



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Учреждение образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»

ISSN 2519-2124



БГМУ

в авангарде медицинской науки и практики

Выпуск 9

Минск
2019

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

БГМУ

в авангарде медицинской науки и практики

Рецензируемый сборник
научных трудов

Выпуск 9

Основан в 2011 году
Выходит один раз в год

*Под редакцией ректора А. В. Сикорского,
проректора по научной работе В. Я. Хрыщановича*

Минск
2019

Сборник включен в Перечень научных изданий ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по направлениям медицинской науки.

Редколлегия:

Главный редактор — кандидат медицинских наук, доцент *А. В. Сикорский*.
Заместитель главного редактора — доктор медицинских наук, профессор *В. Я. Хрыщанович*.
Секретарь редколлегии — кандидат технических наук *Г. А. Жалейко*

Члены редколлегии:

доктор фармацевтических наук, профессор *Г. Н. Бузук*; член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Ф. И. Висмонт*; кандидат фармацевтический наук, доцент *Н. С. Голяк*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. И. Гудкова*; доктор биологических наук, профессор *Н. С. Гурина*; доктор фармацевтических наук, профессор *А. И. Жебентяев*; доктор медицинских наук, профессор *С. Л. Кабак*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. А. Канашкова*; доктор медицинских наук, профессор *И. А. Карпов*; доктор медицинских наук, профессор *Г. Г. Кондратенко*; доктор медицинских наук, профессор *Т. М. Литвинова*; доктор медицинских наук, профессор *Н. П. Митьковская*; доктор медицинских наук, профессор *Т. В. Мохорт*; доктор медицинских наук, профессор *С. А. Наумович*; кандидат биологических наук, доцент *В. В. Хрусталеv*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, доцент *Г. Л. Бородина*; член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Ф. И. Висмонт*; профессор *С. Д. Денисов*; доктор медицинских наук, профессор *С. В. Жаворонок*; член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор *Л. М. Лобанок*; доктор медицинских наук, профессор *Л. Ф. Можейко*; доктор медицинских наук, профессор *С. А. Наумович*; доктор медицинских наук, профессор *В. А. Переверзев*; доктор медицинских наук, профессор *М. П. Поталнев*; доктор медицинских наук, профессор *Н. Ф. Сорока*; доктор медицинских наук, профессор *А. В. Халалюк*; доктор медицинских наук, профессор *В. Я. Хрыщанович*; доктор медицинских наук, профессор *А. Д. Таганович*; доктор медицинских наук, профессор *Н. А. Трушель*; доктор медицинских наук, профессор *В. П. Царев*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. М. Балыш*; кандидат химических наук, доцент *В. Н. Беляцкий*; кандидат медицинских наук, доцент *А. М. Борис*; кандидат фармацевтических наук, доцент *С. Н. Борисевич*; кандидат медицинских наук, доцент *Л. Г. Борисенко*; кандидат медицинских наук, доцент *А. В. Борисов*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. С. Борисова*; кандидат химических наук, доцент *Т. И. Борщевская*; кандидат химических наук, доцент *Н. В. Борушко*; кандидат медицинских наук, доцент *В. С. Гайдук*; кандидат фармацевтических наук, доцент *Н. С. Голяк*; кандидат медицинских наук, доцент *Ф. А. Горбачев*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. А. Гончарик*; кандидат медицинских наук, доцент *В. М. Гриб*; кандидат медицинских наук, доцент *Ю. А. Гусева*; кандидат медицинских наук, доцент *И. А. Гаврилова*; кандидат биологических наук, доцент *Е. И. Гудкова*; кандидат медицинских наук, ассистент *О. В. Дядичкина*; кандидат биологических наук, *Ж. А. Ибрагимова*; кандидат химических наук, доцент *О. Ф. Краецкая*; кандидат химических наук, доцент *Ф. Ф. Лахвич*; кандидат медицинских наук, доцент *С. И. Миронович*; кандидат медицинских наук, доцент *А. П. Музыченко*; кандидат медицинских наук, доцент *Ю. Ю. Панкратова*; кандидат медицинских наук, доцент *А. В. Полянская*; кандидат медицинских наук, доцент *О. Н. Ринейская*; кандидат медицинских наук, доцент *И. П. Семенов*; кандидат медицинских наук, доцент *Т. В. Статкевич*; кандидат медицинских наук, доцент *В. Э. Сушинский*; кандидат медицинских наук, доцент *С. П. Сулковская*; кандидат биологических наук, доцент *В. В. Хрусталеv*; кандидат медицинских наук, доцент *О. А. Тарасенко*; кандидат медицинских наук, доцент *А. К. Тушина*; кандидат медицинских наук, доцент *Е. В. Яковлева*; кандидат фармацевтических наук, доцент *Н. Д. Яранцева*

В рецензируемом сборнике представлены научные достижения в различных отраслях и по специальностям медицинской науки: внутренних и инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены, кардиологии, акушерства и гинекологии, психиатрии, неврологии и нейрохирургии, общей патологии, хирургии, онкологии, педиатрии, стоматологии, травматологии и ортопедии, военной медицины, фармации и фармацевтической науки, медицинского и фармацевтического образования.

Публикуемые в сборнике результаты фундаментальных и прикладных научных исследований представляют значительный интерес для теоретической и практической медицины.

Сборник рассчитан на широкий круг специалистов, преподавателей, аспирантов, студентов.

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF BELARUS
Establishment of education
«BELARUSIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY»

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

Peer-reviewed annual collection
of scientific papers

Issue 9

Published since 2011

*Edited by rector A.V. Sikorsky
and vice-rector for scientific work V.Ya. Khryshchanovich*

Minsk
2019

Editorial board:

Sikorsky A.V., MD, Ph.D., Associate prof. – *chief editor*;
Khryshchanovia V.Ya., MD, Ph.D., DSc., prof. – *deputy chief editor*;
Zhaleiko G.A., Ph.D. tech. sciences – *secretary of the Editorial Board*

Members of the editorial board:

Buzuk G.N. Ph.D. DSc., prof.; Wismont F.I.,
Corresponding Member NAS of Belarus, MD, Ph.D., DSc., prof.;
Golyak N.S., Ph.D., Associate prof; Gudkova E.I., Ph.D., Associate prof.;
Gurina N.S., Ph.D. DSc., prof.; Zhebentyev A.I., Ph.D. DSc., prof.;
Kabak S.L., MD, Ph.D., DSc., prof.; Kanashkova T.A., MD, Ph.D., Associate prof.;
Karpov I.A., MD, Ph.D., DSc., prof.; Kondratenko G.G., MD, Ph.D., DSc.;
Litvinova T.M., MD, Ph.D., DSc., prof.; Mitkovskaya N.P., MD, Ph.D., DSc., prof.;
Mohort T.V., MD, Ph.D., DSc., prof.; Naumovich S.A., MD, Ph.D., DSc., prof.;
Khrustalev V.V., Ph.D., Associate prof.

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

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

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

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



**Клиническая
медицина**

**Clinical
medicine**

УДК 616.12-008.318-055.1-06:616-056.7

Алгоритм скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с наследственными нарушениями соединительной ткани

Паторская О. А.

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

Реферат. Статья посвящена разработке алгоритма скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с наследственными нарушениями соединительной ткани. Приведены сравнительная характеристика данных эхокардиографических, электрокардиографических исследований, пробы с реактивной гиперемией, variability сердечного ритма синдрома у мужчин призывного возраста с наследственными нарушениями соединительной ткани и контрольной группы. На основании анализа полученных данных по результатам клинико-инструментальных исследований разработан алгоритм скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с наследственными нарушениями соединительной ткани.

Ключевые слова: алгоритм, аритмический синдром, мужчины призывного возраста, наследственные нарушения соединительной ткани, эхокардиография, электрокардиография, проба с реактивной гиперемией, variability сердечного ритма.

Введение. По данным ВОЗ, патология сердечно-сосудистой системы преобладает в экономически развитых странах, а проблема нарушений ритма и проводимости сердца является одной из основных в современной кардиологии в виду высокой распространенности и значительного риска внезапной смерти [7]. Медицинская значимость аритмий заключается в снижении качества жизни и инвалидизации населения, развитии и прогрессировании сердечной недостаточности и, в конечном счете, увеличении смертности [2]. Социальная значимость проблемы аритмий обусловлена широкой распространенностью данного синдрома, а организация медицинской помощи таким пациентам является приоритетной задачей здравоохранения [5]. Прижизненная диагностика заболеваний, протекающих латентно, у лиц молодого возраста вызывает трудности, и первой клинической манифестацией нередко выступает внезапная смерть. В возрасте от 14 до 21 года до 30 % случаев внезапной смерти обусловлены заболеваниями сердца [1]. В молодом и среднем возрасте у мужчин внезапная сердечная смерть встречается в 4 раза чаще, чем у женщин [6]. Внезапная сердечная смерть носит преимущественно аритмогенный характер, механизмами, лежащими в основе ее развития, в подавляющем большинстве случаев (90 %) являются фибрилляция желудочков и гемодинамически значимая ЖТ [3]. Патофизиологическая концепция, в основе которой лежит возникновение внезапной сердечной смерти, заключается в обязательном наличии субстрата, выполняющего роль триггера (транзиторная ишемия, гемодинамическая нестабильность, неврологическое и сердечно-сосудистое влияние, факторы окружающей среды), которые могут приводить к электрической нестабильности миокарда с фатальными последствиями [2]. Сохранение и улучшение состояния здоровья мужчин призывного возраста является важной государственной задачей. Значительные физические нагрузки, стрессовые ситуации, возникающие при выполнении воинских обязанностей, обуславливают повышение требований к состоянию здоровья мужчин. Вместе с тем анализ результатов медицинского освидетельствования граждан при призыве на военную службу показывает снижение по Республике Беларусь показателя годности граждан к военной службе по состоянию здоровья, увеличение показателя временной негодности к военной службе. В структуре заболеваний граждан, приведших их к временной негодности, преобладают болезни системы кровообращения в основном за счет впервые выявленных пролапсов клапанов сердца с нарушением внутрисердечной гемодинамики, впервые выявленной артериальной гипертензии [4]. По данным ряда авторов, аритмии часто встречаются среди пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани (далее — ННСТ), а в формировании нарушений ритма и проводимости важную роль имеет совокупность взаимодействующих параметров: сочетание экстракардиальных проявлений ННСТ, выраженность

и направленность вегетативной дисфункции, характер и степень изменений клапанного аппарата, наличие ассоциации с другими малыми аномалиями сердца. Полученные данные о зависимости появления аритмий сердца от дисфункции вегетативной нервной системы, малых аномалий сердца, формы грудной клетки и других факторов противоречивы. Большинство исследователей отмечают максимальное количество эпизодов сердечных аритмий в период бодрствования и активной деятельности, в то время как в покое и во время сна их количество значительно уменьшается, что подчеркивает значимость нейрогенных влияний в генезе аритмического синдрома при ННСТ. Литературные данные свидетельствуют о различных контингентах исследуемых лиц, авторы не разделяли группы пациентов по фенотипам — влияние функции эндотелия на возникновение нарушений ритма и проводимости не исследовано. Таким образом, актуальным является решение вопросов диагностики аритмического синдрома у молодых, практически здоровых людей, используя для этого наиболее информативные современные диагностические подходы.

Цель работы — создание алгоритма скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с наследственными нарушениями соединительной ткани.

Материалы и методы. Проведено комплексное исследование 135 мужчин в возрасте 18–27 лет (средний возраст — 20,5 года, 95 % ДИ 20,5:21,3 года) на базе терапевтических отделений УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. У всех пациентов получено информированное согласие на исследования в рамках представленной программы. 52,6 % пациентов включены в исследование по обращаемости (наличие жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы либо направленные районными военкоматами г. Минска), 47,4 % пациентов — методом случайной выборки из числа практически здоровых мужчин (студентов), не предъявлявших жалоб. Критериями исключения из исследуемой группы пациентов считали признаки воспалительных заболеваний сердца (эндо-, мио- и перикарда), пороки сердца врожденной или приобретенной этиологии, острые воспалительные заболевания верхних отделов респираторного тракта, острые заболевания и фазу обострения хронических заболеваний внутренних органов, нарушения электролитного баланса крови вследствие хронических заболеваний внутренних органов, клинически манифестные функциональные нарушения внутренних органов, эндокринные нарушения (нарушения функции щитовидной железы, надпочечников, гипопифиза), онкологическую и психическую патологию во время исследования и в анамнезе. В исследование не включали пациентов, не изъявивших желания участвовать и не подписавших информированное согласие.

Диагностику ННСТ выполняли по результатам оценки фенотипа, антропометрических и инструментальных методов, выявляющих нарушение строения внутренних органов. Инструментальные исследования включали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, нагрузочные пробы, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма (ВСР), эхокардиографию (ЭхоКГ) с оценкой морфометрических и гемодинамических характеристик, ультразвуковую оценку функционального состояния эндотелия. Статистический анализ выполнен в программе анализа данных AtteStat (13.1). Нормальность распределения признаков в группах проверяли при помощи критериев Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка, асимметрии, эксцесса, D-критерия Д'Агостино. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка (95 % ДИ) для данных с нормальным распределением, медиана (95 % ДИ) — для остальных данных. Достоверность различий между группами оценивали при помощи критерия Стьюдента, критерия Манна — Уитни (доверительная вероятность 0,95). Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициентов Пирсона и Спирмена, при этом сильной связь считали при наличии коэффициента корреляции 0,7–0,99, средней — 0,3–0,69, слабой — 0,01–0,29. Алгоритм построен методом математического моделирования с многомерным статистическим анализом с проведением неоднородной последовательной статистической процедуры распознавания степени вероятности в прогнозе диапазона.

Результаты и их обсуждение. Для выявления признаков ННСТ провели осмотр 135 мужчин призывного возраста, из которых основную группу составили 117 мужчин с признаками ННСТ, группа сравнения (18 человек) представлена практически здоровыми мужчинами с признаками дисморфогенеза менее 5, без внутрисердечной патологии и аномалий других внутренних органов. Обе группы были сопоставимы по возрасту (21 год (95 % ДИ 20–22 года) и 19,5 года (95 % ДИ 18–22 года) соответственно, $p < 0,05$). Посредством оценки совокупности врожденных морфогенетических признаков и результатов эхокардиографического исследования из пациентов основной группы сформированы 3 подгруппы по выявленным синдромам и фенотипам ННСТ: синдром ПМК (56,4 %), марфаноидная внешность (36,7 %), неклассифицируемый фенотип (6,9 %).

