилином и эозином: *а* — цифровое увеличение $\times 8$, G 300 нм; *б* — цифровое увеличение $\times 8$, G 300 нм; *в* — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм



На 7-е сутки эксперимента у всех опытных животных макроскопически желудочно-селезеночная часть поджелудочной железы была пастозная, рыхлая, капсула ПЖ в данном участке рыхло спаяна с селезенкой и желудком.

У животных без лечения (II группа) в эти сроки гистологически в железе отмечались начальные процессы репарации, наблюдалась морфологическая картина фиброплазии (рисунок 7, *a*). Воспалительная инфильтрация носила разноплановый характер, в зависимости от объема повреждения поджелудочной железы в ходе эксперимента. В тканях поджелудочной железы встречались фокусы осумкованных стеатонекрозов с участками склерогелиноза (рисунок 7, *б*).

В III группе (лечение физиологическим раствором) на 7-е сутки эксперимента у животных на фоне очагов некроза ткани поджелудочной железы (рисунок 8, *a*) наблюдались очаги организации поврежденных ее участков (рисунок 8, *б*) с морфологической картиной полиморфной фиброплазии (рисунок 8, *в*). В прилежащих тканях сальника наблюдались осумкованные стеатонекрозы (рисунок 8, *г*).

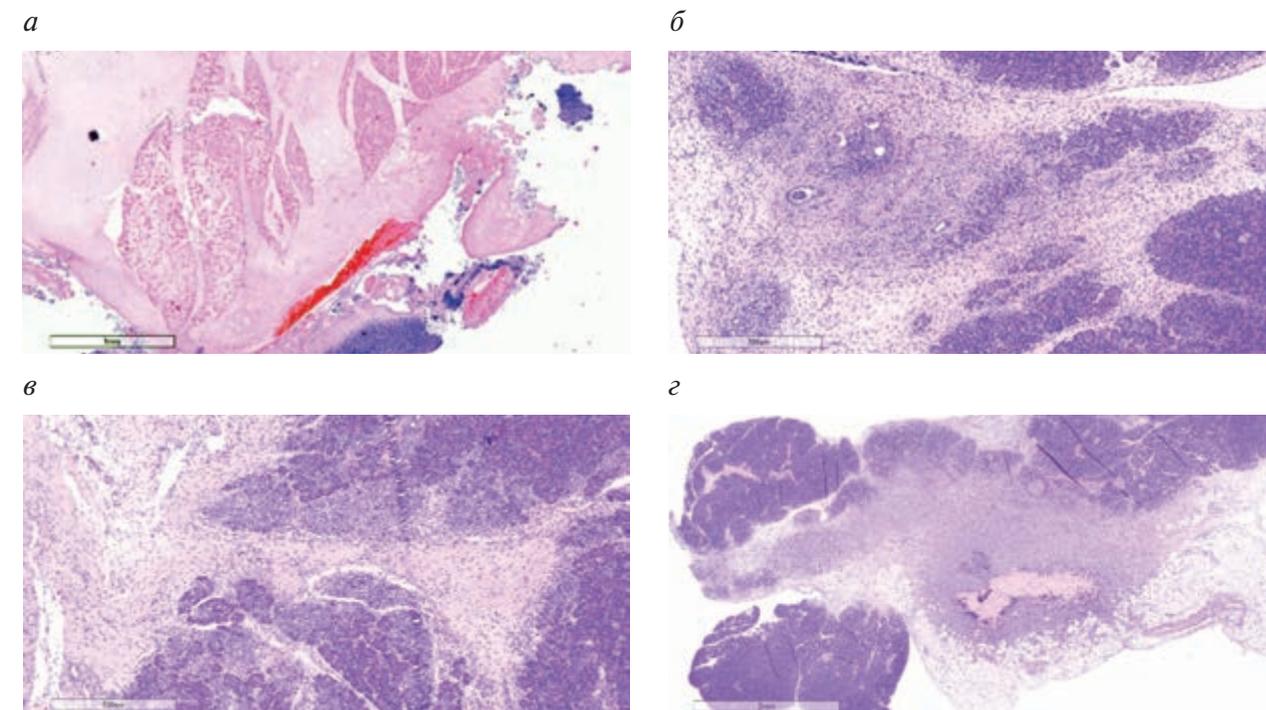


Рисунок 8 — Изменения в поджелудочной железе на 7-е сутки от начала моделирования острого экспериментального панкреатита у животных III группы. Окраска гематоксилином и эозином:
a — цифровое увеличение $\times 4$, G 1 мм; *б* — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм; *в* — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм; *г* — цифровое увеличение $\times 2$, G 2 мм

В животных IV группы, где применялась ПОРФТ, на 7-е сутки гистологически в поджелудочной железе отмечались процессы репарации, наблюдалась полная резорбция и организация очагов некроза ткани ПЖ с круглоклеточной инфильтрацией стромы (рисун-

нок 9, а, б). Сохранялись мелкие очаги стеатонекроза в прилежащих отделах поджелудочной железы и жировой клетчатке. Интерстициальный отек сменялся фиброзом с полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрацией (рисунок 9, в).

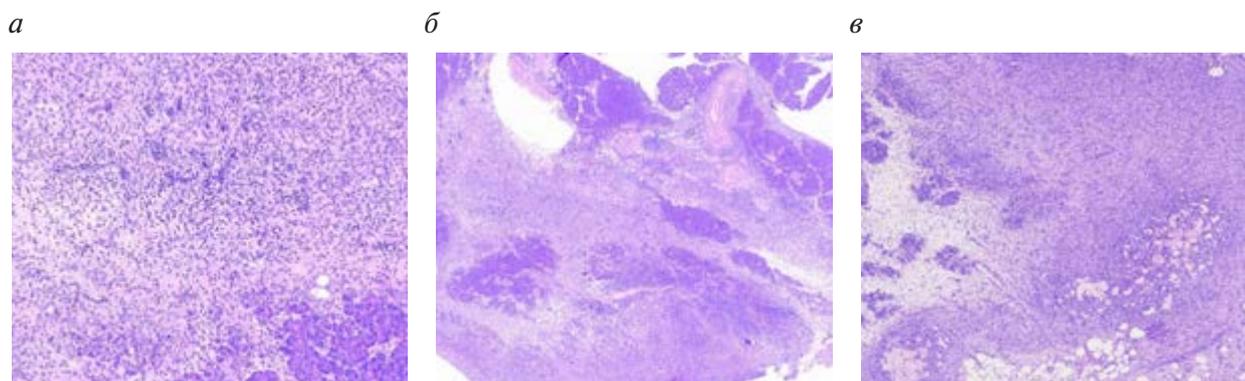


Рисунок 9 — Изменения в поджелудочной железе на 7-е сутки от начала моделирования острого экспериментального панкреатита у животных IV группы. Окраска гематоксилином и эозином: а — цифровое увеличение $\times 10$, G 300 нм; б — цифровое увеличение $\times 2$, G 1 мм; в — цифровое увеличение $\times 4$, G 500 нм

Заключение. Согласно полученным в эксперименте данным плазма, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов, при раннем использовании благоприятно влияет на изменения количества и размеров тромбоцитов, способствует снижению содержания продуктов свободнорадикального окисления, ферментемии и элементов эндогенной интоксикации, которые являются ключевыми звеньями патогенеза тяжелого острого панкреатита. После применения ПОРФТ гистологически уже на 3-е сутки в поврежденных структурах поджелудочной

железы на фоне лимфо-лейкоцитарной инфильтрации отмечались элементы организации в зоне некроза со значительным количеством фибробластов. На 7-е сутки наблюдались процессы репарации, полная резорбция и организация очагов некроза ткани ПЖ с круглоклеточной инфильтрацией стромы. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии на системные изменения, о цитопротекторном и регенераторном действии ПОРФТ, на ранней стадии тяжелого острого экспериментального панкреатита.

Список цитированных источников

1. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / M. Besselink [et al.] // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. 1–15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
2. Растворимые факторы тромбоцитов и регенеративная медицина / М. П. Потапнев [и др.] // *Здравоохранение*. — 2014. — № 9. — С. 32–40.
3. Leukocyte-platelet-rich-plasma (l-PRP) and immunonutrition accelerates wound healing after surgery for pancreatic cancer / C. Wienke [et al.] // *Clinical Nutrition*. — 2018. — Vol. 37 (1). — P. 77. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.1309
3. El-Haroun, H. Comparative study on the therapeutic effects of bone marrow mesenchymal stem cells versus platelet rich plasma on the pancreas of adult male albino rats with streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus / H. El-Haroun, R. M. Salama // *Folia Morphol (Warsz)*. — 2022. — Vol. 81 (1). — P. 65–81. DOI: 10.5603/FM.a2021.0008.
5. Mean platelet volume in patients with acute pancreatitis / N. Yilmaz [et al.] // *J. of Clinical and Experimental Investigations*. — 2011. — Vol. 2 (4). — P. 362–365. DOI: 10.5799/ahinjs.01.2011.04.0072.
6. Singh, P. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding / P. Singh, P. K. Garg // *Indian J. Gastroenterol*. — 2016. — Vol. 35 (3). — P. 153–166. DOI: 10.1007/s12664-016-0647-y.



7. Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (Review) / V. P. dureanu [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. — 2022. — Vol. 23 (3). — P. 197. DOI: 10.3892/etm.2022.11120.

Effect of plasma enriched with soluble platelet factors on systemic parameters and morphological characteristics of pancreas in the treatment of acute experimental pancreatitis

Kudelich O. A.¹, Kondratenko G. G.¹, Potapnev M. P.², Stepuro O. A.¹, Khadasouskaya A. V.¹

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

²Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus

The high prevalence and poor outcomes of severe acute pancreatitis (AP) require the search for new and more effective treatments.

The aim of the study was to evaluate the effect of plasma enriched with soluble platelet factors (PRP) on systemic changes and morphological characterization of the pancreas at an early stage of severe acute experimental pancreatitis.

The use of PRP in the early stages of severe AP favorably affects the change in the number and size of platelets, helps to reduce the content of free radical oxidation products, enzymes and endogenous intoxication elements, which are key links in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. After the use of PRP histologically already on the 3rd day in the damaged structures of the pancreas against the background of lympho-leukocytic infiltration, organization elements were noted in the necrosis zone with a significant number of fibroblasts. On the 7th day, the processes of repair, complete resorption and organization of foci of necrosis of pancreatic tissue with round-cell infiltration of stroma were observed.

The findings suggest a positive effect on systemic changes, on the cytoprotective and regenerative effects of PRP in the early stage of severe acute experimental pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, experiment, plasma, soluble platelet factors, PRP, pancreas.

Поступила 19.06.2023

УДК 547.787:615.281.873

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТОПОЛОГИИ СВЯЗЫВАНИЯ РИВАРОКСАБАНА С МУТАНТНЫМИ ВАРИАНТАМИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ В-КЕТОАЦИЛ[АСР]СИНТАЗЫ III

Лахвич Ф. Ф., Ринейская О. Н.

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

Реферат. Целью исследования явился сравнительный анализ топологии связывания Ривароксабана с мутантными (Cys112Ala и Ala246Phe) β-кетоацил[АСР]синтазами III. При помощи методов молекулярного докинга установлены центры связывания Ривароксабана с протеинами. Установлена высокая аффинность Ривароксабана к мутантному протеину Cys112Ala, моделирующего открытую конформацию кетоацил[АСР]синтазы III, который и рекомендуется в качестве стандарта для последующих экспериментов по поиску новых ингибиторов биосинтеза жирных кислот микобактерий и изучению механизма их действия.

Ключевые слова: аффинность, β-кетоацил[АСР]синтаза III, молекулярный докинг, Ривароксабан.

Введение. Рациональный драг-дизайн потенциальных лекарственных средств (ЛС), которые будут использоваться для лечения резистентных форм туберкулеза представляет собой актуальную и практически значимую проблему здравоохранения [1]. Поиск биологических мишеней, специфичных для микобактериальной клетки, является одним из перспективных направлений создания новых противотуберкулезных ЛС. К таким биологическим мишеням относятся ферменты синтаз жирных кислот (FAS), которые участвуют в биосинтезе компонентов клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* и при этом отсутствуют в организме млекопитающих.

Ранее нами в экспериментах *in silico* [2–6] и *in vitro* [6] была изучена активность различных классов соединений (производных изонипекотиновых кислот, альдонамидов, оксазолидинонов) по отношению к β-кетоацил[АСР]синтазе I, которая участвует в синтезе миколовых кислот. В настоящем исследовании мы изучили аффинность производного оксазолидинона по отношению к β-кетоацил[АСР]синтазе III.

Фермент отвечает за инициирование биосинтеза жирных кислот с помощью диссоциированной (FAS II) системы биосинтеза жирных кислот, которая встречается в растениях и бактериях и отсутствует в клетках млекопитающих [7] (рисунок 1).

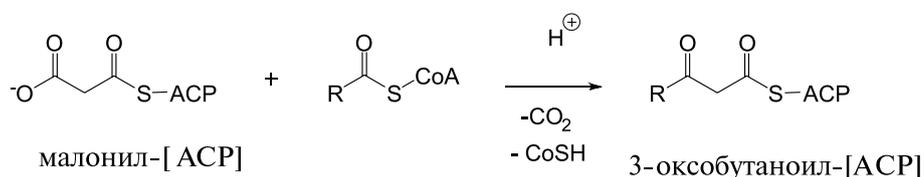


Рисунок 1 — Схема реакции конденсации ацетил коэнзима А и малонил-[АСР] с последующим декарбоксилированием ([АСР] — ацилпереносящий белок)

При этом в качестве субстрата преимущественно используются тиоэфир ацил-СоА с короткой цепью (предпочтительно ацетил-СоА). Таким образом, данный фермент играет ключевую роль в синтезе микро-

ловых кислот, так как катализирует первую реакцию конденсации, иницируя синтез жирных кислот и поэтому может играть роль в регуляции процесса образования длинно-цепочечных миколовых кислот в целом.

Цель работы — изучение аффинности и характера взаимодействий Ривароксабана по отношению к мутантным β -кетоацил[АСР] синтазам III, в которых проведена аминокислотная замена Cys112Ala и Ala246Phe, для выбора модели биологической мишени в поиске новых противотуберкулезных средств.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре нативного (1H2P, цепь A), мутантного варианта по Cys112Ala (1U6E, цепь A) и мутантного по Ala246Phe (2Q00, цепь A) фермента β -кетоацил[АСР] синтазы III получена с сайта Protein Data Bank (URL: <https://www.rcsb.org>).

Для молекулярного докинга *in silico* использовался ряд специализированных программ: программный пакет ChemOffice, AutoDock Tools 1.5.7, PyMol, OpenBabelGUI,

онлайн-серверы Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) (URL: <https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>) и Protein-Plus (URL: <https://proteins.plus>).

AutoDock 4 использовался для подготовки лиганда к стыковке с рецептором, расчета сетки потенциалов и непосредственно лиганд-белковых взаимодействий. При стыковке с целью оптимизации процесса в Autodock применялся генетический алгоритм поиска глобального минимума Ламарка (LGA) с числом прогонов 100, размером популяции 300 для жесткого рецептора и гибкого лиганда. В качестве лиганда исследовали молекулу (S)-5-хлор-N-((2-оксо-3-(4-(3-оксоморфолино)фенил)оксазолидин-5-ил)метил)тиофен-2-карбоксамид (МНН Ривароксабан) (рисунок 2).

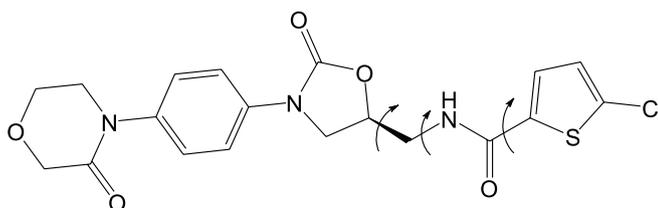


Рисунок 2 — Связи в Ривароксабране, относительно которых возможно вращение

Взаимодействие лиганда и белка оценивалось при помощи характеристики, полученной в результате молекулярного докинга: энергии связывания ($E_{\text{связ.}}$). В настоящей работе энергией связывания считали наименьшее значение изменения свободной энергии Гиббса (ккал/моль) при переходе комплекса лиганд-протеин из несвязанного состояния в связанное. Программа OpenBabelGUI использовалась в качестве конвертера форматов, требуемых AutoDock 4, PLIP и Protein-Plus. Поиск и анализ центров связывания, изучение характера взаимодействий лиганда с рецептором производился при помощи программы PyMOL, онлайн-серверов PLIP и Protein-Plus.

Результаты и их обсуждение. Ривароксабан используется в качестве антикоагулянта, реализующего свой эффект через ингибирование фактора свертываемости крови Ха. Нами было показано, что Ривароксабан имеет высокую аффинность по отношению к кетоацилсинтазе I; в опытах *in vitro* раствор фармсубстанции данного ЛС в ДМСО ингибировал развитие клеток культуры *Micobacterium Terrae* [6].

В данном исследовании мы определили аффинность Ривароксабана к мутантным вариантам кетоацилсинтазы III, в которых были проведены аминокислотные (АК) замены: в первом протеине Cys112 на Ala, а во втором — Ala246 на Phe.

Чтобы определить, является ли β -кетоацил[АСР]синтаза III мишенью Ривароксабана, нами первоначально был проведен докинг нативного протеина (код 1H2P) и лиганда (рисунок 3). Наименьшая энергия связывания составила $-8,65$ ккал/моль, что с учетом размеров молекулы Ривароксабана является относительно невысоким значением и, следовательно, не может подтверждать участие изучаемого фермента в процессе ингибирования роста микобактерий. С учетом выдвинутой ранее гипотезы о наличии у протеина закрытой и открытой конформаций, последняя из которых отвечает за транспорт лиганда в область активного сайта фермента [8], нами был проведен докинг с мутантными вариантами фермента. Мутант Cys112Ala моделирует топологию открытой конформации. Во втором случае замена Ala246 на Phe ими-

тирует закрытую конформацию. Поскольку конечной целью нашего исследования является разработка именно ингибитора β -кетоацилсинтазы, установление большего сродства лиганда к ферменту в открытой конформации может прогнозировать высокую противотуберкулезную активность для большего числа кандидатов ЛС.

Рисунок демонстрирует различные суперпозиции лиганда по отношению к каталитической триаде фермента (Cys112, His244 и Asn274) [8] в его открытой и закрытой конформациях. Эксперимент *in silico* с мутантными вариантами фермента подтверждает наше предположение о том, что торможение Ривароксабаном роста микобактерий может быть связано с высокой аффинностью лиганда к активному центру β -кетоацилсинтазы III. Так, молекула лиганда занимает туннелеподобное пространство активного сайта мутантного фермента, соответствующего открытой конформации, находясь в непосредственной близости от каталитической триады. Поскольку мы рассматриваем потенциальное ингибирующее действие кандидата-ЛС, отсутствие взаимодействия с АК каталитической триады является закономерным. При этом наблюдаемая аффинность характеризуется высоким значением энергии связывания $-10,19$ ккал/моль. В то же время суперпозиция лиганда по отношению к инактивированному мутантному ферменту (согласно научным данным в Ala246Phe пантетеинатный связывающий канал заблокирован [8]), характеризуется относительно низкой аффинностью и расположением во внешней сфере вне пределов активного сайта ($-8,68$ ккал/моль).