Эхокардиографические признаки малых аномалий сердца (далее — МАС) определили у 115 (86,5 %) мужчин, нарушений внутрисердечной архитектоники не выявили у 18 (13,5 %) мужчин,

которые составили контрольную группу. К наиболее распространенным у пациентов основной группы исследованных ($n = 115$) относились следующие МАС: ПМК — 57,4 %, аномально расположенные хорды левого желудочка — 76,5 %. Другие варианты МАС (аневризма межпредсердной перегородки, функционирующее овальное окно у взрослых, пролабирование створок аортального клапана, удлинненный Евстахийев клапан в полости правого предсердия, сеть *Chiari* и т. д.) встречались редко. Пролабирование передней створки митрального клапана не превышало 1-ю степень (98,5 %), 2-я степень выявлена у 1,5 % среди пациентов с ПМК. Средняя величина пролабирования створки митрального клапана в левое предсердие составила 3,5 мм (95 % ДИ 3,3–4,0 мм). Митральную регургитацию 1-й степени определили у 68,4 % пациентов с ПМК, 2 — у 3,0 %, нарушений трансмитрального кровотока не выявили у 28,6 %. Одиночные аномально расположенные хорды левого и правого желудочков выявлены у 79,5 % пациентов с АРХ, две аномально расположенные хорды — 13,6 %, множественные — 6,9 %. Пролабирование трикуспидального клапана обнаружено у 7,8 % пациентов, из них трикуспидальная регургитация 1-й и 2-й степени встретилась в одинаковом количестве случаев (по 44,4 %), у остальных трикуспидальной регургитации не выявлено. Чаще встречались одиночные аномалии и сочетание из двух малых аномалий сердца (по 44,4 %), реже — сочетание трех (7,8 %) или четырех (3,4 %) аномалий.

Результаты сопоставления морфометрического (ультразвукового) и гемодинамического исследования сердца показали достоверное увеличение ширины аорты на уровне АоК ($p < 0,05$), тенденцию к увеличению толщины МЖП в диастолу ($p = 0,06$), статистически достоверное уменьшение ширины нисходящей части аорты ($p < 0,01$), КДО ЛЖ ($p < 0,05$), диаметра ЛП ($p < 0,05$) и снижение УО ($p < 0,01$) у лиц с ННСТ по сравнению с контрольной группой. Показатели, характеризующие суммарное состояние вегетативной нервной системы у пациентов с ННСТ, находятся в пределах нормальных значений, при ортостатической пробе происходит их достоверное снижение (SDNN Me 103,6 мс, Q25:75 93,4–115,1 и 80,9 мс, Q25:75 74,5–95,3 соответственно, $p < 0,01$). Вариабельность сердечного ритма у пациентов с ННСТ характеризуется преобладанием парасимпатических влияний (RMSSD Me 73,1 мс, Q25:75 50,7–91,7; pNN50 $20,3 \pm 1,7$ %, 95 % ДИ 16,8–23,8; HF Me 38,9 nU, Q25:75 37–42,7; LF/HF $1,23 \pm 0,07$, 95 % ДИ 1,1–1,4) на фоне снижения симпатических влияний (LF $46,5 \pm 1,2$ nU, 95 % ДИ 44–49). При ортостатической пробе у данной группы пациентов отмечается достоверное снижение парасимпатических влияний до нормальных величин (RMSSD Me 31,1 мс, Q25:75 26–37,7; pNN50 Me 3,8 %, Q25:75 2,3–6,1; HF Me 28 nU, Q25:75 25,5–31,1; LF/HF $1,7 \pm 0,1$, 95 % ДИ 1,5–1,9, $p < 0,01$). При оценке фоновой ВСР в группе пациентов с ННСТ показатель активности регуляторных систем соответствовал перенапряжению регуляторных механизмов у 28 % пациентов, резко выраженное функциональное напряжение — у 46 %, умеренное — у 8 %, выраженное — у 6 %, истощение регуляторных систем — у 12 %. У пациентов контрольной группы перенапряжение регуляторных механизмов установлено у 21,4 % пациентов, резко выраженное функциональное напряжение — у 71,5 %, выраженное — у 7,1 %. При оценке ортостатической ВСР в группе пациентов с ННСТ значение показателя активности регуляторных систем указывало на перенапряжение регуляторных механизмов у 16 %, резко выраженное функциональное напряжение — у 34 %, умеренное — у 10 %, выраженное — у 10 %, истощение регуляторных систем — у 20 %. У 10 % пациентов с ННСТ активность регуляторных систем соответствовала норме. У пациентов контрольной группы перенапряжение регуляторных механизмов установлено у 21,4 % пациентов, резко выраженное функциональное напряжение — у 35,9 %, выраженное — у 21,4 %, истощение регуляторных систем, умеренное напряжение и норма по 7,1 %. Среди пациентов с марфаноидной внешностью, синдромом ПМК и неклассифицируемым фенотипом достоверных различий не получили.

Нагрузочные пробы выполнены 100 пациентам (велозергометрическая проба $n = 87$, тредмил-тест $n = 13$). У пациентов основной и контрольной групп выполненная работа составила в среднем 1427 Дж (Q25:75 1425–1430 Дж), 9,8 MET (Q25:75 8,8–11,4 MET); пороговая мощность 175 Вт; двойное произведение 276 (Q25:75 262–303,5). Физиологическую реакцию артериального давления на физическую нагрузку продемонстрировали 76 % пациентов; гипертензивную реакцию — 22 %, дистоническую реакцию — 2 %. Высокую толерантность к физической нагрузке определили у 90 % пациентов, среднюю — у 9 %, ниже средней — у 1 %. Отрицательная проба установлена у 93 % пациентов, неинформативная — у 2,0 % (отсутствовал прирост артериального давления и частоты сердечных сокращений, пациенту не удалось достигнуть необходимого уровня нагрузки при этом ишемические изменения на ЭКГ отсутствовали). У 5 % пациентов тест был пороговым и прекращен по достижении максимально допустимого систолического АД.

Среди пациентов с ННСТ выполненная работа составила в среднем 1427 Дж (Q25:75 1426–1430 Дж), 10,0 MET (Q25:75 8,8–11,4 MET); пороговая мощность 175 Вт; двойное произведение 276 (Q25:75

262–303,5). Физиологическую реакцию АД на физическую нагрузку продемонстрировали 80,7 %, что достоверно больше, чем в контрольной группе (55,6 %, $p < 0,05$); гипертензивную реакцию — 18,1 %, дистоническую реакцию — 1,2 %. Высокую толерантность к физической нагрузке определили у 89,2 % пациентов с ННСТ, среднюю — у 10,8 %. Отрицательная проба установлена у 95,2 % пациентов с ННСТ, неинформативная — у 2,4 %, пороговая — у 2,4 %. У 6,0 % пациентов с ННСТ (только пациенты с синдромом ПМК) во время выполнения физической нагрузки и в восстановительный период диагностированы нарушения ритма и проводимости в виде наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии.

Среди пациентов с физиологической реакцией АД на физическую нагрузку отмечали преобладание пациентов с синдромом ПМК (89,7 %) по сравнению с пациентами с неклассифицируемым фенотипом (50,0 %, $p < 0,05$); с гипертензивной реакцией — пациенты с марфаноидной внешностью (25,6 %) по сравнению с пациентами с синдромом ПМК (7,7 %, $p < 0,05$). У пациентов с физиологической реакцией АД на физическую нагрузку отметили тенденцию к синусовой брадикардии при стандартной ЭКГ (21,5 %, $p = 0,056$) и НЖЭС при СХМ (83,8 %, $p = 0,073$) по сравнению с лицами с гипертензивной реакцией.

У 76 % из всех обследованных лиц ($n = 71$) при проведении пробы с реактивной гиперемией установлено нарушение функции эндотелия, которое заключалось в избыточной (16,9 %) или чаще в недостаточной вазодилатации (59,2 %). При оценке исходного диаметра ПА в подгруппах установлено, что диаметр ПА в группе с избыточной вазодилатацией был достоверно меньше по сравнению с нормальной и недостаточной вазодилатацией ($p < 0,01$). При оценке прироста диаметра ПА в подгруппах установлено достоверно больший прирост в группе с избыточной и нормальной вазодилатацией по сравнению с группой с недостаточной вазодилатацией ($p < 0,05$). Обнаружена обратная корреляционная связь средней силы между исходным диаметром ПА и общим процентом увеличения диаметра ПА при проведении пробы с РГ ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

Нарушение функции эндотелия выявили в 96,2 % случаев в группе пациентов с ННСТ, что достоверно превышало показатели контрольной группы (26,7 %, $p < 0,05$), нормальная функция эндотелия составила 3,8 % случаев. У пациентов с ННСТ изменение диаметра ПА (Ме 4,8 %, Q25:75 2,33–6,74) достоверно отличалось от показателей пациентов контрольной группы ($10,3 \pm 0,59$ %, 95 % ДИ 9,02–11,57) в меньшую сторону ($p < 0,001$) при проведении пробы с РГ. Достоверных отличий показателей скоростей кровотока и пробы с нитроглицерином получено не было. Таким образом, у пациентов с ННСТ отмечается дисфункция эндотелия, которая не позволяет эндотелию ПА адекватно реагировать на изменения диаметра, компенсация недостатка кровотока на уровне микроциркуляции осуществляется за счет других механизмов. Отсутствие изменений при проведении пробы с нитроглицерином свидетельствует о сохранности эндотелий независимой вазодилатации у пациентов с ННСТ. При сопоставлении типа нарушений функции эндотелия при ННСТ установили, что гиперэргическая реакция чаще встречалась у лиц с синдромом ПМК (16,7 %) по сравнению с марфаноидной внешностью и неклассифицируемым фенотипом (по 5,6 %), инерционная — с марфаноидной внешностью (38,9 %) по сравнению с синдромом ПМК (22,1 %) и неклассифицируемым фенотипом (11,1 %).

Диаметр ПА на 30 с ($4,2 \pm 0,09$ мм, 95 % ДИ 4,04–4,4), 60 с (Ме 4,4 мм, Q25:75 4,2–4,5) и 90 с (Ме 4,3 мм, Q25:75 4,2–4,4) достоверно увеличивался по сравнению с исходным ($4,0 \pm 0,08$ мм, 95 % ДИ 3,9–4,2, $p < 0,001$) при проведении как пробы с РГ, так и с нитроглицерином ($4,6 \pm 0,08$ мм, 95 % ДИ 4,5–4,8, $p < 0,001$). Диаметр ПА на 60 с и 90 с достоверно не отличались от диаметра ПА на 30 с ($p > 0,05$), диаметр ПА на 90 с оказался достоверно меньшим по сравнению с диаметром ПА на 60 с ($p < 0,05$), что свидетельствует о максимальной вазодилатации в начале пробы с дальнейшей стабилизацией диаметра ПА в середине и незначительным его уменьшением в конце пробы с РГ. Такие показатели возможно объяснить быстрой истощаемостью NO-вырабатывающей способности эндотелия при ННСТ. Выявлена прямая корреляционная связь средней силы между диаметром плечевой артерии на 90 с пробы с РГ и общим процентом увеличения диаметра ПА ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Таким образом, на результаты пробы с РГ влияет не столько вазодилатация в начале пробы, сколько способность эндотелия поддерживать изменившийся диаметр ПА до окончания пробы.

Аналогичные изменения скорости кровотока наблюдали при проведении пробы с РГ. При анализе изменения скорости кровотока установили достоверное ее увеличение на 30, 60 и 90 с ($1,4 \pm 0,06$ м/с, 95 % ДИ 1,3–1,6; $1,2 \pm 0,05$ м/с, 95 % ДИ 1,1–1,3; Ме 1,1 м/с, Q25:75 1,1–1,3 соответственно) по сравнению с исходным показателем ($1,08 \pm 0,04$, 95 % ДИ 1,0–1,2, $p < 0,001$). Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную сильную обратную связь между исходной скоростью кровотока в ПА и общим процентом увеличения скорости ($r = -0,5$, $p < 0,01$).

У пациентов с ННСТ ($n = 117$) средняя частота сердечных сокращений составила 70,0 в мин (Q25:75 68,5–73,8), средняя продолжительность интервала PQ 0,14 с (Q25:75 0,14–0,15 с), интервала

QRS 0,1 с (Q25:75 0,092–0,1 с), интервала QRST 0,36 с (Q25:75 0,36–0,37 с). Синусовый ритм определили у большинства пациентов (97,4 %), реже встречались несинусовый (правопредсердный) ритм, синусовая аритмия, дыхательная аритмия и миграция водителя ритма из синусового узла по предсердиям, что достоверно не отличалось от пациентов контрольной группы. У 29,9 % пациентов с ННСТ выявлены нарушения ритма: часто синусовая брадикардия (19,6 %), синусовая тахикардия (7,9 %), реже наджелудочковая (1,8 %) и желудочковая (0,9 %) экстрасистолия. Нарушения проводимости выявлены у 53,8 % пациентов: часто встречались синдром ранней реполяризации желудочков 2-го типа (31,6 %), неполная и полная блокада ПНПГ (14,5 %), реже АВ-блокада 1-й степени (0,9 %), синдром СLC (2,6 %), замедление внутрипредсердного проведения (1,8 %) и нарушения процессов реполяризации ЛЖ (1,8 %). Частота встречаемости синдрома ранней реполяризации желудочков у пациентов с ННСТ достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую у пациентов контрольной группы. У 78,4 % пациентов с синдромом ранней реполяризации желудочков при эхокардиографическом исследовании определили АРХ ЛЖ.

У пациентов с синдромом ПМК отмечали достоверное преобладание синусовой тахикардии (12,1 %), у пациентов с марфаноидной внешностью — синусовой брадикардии (27,9 %) при сравнении групп между собой ($p < 0,05$). У пациентов с неклассифицируемым фенотипом достоверно чаще встречалось замедление внутрипредсердного проведения (12,5 %).

При проведении суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с ННСТ наблюдали достоверное увеличение среднесуточной частоты сердечных сокращений (76 уд/мин, Q25:75 75–79 уд/мин) по сравнению с контрольной группой (71 уд/мин, Q25:75 67–76 уд/мин, $p < 0,05$) и достоверно меньшее число эпизодов синусовой брадикардии (5, Q25:75 3–15) по сравнению с контрольной группой (130, Q25:75 27–182, $p < 0,01$).

Среди пациентов с ННСТ отметили тенденцию к увеличению частоты сердечных сокращений в ночные часы (64 уд/мин, Q25:75 58–65 уд/мин) по сравнению с таковой у пациентов контрольной группы (57 уд/мин, Q25:75 52–60 уд/мин, $p = 0,07$).

Циркадный индекс у пациентов с ННСТ и контрольной группы находился в пределах нормальных значений, однако у пациентов с ННСТ выявили тенденцию к его уменьшению (1,3, Q25:75 1,28–1,36) по сравнению с контрольной группой (1,42, Q25:75 1,35–1,45, $p = 0,08$), что может свидетельствовать о вегетативной недостаточности, которая определена у этой группы пациентов при анализе вариабельности ритма сердца.

Нарушения ритма выявлены у 89,7 % пациентов с ННСТ, достоверно чаще встречали наджелудочковую экстрасистолию (79,5 %; количество экстрасистол от 1 до 29843), реже — желудочковую (39,3 %, $p < 0,01$; количество экстрасистол от 1 до 144760). У пациентов контрольной группы регистрировали желудочковую (от 1 до 13 экстрасистол) и наджелудочковую (от 1 до 22 экстрасистол) экстрасистолию в непатологическом количестве.

У четырех пациентов с синдромом ПМК выявлены желудочковые экстрасистолы в количестве более 100 в сутки, у этих лиц отметили достоверное преобладание продольных размеров тела над окружностями и уменьшение окружности грудной клетки, что влияет на положение сердца в грудной клетке и вызывает особенности электрических процессов в миокарде. Для этих пациентов характерно снижение ВСР, что является предиктором возникновения желудочковой тахикардии. У 10 пациентов с марфаноидной внешностью выявлены наджелудочковые экстрасистолы в количестве более 100 в сутки, что может быть вызвано обнаруженным у данной группы пациентов уменьшением диаметра левого предсердия, обусловленным влиянием таких экстракардиальных факторов, как изменение формы грудной клетки и депонирование крови в венозной системе вследствие дисфункции вегетативной нервной системы и нарушения функционирования клапанов вен нижних конечностей. Установлена корреляция средней силы $r = 0,3$, $p < 0,05$ между ОГК и размером ЛП, корреляция средней силы $r = 0,31$, $p < 0,05$ между индексом пропорциональности и размером ЛП у данной группы пациентов.