Нами также были проанализированы типы взаимодействий, которые стабилизируют суперпозиции Ривароксабана при образовании его комплексов с мутантными протеинами (таблица, рисунок 4)

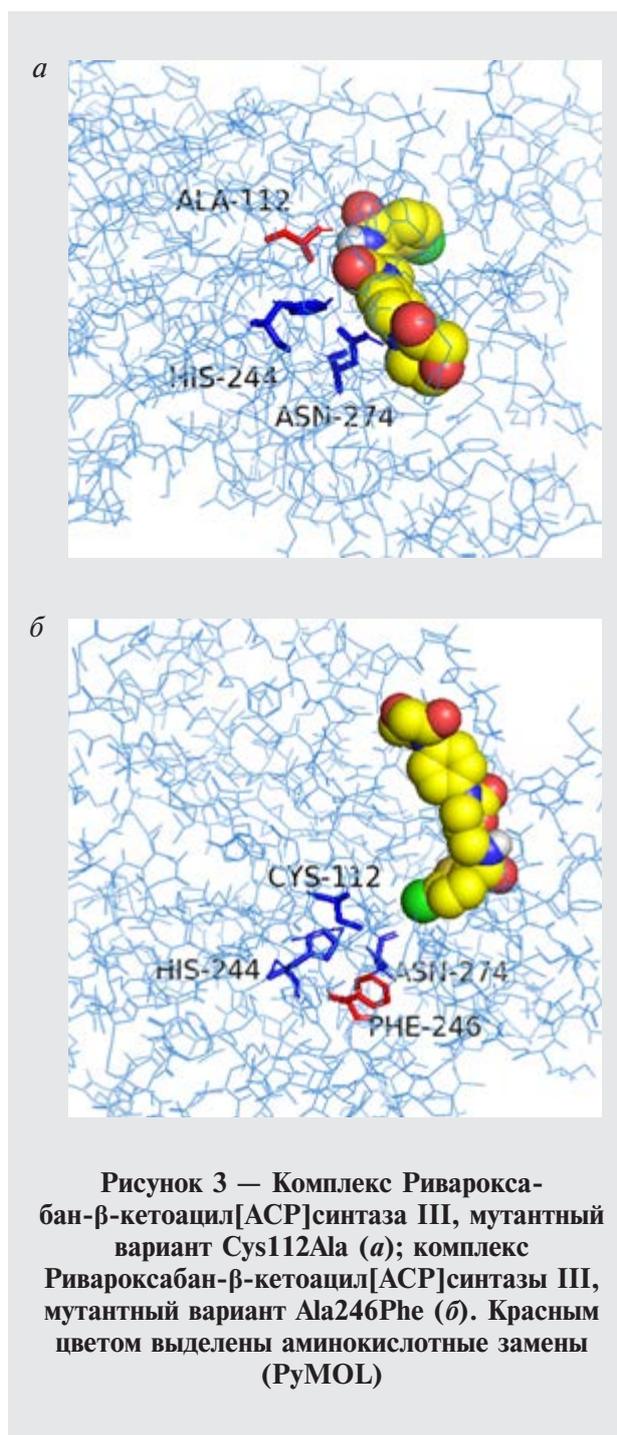


Рисунок 3 — Комплекс Ривароксабан- β -кетоацил[АСР]синтаза III, мутантный вариант Cys112Ala (а); комплекс Ривароксабан- β -кетоацил[АСР]синтазы III, мутантный вариант Ala246Phe (б). Красным цветом выделены аминокислотные замены (PyMOL)

Таблица — Показатели, характеризующие взаимодействия атомов Ривароксабана и аминокислот протеина комплексов мутантных вариантов

AA	Тип взаимодействия	Межатомное расстояние, Å	
		Cys112Ala	Ala246Phe
81 Asn	Водородная связь	2,88–4,04*	—
112 Ala	Водородная связь	3,38–4,04	—
142 Leu	Гидрофобное	—	3,69
157 Phe	Гидрофобное	3,26	3,94

зации одного механизма, обеспечивающего физиологический отклик. При этом можно предположить, что незначительные изменения характеристик среды (например, pH, присутствие ионов и пр.) приведут к переходу от энергетически и статистически доминирующих кластеров к минорным кластерам. При этом может происходить изменение физиологического отклика. Последнее предположение требует экспериментальной валидации в дальнейших экспериментах *in vitro*.

Поскольку молекула Ривароксабана находится близко к внешней сфере мутантного протеина, моделирующего закрытую конформацию, количество взаимодействий резко сокращается, что приводит к уменьшению аффинности к рецептору. Поскольку лиганд находится далеко от активного сайта и каталитической триады, обсуждение характера его взаимодействия с АК остатками представляется нецелесообразным.

Заключение. Проведенные ранее испытания показали антимикобактериальную активность Ривароксабана *in vitro* [6]. Поэтому

результаты нашего исследования с большой степенью вероятности подтверждают реализацию механизма антибактериального действия через ингибирование синтеза миколовых кислот. С учетом проведенных ранее исследований можно предполагать возможность реализации ингибирования роста микобактериальных клеток на различных этапах биосинтеза жирных кислот с участием различных кетоацилсинтаз. При этом, исходя из результатов данного и предыдущего [5] экспериментов, в котором Ривароксабан показал наиболее высокую аффинность в активном центре именно к мутантным вариантам ферментов, моделирующих открытую конформацию β -кетоацилсинтаз I и III, мы предлагаем использовать модели Cys171Gln для β -кетоацил[ACP]синтазы I и Cys112Ala для β -кетоацил[ACP]синтазы III соответственно в дальнейших исследованиях по поиску новых противотуберкулезных ЛС, а также изучению дополнительной антимикобактериальной активности используемых в клинике ЛС, и в частности, из группы ксабанов.

Список цитированных источников

1. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study / V. Leimane [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365 (9456). — P. 318–326.
2. Лахвич, Ф. Ф. Исследование сродства альдонамидов к рецепторам KASA в контексте разработки противотуберкулезных препаратов / Ф. Ф. Лахвич, М. И. Борова // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск : БГМУ, 2021. — Вып. 11. — С. 518–523.
3. Получение и сравнительное изучение биологической активности производных гидроксизонипекотиновых кислот *in vitro* и *in silico*: разработка модели молекулярного докинга в поиске новых противотуберкулезных средств / Ф. Ф. Лахвич, Е. А. Булава, П. Ю. Зушик, А. А. Кульчик // *Вестн. Мозырского гос. пед. ун-та им. И. П. Шамякина*. — 2018. — № 1 (51). — С. 36–43.
4. Лахвич, Ф. Ф. Исследование *in silico* зависимости структура-активность оксазолидинонов в поиске противотуберкулезных лекарственных средств / Ф. Ф. Лахвич, М. И. Борова, О. Н. Рынейская // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т. — Минск : БГМУ, 2022. — Т. 2, вып. 12. — Минск : БГМУ, 2022. — С. 200–205.
5. Лахвич, Т. Т. Афіннасць Рывараксабану *in silico* да β -кэтаацыл[ACP] сінтазы I: пошук новага фармакафора / Т. Т. Лахвіч, В. М. Рынейская // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук*. — 2023. — Т. 59, № 1. — С. 42–48. DOI:10.29235/1561-8331-2023-59-1-42-48.
6. Исследование противотуберкулезной активности ривароксабана *in silico* и *in vitro* / Ф. Ф. Лахвич [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. — 2023. — Т. 67, № 3. — С. 207–213. DOI:10.29235/1561-8323-2023-67-3-207-213.
7. Sachdeva, S. Mycobacterium tuberculosis beta-ketoacyl acyl carrier protein synthase III (mtFabH) assay: principles and method / S. Sachdeva, K.A. Reynolds // *Methods Mol Med*. — 2008. — Vol. 142. — P. 205–13. DOI: 10.1007/978-1-59745-246-5_16.
8. Separate Entrance and Exit Portals for Ligand Traffic in Mycobacterium tuberculosis FabH / S. Sachdeva [et al.] // *Chemistry & Biology*. — 2008. — Vol. 15, № 4. — P. 402–412. DOI: 10.1016/j.chembiol.2008.03.007.

Comparative analysis of the binding topology of Rivaroxaban complexes with mutant variants of mycobacterial β -ketoacyl[ACP] synthase III

Lakhvich T. T., Rynetskaya O. N.,

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Comparative analysis of the binding topology of Rivaroxaban complexes with mutant (Cys112Ala and Ala246Phe) variants of β -ketoacyl[ACP] synthases III has been carried out in silico. By means of molecular docking methods, the binding centers of Rivaroxaban with proteins have been found. The high affinity of Rivaroxaban for the mutant Cys112Ala variant of protein, which models the open conformation of ketoacyl[ACP] synthase III, was established. The further is recommended as a standard for follow-up experiments to search for new inhibitors of mycobacterial fatty acid biosynthesis and study the mechanism of their action.

Keywords: affinity, β -ketoacyl[ACP] synthase III, molecular docking, Rivaroxaban.

Поступила 16.06.2023

УДК 616.24-006.6-091.8-07:547.995.15

МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ CXCR1, CXCR2, CD44v6 И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ ПРИ I–II СТАДИЯХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.

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

Реферат. Существует потребность в поиске биомаркеров немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), позволяющих судить о распространенности опухоли при ранних (I–II) стадиях заболевания. В данном исследовании представлены результаты анализа концентрации гиалуроновой кислоты (ГК), хемокинов CXCL5, CXCL8, их рецепторов CXCR1, CXCR2, CD44v6 в периферической крови пациентов с ранними (I–II) стадиями НМКРЛ. Диагностическая чувствительность измерения уровня ГК в крови, доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, плотности расположения CXCR1 и CD44v6 в гранулоцитах с целью отличия пациентов с I стадией НМКРЛ от II стадии составляет 75,3; 75,0; 80,6 и 51,5 % соответственно (специфичность — 69,6; 71,7; 70,6 и 63,6 %). Диагностическая информативность отобранных показателей существенно возрастает при вовлечении их в многофакторный анализ. Созданная регрессионная модель позволяет отличить пациентов с I стадией заболевания от II стадии с эффективностью 88,4 % и может быть рекомендована для использования в качестве дополнительного средства биохимической диагностики ранних стадий НМКРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), CXCR1, CXCR2, CD44v6, гиалуроновая кислота (ГК).

Введение. Рак легкого занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения этого злока-

чественного образования, ежегодный прирост заболеваемости рака легкого составляет 4 %, а смертности от него — 1 % [1]. Рак легкого является гистологически неоднород-

ной патологией и включает в себя два основных морфологических подтипа — немелкоклеточный (НМКРЛ) и мелкоклеточный рак. НМКРЛ составляет 85 % в структуре заболеваемости раком легкого [1].

НМКРЛ, как правило, протекает бессимптомно и диагностируется при III–IV стадиях опухолевого процесса. Вместе с тем эффективность лечения пациентов с этим заболеванием в значительной степени зависит от распространенности опухоли. Так, при I стадии НМКРЛ пятилетняя выживаемость пациентов составляет 82 %, но уже при II стадии она в 1,4 раза ниже (59 %), несмотря на радикальное лечение [2]. Предполагается, что столь значительные различия обусловлены наличием у пациентов микрометастазов в регионарные лимфоузлы, обнаружение которых с помощью стандартных диагностических методик затруднено [2].

В настоящее время ведется поиск лабораторных показателей в крови пациентов, позволяющих судить о распространенности НМКРЛ на дооперационном этапе. На протяжении последних десятилетий активно изучается роль опухолеассоциированного воспаления в прогрессии злокачественных новообразований, в том числе НМКРЛ. Опухолевые клетки продуцируют провоспалительные цитокины (CXCL5, CXCL8), которые циркулируют в периферической крови. Они взаимодействуют со специфическими рецепторами (CXCR1, CXCR2) на поверхности клеток микроокружения опухоли и лейкоцитов периферической крови. Это приводит к активации сигнальных путей, опосредующих пролиферацию, ангиогенез и метастазирование злокачественного новообразования [3]. Наряду с этим в интенсивно растущей опухоли развивается гипоксия. В условиях недостатка кислорода усиливается синтез транскрипционного фактора HIF-1 α , который запускает экспрессию различных генов, участвующих в адаптации опухоли к гипоксии. Продуктом таких генов является рецептор CD44v6, одним из лигандов которого является гиалуроновая кислота (ГК) [4, 5]. Взаимодействие ГК со своим рецептором опосредует усиление инвазии и метастазирования злокачественного новообразования.

Было показано, что увеличенная концентрация CXCL5, CXCL8, ГК и их рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 в опухоле-

вой ткани ассоциирована со степенью распространенности опухоли, метастазированием и плохим прогнозом НМКРЛ [6, 7, 8]. Ранее нами были получены результаты оценки концентрации этих соединений в крови при этом заболевании, которые свидетельствуют о сравнительно высокой диагностической эффективности определения концентрации ГК в сыворотке крови и уровня CXCR1 и CXCR2 в гранулоцитах и лимфоцитах пациентов [9, 10]. Оценки диагностических параметров измерения концентрации рецептора CD44v6 в лейкоцитах периферической крови пациентов с НМКРЛ ранее не проводилось.

С другой стороны, относительно высокая чувствительность диагностических тестов зачастую сопровождается низкой специфичностью, а высокая специфичность, напротив, соответствует низкой чувствительности [9, 10]. Общепринятым решением этой проблемы является многофакторный анализ, который позволяет учитывать результаты определения уровня показателей в комбинации и существенно повысить как чувствительность, так и специфичность диагностических тестов. Многофакторный анализ результатов измерения уровня CXCR1, CXCR2, CD44v6 и их лигандов в крови пациентов с НМКРЛ ранее не осуществлялся.

Цель работы — оценка диагностической эффективности комбинированного определения концентрации рецепторов CXCR1, CXCR2 и CD44v6 и их лигандов в крови пациентов с НМКРЛ при ранних (I и II) стадиях опухолевого процесса.

Материалы и методы. Обследовано 124 пациента с I и II стадиями НМКРЛ в возрасте 40–76 лет при первом поступлении в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» с 2019 по 2021 г.

Уровень CXCL8 и CXCL5 в сыворотке крови пациентов определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом анализаторе Brio (Seac, Италия). Долю гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов, снабженных рецепторами CXCR1, CXCR2 и CD44v6, среднюю интенсивность флуоресценции комплексов антитело/рецептор, пропорциональную (MFI) плотность расположения рецепторов на лей-

коцитарной мембране определяли методом проточной цитометрии с использованием цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки нормальности распределения рассчитывался критерий Колмогорова — Смирнова. Так как распределение значений было отличным от нормального, в дальнейшем использовались методы непараметрической статистики. Рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75) в виде 25-й и 75-й перцентилей. Сравнения в анализируемых группах осуществлялись с применением *U*-критерия Манна — Уитни.

Оценку диагностической информативности лабораторных тестов проводили на основании построения кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительного результата (ROC-анализ). Рас-

считывались оптимальные пороговые значения бинарной классификации и соответствующие им значения диагностической специфичности (ДС), чувствительности (ДЧ) и эффективности теста (ДЭ). Многофакторный анализ проводили с помощью логистической регрессии. При всех видах статистического анализа критерий значимости принимали равным 5 %.

Результаты и их обсуждение. Концентрация хемокинов CXCL5 и CXCL8 не отличается в крови пациентов с I и II стадиями НМКРЛ. Наряду с этим уровень их рецепторов CXCR1 и CXCR2 в лейкоцитах пациентов демонстрирует более существенные изменения. Среди всех показателей, отражающих количество этих рецепторов в лейкоцитах, наиболее значительно в крови пациентов со II стадией НМКРЛ по сравнению с I стадией возрастает доля лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, и плотность расположения CXCR1 в гранулоцитах (таблица).

Таблица — Уровень ГК и их рецепторов CXCR1, CXCR2 -и CD44v6 в крови пациентов с НМКРЛ I и II стадии

Показатель	Стадия I	Стадия II
MFI CXCR1, гранулоциты	32,1 [22,3; 47,2]	47,2 ¹ [36,5; 51,7]
CXCR2, лимфоциты, %	16,6 [12,2; 18,7]	25,1 ¹ [17,6; 28,3]
MFI CD44v6, гранулоциты	2,4 [1,4; 2,8]	2,5 ¹ [2,2; 2,8]
ГК, мкг/л	17,1 [14,5; 24,4]	27,3 ¹ [23,7; 30,3]

Примечание — ¹ – статистически достоверные отличия уровня показателей в крови пациентов со II стадией НМКРЛ по сравнению с I стадией.

Уровень ГК в крови пациентов со II стадией заболевания практически вдвое выше, чем при I стадии. Плотность расположения ее рецептора CD44v6 на мембране гранулоцитов периферической крови также существенно возрастает у пациентов со II стадией НМКРЛ по сравнению с I стадией.

Показатели, которые демонстрировали существенные отличия в крови пациентов со II стадией НМКРЛ по сравнению с I стадией, вовлекались в ROC-анализ для оценки диагностической информативности их определения с целью отличия пациентов с этими стадиями. Результаты ROC-анализа свидетельствуют, что определение MFI CXCR1 в гранулоцитах позволяет различить I и II стадии НМКРЛ с диагностической эффектив-

ностью 73,1 % (пороговое значение — 36,6). При этом 75,3 % пациентов с уровнем этого показателя выше порогового наблюдается II стадия НМКРЛ (диагностическая чувствительность). Специфичность этого теста составила 69,6 %.

Определение доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, позволяет отличить пациентов с I и II стадиями НМКРЛ с сопоставимой диагностической чувствительностью (75,0 %). Специфичность этого теста при оптимальном пороговом значении (18,3 %) была несколько более высокой (71,7 %) по сравнению с таковой MFI CXCR1 в гранулоцитах. По этой причине диагностическая эффективность определения доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, была незначительно выше по срав-

нению с MFI CXCR1 в гранулоцитах и составила 74,5 %

Измерение концентрации ГК в крови пациентов позволяет различить I и II стадии НМКРЛ с наиболее высокой диагностической чувствительностью (80,8 %, пороговое значение — 22,5 нг/мл, специфичность — 70,6 %). Наряду с этим, чувствительность и специфичность определения с этой целью плотности расположения ее рецептора CD44v6 на мембране гранулоцитов существенно ниже (51,5 и 63,3 % соответственно при пороговом значении 2,5 нг/мл).

Полученные результаты позволили прийти к заключению о том, что диагностическая эффективность определения отдель-

ных показателей с целью разграничения I и II стадий НМКРЛ сравнительно невысока. Распространенным подходом, позволяющим повысить диагностическую информативность лабораторных тестов, является создание многофакторной модели, включающей несколько наиболее значимых показателей. Для построения такой модели нами был использован метод логистической регрессии. Отбор предикторов в регрессионное уравнение проводился с использованием метода пошагового включения переменных, который позволяет включить только те показатели, которые оказывают существенное влияние на его результат:

$$y = \frac{\exp(-14,77 + 0,801 \cdot [\text{CD44v6, гранулоциты, MFI}] + 0,350 \cdot [\text{ГК}] + 0,269 \cdot [\text{CXCR2, лимфоциты, \%}])}{1 + \exp(-14,77 + 0,801 \cdot [\text{CD44v6, гранулоциты, MFI}] + 0,350 \cdot [\text{ГК}] + 0,269 \cdot [\text{CXCR2, лимфоциты, \%}])}$$

где 4,77 — константа уравнения регрессии; 0,801; 0,350; 0,269 — коэффициенты регрессии; Y — результат уравнения, характеризующий вероятность наличия или отсутствия у пациента I или II стадии НМКРЛ на основании уровня ГК, MFI CD44v6 в гранулоцитах и доли лимфоцитов, снабженных рецептором CXCR2, в периферической крови.

Значимость критерия согласия Хосмера — Лемешова для регрессионного уравнения составила 0,763 (>0,05), что свидетельствует о соответствии реальных данных бинарной классификации, созданной с помощью модели. Приближение квадрата коэффициента детерминации Найджелкерка составляет 0,728. Таким образом, дисперсия независимой переменной (Y) на 72,8 % объясняется изменением предикторов модели. Качество приближения модели (Δ -2Log Likelihood) составило 76,7, что свидетельствует о существенно более высокой информативности созданной модели по сравнению с исходной, содержащей только константу.

Для оценки диагностической информативности созданной модели был проведен ROC-анализ (рисунок). Так, 93,4 % пациентов с результатом регрессионного уравнения выше порогового (0,46) имели II стадию НМКРЛ. У 81,4 % пациентов с результатом уравнения ниже порогового была диагностирована I стадия заболевания. Диагностическая эффективность созданной модели составила 88,4 %.

Таким образом, существенные различия в прогнозе и эффективности лечения паци-

ентов с I и II стадиями НМКРЛ побуждают к поиску лабораторных критериев, которые позволили бы различить эти стадии на дооперационном этапе. В последние годы внимание исследователей сосредоточено на поиске биомаркеров в крови пациентов с НМКРЛ среди показателей — участников метаболизма опухоли и ее микроокружения.

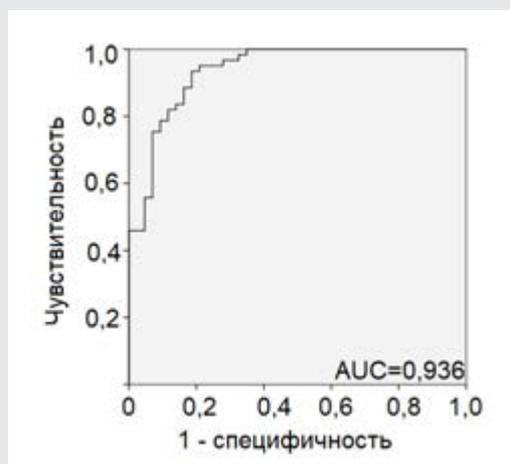


Рисунок — ROC-кривая определения результатов регрессионного уравнения у пациентов с I и II стадиями НМКРЛ

Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о существенном росте концентрации ГК, плотности расположения CXCR1 и CD44v6 в гранулоцитах периферической крови и доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, в крови пациентов со II стадией НМКРЛ по сравнению с I стадией. Это явилось основанием для оценки диагностической информативности определения уровня этих соединений с целью различия этих стадий заболевания.

Диагностическая чувствительность определения MFI CXCR1 и CD44v6 в гранулоцитах, доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, и уровня ГК в крови варьировала от 51,5 до 80,6 %. Специфичность этих тестов была относительно невысокой (63,6–71,7 %). Данные, полученные другими исследователями, свидетельствуют о существенном повышении диагностических параметров отдельных лабораторных тестов при вовлечении их результатов в многофакторный анализ [11]. Ожидалось, что применение такого анализа позволит создать диагностическую панель, включаю-

щую наиболее значимые параметры, и существенно повысить информативность определения входящих в нее показателей в отдельности.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать выводы, что созданная многофакторная модель включает результаты определения плотности расположения CD44v6 в гранулоцитах, доли лимфоцитов, снабженных CXCR2, и концентрации ГК в периферической крови пациентов с I и II стадиями НМКРЛ. Применение этой модели позволило достичь существенно более высокой диагностической информативности по сравнению с отдельными показателями (диагностическая чувствительность — 93,4 %, специфичность — 81,4 %). Полученные результаты позволяют рекомендовать созданную модель в качестве средства биохимической диагностики НМКРЛ. Использование разработанного регрессионного уравнения позволит повысить эффективность инструментальных методов исследования, используемых для диагностики I и II стадий этого заболевания.