Паузы продолжительностью более 1800 мсек обнаружены у 18,8 % с ННСТ, которые были достоверно чаще обусловлены СА-блокадой 2-й степени (54,5 %, $p < 0,05$), АВ-блокадой 2-й степени типа Мобитц 1 и 2 (30,8 %), эпизодами выраженной синусовой брадикардии (14,7 %). Эпизоды миграции водителя ритма из синусового узла по предсердиям выявлены у 31,6 % пациентов с ННСТ, достоверно чаще, чем при проведении стандартного ЭКГ (6,1 %, $p < 0,01$).

На основании результатов клинико-инструментального исследования разработан алгоритм скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ННСТ, который дает возможность выявлять лиц с аритмиями при работе с большим контингентом, позволяет определять необходимость проведения сложных исследований на следующих диагностических этапах с последующим индивидуальным решением вопросов медицинской, профессиональной, военной экспертизы,

с определением тактики лечения. Для оценки вероятности аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с ННСТ используют антропометрические данные, результаты ЭКГ, ЭхоКГ, ВСР, пробы с РГ (рисунок).

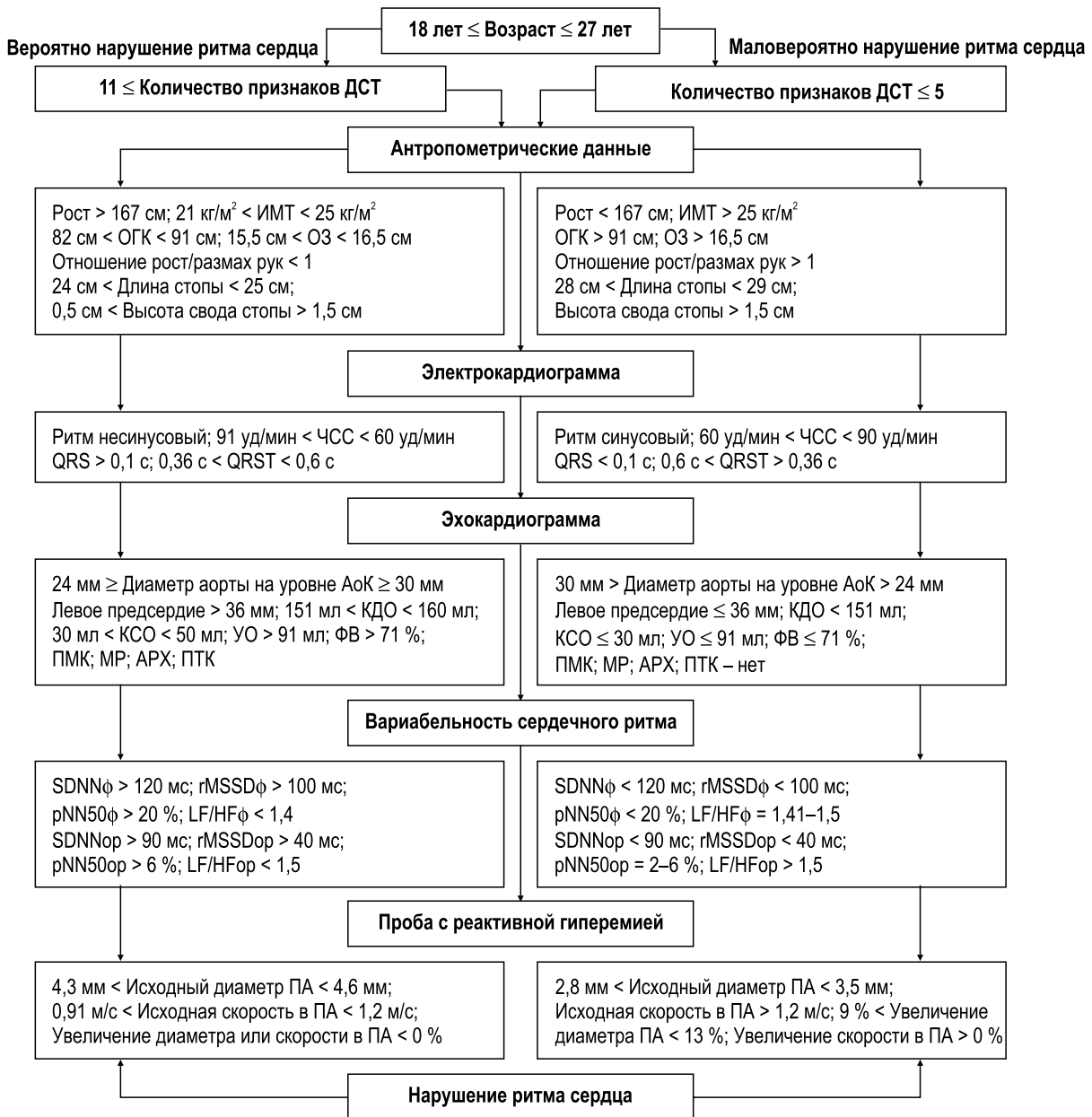


Рисунок — Алгоритм для скрининга аритмического синдрома у мужчин призывного возраста с дисплазией соединительной ткани

Заключение. Разработанный алгоритм дает возможность выявлять лиц с аритмиями при работе с большим контингентом, позволяет определить необходимость проведения сложных исследований на следующих диагностических этапах с последующим индивидуальным решением вопросов медицинской, профессиональной, военной экспертизы, определением тактики лечения. Область использования — медицина, в частности, внутренние болезни, кардиология, ревматология.

Литература

1. Бокерия, О. Л. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца / О. Л. Бокерия, М. Б. Биниашвили // *Анналы аритмологии*. — 2013. — Т. 10, № 2. — С. 69–79.

2. Дощицин, В. Л. Внезапная аритмическая смерть и угрожающие аритмии / В. Л. Дощицин // Рос. кардиол. журн. — 1999. — № 1. — С. 46–51.
3. Желудочковые аритмии (современные аспекты консервативной терапии и хирургического лечения) / А. Л. Бокерия [и др.]. — М. : Медпрактика-М, 2002. — 272 с.
4. Жидков, С. А. Актуальные вопросы медицинского освидетельствования граждан при призыве на срочную военную службу, службу в резерве / С. А. Жидков, О. В. Слипченко // Воен. медицина. — 2011. — № 1. — С. 2–4.
5. Смертность в Республике Беларусь за 2010–2011 гг. : офиц. стат. сб. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Упр. мед. статистики, информ. технологий и делопроизводства. — Минск : ГУ РНМБ, 2012. — 232 с.
6. Cardiac arrhythmias and sudden cardiac death in women / C. Rogge [et al.] // Z. fur Kardiol. — 2004. — Vol. 93, № 6. — P. 427–438.
7. Incidence of sudden cardiac death in National Collegiate Athletic Association athletes / K. G. Harmon [et al.] // Circulation. — 2011. — Vol. 123, № 15. — P. 1594–1600.

Algorithm of arrhythmic syndrome screening in men of military age with hereditary connective tissue disorders

Patorskaya O. A.

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus*

The article focuses on the development of an algorithm for screening arrhythmic syndrome in men of military age with hereditary connective tissue disorders. A comparative characteristic of these echocardiographic, electrocardiographic studies, tests with reactive hyperemia, heart rate variability in men of military age with hereditary disorders of the connective tissue and the control group. Based on the analysis of the data obtained from the results of clinical and instrumental studies, an algorithm has been developed for screening arrhythmia syndrome in men of military age with hereditary connective tissue disorders.

Keywords: algorithm, arrhythmic syndrome, men of military age, hereditary connective tissue disorders, echocardiography, electrocardiography, test with reactive hyperemia, heart rate variability.

Поступила 01.07.2019

УДК 616.5-002:616-521

Анализ взаимосвязи клинических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации некоторых представителей микрофлоры кожи у пациентов с атопическим дерматитом и экземой

Милькото Н. А., Руденкова Т. В., Шиманская И. Г., Костюк С. А.

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

Реферат. Повышенная колонизация кожи микроорганизмами и высокая восприимчивость к инфекционным агентам являются отличительными чертами микробного пейзажа

кожи у пациентов с атопическим дерматитом и экземой в сравнении с микрофлорой кожи здоровых людей. Было обследовано 107 пациентов: с атопическим дерматитом (L20.0–L20.9) ($n = 79$) и экземой (L30.0–L30.9) ($n = 28$). В соскобах с пораженных участков кожи у пациентов, страдающих атопическим дерматитом и экземой, выявлены ассоциации микроорганизмов *Candida spp.* и *Malassezia spp.* У обследованных пациентов по частоте встречаемости преобладали *C. albicans*, *M. sympodialis*, *C. glabrata*, *M. furfur* и *M. globosa*. Установлено, что присутствие в соскобах кожи пациента 3 и более возбудителей связано с усилением выраженности симптомов атопического дерматита и экземы, а 4 и более — с тяжелой формой течения патологического процесса.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, шкала SCORAD, ПЦР, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, *Staphylococcus spp.*

Введение. Атопический дерматит — хроническое воспалительное иммунозависимое заболевание кожи, течение которого может усугубляться генетически наследуемым дефектом кожного барьера (потеря функции гена филаггрина) и высокой восприимчивостью кожи к инфекциям [1].

Установлено, что существенное влияние на характер течения атопического дерматита и экземы оказывает колонизация кожи пациентов патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Течение основного заболевания может осложняться инфекциями, обусловленными токсигенными штаммами *Staphylococcus aureus*. По данным литературных источников, у 90 % пациентов с атопическим дерматитом и экземой *Staphylococcus aureus*, колонизирует как поврежденные, так и здоровые участки кожного покрова. В то же время у здоровых людей данный показатель находится на уровне 5 % общей популяции [2].

Данные о колонизации кожи пациентов с атопическим дерматитом и экземой грибами рода *Malassezia*, дрожжеподобными грибами рода *Candida*, мицелиарными дерматофитами, представленные в доступных литературных источниках, немногочисленны и противоречивы [3, 4]. У пациентов с атопическим дерматитом и экземой грибковые инфекции играют значительную роль как в поддержании инфекционно-воспалительного процесса в коже, так и в формировании аллергических реакций, участвуя в патогенезе заболевания путем дополнительной активации дермальных лимфоцитов и развития реакций сенсибилизации [5].

В настоящее время в дерматологии приоритетными становятся вопросы развития резистентности к традиционной терапии и поиск путей ее преодоления. При этом особое значение придают роли инфекции в поддержании непрерывно рецидивирующего течения дерматозов и формировании торпидных форм. Значительное влияние на течение заболевания оказывают токсигенные штаммы стафилококка, дрожжеподобные грибы рода *Candida*, *Malassezia* и дерматофиты [3, 2, 5].

Нарушение барьерной функции кожи у пациентов с атопическим дерматитом и экземой само по себе предрасполагает к присоединению вторичной инфекции, и, наоборот, патогенное микробное обсеменение и инфицирование кожных покровов еще более усиливают нарушение функций кожного барьера. Это повышает вероятность абсорбции антигенов, создавая порочный круг, который приводит к избыточной активации иммунной системы и поддержанию хронического воспаления [6].

Цель работы — проведение анализа взаимосвязи клинико-anamnestических данных и результатов молекулярно-генетической идентификации некоторых представителей микрофлоры кожи у пациентов с атопическим дерматитом и экземой.

Материалы и методы. В основную группу исследования были включены 107 пациентов: группа 1 — 79 пациентов с атопическим дерматитом (L20.0–L20.9); группа 2 — 28 пациентов с экземой (L30.0–L30.9). В контрольную группу (группа 3) были включены 30 практически здоровых лиц.

Возраст пациентов основной группы исследования составил 27 (18/59) лет; пациентов контрольной группы — 29 (18/62) лет.

В качестве основных методов клинико-инструментального обследования пациентов применялись: осмотр пациентов и сбор анамнестических данных; визуальная оценка с применением оценочной шкалы SCORAD, подтвержденная фотодокументированием; дерматоскопия.

В качестве биологического материала использовали соскобы поверхностного эпителия с пораженных участков кожи пациентов с атопическим дерматитом и экземой. У пациентов контрольной группы соскобы брали на локтевых сгибах. Для получения соскобов использовали ложку Фолькмана. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 200 мкл транспортной среды («ВекторБест», РФ). Пробирки замораживали и оставляли для хранения при

температуре -18°C . Для выделения микробной ДНК из соскобов с кожи пациентов использовали наборы реагентов «Экстракция-100» (ВекторБест, РФ).

Молекулярно-генетическую идентификацию *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida glabrata* (*C. glabrata*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*), *Epidermophyton floccosum* (*E. floccosum*), *Malassezia furfur* (*M. furfur*), *Malassezia restricta* (*M. restricta*), *Malassezia obtusa* (*M. obtusa*), *Malassezia globosa* (*M. globosa*), *Malassezia sympodialis* (*M. sympodialis*), *Malassezia pachydermatis* (*M. pachydermatis*), *Trichophyton interdigitale* (*T. interdigitale*) проводили с применением метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [7]. Амплификацию проводили на термоциклере «Rotor-Gene-6000» (*Corbett research*, Австралия).

Для 38 пациентов основной группы исследования было проведено изучение биологического материала с применением микробиологического анализатора Vitek 2, в ходе которого выявляли *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Staphylococcus pseudintermedius* (*S. pseudintermedius*), *Staphylococcus warneri* (*S. warneri*).

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистической программы SPSS версия 15.

Результаты и их обсуждение. При сборе данных анамнеза были охарактеризованы следующие показатели: длительность течения заболевания, частота обострений, наличие сопутствующих заболеваний, использование лекарственных средств (таблица 1).

Таблица 1 — Данные анамнеза пациентов на основании анализа персонифицированных анкет ($n = 107$)

Показатель		Количество пациентов	
		<i>n</i>	%
Длительность заболевания	до 1 года	4	3,74
	1–5 лет	12	11,21
	5–10 лет	41	38,32
	10–20 лет	36	33,64
	более 20 лет	14	13,08
Количество обострений в год	1–2	21	19,63
	2–4	52	48,60
	4–6	34	31,78
Сопутствующие заболевания	связанные с атопией	9	8,41
	не связанные с атопией	5	4,67
Использование наружных средств	монокортикостероид	52	48,60
	кортикостероид + антибиотик	22	20,56
	кортикостероид + антисептик	9	8,41
	ингибиторы кальцийневрина	7	6,54
	эмоленты	36	33,64

Длительность заболевания у пациентов, включенных в исследование, варьировала от 6 месяцев до 35 лет (7 (3/19) лет). Частота обострений составила от 2 до 6 и более раз в год. Все обследованные пациенты использовали наружные средства лечения, кроме того, 77,57 % пациентов ($n = 83$) длительно использовали топические моно- или комбинированные глюкокортикостероиды, и только 33,64 % пациентов ($n = 36$) пользовались эмолентами для увлажнения кожи.

В ходе обследования по шкале SCORAD у пациентов основной группы исследования распространенность кожного процесса от 40 до 80 % площади поверхности кожи была выявлена у 81,31 % пациентов (таблица 2).

Таблица 2 — Данные обследования пациентов по шкале SCORAD ($n = 107$)

Показатель	Степень выраженности симптомов	Количество пациентов	
		<i>n</i>	%
Распространенность кожного процесса	5–40	20	18,69
	40–80	87	81,31
	80–100	—	—

Окончание табл. 2

Показатель		Степень выраженности симптомов	Количество пациентов	
			<i>n</i>	%
Интенсивность клинических проявлений	эритема	1	—	—
		2	14	13,08
		3	93	86,92
	отек/папула	1	86	80,37
		2	21	19,63
		3	—	—
	корки/мокнутые	1	58	54,21
		2	15	14,02
		3	0	0,00
	эксориации	1	66	61,68
		2	26	24,30
		3	5	4,67
	лихенификация	1	19	17,76
		2	70	65,42
		3	17	15,89
сухость кожи	1	14	13,08	
	2	77	71,96	
	3	16	14,95	
Субъективные симптомы	зуд	1–4	7	6,54
		5–7	88	82,24
		8–10	11	10,28
	нарушение сна	1–4	5	4,67
		5–7	95	88,79
		8–10	7	6,54

При оценке интенсивности клинических проявлений в зонах поражения у 86,92 % пациентов (*n* = 93) была выявлена значительно выраженная отечная эритема. У пациентов основной группы были отмечены такие проявления, как экссудация, многочисленные папулезные элементы ярко-красного цвета различных размеров и формы, при слиянии которых образовывались очаги инфильтрации и лихенификации кожи различной степени выраженности. Все пациенты отмечали сухость кожи различной степени выраженности, предъявляли жалобы на зуд и нарушения сна.

В ходе проведения дерматоскопии оценивали следующие показатели: морфология, расположение сосудистых структур, паттерны шелушения, цвет. Результаты обследования пациентов основной группы исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Результаты проведения дерматоскопии у пациентов с атопическим дерматитом и экземой (*n* = 107)

Показатель		Количество пациентов	
		<i>n</i>	%
Морфология	Микровезикулы	21	19,63
	Микропапулы	27	25,23
	Нормальные сосуды	27	25,23
	Точечные сосуды	80	74,77
Расположение сосудистых структур	Однородное	34	31,78
	Неоднородное	75	70,09
Паттерны шелушения	Отсутствие	—	—
	Фолликулярное	20	18,69
	Нефолликулярное	89	83,18

Окончание табл. 3

Показатель		Количество пациентов	
		<i>n</i>	%
	Желтые корочки	50	46,73
	Желтые чешуйки	41	38,32
	Белые чешуйки	36	33,64
Цвет	Норма	32	29,91
	Ярко-розовый	71	66,36
	Красный	5	4,67

При оценке морфологии и расположения сосудистых структур у 74,77 % пациентов ($n = 80$) с атопическим дерматитом и экземой были выявлены точечные сосуды с неоднородным распределением, что является важной дерматоскопической характеристикой данной патологии.

Изучение паттернов шелушения с использованием метода дерматоскопии позволило установить, что у пациентов основной группы исследования, заболевание проявляется образованием желтых корочек (46,73 %, $n = 50$) и чешуек (38,20 %, $n = 41$), что является характерным признаком экзематозного процесса — признак «желтого комка». В ряде случаев при дерматоскопии были видны фокальные белые чешуйки (33,64 %, $n = 36$), но они всегда были связаны с вышеописанными признаками.

Оценка цвета кожных покровов в месте локализации пораженных участков с использованием метода дерматоскопии позволила установить, что у 66,36 % пациентов ($n = 71$) цвет был ярко-розовый, у 29,91 % пациентов ($n = 32$) — нормальный, у 4,67 % пациентов ($n = 5$) — красный.

При хронических и лихенифицированных поражениях были выявлены преимущественно неравномерно распределенные точечные сосуды (74,47 %, $n = 35$) и шелушение (38,30 %, $n = 18$)

По результатам обследования, среди пациентов основной группы исследования было выявлено в 12,15 % случаев ($n = 13$) тяжелого течения атопического дерматита и экземы — пациенты, у которых индекс SCORAD составил более 50 и дерматоскопический индекс — более 10. В 60,75 % случаев ($n = 65$) у пациентов было установлено среднетяжелое течение атопического дерматита и экземы — пациенты, у которых индекс SCORAD составил 30–50 и дерматоскопический индекс — 5–10. В 27,1 % случаев ($n = 29$) у пациентов было установлено легкое течение атопического дерматита и экземы — пациенты, у которых индекс SCORAD составил менее 30 и дерматоскопический индекс — менее 5 (таблица 4).

Таблица 4 — Распределение пациентов по степени тяжести заболевания по результатам SCORAD и дерматоскопии ($n = 107$)

Степень тяжести заболевания	Количество выявленных случаев	
	<i>n</i>	%
Тяжелая форма	13	12,15
Среднетяжелая форма	65	60,75
Легкая форма	29	27,1

По результатам анализа клинико-anamnestических данных и данных инструментального обследования, у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания ($n = 78$) в 39,74 % ($n = 31$) случаев была установлена резистентная форма течения атопического дерматита и экземы. У этих пациентов заболевание трудно поддавалось лечению, единичные очаги поражения сохранялись через 6 недель после проведенного лечения. Среди пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами атопического дерматита и экземы у 41 (52,56 %) была установлена часто длительно рецидивирующая форма заболевания, при которой обострения происходили 4 и более раз в год (таблица 5).

Таблица 5 — Частота выявления резистентных и рецидивирующих форм атопического дерматита и экземы у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами заболевания ($n = 78$)

Форма заболевания	Количество выявленных случаев	
	<i>n</i>	%
Резистентные формы	31	39,74
Часто длительно рецидивирующие формы	41	52,56

В ходе бактериологического исследования биологического материала с пораженной кожи пациентов с атопическим дерматитом и экземой были выявлены: *S. aureus* (MRSA) в 71,05 % случаев ($n = 27$), *S. epidermidis* — 18,42 % ($n = 7$), *S. pseudintermedius* — 7,89 % ($n = 3$), *S. warneri* — 2,63 % ($n = 1$) (таблица 6).

Таблица 6 — Результаты изучения биологического материала с пораженной кожи пациентов ($n = 38$)

Возбудитель	Количество выявленных случаев	
	<i>n</i>	%
<i>Staphylococcus aureus</i> обильный рост	18	47,37
<i>Staphylococcus aureus</i> умеренный рост	9	23,68
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	18,42
<i>Staphylococcus pseudintermedius</i>	3	7,89
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	2,63

В ходе анализа результатов, полученных при проведении молекулярно-генетического анализа по выявлению отдельных представителей микрофлоры в соскобах кожи, у пациентов основной группы исследования было выявлено присутствие: *C. albicans* (74,77 % ($n = 80$)), *C. glabrata* (37,38 % ($n = 40$)), *C. parapsilosis* (15,89 % ($n = 17$)), *E. floccosum* (4,67 % ($n = 5$)), *M. furfur* (35,51 % ($n = 38$)), *M. restricta* (7,48 % ($n = 8$)), *M. obtusa* (12,15 % ($n = 13$)), *M. globose* (22,43 % ($n = 24$)), *M. sympodialis* (44,86 % ($n = 48$)), *M. pachydermatis* (5,61 % ($n = 6$)), *T. interdigitale* (4,67 % ($n = 5$)). Полученные результаты по частоте выявления данных микроорганизмов в группах 1, 2 и 3-й представлены в таблице 7.

Таблица 7 — Результаты выявления отдельных представителей микрофлоры кожи в биологическом материале обследованных групп пациентов ($n = 107$)

Название микроорганизма	Частота выявления, % (<i>n</i>)					
	Группа 1 ($n = 79$)		Группа 2 ($n = 28$)		Группа 3 ($n = 30$)	
	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>
<i>C. albicans</i>	73,42	58	78,57	22	46,67	14
<i>C. glabrata</i>	39,24	31	32,14	9	16,67	5
<i>C. parapsilosis</i>	15,19	12	17,86	5	6,67	2
<i>E. floccosum</i>	5,06	4	3,57	1	—	0
<i>M. furfur</i>	34,18	27	39,29	11	16,67	5
<i>M. restricta</i>	8,86	7	3,57	1	—	0
<i>M. obtusa</i>	12,66	10	10,71	3	—	0
<i>M. globose</i>	20,25	16	28,57	8	10,00	3
<i>M. sympodialis</i>	44,30	35	46,43	13	10,00	3
<i>M. pachydermatis</i>	6,33	5	3,57	1	—	0
<i>T. interdigitale</i>	5,06	4	3,57	1	—	0

В образцах биологического материала пациентов контрольной группы (группа 3) была выявлена ДНК таких возбудителей, как *C. albicans* (46,67 % ($n = 14$)), *C. glabrata* (16,67 % ($n = 5$)), *C. parapsilosis* (6,67 % ($n = 2$)), *M. furfur* (16,67 % ($n = 5$)), *M. globose* (10,0 % ($n = 3$)), *M. sympodialis* (10,0 % ($n = 3$)).

С применением статистического анализа (критерий независимости — χ^2 -Пирсона) были установлены достоверные отличия по частоте выявления всех изученных возбудителей между основной и контрольной группами ($p < 0,05$), а также между группами 1 и 3 ($p < 0,05$) и группами 2 и 3 (таблица 8). При анализе частоты выявления изучаемых возбудителей в группах 1 и 2 достоверных отличий между данными группами установлено не было ($p > 0,05$).

В биологическом материале пациентов основной группы исследования возбудители присутствовали в форме микст-инфекции. Чаще всего были выявлены ассоциации 3 возбудителей — в 57,94 % случаев ($n = 62$). Ассоциации 2 и 4 микроорганизмов были выявлены в 31 (28,97 %) и 10 (9,35 %) пробах соответственно (таблица 9).

Таблица 8 — Результаты статистического анализа частоты выявления отдельных представителей микрофлоры кожи у пациентов обследованных групп

Название микроорганизма	Значение χ^2 , p						
	Основная группа vs контрольная группа		Группа 1 vs группа 3		Группа 2 vs группа 3		Группа 1 vs группа 2
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	p
<i>C. albicans</i>	61,24	0,001	21,16	0,004	18,64	0,002	>0,05
<i>C. glabrata</i>	34,21	0,001	16,44	0,013	8,27	0,021	>0,05
<i>C. parapsilosis</i>	12,55	0,003	9,25	0,012	4,73	0,017	>0,05
<i>E. floccosum</i>	4,18	<0,001	3,99	<0,001	3,41	<0,001	>0,05
<i>M. furfur</i>	29,24	0,003	18,62	0,018	8,22	0,011	>0,05
<i>M. restricta</i>	6,72	<0,001	5,97	<0,001	3,19	<0,001	>0,05
<i>M. obtusa</i>	10,04	<0,001	8,14	<0,001	3,47	<0,001	>0,05
<i>M. globose</i>	18,25	0,007	11,72	0,014	7,23	0,012	>0,05
<i>M. sympodialis</i>	26,73	0,002	24,57	0,006	11,71	0,004	>0,05
<i>M. pachydermatis</i>	4,94	<0,001	4,12	<0,001	3,22	<0,001	>0,05
<i>T. interdigitale</i>	4,01	<0,001	3,17	<0,001	3,57	<0,001	>0,05

Таблица 9 — Результаты выявления ассоциаций возбудителей у пациентов основной группы исследования ($n = 107$)

Количество возбудителей в составе микст-инфекции	Количество выявленных случаев	
	n	%
5 возбудителей	4	3,74
4 возбудителя	10	9,35
3 возбудителя	62	57,94
2 возбудителя	31	28,97

В четырех пробах (3,74 %) была выявлена ассоциация 5 микроорганизмов. Постоянную основу ассоциации во всех этих пробах составляли *C. albicans*, *C. glabrata*, *M. sympodialis* и *T. interdigitale*. В качестве пятого члена ассоциации выступали *M. furfur* ($n = 1$), *M. restricta* ($n = 2$), *M. pachydermatis* ($n = 1$).

В пробах, где было выявлено присутствие 2, 3 или 4 возбудителей, в качестве основных компонентов ассоциаций выступали: *C. albicans* и *M. sympodialis* — 28,97 % случаев ($n = 31$); *C. albicans* и *C. glabrata* — 19,63 % случаев ($n = 21$).

С применением статистического анализа (критерий независимости — χ^2 -Пирсона) были установлены достоверные связи между присутствием 3 и более возбудителей в биологическом материале пациентов и распространенностью кожного процесса 40–80 % ($\chi^2 = 71,26$; $p = 0,007$), интенсивностью клинических проявлений со степенью выраженности 2–3 балла ($\chi^2 = 52,18$; $p = 0,025$), степенью выраженности субъективных симптомов от 5 до 10 баллов ($\chi^2 = 29,65$; $p = 0,031$).

Наличие достоверных связей также было установлено между присутствием 4 и более возбудителей в соскобе с кожи пациента и тяжелой формой течения заболевания ($\chi^2 = 64,75$; $p = 0,034$).

Заключение. В соскобах с пораженных участков кожи пациентов, страдающих атопическим дерматитом и экземой, присутствуют ассоциации *Candida spp.* and *Malassezia spp.* В группах обследованных пациентов по частоте встречаемости преобладали *C. albicans*, *M. sympodialis*, *C. glabrata*, *M. furfur* и *M. globose*. По результатам статистического анализа, установлено, что присутствие в соскобах кожи пациента 3 и более возбудителей связано с усилением выраженности симптомов атопического дерматита и экземы, а 4 и более — с тяжелой формой течения патологического процесса.

В настоящее время в дерматологии приоритетными становятся вопросы развития резистентности к традиционной терапии и поиск путей ее преодоления. При этом особое значение придают роли инфекции в поддержании непрерывно рецидивирующего течения хронических дерматозов и формировании торпидных форм. В связи с этим актуальным является изучение предрасполагающих факторов развития осложненных форм дерматоза и возможность управления ими, верификация возбудителей и определение их вирулентных свойств.

Внимательное изучение клинико-anamnestических данных и результатов инструментального обследования, идентификация представителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры кожи с применением молекулярно-генетического и/или бактериологического анализа являются необходимым инструментом для диагностики и выбора тактики лечения пациентов с atopическим дерматитом и экземой.

Литература

1. Кожные и венерические болезни : справочник / под ред. О. Л. Иванова — М. : Медицина, 2007. — 429 с.
2. Флуер, Ф. С. Стафилококки и их энтеротоксины как факторы риска возникновения atopического дерматита / Ф. С. Флуер // Педиатрия. — 2014. — Т. 3, № 93. — С. 124–127.
3. Atopический дерматит открытых участков и малассезиозная инфекция / Н. Г. Кочергин [и др.] // Рос. журн. кож. и вен. болезней. — 2011. — № 2. — С. 31–33.
4. Atopический дерматит: оптимизация топической терапии / С. В. Батыршина // Вестник дерматологии и венерологии. — 2013. — № 3. — С. 102–111.
5. Джавадзаде, Т. З. Видовой состав микрофлоры кожи при atopическом дерматите у детей в различные возрастные периоды / Т. З. Джавадзаде // Фундаментальные исследования. — 2015. — Т. 1, № 10. — С. 2048–2051.
6. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis / A. J. De Benedetto [et al.] // Allergy Clin. Immunol. — 2011. — Vol. 127. — P. 773–786.
7. Метод определения микромицетов в соскобах кожи / Т. В. Руденкова [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рец. сб. науч. тр. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Белорусский государственный медицинский университет ; под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. — Минск, 2018. — Вып. 8. — С. 158–164.