Список цитированных источников

1. Late detection of lung cancer [Electronic resource]. — 2014. — Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70371-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70371-7/fulltext). — Date of access: 03.06.2023.
2. Five-year survival and prognostic factors in patients with lung cancer: results from the corean accosiation of lung cancer registry / D. S. Jeon [et al.] // *Canc. Res. Treat.* — 2023. — Vol. 55, № 1. — P. 103–111.
3. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer / Qian L. [et al.] // *Cytokine and Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol. 31. — P. 61–71.
4. Hypoxia regulates CD44 expression via hypoxia-inducible factor-1 α in human gastric cancer cells / G. Liang [et al.] // *Oncol. Lett.* — 2017. — Vol. 13, № 2. — P. 967–972.
5. CD44/HA signaling mediates acquired resistance to a PI3K α inhibitor [Electronic resource]. — 2020. — Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538592/. — Date of access: 03.06.2023.
6. Diagnostic value of circulating CXC chemokines in non-small cell lung cancer / A. Sparks [et al.] // *Anticancer Res.* — 2015. — Vol. 35, № 12. — P. 6979–6983.
7. Association of chemokine and chemokine receptor expression with the invasion and metastasis of lung carcinoma / Y. Lui [et al.] // *Oncol. Lett.* — 2015. — Vol. 10, № 3. — P. 1315–1322.
8. The clinical significance of CXCL5 in non-small cell lung cancer / K. Wu [et al.] // *Onco Targets Ther.* — 2017. — Vol. 10. — P. 5561–5573.
9. К вопросу о диагностической ценности определения уровня рецепторов клеток крови и их лигандов в сыворотке крови при немелкоклеточном раке легкого / Д. И. Мурашко [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2022. — Т. 67, № 5. — С. 277–285.
10. Мурашко, Д. И. Перспектива использования потенциально новых биомаркеров онкологических заболеваний: определение уровня HIF-1 α , рецептора CD44v6 и гиалуроновой кислоты в диагностике немелкоклеточного рака легкого / Д. И. Мурашко, А. Д. Таганович, Н. Н. Ковганко // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* — 2022. — Т. 11, № 1. — С. 38–47.
11. Assessment of seven clinical tumor markers in diagnosis of non-small-cell lung cancer [Electronic resource]. — 2018. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311751/#:~:text=In%20the%20clinical%20diagnosis%20of,9%2C%20and%20CA72%2D4>. — Date of access: 03.06.2023.

Multivariate analysis of the level of CXCR1, CXCR2, CD44v6 and hyaluronic acid in the blood in stages I–II non-small cell lung cancer

Murashka D. I., Tahanovich A. D., Kauhanka M. M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

This study presents the results of analysis of the concentration of hyaluronic acid (HA), chemokines CXCL5, CXCL8, their receptors CXCR1, CXCR2, CD44v6 in the peripheral blood of patients with I and II stages of NSCLC. The diagnostic sensitivity of measuring the level of HA in the blood, the proportion of lymphocytes equipped with CXCR2, the density of the location of CXCR1 and CD44v6 in granulocytes in order to distinguish patients with stage I NSCLC from stage II is 75,3; 75,0; 80,6 and 51,5 %, respectively (specificity — 69,6; 71,7; 70,6 and 63,6 %). The diagnostic information content of the selected indicators increases significantly when they are involved in multivariate analysis. The created regression model makes it possible to distinguish between patients with stages I and II of the disease with an efficiency of 88,4 % and can be recommended for use as an additional tool for biochemical diagnosis of early stages of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, hyaluronic acid, CXCR1, CXCR2.

Поступила 26.06.2023

УДК: 615.365:547.567.5

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА РЕДОКС ПАРЫ ГИДРОХИНОНА И ПАРАБЕНЗОХИНОНА

Рашкевич О. С., Волчек А. В.

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

Реферат. В работе изучено антигипоксическое и противовоспалительное действие редокс-пары 1,4-бензохинон / гидрохинон *in vivo* в эквимольных дозах на моделях гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме и острого каррагенинового воспаления у мышей. На модели острого каррагенинового отека лапы у мышей в редокс-паре 1,4-бензохинон / гидрохинон наибольшей противовоспалительной активностью и эффективностью обладал 1,4-бензохинон, который статистически значимо ингибировал все фазы воспаления, среднеэффективная доза 1,4-бензохинона на данной модели составила 4,47 мг/кг. Гидрохинон в широком диапазоне доз не оказывал противовоспалительного действия в тех же условиях. В ряду гидрохинон — 1,4-бензохинон антигипоксической активностью обладала именно окисленная форма бензохинона, защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона в дозе 5 мг/кг не сопровождалось обнаруживаемыми неврологическими нарушениями и не приводило к отложенной гибели животных. 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг ингибировал холодиндуцированный термогенез у мышей. Гипотермическое и гипометаболическое действие бензохинона может объяснить его антигипоксическую эффективность.

Ключевые слова: 1,4-бензохинон, гидрохинон, воспаление, гипоксия, гипометаболизм, гипотермия.

Введение. Согласно сложившимся представлениям в биологических субстратах хиноны принимают участие в различных окислительно-восстановительных процессах. В зависимости от условий и свойств среды, реакции хинонов могут протекать путем пе-

реноса одиночного электрона, протонно-связанного переноса электрона и переноса водорода в форме гидроксида [1]. В биосубстрате хиноны могут существовать в трех формах: окисленной, семихинон и восстановленной [2]. Полагают, что хиноны являются важным компонентом многих окислительно-восстановительных систем клетки, образуя так называемую хиноновую редокс-систему [2–4]. Поскольку в субстратах и тканях, как правило, хиноны свободно переносятся и равномерно распределены, по имеющимся данным, они выполняют функцию транспорта электронов через мембраны. Окислительно-восстановительные реакции в системах бензохинон–семихинон–гидрохинон и бензохинон–гидрохинон протекают с участием ферментов и неферментативно [2–4]. Хиноны подвергаются биоредуктивной активации двумя путями: восстановлением одним или двумя электронами. Восстановление одним электроном дает семихинон, а восстановление двумя электронами дает соответствующий гидрохинон (рисунок 1).

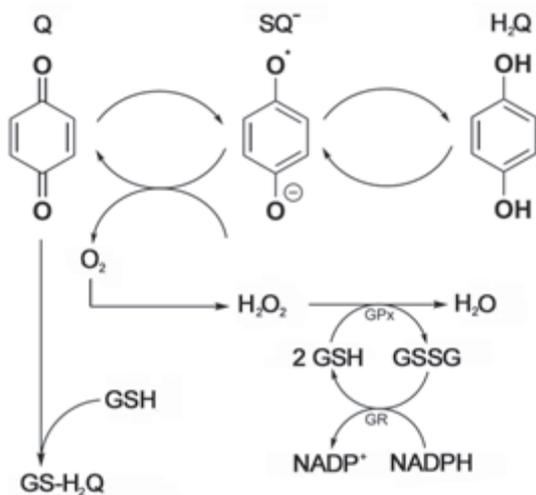


Рисунок 1 — Окислительно-восстановительные превращения в системе бензохинон-семихинон-гидрохинон (цит. по R. A. Kelly [2]):

Q — бензохинон; SQ^{•-} — семихинон радикал анион; H₂Q — гидрохинон; GSH — восстановленная форма глутатиона; GS-H₂Q — глутатион-хинон; GSSG — окисленная форма глутатиона; GPx — глутатион-пероксидаза; GR — глутатион-редуктаза

Семихиноны способны реагировать с молекулярным кислородом с образованием

бензохинона, в процессе чего O₂ восстанавливается, приводя к образованию супероксидных анион-радикалов (O₂⁻). В отсутствие кислорода семихиноны, образующиеся в результате одноэлектронного восстановления, не могут окисляться до бензохинонов, что приводит к накоплению семихинона и меньшего количества гидрохинона. Показано, что бензохинон проявляет свойства сильного окислителя (+286 мВ), окисляя НАДФН (+320 мВ) [5]. Таким образом, бензохинон и семихинон являются акцепторами электронов, также дополнительно семихинон может служить источником активных форм кислорода. Перечисленные выше свойства редокс-триад хинон/семихинон/гидрохинон и редокс-пар хинон/гидрохинон позволяют рассматривать их в качестве возможных регуляторов процессов генерации энергии в клетке [2, 4, 6]. Следует отметить, что указанные свойства хиноновой редокс-системы были подтверждены в различных модельных условиях *in vitro*, в частности, в растворах с органическими субстратами и клеточных культурах [6, 7]. Выводы, основанные на результатах исследований *in vitro*, в научной литературе часто экстраполируются на организм в целом, в некоторых случаях даже даются рекомендации без достаточных на то оснований об использовании в лечебных целях продуктов, содержащих хиноны. Сведений о влиянии хинонов на патологию *in vivo* в виде сравнительного анализа эффектов окисленной и восстановленной форм в доступной литературе найти не удалось. В связи с этим в настоящем исследовании представлялось интересным определить справедливость суждений о влиянии хиноновой редокс-системы на биоэнергетику клетки *in vivo* в условиях гипоксии-аноксии и при экспериментальной патологии с интенсивной нагрузкой активных форм кислорода.

Цель работы — для редокс-пары 1,4-бензохинон/гидрохинон, простейших структурных представителей ряда хинонов изучить антигипоксические свойства на модели аноксической гипоксии, а также определить противовоспалительную активность и эффективность при каррагениновом отеке.

Материалы и методы. Противовоспалительную активность субстанций исследовали в опытах на 78 рандомбредных мышцах-самцах

массой 26–35 г на модели острого каррагенинового отека лапы, воспроизводящего экссудативно-клеточную фазу воспаления. Лямбда-каррагенин — ионогенный полисахарид, модельный флогогенный агент, широко используемый в экспериментальной медицине для скрининга и изучения противовоспалительных средств. Субплантарное введение каррагенина вызывает у мышей выраженную воспалительную реакцию, характеризующуюся 3-фазной динамикой течения. Первая фаза (нарастания отека) — занимает около 2 ч после инъекции флогогена, 2-я фаза (плато) продолжается примерно два последующих часа и 3-я фаза (регрессии отека) занимает последующие от 4-го до 12 ч, завершаясь обычно восстановлением исходных параметров конечности. Молекулярный механизм воспаления после введения в ткань геля каррагенина включает: индукцию ИЛ-8; активацию NF κ B посредством толл-подобных рецепторов типов 4 и 6 и активных форм кислорода; экспрессию эластазы нейтрофилов, миелопероксидазы и НАДФН-оксидазы; наработку активных форм кислорода и простагландина E2 [8, 9].

Исследованные вещества вводили внутривентриально в виде растворов в объеме 0,4 мл/10 г массы тела за 40 мин до индукции воспаления. В качестве препарата сравнения применяли диклофенак. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Острое воспаление вызывали путем введения 1%-го водного раствора лямбда-каррагенина по 0,03 мл под плантарный апоневроз задней левой лапы. Воспалительную реакцию оценивали в динамике по величине отека стопы через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч после инъекции флогогена. Толщину стопы измеряли с помощью микрометрического устройства с точностью до 0,01 мм в условиях постоянного давления. Противовоспалительный эффект соединений определяли по индексам ингибирования различных фаз воспалительной реакции в сравнении с плацебо и рассчитывали по формуле

$$100 \times (Sd - Sp)/Sp,$$

где Sd и Sp — средние значения отека лапы соответственно для групп, получавших испытуемые препараты или плацебо.

Значения Sd и Sp находили методом суммирования площадей трапеций под кривыми в координатах «время—эффект». Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического и непараметрического анализа по критериям Уилкоксона, Манна — Уитни и Дункана. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$. Эффективные дозы (ED_{16} – ED_{84}) субстанций определяли методом регрессионного анализа, уравнение регрессии считали качественным при ошибке аппроксимации данных менее 15 %.

Антигипоксическое действие субстанций исследовали в опытах на 40 мышцах-самцах линии C57Bl/6 массой 28–38 г на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме [10]. Подопытные и контрольные группы по 8 мышей формировали методом рандомизации по массе тела в качестве ведущего признака. Опытные группы получали бензохинон либо гидрохинон в дозах 5 мг/кг, эталонным антигипоксантом был беметил в дозе 100 мг/кг. Испытуемые соединения вводили внутривентриально однократно за 40 мин до эксперимента в объеме 0,1 мл/10 г массы тела. Контрольные животные получали эквивалентный объем растворителя. Для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в стеклянные контейнеры объемом 270 см³, герметичность контролировали путем погружения в сосуд с водой. Время жизни мышей регистрировали секундомером. В другой серии экспериментов выживших после 30-минутной экспозиции при гиперкапнической гипоксии животных освобождали из герметичного контейнера и немедленно подвергали тестированию общего неврологического статуса (пробы на нейротоксичность). Влияние соединений на ЦНС и вегетативные функции исследовали по методике Igrin в модификации Morpurgo. Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первых 6 ч после введения препаратов. В последующий период состояние животных отмечали дважды в сутки в течение 14 дней.

Влияние субстанций на термогенез изучали по методике, описанной Reitman [11]: для этого половину мышей оставляли при комнатной температуре (+21 °C), следующие 18 мышей выдерживали в термонеutralных условиях (+32 °C). Как известно, мыши и

другие мелкие лабораторные животные тратят значительную энергию для согревания тела до физиологической нормы $+36\text{ }^{\circ}\text{C}$. При понижении температуры окружающей среды, энергозатраты на поддержку температуры ядра тела существенно возрастают. Сравнивая температуру тела мышей в термонейтральных условиях ($+32\text{ }^{\circ}\text{C}$) и при низкой температуре, можно оценить вклад холод-индуцированного метаболизма в суммарный термогенез. В контрольные и опытные группы брали по 6 животных, содержащихся при каждом температурном режиме. Бензохинон в дозах 2 мг/кг и 5 мг/кг вводили внутривентриально однократно в объеме 0,1 мл/10 г массы тела, контрольной группе (плацебо) назначали эквивалентный объем растворителя. Ежедневно на протяжении 4 ч после введения препаратов определяли температуру мышей в правой ушной раковине электронным бесконтактным термометром. Полученные данные обрабатывали с использованием непараметрического анализа, различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$ по критерию Краскала – Уоллиса.

Ирритант лямбда-каррагенин приобретен в Sigma Aldrich (США). Субстанции гидрохинона и 1,4-бензохинона были предоставлены кафедрой радиационной медицины и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета. Использован диклофенак производства Берлин-Хеми АГ (Германия), беметил (2-этилтиобензидазола гидробромид) производства Института физико-органической химии Национальной Академии наук Беларуси.

Результаты и их обсуждение. *Противовоспалительное действие.* Эталонное противовоспалительное средство диклофенак в дозе 10 мг/кг статистически значимо ($p = 0,014$ по критерию Дункана) подавляло все фазы отека лапы у мышей, индекс ингибирования острой фазы воспаления составил $-28,7 \pm 7,8$ (таблица 1). Дозы диклофенака 2,5 и 5 мг/кг показали в целом меньший эффект. Рассчитанная ED_{50} диклофенака — 14,2 мг/кг; ED_{16} — 6,0 мг/кг, а ED_{84} — 33,4 мг/кг (рисунок 2). Гидрохинон в широком диапазоне доз 5–50 мг/кг не оказывал противовоспалительного действия.

Таблица 1 — Индексы ингибирования различных фаз каррагенинового воспаления лапы (в процентах) у мышей диклофенака, гидрохинона и 1,4-бензохинона ($M \pm m$)

Субстанции	Доза, мг/кг	Фазы воспалительного отека			
		0–2 ч	2–5 ч	0–5 ч	0–24 ч
Диклофенак	2,5	$-16,6 \pm 10,8$	$-14,1 \pm 8,1$	$-14,9 \pm 8,7$	$-14,1 \pm 8,5$
	5	$-8,1 \pm 8,4$	$-13,6 \pm 8,2$	$-11,7 \pm 7,3$	$-11,7 \pm 7,6$
	10	$-25,3 \pm 8,0^*$	$-30,4 \pm 7,9^*$	$-28,7 \pm 7,8^*$	$-29,7 \pm 7,2^*$
1,4-бензохинон	1	$+3,9 \pm 6,5$	$+5,6 \pm 3,7$	$+5,0 \pm 3,2$	$+4,4 \pm 3,0$
	1,25	$+2,4 \pm 6,6$	$+13,1 \pm 11,0$	$+9,4 \pm 7,4$	$+9,9 \pm 7,6$
	2	$-8,5 \pm 7,5$	$-3,1 \pm 5,8$	$-4,9 \pm 5,9$	$-4,7 \pm 4,9$
	2,5	$-20,5 \pm 8,2$	$-19,2 \pm 4,0^*$	$-19,6 \pm 5,0^*$	$-20,1 \pm 4,6^*$
	5	$-32,2 \pm 7,8^*$	$-27,7 \pm 8,6^*$	$-29,2 \pm 8,2^*$	$-28,5 \pm 8,0^*$
Гидрохинон	5	$+12,7 \pm 10,4$	$+7,4 \pm 6,2$	$+9,2 \pm 7,3$	$+11,9 \pm 7,3$
	50	$-0,1 \pm 10,4$	$+9,7 \pm 9,9$	$+6,3 \pm 10,0$	$+7,8 \pm 10,8$

* $p < 0,05$ в сравнении с плацебо по критерию Дункана ($n = 6$).

В результате исследования установлено, что 1,4-бензохинон дозозависимо ингибировал все стадии каррагенинового воспаления. Так, в дозах 1 и 1,25 мг/кг препарат не оказывал существенного влияния на величину экссудативного отека лапы у мышей, в дозе 2 мг/кг проявлял тенденцию к ингибированию, а в дозах 2,5 и 5 мг/кг обладал значительным противовоспалительным действием,

приближаясь к эффекту диклофенака в дозе 10 мг/кг. По выраженности действия на каждую фазу воспалительного отека в отдельности, продолжительности действия и по интегральному индексу ингибирования 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг полностью соответствовал препарату сравнения. Регрессионный анализ показал стойкую корреляцию доза — противовоспалительный эффект в

изученном диапазоне доз, данная закономерность сохранялась на протяжении всего периода наблюдений. При высоком уровне качества аппроксимации данных (точность более 95 %), рассчитанная среднеэффективная доза 1,4-бензохинона (ED_{50}) на данной модели — 4,47 мг/кг; ED_{16} и ED_{84} составили 3,2 мг/кг и 6,2 мг/кг соответственно.

В условиях окислительного стресса и гиперпродукции активных форм кислорода при каррагениновом воспалении [8–9], можно было ожидать смещения баланса в системе бензохинон/семихинон/гидрохинон влево, а 1,4-бензохинон, образующийся из гидрохинона, должен придавать последнему противовоспалительные свойства. Однако в нашем исследовании на модели острого каррагенинового отека лапы в редокс-паре 1,4-бензохинон/гидрохинон наибольшей противовоспалительной активностью и эффективностью обладал 1,4-бензохинон, который статистически значимо ингибировал все фазы воспаления. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона — гидрохинон в широком диапазоне доз при однократном применении не оказывал противовоспалительного действия, а по показателям динамики фаз каррагенинового отека животные этой экспериментальной группы принадлежали к единой генеральной совокупности с группой плацебо с вероятностью 73–98 %. Установлено, что на данной экспериментальной модели противовоспалительным эффектом обладает именно окисленная форма бензохинона, различия величины отека стопы групп, получавших эквимольные дозы гидрохинона и 1,4-бензохинона достоверны ($p = 0,0003–0,0005$).

Антигипоксическое действие. При помещении мышей в герметически закрытые емкости, по мере потребления кислорода концентрация его в воздухе сосуда и организме снижается, а количество углекислого газа, наоборот, возрастает — развивается гипоксическая гипоксия с гиперкапнией. Первые признаки гипоксии у животных, получавших

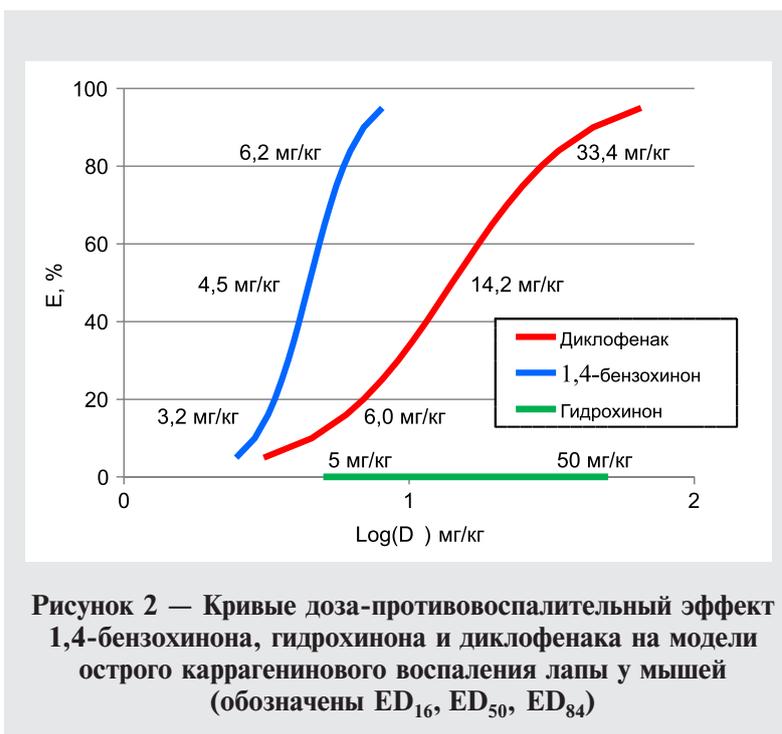


Рисунок 2 — Кривые доза-противовоспалительный эффект 1,4-бензохинона, гидрохинона и диклофенака на модели острого каррагенинового воспаления лапы у мышей (обозначены ED_{16} , ED_{50} , ED_{84})

плацебо, появлялись в среднем на 15-й минуте нахождения в герметичном объеме. Вначале отмечали нарушение типичного поведения, отдельные признаки возбуждения, увеличение частоты дыхательных движений. В дальнейшем последовательно появлялись: нарушения равновесия и координации; утрачивалась способность удерживать позу; затем регистрировали отдельные агональные вдохи, остановку дыхания и гибель. Средняя продолжительность жизни мышей контрольной группы в условиях гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме 270 см³ составляла $19,9 \pm 1,2$ мин (таблица 2). Препарат сравнения беметил при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 100 мг/кг повышал устойчивость животных к гипоксии. Типичные поведенческие проявления кислородного голодания у мышей появлялись значительно позже, а средняя продолжительность жизни была на 54 % больше в сравнении с группой контроля ($30,5 \pm 3,6$ мин, $p = 0,003$). Гидрохинон дозе 5 мг/кг не влиял на показатель времени жизни животных ($p = 0,970$ в сравнении с плацебо). Установлено, что 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг обладал существенным антигипоксическим эффектом на данной модели, увеличивая время

жизни животных в среднем на 82 % ($p = 0,00017$), превосходя по этому показателю препарат сравнения беметил в дозе 100 мг/кг (54 %).

Таблица 2 — Влияние беметила, 1,4-бензохинона и гидрохинона на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией

Субстанция	Продолжительность жизни, мин			Продолжительность жизни, в процентах к контролю		
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>m</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>m</i>
Плацебо ($n = 16$)	19,9	4,7	1,2	100	23,8	6,3
Беметил, 100 мг/кг ($n = 8$)	30,5*	10,0	3,6	153,5*	50,1	17,9
Гидрохинон, 5 мг/кг ($n = 8$)	19,8	5,3	1,9	99,4	26,5	9,4
1,4-бензохинон, 5 мг/кг ($n = 8$)	36,3*	9,3	3,3	182,5*	46,6	16,5

* $p < 0,05$ в сравнении с плацебо по критерию Ньюмена – Келса.

В другом эксперименте и аналогичных условиях проведения после 30-минутной экспозиции при гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме животных, получавших 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг ($n = 8$), освобождали и определяли их общий неврологический статус. Среднее время жизни мышей из группы плацебо этой серии было $21,0 \pm 1,76$ мин ($n = 8$). Показано, что защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона на всем протяжении эксперимента не сопровождалось обнаруживаемыми неврологическими нарушениями. К моменту извлечения животных из гипоксических условий не зафиксировано поведенческих проявлений кислородного голодания ($n = 8$). Влияние 1,4-бензохинона на мышечный тонус определяли в тесте подтягивания на перекладине, все мыши при подвешивании за передние лапы на горизонтальную проволоку подтягивали задние конечности. Моторно-координационные функции тестировали по удержанию на вращающемся барабане тредбана при скорости 18 об/мин, критерием нормы служило сохранение равновесия более 3 мин. Дальнейшее наблюдение в течение 14 суток не выявило каких-либо отклонений либо гибели животных.

Таким образом, на экспериментальной модели гипоксии-гиперкапнии в герметичном объеме при однократном введении среди исследованных производных бензохинона состава редокс-пары бензохинон–гидрохинон в использованных дозах наибольшей антигипоксической активностью и эффективностью обладал 1,4-бензохинон, который статистически значимо увеличивал продолжительность жизни мышей по сравнению с

плацебо на 83 %. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона — гидрохинон в эквивалентной дозе при однократном применении не оказывал антигипоксического действия, а по показателю продолжительности жизни животные этой экспериментальной группы принадлежали к единой генеральной совокупности с группой плацебо с вероятностью более 97 %. Установлено, что на данной экспериментальной модели антигипоксическим эффектом обладает именно окисленная форма бензохинона, различия показателей средней продолжительности жизни групп, получавших гидрохинон и 1,4-бензохинон достоверны ($p = 0,000037$).

Влияние бензохинона на холод-индуцированный термогенез. При изучении противовоспалительных и антигипоксических свойств 1,4-бензохинона отмечали, что в течение нескольких часов после его назначения температура тела мышей была ниже группы плацебо. В связи с этим для выявления возможных механизмов антигипоксического действия в следующей серии экспериментов определяли влияние бензохинона на теплопродукцию и метаболизм. В термонейтральных условиях ($+32$ °C) бензохинон в исследованных дозах не оказывал влияния на температуру тела мышей на протяжении всего периода наблюдений. На рисунке 3 представлены результаты термометрии мышей после введения 2 мг/кг и 5 мг/кг бензохинона внутрибрюшинно за трехчасовой период наблюдений. Подобные результаты наблюдались и в группе плацебо. С вероятностью более 95 % по критерию Краскала – Уоллиса животные этих групп принадлежат к единой генеральной совокупности по показателю температуры тела.

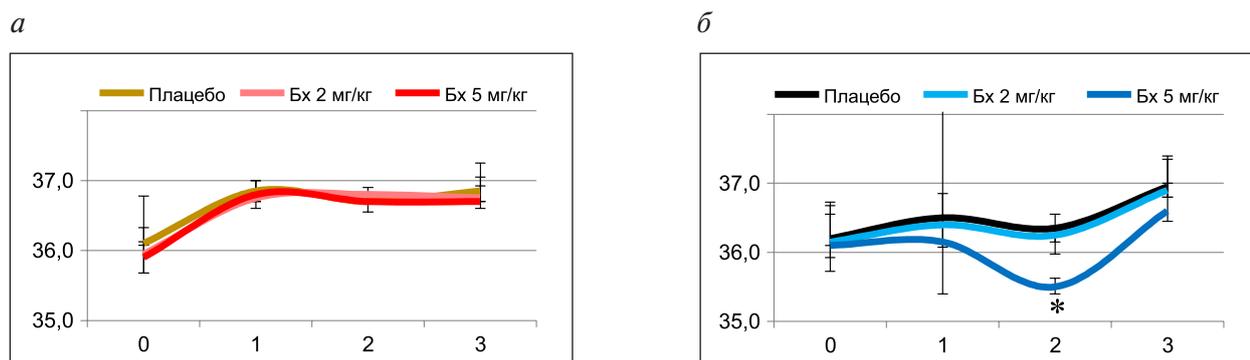


Рисунок 3 — Температура тела мышей:

a — в термонеutralных условиях (+32 °C); *б* — в обычных условиях (+21 °C) после введения бензохинона (Бх) за трехчасовой период наблюдений (медиана, квартили) (* $p = 0,0035$ в сравнении с плацебо по критерию Краскела – Уоллиса)

При температуре +21 °C бензохинон в дозе 2 мг/кг не оказывал существенного влияния на температуру тела мышей на протяжении всего периода наблюдений. А через 2 ч после однократного введения бензохинона в дозе 5 мг/кг животным, находившимся при +21 °C, температура их тела достоверно снизилась на 0,9 °C (медиана, $p = 0,0035$ по

критерию Краскела – Уоллиса). За следующий час наблюдений показатели температуры тела мышей этой группы сравнялись с контрольной.

Полученные результаты свидетельствуют, что бензохинон в дозе 5 мг/кг снижает холодиндуцированный термогенез на использованной модели (рисунок 4).

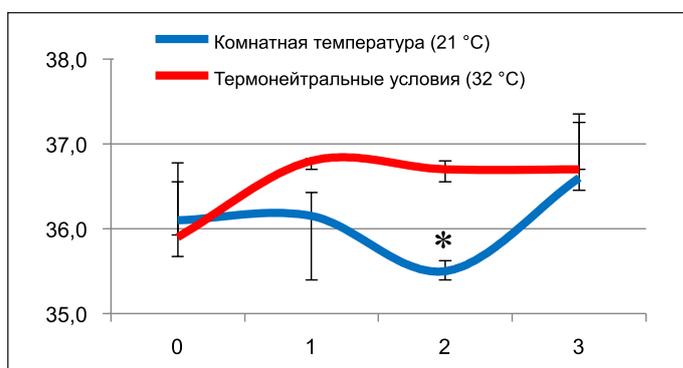


Рисунок 4 — Влияние бензохинона в дозе 5 мг/кг на температуру тела мышей, °C) за трехчасовой период наблюдений (медиана, квартили) (* $p = 0,0035$ в сравнении с показателями при термонеutralных условиях по критерию Краскела – Уоллиса)

Заклучение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. 1,4-бензохинон обладает значительным противовоспалительным эффектом на модели острого каррагенинового отека у мышей. ED₅₀ 1,4-бензохинона на данной модели — 4,47 мг/кг. Восстановленное соединение 1,4-бензохинона — гидрохинон в широком диапазоне доз при таких же условиях не оказывает противовоспалительного действия.

2. В ряду гидрохинон — 1,4-бензохинон антигипоксической активностью обладала

именно окисленная форма бензохинона, защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона не сопровождается обнаруживаемыми неврологическими нарушениями и не ведет к отложенной гибели животных.

3. 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг ингибирует холодиндуцированный термогенез у мышей. Гипотермическое и гипометаболическое действие бензохинона может объяснить его антигипоксическую эффективность.

Список цитированных источников

1. Quinone 1 e⁻ and 2 e⁻/2 H⁺ Reduction Potentials: Identification and Analysis of Deviations from Systematic Scaling Relationships / Mioy T. Huynh [et al.] // J. of the American Chemical Society. — 2016. — Vol. 138 (49). — P. 15903–15910.
2. Modelling changes in glutathione homeostasis as a function of quinone redox metabolism / R. A. Kelly [et al.] // Sci Rep. — 2019. — № 9. — P. 6333.
3. Wellington, K. W. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones / K. W. Wellington // RSC Adv. — 2015. — № 5. — P. 20309–20338.
4. Perspectives on medicinal properties of benzoquinone compounds / P. R. Dandawate [et al.]. // Mini Rev. Med. Chem. — 2010. — Vol. 10 (5). — P. 436–454.
5. Song, Y. Thermodynamic and kinetic considerations for the reaction of semiquinone radicals to form superoxide and hydrogen peroxide / Y. Song, G. R. Buettner // Free Radical Biology & Medicine. — 2010. — Vol. 49 (6). — P. 919–962.
6. Antiplatelet, antioxidative, and anti-inflammatory effects of hydroquinone / M. C. Chang [et al.] // J. Cell Physiol. — 2019. — Vol. 234 (10). — P. 18123–18130.
7. Wellington, K. W. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones / K. W. Wellington // RSC Adv. — 2015. — № 5. — P. 20309–20338.
8. Carrageenan-induced inflammation promotes ROS generation and neutrophil extracellular trap formation in a mouse model of peritonitis / C. R. Barth [et al.] // European J. of Immunology. — 2016. — № 46 (4). — P. 964–970.
9. Myers, M. J. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response / M. J. Myers, C. M. Deaver, A. J. Lewandowski // Mol Immunol. — 2019. — № 109. — P. 38–42.
10. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants / V. E. Novikov [et al.] // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. — 2019. — № 17. — P. 37–44.
11. Reitman, M. L. Of mice and men — environmental temperature, body temperature, and treatment of obesity / M. L. Reitman // FEBS Letters. — 2018. — № 592. — P. 2098–2107.

Antihypoxic and anti-inflammatory properties of quinone redox pair of hydroquinone and parabenzoquinone

Rashkevich O. S., Vauchok A. U.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Antihypoxic and anti-inflammatory effects of the redox pair 1,4-benzoquinone / hydroquinone were studied in vivo at equimolar doses in models of hypercapnic hypoxia in a hermetic volume and acute carrageenan inflammation in mice. In the model of acute carrageenan paw edema in mice in the redox pair of 1,4-benzoquinone / hydroquinone, 1,4-benzoquinone had the highest anti-inflammatory activity and efficiency, which statistically significantly inhibited all phases of inflammation. The average effective dose of 1,4-benzoquinone in this model was 4.47 mg/kg. Hydroquinone in a wide range of doses did not have any anti-inflammatory effect under the same conditions. In the series hydroquinone — 1,4-benzoquinone, it was the oxidized form of benzoquinone that had antihypoxic activity. The protective antihypoxic effect of 1,4-benzoquinone at a dose of 5 mg/kg was not accompanied by detectable neurological disorders and did not lead to delayed death of animals. 1,4-benzoquinone at a single dose of 5 mg/kg inhibited cold-induced thermogenesis in mice. The hypothermic and hypometabolic effects of benzoquinone may explain its antihypoxic efficacy.

Keywords: 1,4-benzoquinone, hydroquinone, inflammation, hypoxia, hypometabolism, hypothermia.

Поступила 12.07.2023

УДК 615.277.3:547.495.9

ДИЗАЙН ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИОПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Ринейская О. Н., Байроченко Д. С.

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

Реферат. Работа посвящена конструированию производных гуанидилбензойной кислоты и *in silico* исследованию их сродства к активатору плазминогена урокиназного типа (урокиназе) с целью поиска наиболее успешных образцов в контексте ингибирования мишени. Охарактеризован сайт связывания лигандов с урокиназой; выявлен ряд лигандов-лидеров, которые могут рассматриваться как соединения с потенциальной антиметастатической активностью.

Ключевые слова: молекулярный докинг, Нафамостат, AutoDock, урокиназа, метастазирование.

Введение. На протяжении последних десятилетий онкологические заболевания привлекают внимание исследователей различных специальностей в связи с их высокой распространенностью, смертностью и объемными сложностями лечения. По информации Всемирной организации здравоохранения в 2020 г. от злокачественных

новообразований умерло 10 миллионов человек [1].

Наиболее распространенные виды онкологических заболеваний, а также количество выявленных случаев и смертность в соответствии с видом заболевания для обоих полов в возрастном диапазоне 0–85 лет продемонстрированы на рисунке 1.

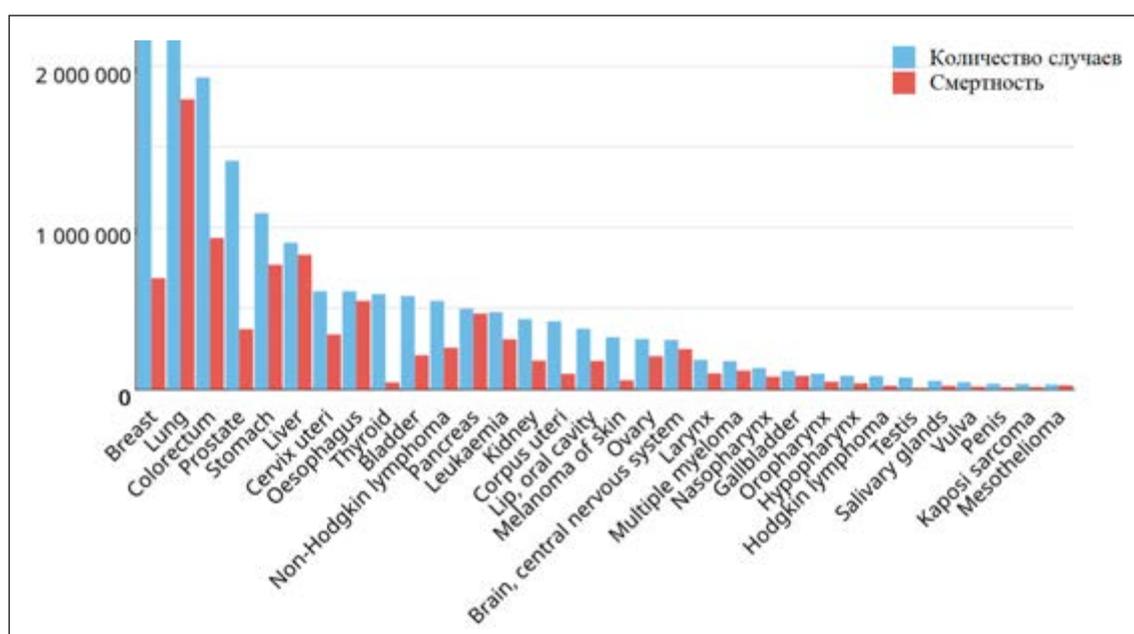


Рисунок 1 — Количество новых случаев и смертность от онкологических заболеваний в мире по состоянию на 2020 г. (ВОЗ)

Наиболее распространенными среди мужчин видами онкологических заболеваний являются рак легкого, простаты, желудка, печени и колоректальный рак. Среди женщин наиболее распространены рак молочной железы, легких, шейки матки, щитовидной железы и колоректальный рак.

Урокиназный активатор плазминогена (урокиназа, uPA) — это внеклеточная сериновая протеаза, кодируемая геном PLAU. Ее физиологическая роль заключается в опосредованном участии в процессе фибринолиза путем активации плазминогена, в способности подвергать гидролизу некоторые компоненты внеклеточного матрикса, а также активировать металлопротеиназы, осуществляющие деградацию большинства белков внеклеточного матрикса, участвуя таким образом в ремоделировании тканей. Следовательно, активация или ингибирование урокиназы может иметь отношение к прогрессированию опухолевого процесса или ограничению его распространения.

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что увеличение экспрессии гена PLAU, а следовательно, и повышение концентрации uPA ведут к усилению процессов разрушения внеклеточного матрикса, нарушению межклеточных адгезионных контактов, что в свою очередь способствует процессам метастазирования и прогрессирования опухолей [2], поскольку именно протеолитическая деградация межклеточного матрикса является основным событием миграции опухолевых клеток в отдаленные органы и ткани. В ряде исследований было показано, что высокий уровень uPA связан с высокой частотой рецидивов и неблагоприятными исходами у пациентов при различных видах рака [3].

Урокиназа — белок, состоящий из 411 аминокислотных остатков, имеет мультидоменную структуру и включает в себя N-концевой домен (подобный эпителиальному фактору роста), крингл-участок и домен сериновой протеазы на C-конце. Урокиназа осуществляет свою ферментативную активность посредством ковалентного катализа, что было подтверждено рентгеноструктурными исследованиями. Аминокислотные остатки His-57, Asp-102, Ser-195, формируя каноническую каталитическую триаду, не-

посредственно участвуют в осуществлении ферментативной реакции [4].

Перспективным направлением является поиск лекарственного средства, способного инактивировать урокиназу путем связывания с ее активным центром, таким образом значительно сдерживая метастазирование и дальнейшее прогрессирование опухоли. Изучение возможностей ингибирования урокиназы является важной областью исследований в течение последних десятилетий. Было создано несколько классов селективных ингибиторов урокиназы, направленных на домен сериновой протеазы белка, которые продемонстрировали потенциальные противораковые эффекты. Наличие структурной информации о комплексах фермент-ингибитор либо с помощью ядерно-магнитной спектроскопии, либо с помощью кристаллографии позволило провести подробный анализ взаимодействий белков-ингибиторов, которые вносят вклад в наблюдаемую эффективность ингибитора.

Нафамостат (6-амидино-2-нафтил 4-гуанидинобензоат) — это производное гуанидилбензойной кислоты, низкомолекулярный синтетический ингибитор сериновых протеаз широкого спектра действия, который обладает антикоагулянтной, противовоспалительной, возможно, противовирусной активностью [5] (рисунок 2).

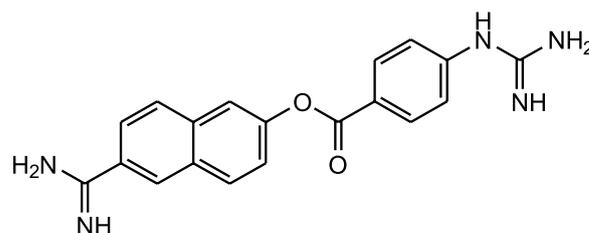


Рисунок 2 — Структурная формула Нафамостата

Как ингибирующее протеолиз средство Нафамостат, а также его производные вызывают интерес с точки зрения возможности их использования для торможения метастазирования.

Цель работы — конструирование *in silico* низкомолекулярных производных Нафамостата с последующим проведением молекулярного докинга с урокиназой для установления наиболее успешных образцов, обладающих потенциальной антимета-

статической и противоопухолевой активностью.

Материалы и методы. В рамках настоящей работы проведено моделирование *in silico* взаимодействий Нафамостата и его производных с активным центром урокиназы для установления характера взаимодействий и подтверждения выдвинутых теорий.