Analysis of the association between clinical data and some skin microflora agents molecular-genetic identification results in patients with atopic dermatitis and ezema

Milkoto N. A., Rudenkova T. V., Shimanskaya I. G., Kostiuk S. A.

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

Increased colonization of the skin by microorganisms and high susceptibility to infectious agents are the hallmarks of the skin microbial status in patients with atopic dermatitis and eczema in comparison with healthy people skin microflora. 107 patients were examined: with atopic dermatitis (L20.0 – L20.9) ($n = 79$) and eczema (L30.0 – L30.9) ($n = 28$). *Candida spp.* and *Malassezia spp.* associations were detected in affected skin areas swabs of patients with atopic dermatitis and eczema. *C. albicans*, *M. sympodialis*, *C. glabrata*, *M. furfur* и *M. globose* were prevailed in the frequency of occurrence in examined patients. It has been established that the presence of 3 or more pathogens in the patient’s skin scrapings is associated with increased severity of symptoms of atopic dermatitis and eczema, and 4 or more — with a severe form of the pathological process.

Keywords: atopic dermatitis, ezema, SCORAD scale, PCR, *Candida spp.*, *Malassezia spp.*, *Staphylococcus spp.*

Поступила 25.10.2019

УДК 616.24-036.12:611.018.26:616-008

Влияние неспецифического воспаления на метаболическую активность жировой ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Лапицкий Д. В.^{1,2}, Ряполов А. Н.¹, Пупкевич В. А.¹, Чирикова Т. В.¹, Арабей А. А.²,
Гончарик А. В.², Ибрагимова Ж. А.², Митьковская Н. П.²,

¹Государственное учреждение «432 Главный военный клинический медицинский центр
МО ВС Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь;

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

Реферат. В статье отражена динамика гормонов жировой ткани лептина и адипонектина в зависимости от выраженности неспецифического воспаления, а также дан анализ взаимосвязей адипокинов с показателями, отражающими нарушения обмена глюкозы, липидов, содержание жировой ткани в организме пациентов с ХОБЛ при различных уровнях маркеров неспецифического воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-8). При высоком уровне маркеров воспаления отмечено снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина. Обратное соотношение уровней адипокинов выявлено при уменьшении маркеров воспалительной реакции. Низкий уровень лептина в условиях воспаления, а также высокий уровень лептина при уменьшении воспаления способствуют нарушениям обмена глюкозы, повышению содержания жировой ткани в организме. Снижение уровня адипонектина при уменьшении маркеров воспалительной реакции сопровождается уменьшением его протективных свойств относительно нарушений обмена глюкозы. Применение селективного блокатора небиволола ассоциировано с повышением уровня адипонектина. Использование розувастатина и аторвастатина ассоциировано со снижением выраженности неспецифического воспаления и повышением уровня лептина, снижением уровня адипонектина (плейотропное действие статинов).

Ключевые слова: лептин, адипонектин, неспецифическое воспаление, нарушение обмена глюкозы, повышение содержания жировой ткани, небиволол, статины.

Введение. В настоящее время установлено, что жировая ткань является важнейшим эндокринным органом, способным синтезировать более 30 биологически активных веществ, в том числе ряд гормонов, ферментов и цитокинов, принимающих участие практически во всех метаболических процессах, системной воспалительной реакции, протекающих в организме. За последние годы представления о жировой ткани, как о пассивном «накопителе жира», существенно изменились, и в настоящее время полагается, что именно она является важнейшим звеном патогенеза метаболических нарушений, лежащих в основе развития атеросклероза [1].

В научной литературе опубликованы данные, свидетельствующие о том, что наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациента увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2,3–3,2 раза [2]. Одним из факторов патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы служит хроническое неспецифическое воспаление, источником которого является ХОБЛ [3]. Авторами данной публикации ранее установлено, что у пациентов с ХОБЛ дополнительным источником хронического воспаления является висцеральная жировая ткань [4].

Одним из гормонов, вырабатываемых в жировой ткани, является лептин (ЛН). Уровень ЛН в крови играет роль физиологического сигнала о достаточности энергетических ресурсов организма. Установлено, что связь между уровнем ЛН и ССЗ существует вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска. Такое влияние ЛН на сосудистое русло связывается со значительным повышением его концентрации в крови и развитием лептинорезистентности,

которая способствует накоплению жировой ткани в организме, нарушению обмена липидов (дислипидемии), глюкозы (инсулинорезистентности, гипергликемии), появлению свободных форм кислорода. Противоположным влиянием на обмен веществ и ангиопротекторными свойствами обладает другой гормон жировой ткани адипонектин (АН) [5, 6]. Взаимоотношения ЛН и АН с провоспалительными цитокинами при метаболическом синдроме достаточно хорошо изучены [7]. Однако динамика адипокинов у пациентов с заболеваниями, характеризующимися длительно протекающим неспецифическим воспалением (например, ХОБЛ), требует более глубокого изучения.

Цель работы — оценка метаболической активности жировой ткани на фоне динамики показателей неспецифического воспаления у пациентов с ХОБЛ.

Материалы и методы. В исследование были включены 89 пациентов с диагнозом ХОБЛ. Медиана возраста составила 67 лет (64–69 лет). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза курения, физикального осмотра, показателей функции внешнего дыхания на отечественном спирографе MASC-1. В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом (консультация онколога), с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибриляторами, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани.

Содержание жировой ткани в организме пациентов группы наблюдения оценивалось по индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), индексу висцерального ожирения (ИВО), проценту содержания жировой ткани (% ЖТ).

Было проведено исследование клинических анализов крови и мочи пациентов (в том числе определение белка в суточной моче), биохимического анализа крови с определением показателей обмена глюкозы (уровень глюкозы в плазме крови, гликозилированный гемоглобин — HbA1c) и липидов. В качестве маркера уровня воспалительной реакции определялись высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) и интерлейкин-8 (ИЛ-8). В качестве маркеров метаболической активности жировой ткани использован лептин (ЛН) и адипонектин (АН). Выполнялись электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковая сонография брахиоцефальных артерий, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с использованием программы *Statistica 10.0*. При нормальном распределении изучаемых параметров данные представлялись в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее арифметическое, σ — среднее квадратичное отклонение). При отклонении распределения от нормального данные представлялись в виде Me (25–75 %) (Me — медиана данных выборки, 25–75 % — верхний и нижний квартили). Для сравнения параметров в подгруппах пациентов использовался однофакторный дисперсионный анализ либо непараметрический критерий Уилкоксона. Степень взаимосвязи изучаемых параметров проводилась с использованием корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Пирсона (R) при нормальном распределении значений изучаемого параметра или коэффициента корреляции Спирмена (R) при распределении значений изучаемого параметра, отличного от нормального.

На основе полученных данных пациентам с ХОБЛ проводилась стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) согласно рекомендациям рабочей группы по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов 2018 г. путем выявления факторов риска (ФР), бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ), сердечно-сосудистых и почечных заболеваний (ССПЗ). Установлено, что в среднем пациенты с ХОБЛ имели 5,0 (4,0–5,0) ФР; 2,0 (1,0–3,0) ПОМ; ССПЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 31,5 % пациентов наблюдаемой группы, транзиторные ишемические атаки либо острые нарушения мозгового кровообращения (ТИА/ОНМК) перенесли 6,7 % пациентов с ХОБЛ, у 3,4 % установлена хроническая болезнь почек (ХБП) 4-й стадии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 38,2 % пациентов, осложненный сахарный диабет (СД) 2-го типа выявлен у 7,9 % человек, заболевания периферических артерий присутствовали в 6,7 % случаев. Тяжелая ретинопатия не была выявлена ни у одного пациента. На основании

изученных ФР, ПОМ и диагностированных ССПЗ проведена стратификация общего ССР у пациентов с ХОБЛ. К среднему/высокому риску отнесено 6 человек (6,7 %), к высокому — 27 человек (30,4 %), к очень высокому — 56 человек (62,9 %).

Ввиду того, что большинство пациентов с ХОБЛ относились к категории высокого/очень высокого ССР (93,3 %), практически у всех пациентов наблюдаемой группы выявлены показания к назначению бета-блокаторов, ингибиторов АПФ/сартанов, мочегонных, статинов. Ранее авторами данной статьи было показано, что пациенты с ХОБЛ имеют повышенный уровень маркеров неспецифического воспаления. Поэтому был разработан план лечения наблюдаемой группы пациентов на основе следующих предположений:

- статины подавляют активность транскрипционного фактора NF- κ B, что способствует уменьшению системной воспалительной активности;
- сартаны повышают активность транскрипционного фактора Foxo3A, что улучшает антиоксидантную и противовоспалительную защиту организма;
- антагонисты альдостерона уменьшают процессы фиброобразования в миокарде, замедляя процессы его ремоделирования;
- небиволол повышает выработку адипонектина, что способствует ангиопротекции и уменьшению легочной гипертензии.

На основании изложенных положений и в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, разработаны две схемы медикаментозного лечения: № 1 — бисопролол, периндоприл, индапамид, аторвастатин; № 2 — небиволол, ирбесартан, верошпирон, розувастатин.

С целью оценки влияния лекарственных средств, включенных в схемы лечения № 1 и № 2, на уровни hsCRB, ЛН, АН нами был применен модуль «Industrial Statistics and Six Sigma» — «Experimental Design» («Промышленная статистика и шесть сигма» — «Планирование эксперимента») программы *Statistica 10.0*. Основная цель планирования эксперимента заключается в извлечении максимального количества объективной информации о влиянии изучаемых факторов на интересующий исследователя показатель (независимую переменную) с помощью наименьшего числа дорогостоящих наблюдений. Для планирования исследования мы воспользовались системой табулированных робастных планов Тагучи, которые позволяют оценить влияние максимального числа главных эффектов (в нашем случае — это лекарственные средства схем № 1 и № 2 в трех различных дозировках) на независимую переменную при помощи минимального числа опытов в эксперименте (таблица 1). Каждая строка плана соответствует схеме лечения одного пациента. В качестве независимой переменной выступала разница уровней hsCRB, ЛН, АН до и после лечения с использованием схем № 1 и № 2 у пациентов с ХОБЛ. Согласно табулированному плану Тагучи в группы лечения по схемам № 1 и № 2 планировалось включить по 36 пациентов (программа разбила число пациентов каждой группы на 2 блока по 18 человек — блок № 1 и блок № 2). При заполнении данными графы «независимая переменная» модуль «Industrial Statistic and Six Sigma» — «Experimental Design» проводит анализ влияния каждого лекарственного средства на независимую переменную с использованием регрессионного и дисперсионного анализов, встроенных в структуру модуля. В качестве способа рандомизации в группы лечения выбран следующий подход — генерация случайных чисел в приложении Excel. Получение нечетного числа относит пациента к группе лечения № 1. Получение четного числа относит пациента к группе лечения № 2.

Ввиду того, что некоторые пациенты умерли или не смогли пройти повторное обследование по объективным причинам, анализ эффективности схем медикаментозного лечения № 1 и № 2 проводился по методу центральных композиционных планов. Результаты анализа представляются в графическом виде с указанием влияния каждой дозы (цифра 1, цифра 2, цифра 3) лекарственного средства на независимую переменную (как показано на рисунках 1, 2, 3). Эффективность лечения оценена у 52 пациентов с ХОБЛ из наблюдаемой группы (89 чел.). По схеме № 1 лечились 28 пациентов, по схеме № 2 — 24 человека. Повторное обследование было проведено примерно через 52 недели.

Уровни hsCRB, ИЛ-8, ЛН, АН однократно определены у 32 здоровых мужчин в возрасте 20–42 года (медиана возраста составила 25 лет) и использованы в качестве контроля.

Таблица 1 — План проведения медикаментозного лечения по схемам № 1 и № 2 у пациентов с ХОБЛ

Группы	Ирбесартан / периндоприл	Небиволол / бисопролол	Верошпирон / индапамид	Розувастатин / аторвастатин	Независимая переменная
Группа пациентов с ХОБЛ (блок № 1)	1	1	1	1	
	1	2	2	2	
	1	3	3	3	
	2	1	1	2	
	2	2	2	3	
	2	3	3	1	
	3	1	2	1	
	3	2	3	2	
	3	3	1	3	
	1	1	3	3	
	1	2	1	1	
	1	3	2	2	
	2	1	2	3	
	2	2	3	1	
	2	3	1	2	
	3	1	3	2	
	3	2	1	3	
	Группа пациентов с ХОБЛ (блок № 2)	1	1	1	1
1		2	2	2	
1		3	3	3	
2		1	1	2	
2		2	2	3	
2		3	3	1	
3		1	2	1	
3		2	3	2	
3		3	1	3	
1		1	3	3	
1		2	1	1	
1		3	2	2	
2		1	2	3	
2		2	3	1	
2		3	1	2	
3		1	3	2	
3		2	1	3	
3		3	2	1	

Цифры отражают дозировки лекарственного средства: Ирбесартан: 1 — 75 мг; 2 — 150 мг; 3 — 300 мг; Небиволол: 1 — 2,5 мг; 2 — 5 мг; 3 — 10 мг; Спиринолактон: 1 — 25 мг; 2 — 50 мг; 3 — 100 мг; Розувастатин: 1 — 5 мг; 2 — 10 мг; 3 — 20 мг; Периндоприл: 1 — 2,5 мг; 2 — 5 мг; 3 — 10 мг; Бисопролол: 1 — 2,5 мг; 2 — 5 мг; 3 — 10 мг; Индапамид: 1 — 0,625 мг; 2 — 1,25 мг; 3 — 2,5 мг; Аторвастатин: 1 — 10 мг; 2 — 20 мг; 3 — 40 мг.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) ИМТ более 29,9 кг/м² установлен в 30,3 % случаев, ОТ более 102,0 см — в 55,1 %, %ЖТ более 24,9 % — в 86,5 %, ИВО более 1,92 — в 36,0 %. В среднем ИМТ составил 27,5 ± 5,7 кг/м², ОТ — 104,4 ± 15,3 см, %ЖТ — 31,8 ± 6,5 %, ИВО — 1,9 ± 1,3. Динамика приведенных показателей изучена у 52 пациентов в ходе проводимой терапии (схемы № 1 и № 2). Установлено нарастание ИМТ, процент ЖТ у пациентов с ХОБЛ при обследовании после лечения (ИМТ 27,2 ± 5,0 и 27,7 ± 5,0 кг/м² до и после лечения соответственно,

$p < 0,05$; %ЖТ $31,4 \pm 5,8$ и $32,1 \pm 5,9$ % до и после лечения соответственно, $p < 0,01$). Корреляционный анализ показал, что у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) до начала лечения показатели, характеризующие содержание жировой ткани (ИМТ, ОТ, ИВО, %ЖТ), имеют умеренную положительную взаимосвязь с уровнями глюкозы крови ($R_{\text{ИМТ-глюкоза}} = 0,3, p = 0,008$; $R_{\text{ИВО-глюкоза}} = 0,3, p = 0,007$; $R_{\text{%ЖТ-глюкоза}} = 0,26, p = 0,023$; $R_{\text{ОТ-глюкоза}} = 0,31, p = 0,0064$), гликозилированного гемоглобина ($R_{\text{ИМТ-НbA1c}} = 0,25, p = 0,028$; $R_{\text{ИВО-НbA1c}} = 0,29, p = 0,01$; $R_{\text{%ЖТ-НbA1c}} = 0,23, p = 0,046$; $R_{\text{ОТ-НbA1c}} = 0,25, p = 0,028$), триглицеридов ($R_{\text{ИМТ-ТГ}} = 0,36, p = 0,001$; $R_{\text{ИВО-ТГ}} = 0,92, p < 0,001$; $R_{\text{%ЖТ-ТГ}} = 0,29, p = 0,01$; $R_{\text{ОТ-ТГ}} = 0,34, p = 0,002$), общего холестерина ($R_{\text{%ЖТ-ОХ}} = 0,27, p = 0,0193$), и отрицательную взаимосвязь с холестерином липопротеинов высокой плотности ($R_{\text{ИМТ-ХС-ЛПВП}} = -0,46, p < 0,001$; $R_{\text{ИВО-ХС-ЛПВП}} = -0,63, p < 0,001$; $R_{\text{%ЖТ-ХС-ЛПВП}} = -0,42, p < 0,001$; $R_{\text{ОТ-ХС-ЛПВП}} = -0,4, p < 0,001$). У пациентов с ХОБЛ после проведенного лечения (52 чел.) установленные исходно взаимосвязи сохраняются. Так, показатели, характеризующие содержание жировой ткани (ИМТ, ОТ, ИВО, %ЖТ), имеют умеренную положительную взаимосвязь с уровнями глюкозы крови ($R_{\text{ИМТ-глюкоза}} = 0,41, p = 0,003$; $R_{\text{%ЖТ-глюкоза}} = 0,36, p = 0,01$; $R_{\text{ОТ-глюкоза}} = 0,44, p = 0,001$), гликозилированного гемоглобина ($R_{\text{ИМТ-НbA1c}} = 0,33, p = 0,019$; $R_{\text{%ЖТ-НbA1c}} = 0,29, p = 0,04$; $R_{\text{ОТ-НbA1c}} = 0,39, p = 0,04$), триглицеридов ($R_{\text{ИМТ-ТГ}} = 0,29, p = 0,036$; $R_{\text{ИВО-ТГ}} = 0,94, p < 0,001$; $R_{\text{ОТ-ТГ}} = 0,31, p = 0,027$), и отрицательную взаимосвязь с холестерином липопротеинов высокой плотности ($R_{\text{ИМТ-ХС-ЛПВП}} = -0,39, p = 0,005$; $R_{\text{ИВО-ХС-ЛПВП}} = -0,64, p < 0,001$; $R_{\text{%ЖТ-ХС-ЛПВП}} = -0,38, p = 0,007$; $R_{\text{ОТ-ХС-ЛПВП}} = -0,4, p = 0,003$).

В группе пациентов с ХОБЛ из 89 чел. уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л зарегистрирован у 21,3 % (19 чел.), повышение НbA1c более 6,0 % — у 22,5 % (20 чел.), СД 2-го типа диагностирован у 15,7 % (14 чел.) пациентов. Всего нарушения обмена глюкозы выявлены у 36,0 % (32 чел.) пациентов. Средний уровень тощачевой глюкозы составил $5,4 \pm 1,1$ ммоль/л, НbA1c — $5,8 \pm 0,6$ %. В группе лечения из 52 чел. уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л зарегистрирован у 11,5 % (6 чел.), повышение НbA1c более 6,0 % — у 19,2 % (10 чел.), СД 2-го типа диагностирован у 13,5 % (7 чел.) пациентов. Всего нарушения обмена глюкозы выявлены у 23,1 % (12 чел.) пациентов. При обследовании данной группы пациентов с ХОБЛ (52 чел.) после проведенного лечения установлено, что уровень глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л отмечался у 23,0 % (12 чел.), повышение НbA1c более 6,0 % — у 21,1 % (11 чел.), СД 2 типа диагностирован у 15,4 % (8 чел.) пациентов. При этом выявлено 8 (15,4 %) новых случаев нарушения обмена глюкозы, из них 1 новый случай СД 2-го типа. Всего нарушения обмена глюкозы выявлены у 38,5 % (20 чел.) пациентов. В группе пациентов с ХОБЛ, лечившихся по разработанным схемам № 1 и № 2, после терапии установлено достоверное нарастание уровня тощачевой глюкозы ($5,3 \pm 1,2$ и $5,7 \pm 1,4$ ммоль/л до и после лечения соответственно, $p < 0,01$) и уровня НbA1c ($5,6 \pm 0,4$ и $5,8 \pm 0,8$ % до и после лечения соответственно; $p = 0,045$).

До начала лечения дислипидемия отмечена у всех пациентов (100,0 %). Регулярно принимали статины только 34,8 % пациентов. Уровень ОХ и ХС-ЛПНП значимо ($p < 0,001$) отличался у пациентов, не принимавших статины, от таковых показателей пациентов, лечившихся статинами (ОХ $5,6 \pm 1,2$ ммоль/л и $4,4 \pm 1,0$ ммоль/л; ХС-ЛПНП $3,4 \pm 1,0$ ммоль/л и $2,3 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно). В группе пациентов, принимавших статины, уровень ТГ и ХС-ЛПОНП также был ниже по сравнению с лицами, не принимавшими статины, но разница не достигла статистической значимости (ТГ $1,4 \pm 0,5$ ммоль/л и $1,7 \pm 0,9$ ммоль/л; ХС-ЛПОНП $0,6 \pm 0,3$ ммоль/л и $0,8 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно, $p > 0,05$). ХС-ЛПВП не отличался в обеих группах и составлял в среднем $1,4 \pm 0,4$ ммоль/л. В процессе лечения все пациенты принимали статины. После лечения отмечена достоверная положительная динамика по уровню ОХ (ОХ $5,3 \pm 1,3$ и $4,9 \pm 1,1$ ммоль/л до и после лечения соответственно, $p < 0,05$) и ХС-ЛПНП (ХС-ЛПНП $3,4 \pm 1,0$ ммоль/л и $2,3 \pm 0,8$ ммоль/л до и после лечения соответственно, $p < 0,01$).

Уровень hsCRP в группе наблюдаемых пациентов (89 чел.) составил 5,2 (2,6–11,5) мг/л. При этом у 95,5 % пациентов значения hsCRP превышали 1,0 мг/л, а в 70,8 % случаев уровень hsCRP превышал 3,0 мг/л. У пациентов с ХОБЛ уровень hsCRP значимо ($p < 0,001$) превышал таковой в группе контроля (5,2(2,6–11,5) и 0,95(0,5–1,9) мг/л соответственно). Такая же тенденция отмечена по отношению к ИЛ-8: уровень ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) составил 9,3(7,1–14,2) пг/мл и 1,7(0–5,7) пг/мл в группе контроля, $p < 0,001$ (таблица 2).

Уровень hsCRV значимо ($p < 0,001$) снизился в результате проведенного лечения (5,0(2,7–11,3) и 2,4(1,3–5,4) мг/л до и после лечения соответственно). Значения hsCRV у пациентов с ХОБЛ (2,4(1,3–5,4) мг/л) в конце терапии по-прежнему существенно ($p < 0,001$) превышали таковые у лиц в контрольной группе (0,95(0,5–1,9) мг/л).

Таблица 2 — Маркеры неспецифического воспаления, адипокины у пациентов с ХОБЛ и их динамика на фоне терапии

Группа пациентов	hsCRB, мг/л	ИЛ-8, пг/мл	Адипокины	
			ЛП, пг/мл	АД, мкг/мл
1. ХОБЛ (89 чел.)	5,2(2,6–11,5)	9,3(7,1–14,2)	1809,4 ± 892,3	7,5 ± 4,2
2. ХОБЛ (52 чел.) До лечения	5,0(2,7–11,3)	9,6(7,6–14,1)	1597,9 ± 353,5	7,5 ± 4,1
3. ХОБЛ (52 чел.) после лечения	2,4(1,3–5,4)	2,4(0,0–6,5)	3800,5 ± 1580,0	5,9 ± 3,5
4. Контрольная группа (32 чел.)	0,95(0,5–1,9)	1,7(0,0–5,7)	2770,6 ± 1837,9	4,9 ± 1,7
<i>p</i> 1–4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01
<i>p</i> 2–3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
<i>p</i> 3–4	<0,001	>0,05	<0,01	>0,05

Значения ИЛ-8 уменьшились значимо ($p < 0,001$) в результате терапии (9,6(7,6–14,1) и 2,4(0,0–6,5) пг/мл до и после лечения соответственно). В результате лечения уровень ИЛ-8 (2,4(0,0–6,5) пг/мл) у пациентов с ХОБЛ не отличался ($p > 0,05$) от уровня ИЛ-8 (1,7(0,0–5,7) пг/мл) у лиц контрольной группы.

У пациентов с ХОБЛ (89 чел.) уровень ЛН значимо ($p < 0,001$) ниже по сравнению с контрольной группой (1809,4 ± 892,3 пг/мл и 2770,6 ± 1837,9 пг/мл соответственно). В результате лечения значения ЛН у пациентов с ХОБЛ (52 чел.) существенно ($p < 0,001$) увеличились (1597,9 ± 351,5 пг/мл до лечения и 3800,5 ± 1580,0 пг/мл после лечения, $p < 0,001$). При этом уровень ЛН после лечения (3800,5 ± 1580,0 пг/мл) был значимо ($p < 0,01$) выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой (2770,6 ± 1837,9 пг/мл). До начала лечения уровень ЛН умеренно положительно коррелирует с HbA1c ($R_{\text{ЛН-HbA1c}} = 0,31, p = 0,007$) и имеет умеренную отрицательную взаимосвязь с ИЛ-8 ($R_{\text{ЛН-ИЛ-8}} = -0,4, p < 0,001$) и ХС-ЛПВП ($R_{\text{ЛН-ХС-ЛПВП}} = -0,28, p = 0,015$). В группе пациентов с ХОБЛ после лечения установленные взаимосвязи ЛН с HbA1c ($R_{\text{ЛН-HbA1c}} = 0,31, p = 0,025$) и ХС-ЛПВП ($R_{\text{ЛН-ХС-ЛПВП}} = -0,29, p = 0,04$) сохраняются. Также выявлена умеренная положительная взаимосвязь ЛН с уровнем глюкозы крови ($R_{\text{ЛН-ГЛЮКОЗА}} = 0,37, p = 0,007$), показателями, характеризующими содержание жировой ткани ($R_{\text{ИМТ-ЛН}} = 0,44, p = 0,001$; $R_{\% \text{ЖТ-ЛН}} = 0,41, p = 0,003$; $R_{\text{ОТ-ЛН}} = 0,44, p = 0,001$).

Уровень АН у пациентов с ХОБЛ (89 чел.) составил 7,5 ± 4,2 мкг/мл, в контрольной группе — 4,9 ± 1,7 мкг/мл, $p < 0,01$. Динамика данного адипокина противоположна динамике ЛН: 7,5 ± 4,1 мкг/мл до лечения и 5,9 ± 3,5 мкг/мл после лечения, $p < 0,05$. Значения АН после лечения (5,9 ± 3,5 мкг/мл) не отличались от таковых в контрольной группе (4,9 ± 1,7 мкг/мл, $p > 0,05$) (таблица 1). Уровень АН продемонстрировал отрицательную умеренную взаимосвязь с показателями, характеризующими содержание жировой ткани ($R_{\text{ИМТ-АН}} = -0,34, p = 0,003$; $R_{\text{ИВО-АН}} = -0,38, p < 0,001$; $R_{\% \text{ЖТ-АН}} = -0,32, p = 0,005$; $R_{\text{ОТ-АН}} = -0,3, p = 0,008$), триглицеридами ($R_{\text{ТГ-АН}} = -0,29, p = 0,011$), холестерином липопротеинов очень низкой плотности ($R_{\text{ХС-ЛПОНП-АН}} = -0,28, p = 0,015$) и положительную корреляцию с ХС-ЛПВП ($R_{\text{ХС-ЛПВП-АН}} = 0,38, p < 0,001$). В группе пациентов после лечения указанные взаимосвязи сохранились: $R_{\text{ИВО-АН}} = -0,34, p = 0,016$; $R_{\text{ТГ-АН}} = -0,32, p = 0,02$; $R_{\text{ХС-ЛПОНП-АН}} = -0,32, p = 0,02$; $R_{\text{ХС-ЛПВП-АН}} = 0,36, p = 0,009$. Также выявлена отрицательная связь с уровнем глюкозы ($R_{\text{ГЛЮКОЗА-АН}} = -0,31, p = 0,026$) и ИЛ-8 ($R_{\text{ИЛ-8-АН}} = -0,32, p = 0,02$).

Применение селективного бета-блокатора небиволола оказало выраженное положительное влияние ($p < 0,001$) на концентрацию АН у пациентов с ХОБЛ. Отмечено дозозависимое отрицательное действие розувастатина на уровень АН ($p < 0,05$) (рисунок 1, а). Использование биспролола и аторвастатина у пациентов с ХОБЛ не оказало на уровень АН значимого влияния (рисунок 1, а). Применение розувастатина в дозе 20 мг способствовало значительному ($p < 0,001$) повышению уровня ЛН крови у пациентов с ХОБЛ (рисунок 2, б). Использование аторвастатина показало значимое ($p < 0,05$) дозозависимое влияние на уровень ЛН (рисунок 2, а). Данное влияние статинов на уровень ЛН опосредовано их плейотропным противовоспалительным эффектом. На рисунке 3 показано действие аторвастатина (рисунок 3, а) и розувастатина (рисунок 3, б) на hsCRB.

Итак, до начала лечения у большинства пациентов с ХОБЛ выявлено высокое содержание жировой ткани, при этом ожирение носит преимущественно абдоминальный характер. Нарушения обмена глюкозы и липидов взаимосвязаны с накоплением жировой ткани в организме, о чем свидетельствует положительная корреляция глюкозы, HbA1c, ОХ, ТГ и отрицательная корреляция ХС-ЛПВП с ИМТ, ИВО, %ЖТ, ОТ. Показатели неспецифического воспаления hsCRP и ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ до начала лечения значимо повышены относительно таковых у лиц в контрольной группе. Неспецифическое воспаление приводит к выраженному снижению уровня ЛН у пациентов с ХОБЛ, о чем свидетельствуют его значения ниже таковых у лиц контрольной группы. Вероятно, что такая динамика ЛН направлена на увеличение потребления субстратов метаболизма с целью энергетического обеспечения иммунного ответа.