Информация о трехмерной структуре фермента урокиназы (ID 7vm4 [6]) была получена из свободной международной базы данных Protein Data Bank. Для проведения молекулярного докинга был использован ресурс AutoDock4 [7]. В этой программе была осуществлена подготовка молекулы фермента к проведению докинга *in silico*: было осуществлено удаление из структуры воды и небелковых молекул, добавление полярных атомов водорода; была произведена стыковка предложенных лигандов с урокиназой; были созданы карты сетки потенциалов белок-лигандных взаимодействий по одной для каждого атома лиганда, необходимые для работы AutoDock. Через AutoDockTools (набор команд, предоставляющих графический интерфейс для AutoDock) проведен расчет энергии связывания (свободной энергии Гиббса, E_b) и константы ингибирования (K_i). E_b и K_i — два основных показателя, характеризующих взаимодействия белка-мишени и малых молекул, которые использовались для сравнения аффинности лигандов по отношению к урокиназе.

При помощи программного пакета ChemOffice 16.0 был произведен дизайн производных гуанидилбензойной кислоты на основе Нафамостата. Молекулы лигандов были созданы путем замены некоторых групп и/или добавления аминогрупп, гидроксильных, карбоксильных, метильных, тиольных групп к интактной молекуле Нафамостата.

Для более детального изучения характера взаимодействий в белок-лигандных системах были использованы: программа PyMOL 2.5.4, в которой также был произведен анализ архитектуры комплексов Нафамостата и одного из лигандов-лидеров; онлайн-сервисы Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) и Protein-Plus. Для конвертирования файлов в различные форматы для интеграции работы во всех перечисленных выше программах использовалась программа OpenBabelGUI. Для оптимизации затрат временных ресурсов в

данном исследовании применялся так называемый полугибкий (стандартный) докинг с гибким рецептором и жестким активным центром фермента. При проведении молекулярного докинга использовался Ламаркианский генетический алгоритм для поиска глобального минимума, так как именно он дает наиболее точные результаты при проведении полугибкого докинга.

Результаты и их обсуждение. С целью уточнения взаимодействий между Нафамостатом и урокиназой был проведен глобальный докинг (с покрытием всей поверхности белковой молекулы). В результате были установлены координаты основного сайта связывания, находящегося в активном центре фермента, которые составили $-29,1072$; $-17,5636$; $-5,1267$. Найден лучший комплекс Нафамостат-урокиназа со значениями $E_b = -9,83$ ккал/моль и $K_i = 62,82$ нмоль/л. Для повышения точности результатов был проведен докинг в ограниченной области протеина с координатами, указанными выше и размерами области стыковки $40 \times 40 \times 40$. Энергия связывания Нафамостата с белком составила $-10,15$ ккал/моль, константа ингибирования $36,04$ нмоль/л. Эти значения были приняты за референсные.

Известно, что при использовании Нафамостата протеолитическая реакция uPA не может быть завершена вследствие особых взаимодействий атомов лиганда с активным центром мишени. Подробное описание возникающих водородных связей и π -стэкинговых взаимодействий приведено в таблице 1.

При сравнении топологии активного центра полученного нами комплекса Нафамостат-урокиназа с активным центром комплекса урокиназы и ингибитора пептидного типа (PDB 1w10) [8] было выявлено изменение положения имидазольного кольца His-57, что является результатом участия His-57 во взаимодействии с Нафамостатом. Увеличение расстояния между имидазольной группой His-57 и гидроксильной группой Ser-195 делает невозможным завершение ферментативной реакции и лежит в основе ингибирующей активности Нафамостата. Выдвинута гипотеза о том, что основополагающим фактором ингибирующей активности Нафамостата является образование перпендикулярных π -стэкинг-взаимодействий с His-57.

Таблица 1 — Характер взаимодействий между атомами лиганда и протеина в комплексе Нафамостат-урокиназа

№	Тип взаимодействия	Аминокислотный остаток	Межатомное расстояние, Е
1	π-стэкинг	57-His	4,50
2	Водородная связь	58-Cys	2,27–3,11 *
3	Водородная связь	58-Cys	1,72–2,74 *
4	Водородная связь	190-Ser	3,42–3,97 *
5	Водородная связь	190-Ser	2,03–3,01 *
6	Водородная связь	192-Gln	3,46–3,87 *
7	Водородная связь	193-Gly	2,14–3,08 *
8	Водородная связь	219-Gly	1,81–2,68 *
9	Водородная связь	221-Ala	3,61–3,98 *
10	Водородная связь	226-Gly	3,09–3,54 *

* Для водородной связи: атом-акцептор — Н — атом-акцептор — атом-донор электронов.

Моделирование 25 лигандов, являющихся производными гуанидилбензойной кислоты, проводили путем удаления или замещения отдельных групп атомов в структуре Нафамостата (рисунок 3 содержит общие фор-

мулы соединений). Для всех образцов был выполнен молекулярный докинг.

В таблице 2 представлены особенности строения отдельных лигандов и характеристики их сродства к урокиназе.

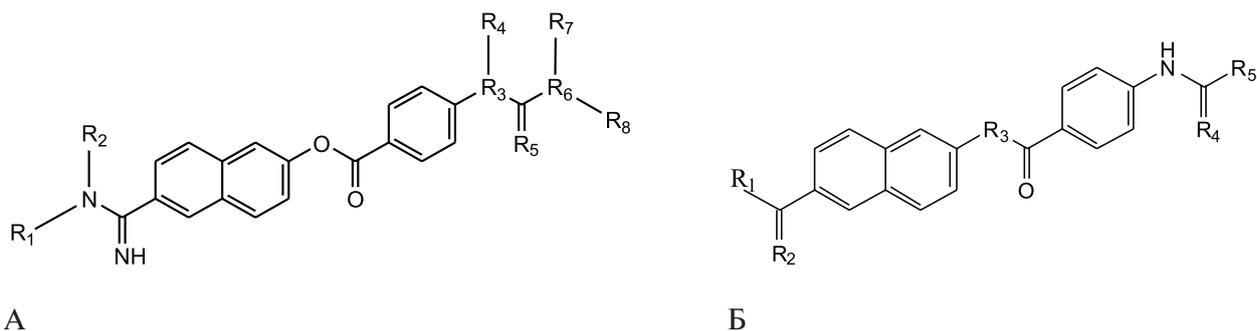


Рисунок 3 — Структурные формулы лигандов в общем виде

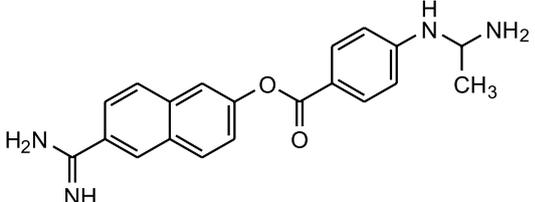
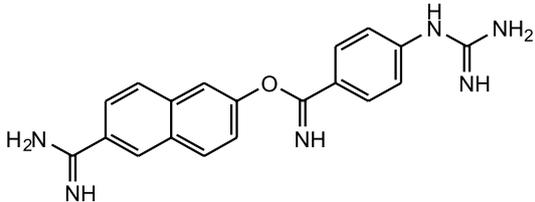
Таблица 2 — Характеристика взаимодействий лигандов и урокиназы

№	А									E _b , ккал/моль	K _i , пМ
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈			
1	H	H	N	H	NH	N	H	H		-10,15	36 040
2	CH ₃	H	N	H	NH	N	H	H		-13,88	67,29
3	H	H	N	H	NH	N	H	CH ₃		-12,93	334,55
6	H	H	N	H	NH	N	CH ₃	CH ₃		-13,47	133,84
7	H	H	N	CH ₃	NH	N	H	H		-13,07	260,65
8	H	H	N	OH	NH	N	H	H		-13,56	115,55
9	H	H	N	H	NH	OH	—	—		-12,33	909,65
10	H	H	N	H	O	OH	—	—		-13,09	253,99
12	H	H	CH ₂	—	NH	N	H	H		-12,49	697,78
13	H	H	CH	OH	NH	N	H	H		-12,70	491,48
14	H	H	N	H	NH	SH	—	—		-11,95	1750
19	CH ₃	H	N	H	NH	N	H	CH ₃		-13,29	182,16
20	H	H	N	CH ₃	NH	N	H	CH ₃		-13,01	292,55

Окончание табл. 1

№	А								E _b , ккал/моль	K _i , пМ
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈		
21	CH ₃	SH	N	H	NH	N	H	H	-12,51	675,85
22	CH ₃	H	N	H	NH	N	CH ₃	CH ₃	-13,35	163,38
23	H	H	N	NH ₂	NH	N	H	H	-13,68	93,58
24	H	H	N	H	NH	N	H	NH ₂	-13,47	132,81
25	NH ₂	H	N	H	NH	N	H	H	-13,41	147,28
26	NH ₂	NH ₂	N	H	NH	N	H	H	-14,23	36,79

Б							
№	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	E _b , ккал/моль	K _i , пМ
11	OH	O	O	O	OH	-13,23	201,63
15	SH	NH	O	NH	NH ₂	-13,78	78,77
16	SH	NH	O	NH	SH	-11,12	7060
17	OH	O	O	NH	NH ₂	-12,56	617,32
27	NH ₂	NH	NH	NH	NH ₂	-12,85	381,79

 <p>№ 5, E_b = -13,02 ккал/моль, K_i = 285,83 пМ</p>	 <p>№ 18, E_b = -12,99 ккал/моль, K_i = 303,29 пМ</p>
--	--

Образцы были кластеризованы в соответствии с появившимися в их структуре функциональными группами и для них были рассчитаны средние значения энергии связывания в комплексе лиганд-белок. При анализе полученных показателей и со-

поставлении структур предложенных образцов было установлено, что соединения с аминогруппами (лиганды 18, 23–27) имели в среднем лучшее (меньшее) значение E_b по сравнению с другими образцами (рисунк 4).



Рисунок 4 — Влияние функциональных групп на энергию связывания с протеином

Однако при более детальном рассмотрении комплексов с данной группой лигандов обнаружилось, что при низких значениях E_b им, по всей видимости, свойственна достаточно высокая степень неспецифичности связывания (лиганды 23, 24 и 26). Несмотря на то, что лиганд 26 является фактическим лидером по значению E_b ($-14,23$ ккал/моль), он не взаимодействует с каталитической триадой (рисунок 5), значит, данный образец не пригоден для ингибирования фермента.

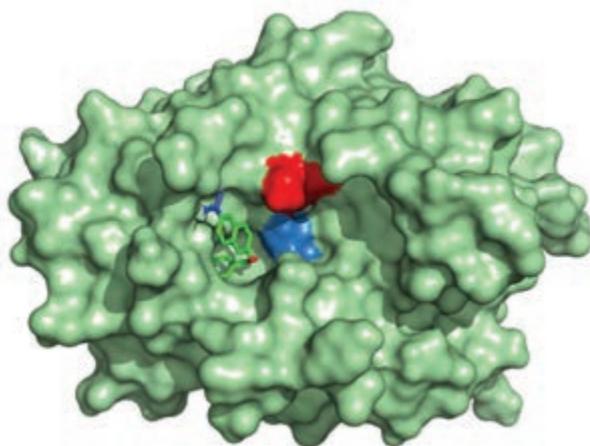


Рисунок 5 — Лиганд 26 в активном центре урокиназы (красным цветом обозначен His-57; синим — Ser-195)

Лиганд 2 (6-(N-метилкарбамидоил)нафталин-2-ил-4-гуанидилбензоат) показал

значение $E_b = -13,88$ ккал/моль. Меньшее значение энергии связывания у данного образца по сравнению с Нафамостатом, возможно, объясняется наличием гидрофобных взаимодействий и образованием ионной связи, а также образованием более прочных (коротких) водородных связей (таблица 3).

Таблица 3 — Характер взаимодействий между атомами лиганда 2 и урокиназы

№	Тип взаимодействия	Аминокислотный остаток	Межатомное расстояние, Е
1	Водородная связь	57-His	2,02–3,01 *
2	Ионная связь	189-Asp	4,09
3	Водородная связь	190-Ser	1,80–2,76 *
4	Гидрофобное	192-Gln	3,54
5	Водородная связь	219-Gly	1,81–2,74 *

* Для водородной связи: атом-акцептор — Н — атом-донор электронов.

Большой интерес представляет лиганд 6 (6-карбомидоилнафталин-2-ил-4-(3,3-диметилгуанидино)бензоат). Несмотря на более высокое значение, чем у лиганда 26, энергии связывания ($-13,47$ ккал/моль), для данного образца можно предполагать более высокую вероятность проявления терапевтического эффекта в связи с наличием π -стэкинг-взаимодействий (рисунок 6), играющих важную роль в позиционировании имидазольной группы His-57.

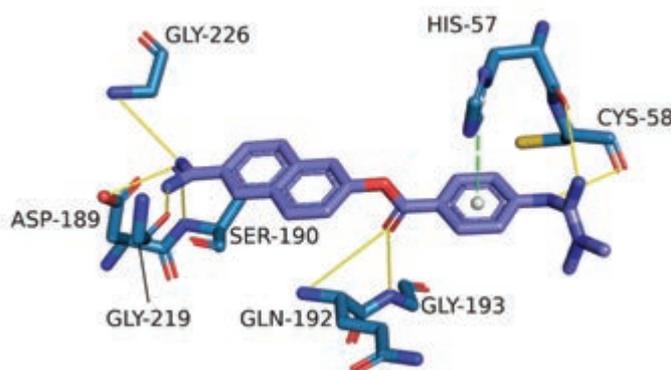


Рисунок 6 — Взаимодействия лиганда 6 в активном центре урокиназы

Заключение. Таким образом, наиболее перспективными в отношении ингибирования активности урокиназы являются производные гуанидилбензойной кислоты, имеющие метильные группы у атомов азота

фрагментов амидина и гуанидина. Результаты дают основания планировать дальнейшие исследования образцов 2 и 6 с использованием экспериментальных моделей *in vitro* и *in vivo*.

Список цитированных источников

1. Cancer: 3 February 2022 [Electronic resource] / World Health Organization. — Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. — Date of access: 25.05.2023.
2. Madunić J. The Urokinase Plasminogen Activator System in Human Cancers: An Overview of Its Prognostic and Predictive Role / J. Madunić // *Thromb Haemost.* — 2018. — № 118 (12). — P. 2020–2036. DOI: 10.1055/s-0038-1675399.
3. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies / M. J. Duffy [et al.] // *Breast Cancer.* — 2014. — № 16. — P. 428.
4. Four spatial points that define enzyme families / I. Góbor [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* — 2009. — Vol. 383, № 4. — P. 417–420.
5. Nafamostat Mesilate as an Anticoagulant During Continuous Renal Replacement Therapy in Patients With High Bleeding Risk: A Randomized Clinical Trial / Choi, Ji-Young [et al.] // *Medicine.* — 2015. — № 94 (52). — P. e2392. DOI: 10.1097/MD.0000000000002392.
6. Structural study of the uPA-nafamostat complex reveals a covalent inhibitory mechanism of Nafamostat / Y. Zhou [et al.] // *Biophysical J.* — Aug. 2022. — № 121. — P. 3. DOI: 10.1016/j.bpj.2022.08.034.
7. Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / G. M. Morris [et al.] // *Computational Chemistry.* — 2009. — № 16. — P. 2785–2791.
8. Crystals of Urokinase Type Plasminogen Activator Complexes Reveal the Binding Mode of Peptidomimetic Inhibitors / E. Zeslowska [et al.] // *J. of Molecular Biology.* — 2003. — Vol. 328 (1). — P. 109–118.

Design of guanidine benzoic acid derivatives with potential anti-tumor activity using molecular docking methods

Ryneiskaya O. N., Bairachenka D. S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The work is devoted to the construction of guanidine benzoic acid derivatives and *in silico* study of their affinity to the urokinase-type plasminogen activator (uPA) in order to find the most successful candidates in the context of target inhibition. The ligand-binding site for uPA has been characterized. A number of lead-ligands have been identified, which can be considered as compounds with potential antimetastatic activity.

Keywords: molecular docking, Nafamostat, AutoDock, urokinase, metastasis.

Поступила 22.06.2023

УДК 577.1:615.214.24-092.9:611.012

СТРУКТУРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОТСУТСТВИЯ ТЕРАТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ТАЛИДОМИДА У НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ринейская О. Н., Баньковский А. А.

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

Реферат. В работе проанализированы аминокислотные последовательности целевого белка талидомида цереблona ряда животных и человека, демонстрирующих наличие или отсутствие тератогенного эффекта талидомида. Выявлена ключевая аминокислотная замена, которая, вероятно, приводит к отсутствию токсичного влияния на плод грызунов, являющихся основными экспериментальными видами. Основываясь на свойстве талидомида как молекулярном клее, предлагается в качестве объяснения феномена отсутствия тератогенности модель так называемого гидрофобного амфитеатра.

Ключевые слова: талидомид, цереблон, молекулярный клей, тератогенность.

Введение. Впервые талидомид был синтезирован исследовательским отделом немецкой фармацевтической компании «Хеми Грюненталь» (нем. Chemie Grünenthal) в 1954 г. Первые клинические данные свидетельствовали о том, что препарат обладал мягким снотворным и расслабляющим действием. Сон по ощущениям пациентов был максимально глубоким и естественным [1]. При этом было отмечено, что лекарство имело крайне низкую токсичность и в сравнении с распространенными барбитуратами было намного более безопасным. Этот факт способствовал огромной популярности талидомида на фармацевтическом рынке. Исследования на мышах и других животных показали, что талидомид безопасен, и побудили некоторые страны разрешить использование этого препарата для лечения пациентов. Лекарственное средство стало успешно применяться для устранения неприятных симптомов, связанных с беременностью, таких как бессонница, беспокойство и утренняя тошнота. Однако препарат оказался тератогенным [2]. Таким образом, в результате приема талидомида беременными женщинами в период с 1956 по 1962 г. в ряде стран мира родилось по разным подсчетам от 8000 до 12 000 детей с врожденными уродствами и/или аномалиями умственного развития [3]. Впоследствии испытания соединения на беременных мышах и крысах не

продемонстрировали тератогенный эффект, что надолго поставило в тупик исследователей того времени.

Талидомид оказывает тератогенное действие на эмбриональное развитие и вызывает широкий спектр врожденных дефектов, включая поражение конечностей, лица, глаз, ушей, гениталий и внутренних органов. До открытия основной мишени талидомида предполагалось, что его тератогенность опосредована ингибированием ангиогенеза или повреждением ДНК, вызванным активными формами кислорода [4].

В 2010 г. была установлена мишень талидомида — белок цереблон (CRBN). Он является рецептором убиквитин-лигазного комплекса CRL4CRBN, т. е. ответствен за работу убиквитин-протеасомной системы (UPS). В настоящее время идентифицирован ряд субстратов, которые распознаются CRL4CRBN только в присутствии талидомида или его производных. В их отношении используется термин неосубстраты. Другими словами, талидомид и его производные действуют как молекулярные клеи [5] между CRBN и неосубстратами (рисунок 1). Молекулярный клей — это небольшая молекула (на рисунке 1 обозначена желтым), которая «прилипает» к ферменту (Белок А) и, изменяя конформацию его поверхности, «приклеивает» к нему целевой нетипичный белок — неосубстрат (Белок С).

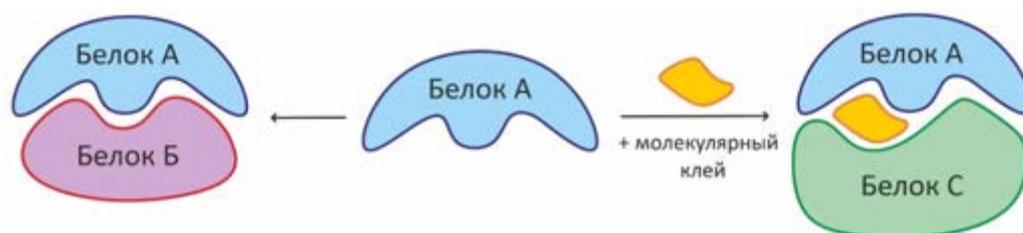


Рисунок 1 — Механизм действия молекулярных клеев

К неосубстратам в основном относятся факторы транскрипции класса цинковых пальцев. Одним из таких неосубстратов является белок Spalt-подобный белок 4 (SALL4). SALL4 представляет собой транскрипционный фактор, кодируемый геном семейства Spalt-подобных (SALL) генов. Для выяснения того, как талидомид вызывает врожденные дефекты, группа исследователей воздействовала на эмбриональные стволовые и злокачественные клетки человека талидомидом и родственными препаратами [6]. Анализ внутриклеточных белков показал, что указанные лекарственные средства вызывают резкое снижение количества SALL4, необходимого для развития конечностей. Уже было известно, что дисфункция протеина SALL4 фигурирует в патогенезе лучевого синдрома Дуэйна и синдрома Холта — Орама. Оба состояния могут привести к врожденным дефектам, подобным тем, которые наблюдаются у детей, подвергшихся воздействию талидомида. Талидомид как раз опосредует взаимодействие между CRBN и фактором транскрипции SALL4, действуя как молекулярный клей. В результате этого взаимодействия SALL4 помечается убиквитином и далее деградирует в протеасоме. Также было показано, что талидомид индуцирует деградацию SALL4 у людей и кроликов, но не у грызунов. Это согласуется с наблюдениями еще 60-х гг. прошлого века, которые указывали на отсутствие тератогенного действия талидомида у мышей и крыс, но не людей. Вероятнее всего, выходу на рынок талидомида поспособствовал именно факт такого видоспецифического действия препарата, который не мог быть учтен компанией.