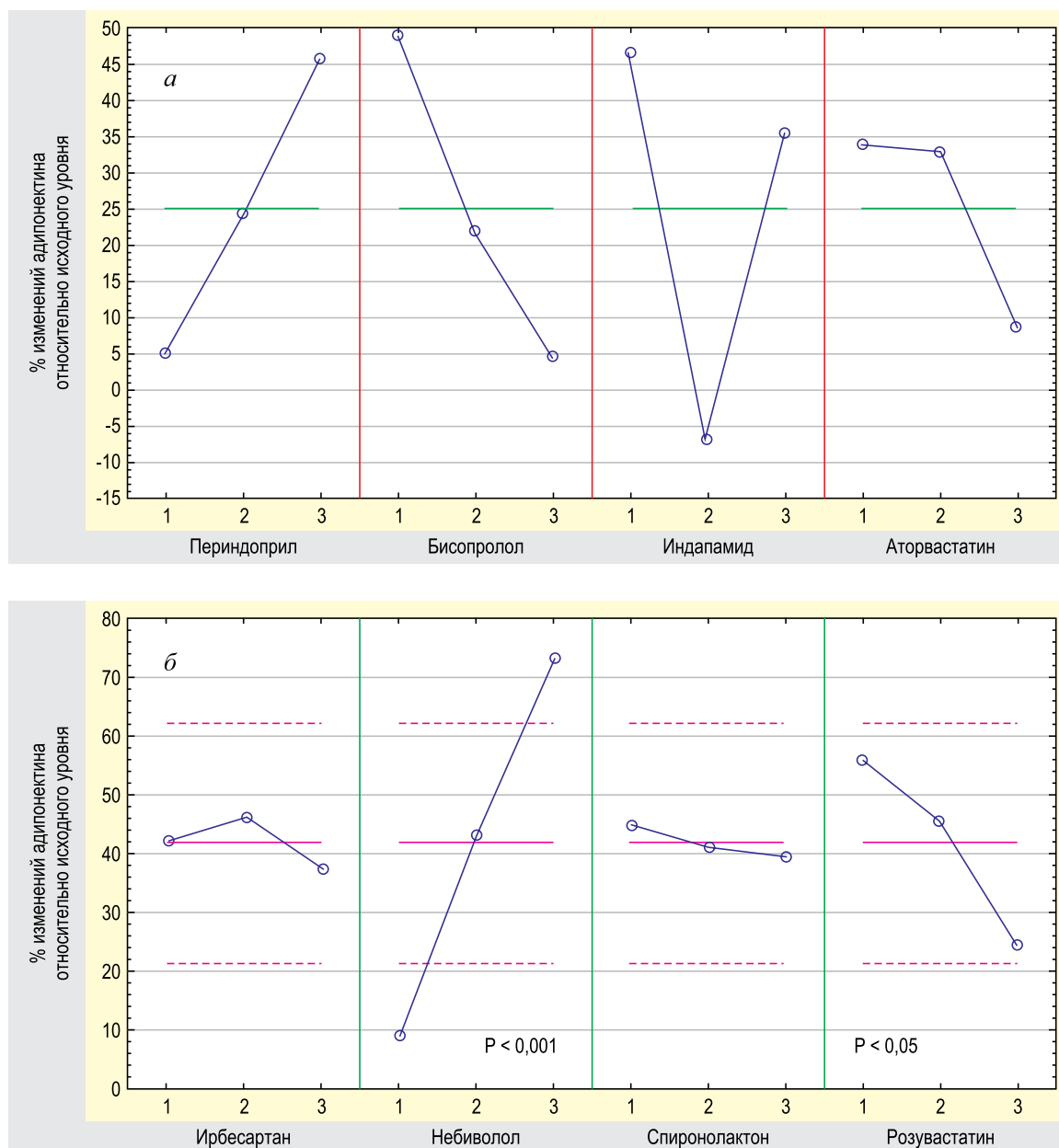


Рисунок 1 — Результат влияния лекарственных средств схем лечения № 1 (а) и № 2 (б) на динамику уровня адипонектина у пациентов с ХОБЛ

(анализ проведен по методу центральных композиционных планов модуля “Industrial Statistics and Six Sigma” — “Experimental Design” («Промышленная статистика и шесть сигма» — «Планирование эксперимента») программы Statistica 10.0)

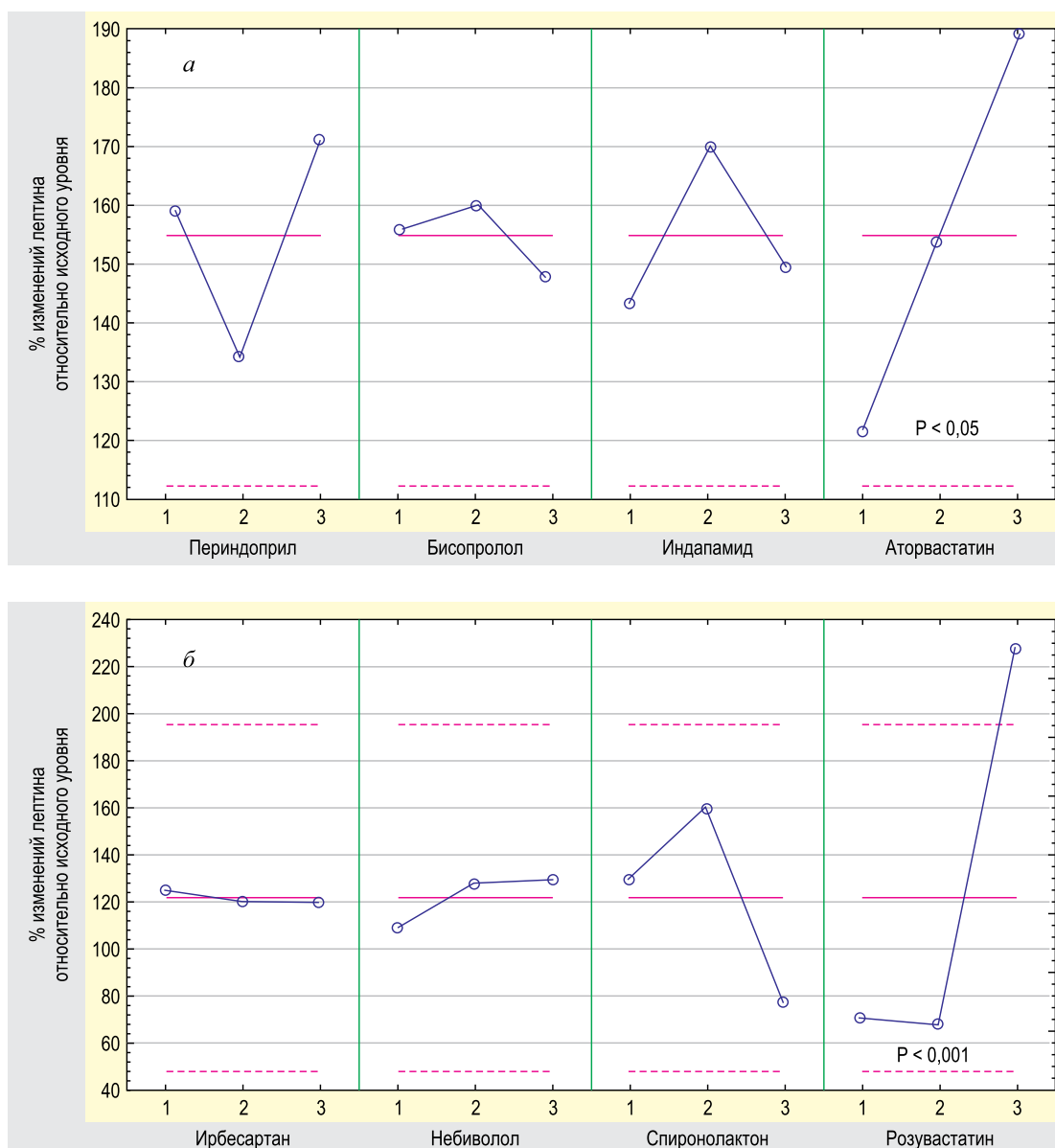


Рисунок 2 — Результат влияния лекарственных средств схем лечения № 1 (а) и № 2 (б) на уровень лептина у пациентов с ХОБЛ

(анализ проведен по методу центральных композиционных планов модуля “Industrial Statistics and Six Sigma” — “Experimenta IDesign” («Промышленная статистика и шесть сигма» — «Планирование эксперимента») программы *Statistica 10.0*)

Проведенная терапия пациентам с ХОБЛ в течение 52 недель по схемам № 1 и № 2 привела к снижению уровня воспалительных цитокинов hsCRP и ИЛ-8. При этом перестала фиксироваться корреляционная связь провоспалительных цитокинов с уровнем ЛН. Значения ЛН резко увеличились, значительно превысив таковые у лиц в контрольной группе. У пациентов с ХОБЛ при снижении выраженности неспецифического воспаления ЛН продемонстрировал отрицательную взаимосвязь с ХС-ЛПВП и положительную взаимосвязь с уровнями глюкозы и HbA1c, а также показателями, характеризующими содержание жировой ткани, в том числе и с теми, значения которых увеличились за период наблюдения (ИМТ, %ЖТ).

У пациентов с ХОБЛ выявляется высокий уровень АН до начала лечения по сравнению с контрольной группой, а также отмечена его положительная корреляция с провоспалительным ИЛ-8, что подтверждает роль данного адипокина как противовоспалительного фактора. Проведенная терапия пациентам с ХОБЛ в течение 52 недель по схемам № 1 и № 2, наряду со снижением уровня воспалительных цитокинов hsCRP и ИЛ-8, сопровождалась снижением АН до значений такового у лиц кон-

трольной группы, а также отрицательной корреляцией с ИЛ-8. Данная динамика АН по-прежнему свидетельствует о его противовоспалительной роли.

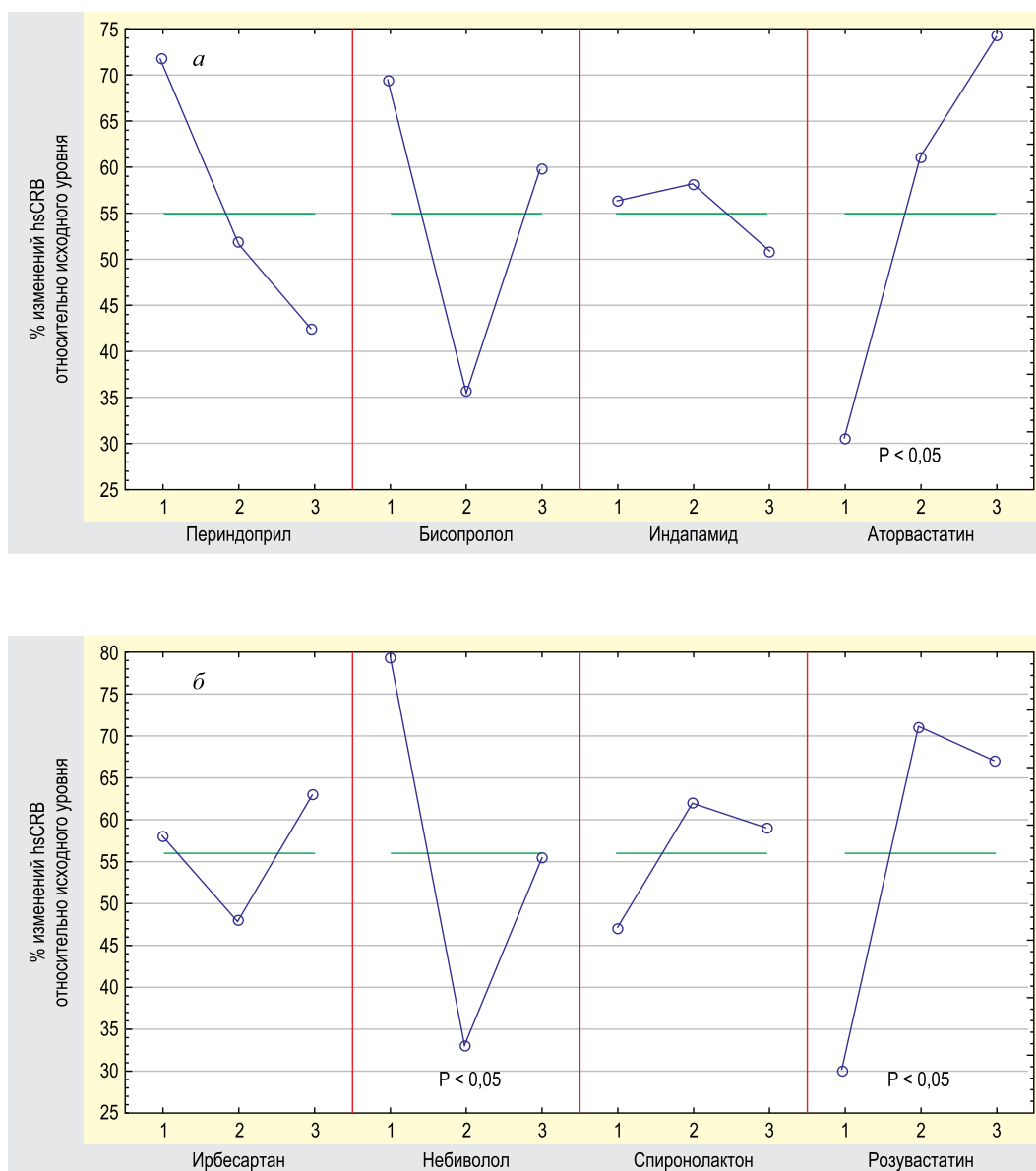


Рисунок 3 — Результат влияния лекарственных средств схем лечения № 1 (а) и № 2 (б) на уровень высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с ХОБЛ (анализ проведен по методу центральных композиционных планов модуля “Industrial Statistics and Six Sigma” — “Experimental Design” («Промышленная статистика и шесть сигма» — «Планирование эксперимента») программы *Statistica 10.0*)

Как на фоне неспецифического воспаления, так и при снижении выраженности воспалительной реакции после лечения у пациентов с ХОБЛ АН продемонстрировал устойчивую отрицательную взаимосвязь с показателями, характеризующими содержание жировой ткани, ТГ, ХС-ЛПОНП и положительную взаимосвязь с ХС-ЛПВП. Установленная зависимость АН с показателями обмена липидов свидетельствует о его антиатерогенных свойствах.

Включение в схему лечения селективного бета-блокатора небиволола приводит к увеличению уровня АН. Применение розувастатина и аторвастатина способствует нормализации показателей липидного обмена, а также снижению выраженности неспецифического воспаления и повышению уровня ЛН. Высокие уровни ЛН ассоциированы с высоким содержанием жировой ткани, нарушениями обмена глюкозы.

Заключение. Из изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Избыточное накопление жировой ткани выявлено у большинства пациентов с ХОБЛ. Ожирение носит преимущественно абдоминальный характер и ассоциировано с развитием нарушений обмена глюкозы и липидов.

2. Неспецифическое воспаление ассоциировано с высоким уровнем АН как провоспалительного фактора и низким уровнем ЛН как фактора, способствующего увеличению поступления в организм субстратов метаболизма для энергетического обеспечения иммунного ответа. Длительное существование неспецифического воспаления в организме пациента с ХОБЛ способно привести к продолжительному поступлению в организм субстратов метаболизма и увеличению процента содержания жировой ткани в нем.

3. Использование в схеме лечения розувататина и аторвастатина связано со снижением выраженности неспецифического воспаления и повышением уровня ЛН. Высокие уровни ЛН ассоциированы с нарушением обмена глюкозы, дислипидемией, накоплением в организме пациентов с ХОБЛ жировой ткани. Устойчивая ассоциация АН с ХС-ЛПВП свидетельствует о его антиатерогенных свойствах. Применение в схеме лечения небиволола способствует повышению уровня АН.

4. Стратегия лечения пациентов с ХОБЛ должна предусматривать мероприятия по профилактике накопления жировой ткани и нарушений обмена глюкозы при снижении выраженности неспецифического воспаления.