Подобные феномены биологического действия различных соединений на организмы разных видов вызывают большой интерес. До настоящего времени неясно, почему

талидомид не вызывает тератогенный эффект у грызунов. В особенности интересны исследования структурной протеомики в этой области.

Цель работы — установить возможную причину видоспецифического действия талидомида *in silico* в отношении некоторых видов животных.

Материалы и методы. В рамках данного исследования необходимо было сравнить последовательности аминокислот молекулы цереблona человека и нескольких видов животных, выявить ключевые различия в первичной структуре белка, найти закономерности и проанализировать полученные данные, основываясь на концепции молекулярных клеев, попытаться построить гипотезу молекулярного взаимодействия, объясняющую феномен отсутствия тератогенности у грызунов и некоторых других видов экспериментальных животных.

Сиквенсы цереблona, целевого белка талидомида, разных животных и человека получены из библиотеки NCBI Gene (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>). Для выравнивания аминокислотных последовательностей применялась программа BLAST. Трехмерные структуры цереблona человека и мыши были получены из базы данных Protein Data Bank (7bqu — Homo sapiens, 4tzc — Mus musculus). Для молекулярного докинга *in silico* использовался плагин Glide (Schrodinger). При помощи программы PyMOL (Schrodinger) произведен анализ структуры полученных белок-лиганд комплексов, а также сравнение пространственных особенностей CRBN человека и мыши. Для графической 2D-визуализации гипотезы «гидрофобного амфитеатра» использован редактор химической графики ChemDraw.

Результаты и их обсуждение. Для исследования было выбрано 8 видов животных,

которые были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия тератогенного действия талидомида (таблица 1). Влияние на плод представленных видов было показано эмпирически в ранних исследованиях [7].

Таблица — Группы животных (включая Homo sapiens), структура cerebrona которых сравнивалась в настоящем исследовании

Группа 1 (талидомид тератогенен)	Группа 2 (талидомид не тератогенен)
1. Homo sapiens	1. Mus musculus
2. Chlorocebus sabaeus	2. Rattus norvegicus
3. Pongo pygmaeus	3. Felis catus
4. Oryctolagus cuniculus	4. Sus scrofa

Нами была выдвинута гипотеза о том, что целевой белок талидомида cerebrон

имеет отличия (аминокислотные замены) у представителей двух групп, что вероятнее всего сказывается на эффективности взаимодействия протеина и талидомида. Для этого из базы данных NCBI Gene были взяты сиквенсы CRBN указанных видов и выравнены в программе BLAST. Одновременно анализируя пространственную структуру cerebrона, была выявлена аминокислотная замена: у всех животных группы 2 в талидомид-связывающем домене CRBN в положении 391 находится изолейцин, в то время как у представителей группы 1 этому положению соответствует аминокислота Val387. Это единственная замена на протяжении всего талидомид-связывающего домена с такой выраженной закономерностью. Результаты выравнивания представлены на рисунке 2.

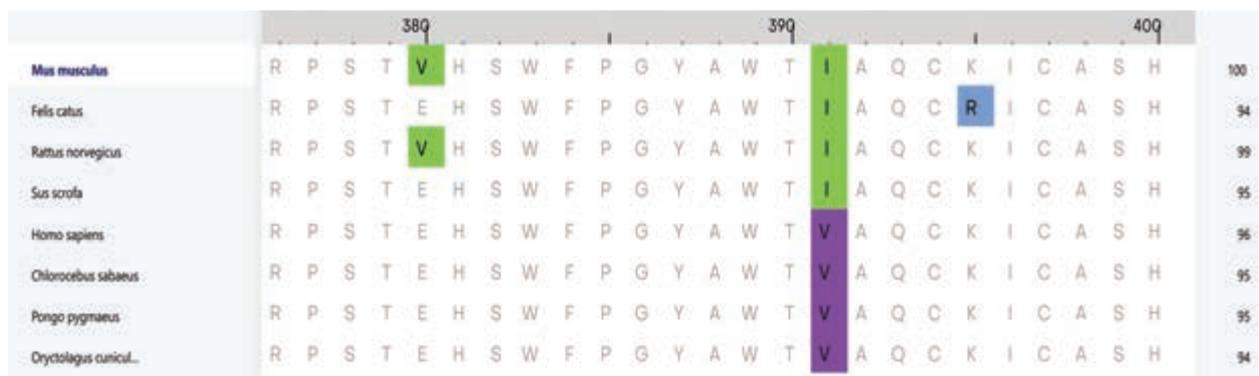


Рисунок 2 — Аминокислотные замены в талидомид-связывающем домене cerebrона

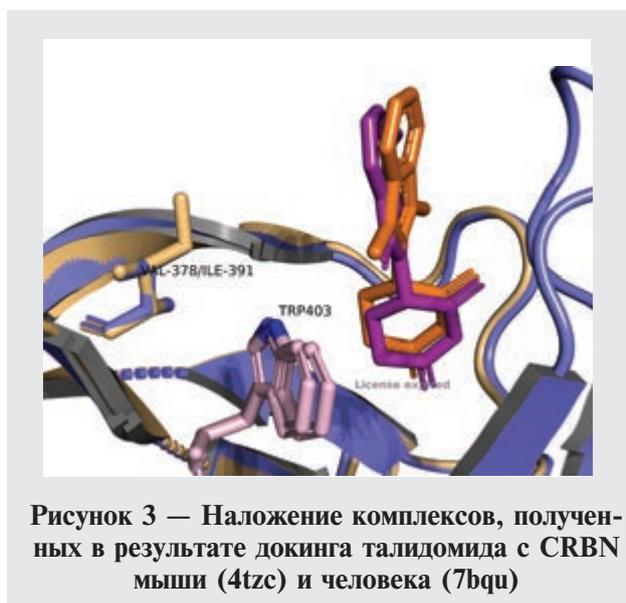


Рисунок 3 — Наложение комплексов, полученных в результате докинга талидомида с CRBN мыши (4tzc) и человека (7bqu)

Чтобы проверить влияние аминокислотной замены на связывание талидомида с CRBN было решено провести молекулярный докинг. Для этого в базе данных RCSB PDB были взяты 3D-структуры cerebrона человека как представителя группы 1 и мыши — представителя группы 2. Однако никаких значимых различий в энергии и характере связывания выявлено не было. Более того, ни Ile391, ни Val387 не взаимодействовали с молекулой талидомида (рисунок 3).

Исходя из этого факта, можно заключить, что, вероятнее всего, отсутствие тератогенного действия талидомида по отношению к животным группы 2 не обусловлено низкой аффинностью соединения к CRBN. Следовательно, стоит рассмотреть данный

феномен в контексте механизма молекулярных клеев. Для этого анализировалась структура комплекса CRBN-талидомид-неосубстрат (SALL4) человека. Было установлено, что одно из ключевых взаимодействий, которое возникает между CRBN и SALL4 — это водородная связь между пиррольным атомом триптофана 403 и карбонильным кислородом цистеина 7 соответственно (рисунок 4).

В цереблоне человека Val387 своей боковой цепью не заслоняет атом азота Trp403 (рисунок 5, б).

В случае же с цереблоном мыши, боковая цепь Ile391 создает на поверхности белка заметную гидрофобную шпильку (рисунок 5, а).

Однако, рассматривая только структуру CRBN, нельзя утверждать, что Ile391 существенно закрывает доступ к триптофану, блокируя тем самым взаимодействие цереблона и неосубстрата. Полученные нами в PDB кристаллографические структуры CRBN мыши демонстрируют следующую картину: Trp403 всегда ассоциирован с водой, в то время как Trp403 CRBN человека всегда взаимодействует с каким-либо неосубстратом, образуя водородную связь (в случае цинковых пальцев — с цистеином). Возникает вопрос, почему триптофан цереблона человека в клетке не образует устойчивое соединение с водой, а «предпочитает» взаимодействие с неосубстратом SALL4. Можно предположить, несмотря на то, что замена Val на Ile является консервативной, а боковая цепь изолейцина в мышечном цереблоне не создает существенного экранирования ключевого пиррольного атома триптофана, взаимодействие с SALL4 является затруднительным и образование водородной связи с водой куда более предпочтительно. Мы попытались объяснить данный феномен с помощью модели «гидрофобного амфитеатра». Под «гидрофобным амфитеатром» мы подразумеваем то аминокислотное окружение, в котором находится пиррольный атом Trp403 (показан синим цветом на рисунке б) цереблона мыши.

Атом азота индольного ядра триптофана располагается как бы на «сцене» амфитеатра, «трибуны» которого в основном состоят из гидрофобных боковых цепей аминокислот (показаны белым цветом на электростатической поверхности CRBN на рисунке б).

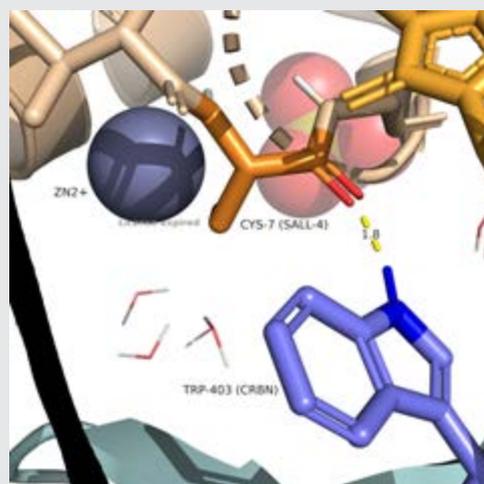


Рисунок 4 — Водородная связь между Trp403 CRBN и Cys7 SALL4

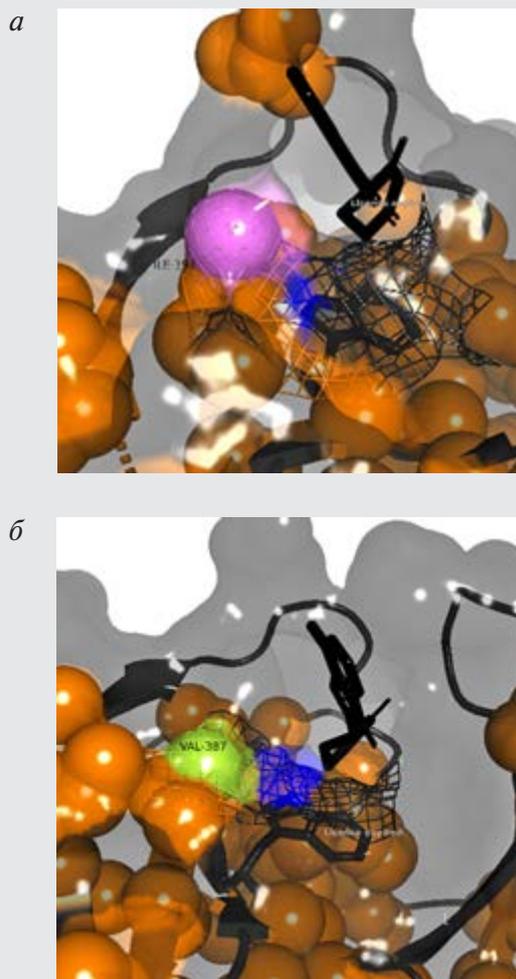


Рисунок 5 — Сайт связывания талидомида и CRBN мыши (а) и человека (б)

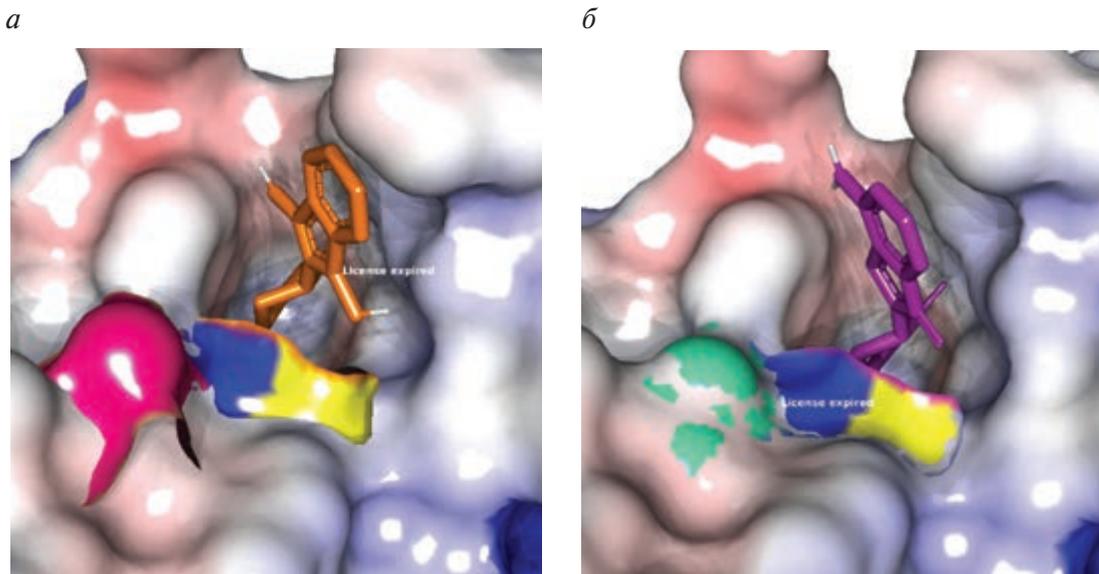


Рисунок 6 — Сайт связывания талидомида и CRBN мыши (а) и человека (б)

Среди них розовым цветом выделена боковая цепь Ile391, которая располагается рядом с атомом азота триптофана, находясь несколько выше плоскости ядра индола (рисунок 6, а). В молекуле cereblona человека боковая цепь Val387 находится приблизительно в одной плоскости с азотом Trp403 (рисунок 6, б). Физически этот феномен можно объяснить следующим образом: карбонильная группа Cys7 неосубстрата SALL4 обладает большим дипольным моментом, чем вода (2,7 D и 1,87 D соответственно). Соответственно, электронная плотность у карбонильного атома кислорода цистеина будет повышена и приблизится к азоту триптофана, находящемуся на «сцене» узкого и глубокого (из-за выступающего Ile391) «гидрофобного амфитеатра» мышинового CRBN, будет стерически затруднительно. Молекула воды, обладая небольшими размерами, и с меньшей электронной плотностью на кислороде будет свободно помещаться в карман и образовывать водородную связь с пиррольным атомом азота Trp403, что исключает связывание SALL4 с cereblonom (см. рисунок 7, а). В итоге SALL4 не подвергается протеасомному разрушению и тератогенные свойства талидомида у животных группы 2 не проявляются.

В CRBN человека Val387 не выступает выше плоскости атома азота индольного ядра и создается своего рода «окно» доступа. В этом случае с азотом Trp403 могут взаимо-

действовать и молекула воды, и кислород Cys7 SALL4 (см. рисунок 7, б). Однако, возможно, термодинамически более выгодным будет взаимодействие CRBN с SALL4, и это событие будет происходить статистически чаще при наличии последнего в окружении CRBN. Разрушение SALL4 будет провоцировать развитие большинства аномалий плода, вызываемых приемом талидомида и его производных.

Закключение. Полученные результаты позволяют с помощью модели «гидрофобного амфитеатра» предположить на структурном уровне вероятный механизм отсутствия тератогенного действия талидомида и его аналогов на плод некоторых видов экспериментальных животных. Рассмотренный феномен также демонстрирует критическую важность даже консервативных аминокислотных замен при определенных обстоятельствах. Для улучшения понимания механизма молекулярных клеев и UPS как в процессах эмбриогенеза, так и в процессах канцерогенеза имеет смысл выравнивание последовательностей разных неосубстратов на основе экспериментальных данных с целью уточнения особенностей процесса неангиогенеза, а также выявление мутаций в структурах проангиогенных факторов некоторых опухолей и рассмотрение их с точки зрения концепции молекулярных клеев для приближения к более фундаментальному объяснению патогенеза.

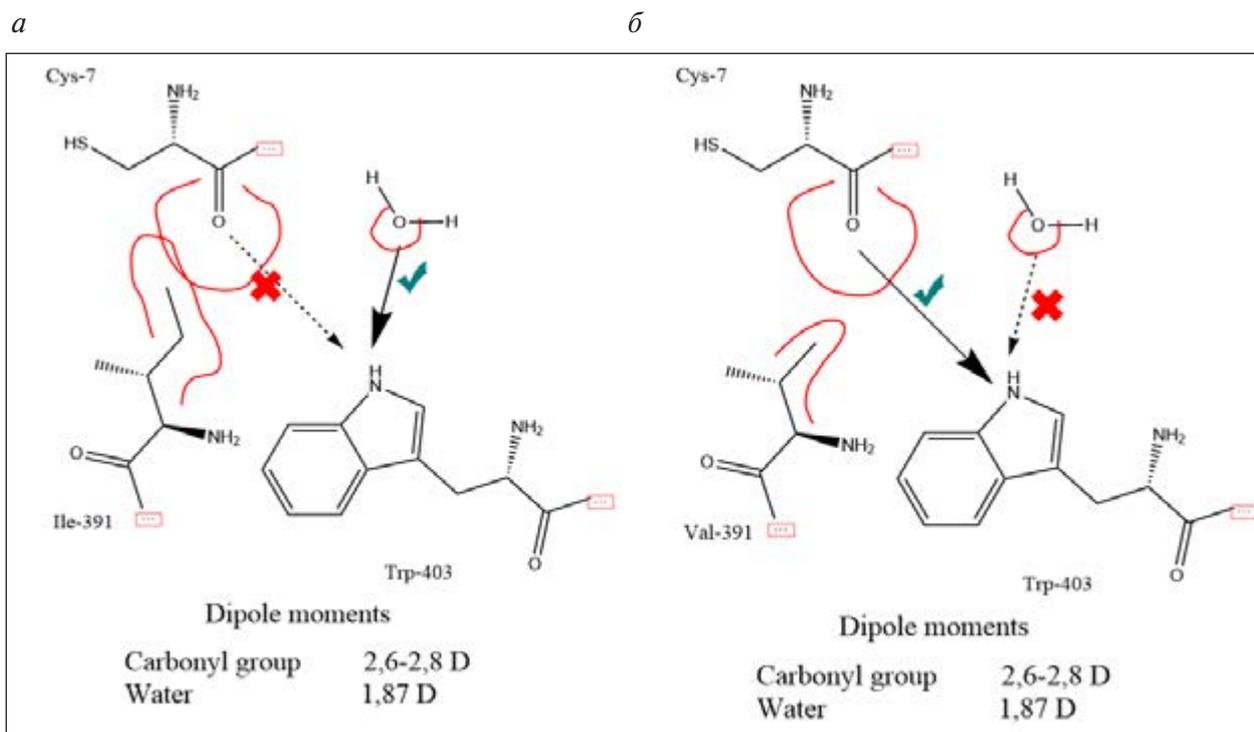


Рисунок 7 — Схема возможного взаимодействия Cys7 SALL4 и Trp403 CRBN мыши (а) и человека (б)

Список цитированных источников

1. Silverman, W. The Schizophrenic Career of a «Monster Drug» / W. Silverman // *Pediatrics*. — 2002. — Vol. 110, № 2. — P. 404–406.
2. McBride, W. Thalidomide and congenital abnormalities / W. McBride // *Lancet*. — 1961. — № 1. — P. 1358.
3. Thalidomide Monograph for Professionals [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.drugs.com/monograph/thalidomide/>. — Date of access: 12.04.2023.
4. Free radical-mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide teratogenicity / T. Parman [et al.] // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 582–585. DOI: 10.1038/8466. PMID: 10229238.
5. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity / T. Ito [et al.] // *Science*. — 2010. — Vol. 327, № 5971. — P. 1345–1350.
6. Thalidomide promotes degradation of SALL4, a transcription factor implicated in Duane Radial Ray syndrome/ K. A. Donovan [et al.]// *Elife*. — 2018. — Vol. 7 — P. e38430. DOI: 10.7554/eLife.38430.
7. Fratta, I. D. Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice/ I. D. Fratta, E. B. Sigg, K. Maiorana // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 1965. — Vol. 7. — P. 268–286. DOI: 10.1016/0041-008x(65)90095-5.

Structural justification of the absence of teratogenic effect of thalidomide in some species of experimental animals

Rineyskaya O. N., Bankovsky A. A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In this work, sequences of the target protein thalidomide (CRBN) from a number of animals (including humans) demonstrating the presence or absence of the teratogenic effect of thalidomide were analyzed. A key amino acid substitution has been identified, which probably leads to the absence

of a toxic effect on the fetus of rodents, which are the main experimental species. Based on the property of thalidomide as a molecular glue, a model of the so-called “hydrophobic amphitheater” is proposed for an explanation of the phenomenon of loss of the teratogenicity.

Keywords: thalidomide, cereblon, molecular glue, teratogenicity.

Поступила 08.06.2023

УДК: 615.015.1:599.323.4

ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА PRO-GLY НА ОПЕРАНТНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АУТБРЕДНЫХ И ИНБРЕДНЫХ КРЫС

*Саванец О. Н.¹, Кравченко Е. В.¹, Ольгомец Л. М.¹, Зильберман Р. Д.¹,
Бизунок Н. А.², Дубовик Б. В.²*

¹*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск, Республика Беларусь;*

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

Реферат. Проведены исследования влияния дипептида Pro-Gly (0,5 мг/кг, внутривенно) на динамику уровня тревожности (УТ) и способность к оперантному обучению и воспроизведению условного рефлекса (УР) у крыс-самцов Wistar и SHR. Дипептид не оказывал статистически значимого облегчающего действия на выработку условного рефлекса (УР) у крыс Wistar и SHR, однако существенно облегчал способность воспроизведения УР у спонтанно гипертензивных крыс, подвергшихся депривации парадоксальной фазы сна (ДПФС).

Ключевые слова: Pro-Gly, оперантное обучение, ДПФС, крысы Wistar, крысы SHR.

Введение. Гипертония является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которое отмечается у 31 % от общей численности населения в мире, 40 % — в Беларуси (URL: <https://minzdrav.gov.by>). По данным журнала Lancet, важным модифицируемым фактором риска когнитивных расстройств (КР) является артериальная гипертензия (АГ) (G. Livingston с соавт., 2020). Согласно клиническим рекомендациям «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» (Минздрав РФ, 2020) с целью первичной профилактики КР у пациентов из группы риска рекомендуется терапия АГ — уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1. Уровень тревожности (УТ) тесно связан с когнитивными функциями (КФ) [1]. Патологически повышенный УТ сопровождается нарушениями концентрации внимания, трудностями с принятием решения, плохой переносимостью неопределенности, подавлением мыслитель-

ных процессов, тенденцией интерпретировать неоднозначные ситуации негативным образом [2]. Так называемая полезная тревожность, выполняя сигнализирующую и охранительную функции, способствует изменению характера поведения или включению механизмов психической адаптации, играет мотивационную роль, усиливая поведенческую активность, что позволяет мобилизовать все силы для достижения наилучшего результата и рассматривается как необходимый фактор для эффективного приспособления к действительности [1]. Напротив, отсутствие тревоги представляет собой явление, препятствующее нормальной адаптации [1].

Экспериментально доказано, что депривация парадоксальной фазы сна (ДПФС) оказывает отрицательное влияние на целый ряд физиологических нарушений (повышение АД, а также УТ, нарушение КФ, эндотелиальной функции у крыс среднего возраста, но не у молодых; снижение массы тела жи-

вотных) [3]. Таким образом, нарушения процессов сон–бодрствование усугубляют дисфункции, связанные с АГ.

Известно, что производные пролина с различными заместителями на N-конце, помимо антигипертензивной активности, характеризуются способностью облегчать КФ. При моделировании болезни Альцгеймера на мышцах было показано, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприл ((S)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксопропил)-L-пролин) уменьшал активацию микроглии и повреждение нейронов, способствуя сохранению КФ у грызунов [4]. Эналаприл ((S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин) и лизиноприл ((S)-1-[N2-(1-карбокси-3-фенилпропил)-L-лизил]-L-пролин) (в меньшей степени) препятствовали нарушениям КФ у пациентов с повышенным АГ [5]. Высокой ингибирующей активностью в отношении АПФ характеризуются ди- и трипептиды, включающие остатки аминокислот пролина, глицина и лейцина (Gly-Pro и Pro-Leu; Gly-Leu-Pro, Leu-Gly-Pro, Leu-Pro-Gly, Pro-Gly-Leu, Pro-Leu-Gly) (Н.-Г. Вун, С.-К. Ким, 2002).

В последние годы чрезвычайно интенсивно изучаются нейротропные эффекты дипептида Pro-Gly и его производных (А. А. Колесникова, И. В. Толстенок, М. Ю. Флейшман, 2021). Семейство соответствующих олигопептидов объединяет широкий спектр представителей: глицин-пролин (PG), циклический глицин-пролин (сGP), N-ацетилированный пролин-глицин-пролин (PGP), циклический пролил-гидроксипролин и другие ди-, три- и тетрапептиды, содержащие пролин и глицин с дополнительным включением аргинина или лейцина в различных положениях; «Селанк» — гептапептид с последовательностью Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, созданный на основе пептида Тафтсин — Thr-Lys-Pro-Arg (фрагмент Fc-домена тяжелой цепи иммуноглобулина IgG) с добавлением трипептида Pro-Gly-Pro и «Семакс» — гептапептид Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, представляющий собой последовательность АКТГ₄₋₇ с присоединением трипептида Pro-Gly-Pro (А. А. Колесникова, И. В. Толстенок, М. Ю. Флейшман, 2021), а также «Ноопепт» (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) (Р. У. Остров-

ская, Т. А. Гудашева, 2021), циклопролилглицин (ЦПГ) и его производные (А. А. Абдуллина, 2020).

В научной медицинской литературе приведены убедительные данные о невысокой мнемотропной эффективности аминокислоты глицин, на что указывало отсутствие статистически достоверного облегчающего влияния при выработке условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) на фоне ДПФС по Жуве: так, в контроле (в отсутствие ДПФС) лабораторные грызуны избегали захода в «опасный» отсек установки для выработки УРПИ — латентный период (ЛП) перехода составлял $105,3 \pm 9,8$ с; на фоне ДПФС отмечалась амнезия — животные забывали о полученном электроболевым подкреплении, и ЛП составлял $47,4 \pm 8,2$ с, а в случае введения глицина коррекция была незначительной — ЛП был найден равным $69,5 \pm 10,6$ с ($p > 0,05$) (В. А. Виноградов, В. Э. Боровиков, 2012). При изучении влияния пролина на ассоциативные формы памяти (импринтинг у цыплят, условные рефлексы у грызунов) была обнаружена мощная амнезия (В. К. Луценко, 2007). В экспериментах с выработкой УРПИ у крыс цетиловый эфир пролина вызывал у животных глубокие нарушения мнестических функций (В. К. Луценко, 2007), что впоследствии позволило отнести указанное соединение к числу амнестических агентов, предназначенных для моделирования антероградной амнезии (Ш. Г. Африкян, 2015). В связи с этим использование смеси свободных аминокислот Pro и Gly мы посчитали нецелесообразным. В контексте соотнесения эффектов смеси аминокислот и дипептида немаловажным является тот факт, что ноопепт (замещенный Pro-Gly-дипептид), метаболизировался до эндогенных веществ (фенилуксусной кислоты и циклопролилглицина), но не отдельных аминокислот (Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, 2021). Этот факт хорошо согласуется с данными о том, что пептидазы щеточной каймы энтероцитов расщепляют значительную часть коротких пептидов лишь до ди- и трипептидов (G. Fricke, J. Drewe, 1996 — цит. по И. В. Понтелева, 2014); в тонком кишечнике имеются дипептидные транспортеры, обеспечивающие всасывание некоторых коротких пептидов со скоростью, превышающей скорость переноса тех аминокис-

кислот, из которых они состоят (И. В. Понтелеева, 2014).

Нами не выявлено данных о сопоставлении специфичности Pro-Gly либо его производных и более длинных пептидов природного происхождения, содержащих такие же сочетания аминокислотных остатков, с их молекулярными мишенями (рецепторами). Пептиды, обнаруживаемые в организме человека и животных, чрезвычайно редко содержат последовательность Pro-Gly или Gly-Pro. Нами обнаружено в научной медицинской литературе только одно такое соединение — ноцистатин Thr-Glu-Pro-Gly-Leu-Glu-Glu-Val-Gly-Glu-Ile-Glu-Gln-Lys-Gln-Leu-Gln, механизмы действия которого связывают с влиянием на дофаминергическую нейротрансмиттерную систему (Khan M., 2018). Напротив, «мишенью» действия Pro-Gly, с учетом его возможной биотрансформации в циклопролилглицин, являются NMDA- и ГАМК-рецепторы: двухнедельное введение в дозе 2 мг/кг/сутки снижало плотность NMDA-рецепторов в гиппокампе, а в дозе 1 мг/кг/сутки — увеличивало плотность ГАМК_A-рецепторов в коре головного мозга мышей BALB/c. Радиолигандный анализ влияния ЦПГ и двух его аналогов на ионотропные и метаботропные рецепторы ГАМК *ex vivo* показал, что ЦПГ увеличивает величину V_{max} для ГАМК_A-рецепторов на 36 %, тогда как его аналоги ГЗК-001 и ГЗК-002 воздействуют как на ГАМК_A- (-37 и -33 %, 1 мг/кг; -40 и -33 %, 2 мг/кг), так и на ГАМК_B-рецепторы (+46 и +25 %, 1 мг/кг; +27 и +71 %, 2 мг/кг) фронтальной коры мозга мышей (А. А. Абдуллина, 2020).

С учетом сказанного выше представляло интерес изучение потенциальной мнемотропной активности дипептида Pro-Gly в опытах на инбредных спонтанно гипертензивных крысах SHR, характеризующихся сниженной способностью к обучению (S. Konakanchi с соавт., 2023) и патологически низким УТ [6] на фоне ДПФС. В качестве условной «нормы» использовали аутбредных крыс Wistar. Спонтанно гипертензивные крысы SHR — наиболее широко используемая животная модель гипертензии (J. F. Reckelhoff, L. L. Yanes Cardozo, 2018). У грызунов линии SHR гипертензия отмечается, начиная с 6–7-недельного возраста, и

достигает стабильного уровня к 17–19-недельному возрасту (J. F. Reckelhoff, L. L. Yanes Cardozo, 2018). Изучению влияния Pro-Gly на КФ грызунов предшествовала оценка влияния на УТ.

Цель работы — изучение влияния дипептида Pro-Gly (0,5 мг/кг, внутривентриально — в/б) на динамику УТ в условиях высокой стрессогенности среды и его мнемотропных эффектов на процессы ассоциативного обучения крыс-самцов Wistar и SHR в парадигме оперантного обусловливания.

Задачи, которые ставились и решались в процессе исследования:

1) изучить влияние дипептида Pro-Gly на динамику УТ крыс Wistar и SHR в условиях высокой стрессогенности среды;

2) исследовать мнемотропное действие дипептида Pro-Gly на процессы выработки УР у крыс-самцов Wistar и SHR и на воспроизведение условно-рефлекторного навыка нажатия на педаль на фоне ДПФС.

Материалы и методы. Выработка оборотительного условного рефлекса (УР) нажатия на педаль в оперантных камерах проводилась с использованием 30 половозрелых крыс-самцов (16 — аутбредные Wistar, 14 — инбредные SHR) с массой тела 250–350 г.

Определение УТ лабораторных крыс. УТ определяли, помещая животных поодиночке в камеры многоканального актометра «Универсал 22-32» (Республика Беларусь) размерами 32×22×19 см с подстилкой, кормушкой, поилкой. Учитывали данные о частоте посещения крысами центрального квадрата (ЦК) актометра за 60 мин регистрации. Известно, что грызуны стремятся избегать открытых, потенциально опасных мест, выбирая в качестве предпочитаемых боковые и угловые зоны («тигмотаксис»). При каждом измерении выделяли особей с высоким УТ, проводящих в «опасном» центральном квадрате (ЦК) менее 1,0 % от общего времени нахождения в актометре (ВУТ); животных с низким УТ, проводящих там не менее 3,0 % соответствующего срока (НУТ); животных со средним УТ, выходящих в центр на 1,0–2,9 % от времени тестирования (СУТ). Определяли долю стресс-устойчивых животных в популяции (n , %), у которых «парадоксальным» образом резко снижался УТ (возрастала продолжительность пребывания в ЦК на 3,0 % и более на *этапе V* относительно

этапа I). Эксперименты проводили в утренние и дневные часы.

Оценку УТ на *этапе I* проводили до 1-го сеанса обучения (до введения исследуемых образцов) с целью анализа представленности особей с различными фенотипами поведения в группах сравнения. Повторное определение УТ (*этап V*) осуществляли через 20 мин после 5-го сеанса оперантной деятельности для мониторинга эмоциональной устойчивости особей сопоставляемых групп.

Нарушения цикла сон–бодрствование (этап III) индуцировали 24-часовой ДПФС по D. Jouvet и соавт. (1964): животных, прошедших 4 сеанса обучения, помещали на 24 ч в бассейн, наполненный водой, оснащенный площадками диаметром 6 см, на которых крысы могли свободно сидеть. Площадки выступали на 1,5–2 см над поверхностью воды. При наступлении сна мышцы животного расслаблялись, и крыса падала в воду.

Этапы II, IV предусматривали исследование влияния образцов на КФ крыс, оцениваемые по эффективности оперантной деятельности. На *этапе II* на протяжении 4 последовательных дней изучали обучение оперантной деятельности в отсутствие нарушений цикла «сон–бодрствование»; *этап IV* (воспроизведение) осуществляли непосредственно после депривации парадоксальной фазы сна (ДПФС).

Оперантное поведение грызунов, сопряженное с выработкой условного рефлекса (УР) путем нажатия на рычаг оценивали в

режиме FR1 в оперантных камерах с двумя рычагами. Аверсивная стимуляция (безусловный стимул) обеспечивалась электрокожным раздражением конечностей через решетку электродного пола камеры каждые 60 с. В том случае если крыса манипулировала педалью во время действия безусловного стимула, электроболевая стимуляция немедленно прерывалась и продолжительность электрокожного воздействия у лабораторных грызунов, обучившихся манипулировать рычагами, сокращалась. Если крыса осуществляла манипуляцию любым из рычагов до подачи электрического тока, это отставляло удар током. Эффективность оперантной деятельности крыс определяли по критерию «число пропущенных ударов током». Сила тока в период обучения (1–4-е сеансы) составляла $3,6 \pm 0,2$ мА, а при воспроизведении навыка нажатия на педаль (5-й сеанс) — 0,4 мА.

Особям контрольных групп КГ-1 (крысы Wistar) и КГ-2 (крысы SHR) назначали растворитель (дистиллированная вода — ДВ, в/б), крысам основных групп ОГ-1 и ОГ-2 соответственно вводили дипептид Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б). В экспериментальные группы включали по 7–8 особей. При проведении серии 1 экспериментов оценивали влияние дипептида Pro-Gly на выработку и воспроизведение условно-рефлекторного навыка у нормотензивных крыс Wistar; в серии 2 — у спонтанно гипертензивных крыс SHR (таблица 1).

Таблица 1 — Формирование групп при проведении экспериментов на нормотензивных (крысы Wistar) и спонтанно гипертензивных (крысы SHR) лабораторных грызунах

Группа	Этап I	Этап II	Этап III	Этап IV	Этап V
	Оценка УТ	Обучение в оперантных камерах (1–4 сеансы)	ДПФС	Воспроизведение УР через 24 ч после ДПФС	Оценка УТ
Серия 1, <i>Wistar</i>					
КГ-1	8	8	8	8	8
ОГ-1	8	8	8	8	8
Серия 2, <i>SHR</i>					
КГ-2	7	7	7	7	7
ОГ-2	7	7	7	7	7

Примечание — Здесь и ниже: КГ-1и КГ-2 — дистиллированная вода (ДВ) в/б; ОГ-1 и ОГ-2 — Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) в сериях 1 и 2 соответственно; ДПФС — депривация парадоксальной фазы сна; УТ — уровень тревожности; УР — условный рефлекс нажатия на педаль.

Дипептид Pro-Gly (P0880, сер. номер VCBV9787, Sigma Aldrich, США) вводили в/б в дозе 0,5 мг/кг, в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела; растворитель назначали животным

контрольных групп КГ-1 и КГ-2 в том же объеме.

Растворитель и дипептид применяли шестикратно: четырехкратно — в дни обучения, за 30 мин до высадки в оперантные камеры (*этап II*); 5 введение — за 5–25 мин до ДПФС (*этап III*) и 6 инъекция — перед воспроизведением инструментального УР, за 30 мин до помещения в установку «The Lafayette Instrument Modular Test Chamber» (5-й сеанс, *этап VI*).

Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Origin 6.1 (Origin Lab Corporation, США, 2000), Biostat 4.03 (Glantz S. A., 1998). Для сравнения независимых выборок при наличии двух групп

использовали критерий Манна – Уитни, критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Анализ качественных данных проводили с использованием точного критерия Фишера. Данные представляли в виде $X \pm Sx$.

Результаты и их обсуждение. Оценка УТ грызунов показала отсутствие статистически значимых исходных различий между группами сравнения на *этапе I* (таблица 2), что позволяло снизить вероятность получения некорректных результатов. Статистически значимых изменений доли лабораторных грызунов с разным УТ после 5 сеансов оперантной деятельности и ДПФС на фоне «подострого» введения растворителя и дипептида не было выявлено (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты типирования и изменения уровня тревожности (УТ) крыс Wistar и SHR (этапы I и V)

Показатель (исследуемый образец; доза; путь введения; число животных в группе)		Уровень тревожности* / <i>n</i> в субпопуляции — абс. (%)		
		УТ	Этап I	Этап V
Серия 1 Wistar	КГ-1 (ДВ); в/б; <i>n</i> = 8	ВУТ	4 (50,0)	4 (50,0)
		СУТ	0 (0,0)	2 (25,0)
		НУТ	4 (50,0)	2 (25,0)
	ОГ-1 (Pro-Gly; 0,5 мг/кг); в/б; <i>n</i> = 8	ВУТ	3 (37,5)	1 (12,5)
		СУТ	0 (0,0)	2 (25,0)
		НУТ	5 (62,5)	5 (62,5)
Серия 2 SHR	КГ-2 (ДВ); в/б; <i>n</i> = 7	ВУТ	4 (57,1)	2 (28,6)
		СУТ	2 (28,6)	1 (14,3)
		НУТ	1 (14,3)	4 (57,1)
	ОГ-2 (Pro-Gly; 0,5 мг/кг); в/б; <i>n</i> = 7	ВУТ	3 (42,9)	0 (0,0)
		СУТ	0 (0,0)	3 (42,9)
		НУТ	4 (57,1)	4 (57,1)

* УТ, определяли на основании данных о частоте посещения крысами центрального квадрата (ЦК) актометра за 60 мин актометрии: НУТ (низкий уровень тревожности) — >3,0 %; СУТ (средний уровень тревожности) — 1,0–2,9 %; ВУТ (высокий уровень тревожности) — <1,0 %.

Согласно данным, представленным на рисунке 1, после ДПФС (но не исходно) у крыс SHR реакция на стресс была нарушена — «защитная» функция повышения УТ в связи с «опасностью» в ЦК у крыс этой линии не проявлялась ($p < 0,05$) (M. В. Calzavara с соавт., 2004) [4].

В КГ-1 у крыс Wistar после перечисленных выше стрессирующих воздействий имело место возрастание доли в популяции крыс

СУТ, снижение — НУТ (см. таблицу 2). В КГ-2 у особей SHR, напротив, уменьшалась доля животных с ВУТ и СУТ за счет прироста доли грызунов с НУТ и возрастала доля особей *n* (%), у которых, несмотря на ДПФС и стресс, связанный с аверсивным подкреплением, резко (на 3,0 % и более) возрастала продолжительность нахождения в ЦК на *этапе V* в сравнении с *этапом I* (рисунок 1).

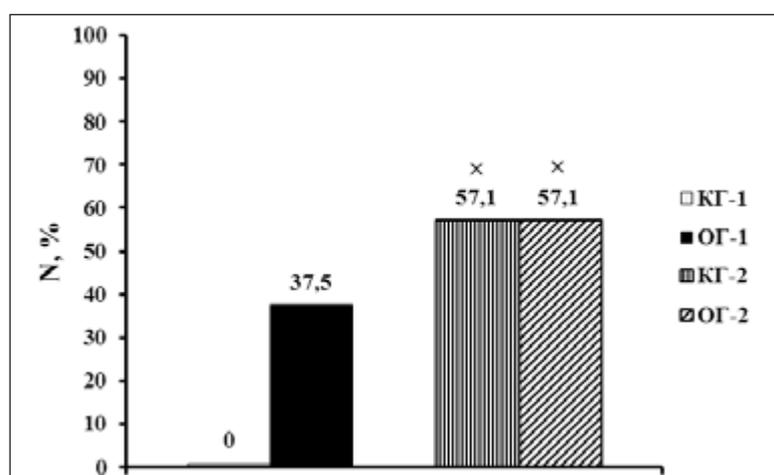


Рисунок 1 — Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на долю стресс-устойчивых животных в популяции (N, %) в группах сравнения: n, % — доля стресс-устойчивых животных, у которых возрастала продолжительность пребывания в ЦК на 3,0 % и более на этапе V относительно этапа I; * — различия статистически значимы, $p < 0,05$, в сравнении с КГ-1, точный критерий Фишера; здесь и ниже: КГ-1 и КГ-2 — дистиллированная вода (ДВ) в/б; ОГ-1 и ОГ-2 — Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) в сериях 1 и 2 соответственно

Назначение Pro-Gly способствовало «миграции» когорты ВУТ в СУТ у Wistar, с элиминацией подгруппы ВУТ у спонтанно гипертензивных крыс (см. таблицу 2). Эти результаты подкрепляются данными, указывающими на определенное анксиолитическое действие дипептида Pro-Gly, что согласуется с данными о снижении ситуационной тревожности грызунов в приподнятом крестообразном лабиринте после введения Pro-Gly (0,5 мг/кг) [7]. Pro-Gly снижал УТ ($p > 0,05$) у крыс Wistar (рисунок 1). У особой линии SHR анксиолитическое действие Pro-Gly не проявлялось, что является достоинством указанного дипептида: УТ у

крыс SHR был патологически низким, а Pro-Gly не усиливал отклонений от условной «нормы».

В экспериментах *этапа II* при сопоставлении способности к выработке инструментального оборонительного УР у крыс Wistar и SHR контрольных групп 1 и 2, соответственно, были выявлены отчетливые межлинейные различия. Число пропущенных ударов током в 3-й и 4-й сеансы обучения у спонтанно гипертензивных крыс было выше ($p > 0,05$), чем у нормотензивных; в 4-м сеансе крысы SHR (КГ-2) пропускали столько же ударов током, сколько Wistar (КГ-1) — во 2-м сеансе (таблица 3).

Таблица 3 — Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на динамику выработки УР у крыс

Группа, n	Число пропущенных ударов током				
	Этап II				Этап IV / Сеанс 5
	Сеанс 1	Сеанс 2	Сеанс 3	Сеанс 4	
Серия 1, Wistar					
КГ-1 (n = 8)	35,5 ± 1,6	33,0 ± 2,2	28,8 ± 2,4	29,9 ± 2,5	24,9 ± 1,4@*
ОГ-1 (n = 8)	33,3 ± 1,7	35,9 ± 1,6	35,9 ± 2,0	34,9 ± 1,7	29,5 ± 2,6*&
к уровню в КГ-1 (%)	93,8	108,8	124,7	116,7	118,5
Серия 2, SHR					
КГ-2 (n = 7)	35,4 ± 1,3	33,7 ± 2,0	31,0 ± 2,6	33,3 ± 2,2	29,6 ± 3,0
ОГ-2 (n = 7)	33,7 ± 2,3	31,3 ± 2,6	31,9 ± 3,0	28,1 ± 4,8	25,0 ± 4,4@
к уровню в КГ-2 (%)	95,2	92,9	102,9	84,4	84,5

Примечание — Различия статистически значимы, $p < 0,05$: @ — по сравнению с уровнем в сеанс 1, критерий Уилкоксона; * — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 2; & — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 4.

В целом с учетом выявленной нами повышенной частоты посещения ЦК особями SHR в сравнении с Wistar эти данные (см. таблицу 3) согласуются со сведениями о дезадаптации и когнитивной дисфункции при «патологическом» снижении УТ [2].

На этапе обучения дипептид Pro-Gly существенно не снижал число пропущенных ударов током ($p > 0,05$) у нормо- и гипертензивных крыс (см. таблицу 3, рисунок 2). Тот факт, что позитивного влияния дипептида на оперантное поведение крыс

Wistar на *этапе II* не было выявлено, может объясняться описанным в научной литературе отсутствием эффекта ноотропов в условиях «нормы» (В. Г. Скребицкий с соавт., 2008). Данные, приведенные в таблице 3 и на рисунке 2, продемонстрировали, что в отсутствие стрессирующих воздействий и нарушений режима сон–бодрствование у молодых спонтанно гипертензивных крыс SHR статистически значимых нарушений не было выявлено ($p > 0,05$ в сравнении с Wistar).

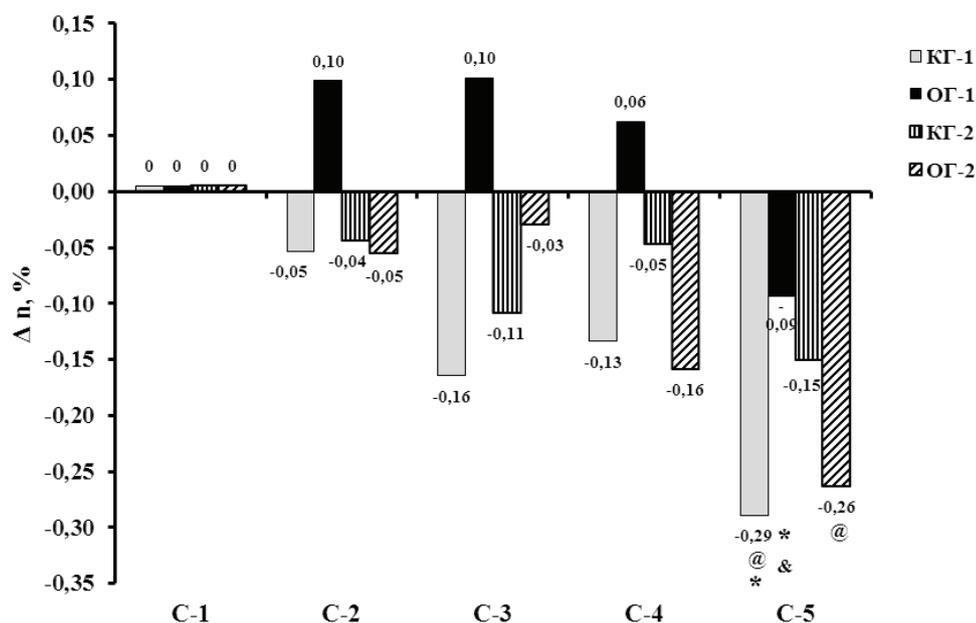


Рисунок 2 — Влияние Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б) на динамику снижения числа пропущенных ударов током у крыс Wistar и SHR: Δn , % — снижение числа ударов током относительно исходного уровня в 1 сеансе обучения: C-1 — C-5 — сеансы 1–5; различия статистически значимы, $p < 0,05$: @ — по сравнению с уровнем в сеанс 1, критерий Уилкоксона; * — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 2; & — то же, по сравнению с уровнем в сеанс 4

Изучение корректорного действия дипептида Pro-Gly на оперантную деятельность лабораторных грызунов после ДПФС по D. Jouvet показало следующее: в КГ-1 и в ОГ-1, несмотря на нарушения сна, отмечено статистически значимое снижение числа пропущенных ударов током в 5-м сеансе обучения: в КГ-1 — в сравнении с 1-м и 2-м сеансами, в группе животных, получавших Pro-Gly — в сравнении со 2-м и 4-м сеансами обучения (см. таблицу 3, рисунок 2). Таким образом, у грызунов серии 1 (условная «норма») депривация сна продолжительностью сутки не нарушала

воспроизведение условно-рефлекторного навыка нажатия на педаль.

Сопоставление влияния ДПФС на поведение спонтанно гипертензивных и нормотензивных грызунов выявило слабую резистентность к лишению сна у особей SHR. В отличие от Wistar, у SHR не наблюдалось статистически значимого снижения числа пропущенных ударов током в 5-м сеансе в сравнении с 1-м и 2-м сеансами (см. таблицу 3, рисунок 2). Это может являться следствием генетически обусловленных нарушений КФ у крыс SHR (дефицит рабочей, кратковременной памяти и снижение внима-

ния в различных поведенческих задачах) (А. Meneses с соавт., 2011).

Pro-Gly оказывал существенное нормализующее влияние на КФ спонтанно гипертензивных крыс, улучшая способность к воспроизведению УР после ДПФС: отмечено статистически значимое снижение числа пропущенных ударов током в 5 сеансе в сравнении с 1 сеансом (как у нормотензивных Wistar в КГ-1) (см. таблицу 3, рисунок 2). В результате оценки возможного побочного действия Pro-Gly (0,5 мг/кг) при шестикратном внутривнутрибрюшинном введении крысам-самцам Wistar и SHR как накануне инъекций, так и после назначения дипептида не выявлено снижения двигательной активности, тремора, атаксии, релаксации, сна, нарушений реакции на тактильные раздражители, а также повышения агрессивности, вокализации, судорожных реакций и других побочных эффектов, присущих анксиолитикам.

Заключение. Проведены исследования влияния дипептида Pro-Gly (0,5 мг/кг, в/б)

на динамику УТ и на поведение в оперантной камере крыс-самцов Wistar и SHR (выработка УР и воспроизведение навыка нажатия на педаль на фоне 24-часовой ДПФС). УТ, оцененный по продолжительности пребывания в «опасном» ЦК актометра, исходно (в отсутствие стрессирующего воздействия) у крыс нормотензивных Wistar был сопоставим с УТ спонтанно гипертензивных SHR. УТ существенно ($p < 0,05$) снижался после серии аверсивных электрошоковых подкреплений и ДПФС у особей SHR, но не у Wistar, что можно трактовать как патологическую реакцию, отражающую нарушения процессов адаптации, связанных с наследственной АГ. Pro-Gly у нормотензивных крыс Wistar снижал ($p > 0,05$), а у SHR не влиял на УТ, оцененный после ДПФС.

Дипептид не оказывал статистически значимого облегчающего действия на выработку УР у крыс Wistar и SHR, однако существенно облегчал ($p < 0,05$) способность к воспроизведению УР у спонтанно гипертензивных крыс, подвергшихся ДПФС.

Список цитированных источников

1. Tallon, K. Memory in Generalized Anxiety Disorder: Effects of Verbal and Image-Based Worry and Relation to Cognitive and Emotional Processes / K. Tallon, N. Koerner, L. Y. Working // *J. of Experimental Psychopathology*. — 2016. — Vol. 7, № 1. — P. 72–94. DOI:10.5127/jep.045714.
2. Нехорошкова, А. Н. Проблема тревожности как сложного психофизиологического явления / А. Н. Нехорошкова, А. В. Грибанов, Ю. С. Джос // *Экология человека*. — 2014. — № 6. — С. 47–54.
3. Jiang, J. REM sleep deprivation induces endothelial dysfunction and hypertension in middle-aged rats: Roles of the eNOS/NO/cGMP pathway and supplementation with L-arginine / J. Jiang // *J. PLoS One*. — 2017. — Vol. 12, № 8. — P. 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0182746.
4. Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors / J. Nestor [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2018. — Vol. 215, № 10. — P. 2554–2566. — DOI: 10.1084/jem.20180776.
5. The Correlation between Two Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor's Concentrations and Cognition / A. Nagy [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. — 2022. — Vol. 19, № 21. — P. 1–8. DOI: 10.3390/ijerph192114375.
6. Low-Anxiety Rat Phenotypes Can Be Further Reduced through Genetic Intervention / G. F. de Medeiros [et al.] // *J. PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 12. — P. 1–12. DOI: 10.1371/journal.pone.0083666.
7. Влияние пролил-глицина и лейцил-пролина гидрохлорида на уровень тревожности лабораторных мышей / Е. В. Кравченко [и др.] // *Новости медико-биологических наук*. — 2020. — Т. 20, № 3. — С. 84–90.



Effect of pro-gly dipeptide on operant activity of outbred and inbred rats

*Savanets O. N.¹, Kravchenko E. V.¹, Olgomets L. M.¹, Zilberman R. D.¹,
Bizunok N. A.², Dubovik B. V.²*

*¹ Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus;*

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Effect of the dipeptide Pro-Gly (0.5 mg/kg, i.p.) on the dynamics of the level of anxiety and on the behavior in the operant chamber of male Wistar and SHR rats was studied. Pro-Gly in normotensive Wistar rats decreased ($p > 0.05$), while in SHR it did not affect the level of anxiety assessed after Rapid eye movement sleep (REM sleep) deprivation.

The dipeptide did not have a statistically significant facilitating effect on the production of the conditioned reflex in Wistar and SHR rats, but significantly facilitated ($p < 0.05$) the ability to reproduce the conditioned reflex in spontaneously hypertensive rats subjected to deprivation of paradoxical sleep phase.

Keywords: Pro-Gly, operant behavior, REM sleep deprivation, Wistar rats, SHR rats.

Поступила 10.07.2023

Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

REHABILITATION OF PATIENTS WITH ORONASAL COMMUNICATION AFTER COMBINED TREATMENT OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE UPPER JAW <i>Shevela T. L., Petrazhytskaya G. V.</i>	10
МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ КОСТНОГО ЛОЖА ПРИ ОДНОМОМЕНТНОЙ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ <i>Белый М. Г., Шевела Т. Л., Злобич А. С.</i>	15
ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭКСТРОКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОПЕРФУЗИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕМОСОРБЕНТА «ГЕМОПРОТЕАЗОСОРБ» НА КОНЦЕНТРАЦИЮ МЕРОПЕНЕМА В ПЛАЗМЕ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ <i>Белявский Н. В., Якубцевич Р. Э., Курбат М. Н.</i>	18
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНДЕКСОВ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАКРЫТЫМИ СЕГМЕНТАРНЫМИ И МНОГООСКОЛЬЧАТЫМИ ДИАФИЗАРНЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ <i>Ванькович П. Э., Кезля О. П., Селицкий А. В., Юрага Т. М.</i>	23
ПРОЧНОСТЬ СЦЕПЛЕНИЯ БРЕКЕТА С ЭМАЛЬЮ ЗУБА ПРИ РАЗНЫХ МЕТОДАХ ПОДГОТОВКИ <i>Горлачева Т. В., Нисс В. С., Терехова Т. Н.</i>	31
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТКАНИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ <i>Грудницкая Е. Н., Владимирская Т. Э., Воскресенский С. Л., Волковец Э. Н., Жилкевич А. В.</i>	36
ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ <i>Гудиевская И. Г., Марченко Л. Н., Далидович А. А.</i>	42
ОСТРАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ВЗРОСЛЫХ <i>Давидович Г. М., Грибок И. А.</i>	48
ВИТРЕКТОМИЯ ТРАКЦИОННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ПРЕПАРАТОВ ПРОТИВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ <i>Далидович А. А., Марченко Л. Н., Ращинская Н. Е.</i>	53
ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОЦЕНКИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ <i>Дегтярева Е. В., Лемешко Ю. И., Шишко Г. А.</i>	58
РОЛЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ В УЛУЧШЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДВУХ- И ТРЕХФРАГМЕНТНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ШЕЙКИ ПЛЕЧА <i>Дерман С. И., Ярмолевич В. А., Кезля О. П.</i>	67



ДОРОЖНАЯ КАРТА ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ <i>Дорошенко И. Т., Голикова В. В.</i>	72
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА ДЕТЕЙ С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ <i>Ильяхин П. А., Голикова К. В., Короткий А. А.</i>	80
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ДЕТЕЙ <i>Казакевич Д. С., Дорошенко И. Т., Борисевич М. В., Рудкова Е. В., Алферова А. И., Захарова Н. А., Голикова К. В.</i>	87
ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ <i>Калинина Е. А., Солнцева А. В., Гусина Н. Б., Зиновик А. В.</i>	93
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ КОМОРБИДНОСТИ И ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ <i>Кашицкая М. Э., Воробьева Е. П., Штонда М. В.</i>	100
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ФУРКАЦИОННЫХ ПЕРФОРАЦИЙ ЗУБОВ <i>Ковецкая Е. Е., Борисова О. В.</i>	107
ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АКИНЕТИКО-РИГИДНОГО СИНДРОМА В РАМКАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ <i>Короткий А. А., Голикова В. В., Тишкина Ю. Е.</i>	111
ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПЕЧЕНИ <i>Короткова В. В., Штурич И. П., Коротков С. В., Шевела Т. Л., Руммо О. О.</i>	119
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ СХЕМ ЦИТОСТАТИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>IN VIVO</i> <i>Литвинова Т. М., Церковский Д. А., Артемова Н. А., Косенко И. А., Суколинская Е. В., Мороз Е. Г., Демидова С. А.</i>	126
ПРЕИМУЩЕСТВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ГЕМОГЛОБИНА В РЕТИКУЛОЦИТАХ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА ПО СРАВНЕНИЮ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ ФЕРРИТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ <i>Лоцицкая А. А., Кувшинников В. А., Шенец С. Г., Новикова Л. В.</i>	136
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА <i>Лямцева А. К., Костюк С. А., Жевнеронок И. В., Руденкова Т. В.</i>	141
ВЫЯВЛЕНИЕ <i>HELICOBACTER PYLORI</i> В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ <i>Мазуренко Н. Н.</i>	147
НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ И ВКУСА У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАМИ COVID-19 <i>Малец Е. Л., Малец В. Л., Гребень Н. И., Юркевич И. В., Михелис Е. Д., Тишкевич Е. С.</i>	154
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И <i>СУFRA 21-1</i> В КРОВИ	

ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО	
<i>Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.</i>	160
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА	
<i>Небышинец Л. М.</i>	167
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРЫ АДГЕЗИВНЫХ ШИНИРУЮЩИХ КОНСТРУКЦИЙ И ПРОЧНОСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ	
<i>Новак Н. В., Старовойтова В. С.</i>	174
МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ НОРМАЛИЗОВАННОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ФОРМИРОВАНИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ	
<i>Полуян О. С., Костюк С. А., Воробей А. В.</i>	178
ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ	
<i>Прилуцкая В. А., Бойдак М. П., Пристром И. Ю., Чура Д. М.</i>	188
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИБРИДНОГО СЛОЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СОВРЕМЕННЫХ АДГЕЗИВНЫХ СИСТЕМ В РЕСТАВРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ	
<i>Пстыга Е. Ю., Поспелов А. В., Пстыга С. Л., Бенеш Ю. Д.</i>	196
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРОВОСБЕРЕЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ	
<i>Радюкевич О. Н., Светлицкая О. И., Жаворонок А. Н., Тесаков Д. К., Пустовойтов К. В.</i>	204
ФОРМИРОВАНИЕ СТРЕСС-ОТВЕТА И ЕГО ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФОРМАЦИЙ ПОЗВОНОЧНИКА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА АНЕСТЕЗИИ	
<i>Радюкевич О. Н., Светлицкая О. И., Жаворонок А. Н., Тесаков Д. К., Пустовойтов К. В.</i>	214
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ COVID-19	
<i>Селицкая О. П., Доценко М. Л., Грачев С. С.</i>	225
COVID-19-АССОЦИИРОВАННЫЙ СИНДРОМ ГИЙЕНА — БАРРЕ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	
<i>Селицкий М. М., Вист Э. В., Пономарев В. В., Марченко С. В.</i>	233
ОЦЕНКА ПЯТИЛЕТНЕЙ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ, И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ	
<i>Семененкова А. Н.</i>	244
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫМИ АНОМАЛИЯМИ И НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ	
<i>Тимчук Я. И., Данилюк М. В.</i>	251

**ВЛИЯНИЕ ДЕБЮТА ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ***Чиж К. А., Тушина А. К., Дмитриева М. В.* 255**ФАРМАЦИЯ****ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АЗИТРОМИЦИН В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ***Зиновкина В. Ю., Богданов Р. В., Василькевич В. М., Земцова В. О., Евтерева А. А.*..... 264**МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОРЕГЕНЕРАТОРНОГО ЭФФЕКТА ОДНОПРОЦЕНТНОГО РАСТВОРА ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ ОСТРОЙ РАНЫ С ЦЕЛЬЮ ОБОСНОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ ПРИ РОЖЕ***Климук С. А., Жаворонок И. П.* 272**МОДИФИКАЦИЯ ДИПЕПТИДОМ PRO-LEU ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ АНТАГОНИСТА ОТ РЕЦЕПТОРОВ L-368,899***Кравченко Е. В., Ольгомец Л. М., Саванец О. Н., Бизунок Н. А., Дубовик Б. В.* 279**УСТАНОВЛЕНИЕ IN SILICO НАЛИЧИЕ СРОДСТВА У МЕТФОРМИНА К ФАКТОРУ РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ VEGF-A И ЕГО РЕЦЕПТОРАМ***Краецкая О. Ф.* 286**ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, НА СИСТЕМНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА***Куделич О. А., Кондратенко Г. Г., Потапнев М. П., Степура О. А., Ходосовская Е. В.* 291**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ТОПОЛОГИИ СВЯЗЫВАНИЯ РИВАРОКСАБАНА С МУТАНТНЫМИ ВАРИАНТАМИ МИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ β -КЕТОАЦИЛ[АСР]СИНТАЗЫ III***Лахвич Ф. Ф., Ринейская О. Н.* 303**МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ CXCR1, CXCR2, CD44V6 И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ ПРИ I–II СТАДИЯХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО***Мурашко Д. И., Таганович А. Д., Ковганко Н. Н.*..... 308**АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА РЕДОКС ПАРЫ ГИДРОХИНОНА И ПАРАБЕНЗОХИНОНА***Рашкевич О. С., Волчек А. В.*..... 313**ДИЗАЙН ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИОПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА***Ринейская О. Н., Байроченко Д. С.*..... 321**СТРУКТУРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОТСУТСТВИЯ ТЕРАТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ТАЛИДОМИДА У НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ***Ринейская О. Н., Баньковский А. А.* 328**ВЛИЯНИЕ ДИПЕПТИДА PRO-GLY НА ОПЕРАНТНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АУТБРЕДНЫХ И ИНБРЕДНЫХ КРЫС***Саванец О. Н., Кравченко Е. В., Ольгомец Л. М., Зильберман Р. Д., Бизунок Н. А., Дубовик Б. В.*..... 334

Научное издание

БГМУ
в авангарде медицинской
науки и практики

Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов

Выпуск 13

Том 1

Редакторы: *М. С. Павлова* (тексты на русском языке),
канд. хим. наук, доц. *Ф. Ф. Лахвич* (тексты на английском языке)
Компьютерная верстка *Е. А. Титовой*
Дизайн обложки *Н. П. Засулевич*

Подписано в печать 24.10.2023. Формат 60×84/8.
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 40,46. Уч.-изд. л. 28,92. Тираж 40 экз. Заказ 401.

Республиканское унитарное предприятие
«Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь».
Свидетельства о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 1/161 от 27.01.2014, № 2/41 от 29.01.2014.
Ул. Кальварийская, 17, 220004, г. Минск.

ДЛЯ ЗАМЕТОК