Литература

1. Особенности строения и функционирования жировой ткани в норме и при развитии ожирения / Е. И. Красильникова [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова. — 2012. — Т. 9, № 3. — С. 99–107.

2. Finkelstein, J. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity / J. Finkelstein, E. Cha, S. M. Scharf // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2009. — № 4. — P. 337–49.

3. Лапицкий, Д. В. Стратификация кардио-васкулярного риска у пациентов с ХОБЛ / Д. В. Лапицкий // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2018. — Т. 2, № 2. — С. 364–372.

4. Источники системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Д. В. Лапицкий [и др.] // V Съезд Евразийской Ассоциации терапевтов, Минск, 16–17 мая 2019 г. : тез. докл. — Минск, 2019. — С. 36.

5. Mantzoros, C. S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence / C. S. Mantzoros // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130. — P. 671–680.

6. Fantuzzi, G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy / G. Fantuzzi // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 121. — P. 326–330.

7. Крюков, Н. Н. Современный взгляд на роль асептического воспаления жировой ткани в генезе ожирения и метаболического синдрома / Н. Н. Крюков, Н. Н. Гинзбург, Е. В. Киселева // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 19, № 4. — С. 305–310.

Nonspecific inflammation influence on adipose tissue metabolic activity in copd patients

*Lapitski D. V.^{1,2}, Ryapolov A. N.¹, Pupkevich V. A.¹, Chirikova T. V.¹, Arabey A. A.²,
Goncharik A. V.², Ibragimova G. A.², Mitkovskaya N. P.²*

¹State Institution “432 main military clinical medical center of the Armed forces of the Republic of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus;

²Educational Establishment “The Byelorussian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

In the article dynamics of adipose tissue hormones leptin (LN) and adiponectin(AN) depending on nonspecific inflammation (NI) degree is presented. Also relations between adipokins and glucose/lipids metabolic disorders, adipose tissue capacity when there are different NI marks degrees in patients with chronic

obstructive pulmonary disease (COPD) are indicated. NI is associated with AN high degree and LN low degree that promotes increasing of metabolic substrata intake for immunity caloric supply. NI decreasing is associated with AN low degree and LN high degree that promotes increasing of adipose tissue capacity and worsening of glucose/lipids metabolic disorders. Nebivolol using results to increase AN degree. Statins using results to decreasing AN degree and increasing LN degree because of NIs reduced. So, treatment strategy in COPD patients should foresee some measures to prevent adipose tissue capacity increasing and glucose/lipids metabolic disorders when NI is reduced.

Keywords: leptin, adiponectin, nonspecific inflammation, glucose metabolic disorders, adipose tissue capacity increasing, nebivolol, statins.

Поступила 31.10.2019

УДК 617.713-089:547.995.15

Влияние низкомолекулярной гиалуроновой кислоты на процессы ремоделирования стромы роговицы

Семак Г. Р., Захарова В. А., Клецкий С. К., Летковская Т. А., Жерко И. Ю.

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

Реферат. Клинически диагностируемые стромальные помутнения роговицы развиваются в результате прогрессирующего отека, дезорганизации коллагеновых волокон. В статье описаны результаты исследования влияния низкомолекулярной гиалуроновой кислоты на ремоделирование стромы роговицы с помощью иммуногистохимического анализа экспрессии MMP9 и TGF β 1 в материале экплантов роговиц пациентов, перенесших сквозную кератопластику в связи с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы (ХДЗР).

Исследование выполнено на проспективном материале 49 пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы. С целью анализа характера экспрессии биомолекулярных маркеров выполнено ИГХ исследование с использованием первичных моноклональных антител к MMP9 и TGF β 1.

Низкомолекулярная гиалуроновая кислота, вводимая субконъюнктивально, способна модулировать экспрессию MMP9 и TGF β 1, а вместе с тем и процессы ремоделирования матрикса. В группе пациентов с ХДЗР в результате кератитов, со сформированными помутнениями стромы роговицы MMP9 в строме способна активировать фибробласты, потенцировать их подвижность без трансформации в контрактильный тип и увеличивать синтез физиологичного для роговицы коллагена 1-го типа. В группе пациентов с эндотелиально-эпителиальной дистрофией (ЭЭД), напротив, Экспрессия MMP9 и TGF β 1 снижается, предотвращая возникновение стромальных помутнений.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, регенерация, дистрофия роговицы, иммуногистохимия, ремоделирование матрикса.

Введение. Роговица — передняя прозрачная часть фиброзной оболочки глазного яблока. Она защищает ядро глаза и является его главной линзой. Самый мощный слой роговицы — ее строма. В основном она состоит из внеклеточного матрикса с небольшим количеством фиброцитов и нервных волокон между пластами коллагеновых волокон, которые непрерывно тянутся от лимба до лимба. Среди прочего, прозрачность роговицы обусловлена расположением коллагеновых волокон в виде решетки. При этом обязательными условиями прозрачности стромы являются одинаковый диаметр коллагеновых фибрилл и их равноудаленное расположение. Ремоделирование стромы запускается при кератитах и дистрофических заболеваниях роговицы. При этом одновременно происходят процессы разрушения нормальной структуры коллагеновой решетки и заживления роговицы. Клинически диагностируемые стромальные помутнения развиваются в результате прогрессирующего отека, дезорганизации коллагеновых волокон, трансформации фибробластов в миофибробласты, синтеза ими нетипичных для рого-

вицы коллагена 2-го и 3-го типов [1]. MMP9 в строме способна активировать фибробласты, потенцировать их подвижность без трансформации в контрактильный тип и увеличивать синтез коллагена 1-го типа [2]. Другой цитокин TGFβ1 контролирует рост и дифференцировку клеток, индуцирует фиброз и образование рубцов (процесс заживления ран), вызывает подавление иммунного ответа, участвует в ангиогенезе. Гиперэкспрессия TGFβ1 сопровождает процессы фиброобразования.

Ранее нами было показано положительное влияние субконъюнктивального введения низкомолекулярного натрия гиалуроната на прозрачность роговицы [3, 4].

СМ — средномолекулярный гиалуронат 250–1000 kDa, и НМ-ГА низкомолекулярный гиалуронат (10–250 kDa). Фрагменты средней и низкой молекулярной массы часто выявляются в виде полидисперсной фракции молекул с перекрывающимися молекулярными массами. Эта средняя фракция накапливается в результате наличия в ЭЦМ разных концентраций гиалуронидаз, а также разной активности механизмов элиминации ГА. В эту фракцию также входят синтезируемые молекулы ГА, еще не достигшие высокой молекулярной массы. Не удивительно, что СМ- и НМ-ГА проявляют свойства как ВМ, так и Олиго-ГА. Сообщается, что СМ-ГА способен индуцировать дифференцировку мезенхимальных клеток (хондроцитов, кератиноцитов, фибробластов, включая индукцию экспрессии факторов роста; эндотелиоцитов), опосредуя нормальный ответ на повреждение [5]. НМ-ГА ускоряет заживление ран путем индукции экспрессии CD44, RHAMM и накопления коллагена третьего типа. Местное применение НМ-ГА также способствует удалению ксенобиотиков. НМ-ГА обладает также антиэластаной активностью. Взаимодействуя с TLR4, НМ-ГА индуцирует апоптоз нейтрофилов, лимитируя реакцию воспаления [6]. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что экзогенная ГК может усиливать синтез хондроитин и кератан-сульфата, отвечающих за поддержание прозрачности роговицы [7]. В высоких концентрациях ВМ-ГА способен подавлять подвижность и пролиферацию лимфоцитов. ГК любой молекулярной массы способна подавлять миграцию полиморфноядерных лимфоцитов, а также генерацию ими свободных радикалов.

Цель работы — изучение влияния низкомолекулярной гиалуроновой кислоты на ремоделирование стромы роговицы путем иммуногистохимического анализа экспрессии MMP9 и TGFβ1 в материале эксплантов роговиц пациентов, перенесших сквозную кератопластику по поводу хронических дистрофических заболеваний роговицы (далее — ХДЗР).

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе кафедр офтальмологии и патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Изучен проспективный материал эксплантов роговиц пациентов с кератопатией в исходе кератитов, эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) и глаукомы, обратившихся в 2017–2019 гг. для обследования и последующего лечения в УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» (таблицы 1, 2, 3).

Таблица 1 — Структура материала для анализа морфологических и ИГХ признаков дисков роговиц пациентов с ЭЭД

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения (×40)
Группа контроля	3	18
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия («+» гиалуронозная кислота)	6	36
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия («→» гиалуронозная кислота)	5	30
Всего	14	84

Таблица 2 — Структура материала для анализа морфологических и ИГХ признаков дисков роговиц пациентов с заболеваниями глазной поверхности на фоне глаукомы

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения (×40)
Группа контроля	3	18
Кератопатия на фоне глаукомы («+» гиалуронозная кислота)	6	36
Кератопатия на фоне глаукомы («→» гиалуронозная кислота)	6	36
Всего	15	90

Таблица 3 – Структура материала для анализа морфологических и ИГХ признаков дисков роговиц пациентов с кератопатиями в исходе кератитов

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения ($\times 40$)
Группа контроля	6	36
Кератиты («+» гиалуроновая кислота)	6	36
Кератиты («-» гиалуроновая кислота)	8	48
Всего	20	120

Исследуемые группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным и морфологическим показателям. Критериями включения в исследование явились: неэффективность инстилляционной терапии болезни сухого глаза (БСГ); критериями исключения: наличие острого воспалительного процесса переднего отрезка глазного яблока. Клинико-лабораторное обследование включало: визометрию, биомикроскопию, тонометрию, тест Ширмера I, LIPCOF-тест, определение времени разрыва слезной пленки, оптическую когерентную томографию переднего отрезка глазного яблока.

С целью анализа характера экспрессии биомолекулярных маркеров выполнено ИГХ-исследование с использованием первичных моноклональных антител к MMP9 и TGF β 1. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител EnVision фирмы «DAKO», в качестве хромогена — диаминобензидин (ДАБ). Позитивный контроль — ткани и органы, рекомендованные производителем, негативный — исключение первичного антитела.

Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 6 полях зрения (объектив 40) с разрешением 2048 \times 1536 пикселей при помощи микроскопа Leicas цифровой камерой LevenhukC-Series.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Полученные результаты обработаны статистически с вычислением медианы (Me), межквартильного размаха (МКР — 25 и 75 % процентиля) и 95% доверительного интервалов (ДИ), максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовался критерий Шапиро — Уилка (W). Уровень статистической значимости устанавливался $p < 0,05$. Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводилось с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критериев Краскала — Уоллиса (H -критерий) для 3-х и более выборок и Манна — Уитни (U -критерий) с целью парного сравнения выборок.

Результаты и их обсуждение. В исследованных случаях ХДЗР в исходе кератитов экспрессия MMP9 выявлялась в ткани роговицы в виде цитоплазматического, преимущественно перинуклеарного, окрашивания эпителия с преобладанием в базальных и парабазальных слоях и стромы в кератоцитах и лейкоцитах с выраженной экспрессией в очагах неангиогенеза. Экспланты роговиц в группе контроля характеризовались негативным окрашиванием к MMP9 (рисунок 1).

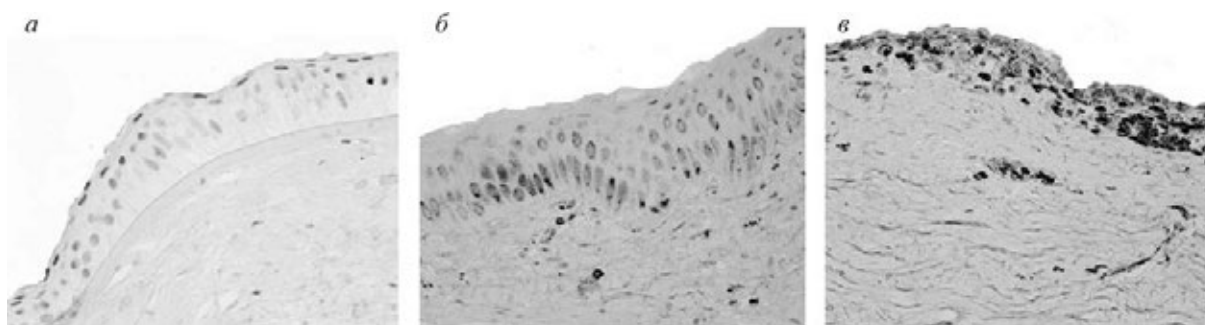


Рисунок 1 — Экспрессия MMP9 в ткани эксплантов роговиц в группе контроля (а) и в группах пациентов с ХДЗР в исходе кератитов (б–в).

ИГХМ. Хромоген — диаминобензидин.

(Контрокрасивание — гематоксилином Майера. Объектив 40)

В рамках анализа эффективности применения натрия гиалуроната в дополнение к стандартному протоколу лечения ХДЗР в исходе кератитов выявлены статистически значимо более высокие показатели экспрессии MMP9 в ткани эксплантов роговиц в группе с применением натрия гиалуроната (рисунок 2), что может свидетельствовать об активации процессов ремоделирования стромы поврежденной роговицы, что клинически проявлялось увеличением прозрачности роговицы.

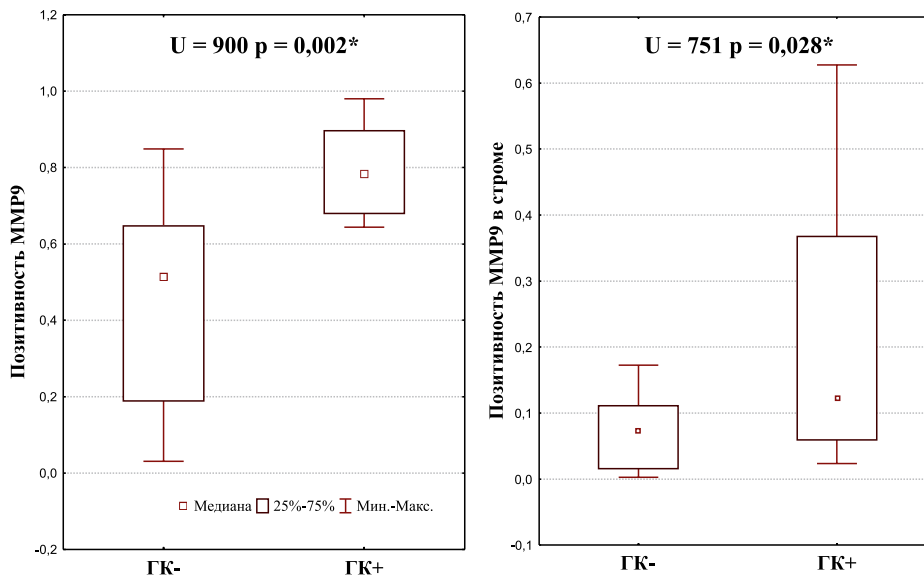


Рисунок 2 — Дисперсионный анализ экспрессии MMP9 в эпителии и строме эксплантов роговиц пациентов с ХДЗР в исходе кератитов

В группах пациентов с различными нозологическими формами ЭЭД экспрессия MMP9 в эпителии соответствовала таковой или была менее выраженной, чем в группе контроля, одновременно стромальная экспрессия MMP9 была более выраженной в группах ЭЭД (рисунок 3).

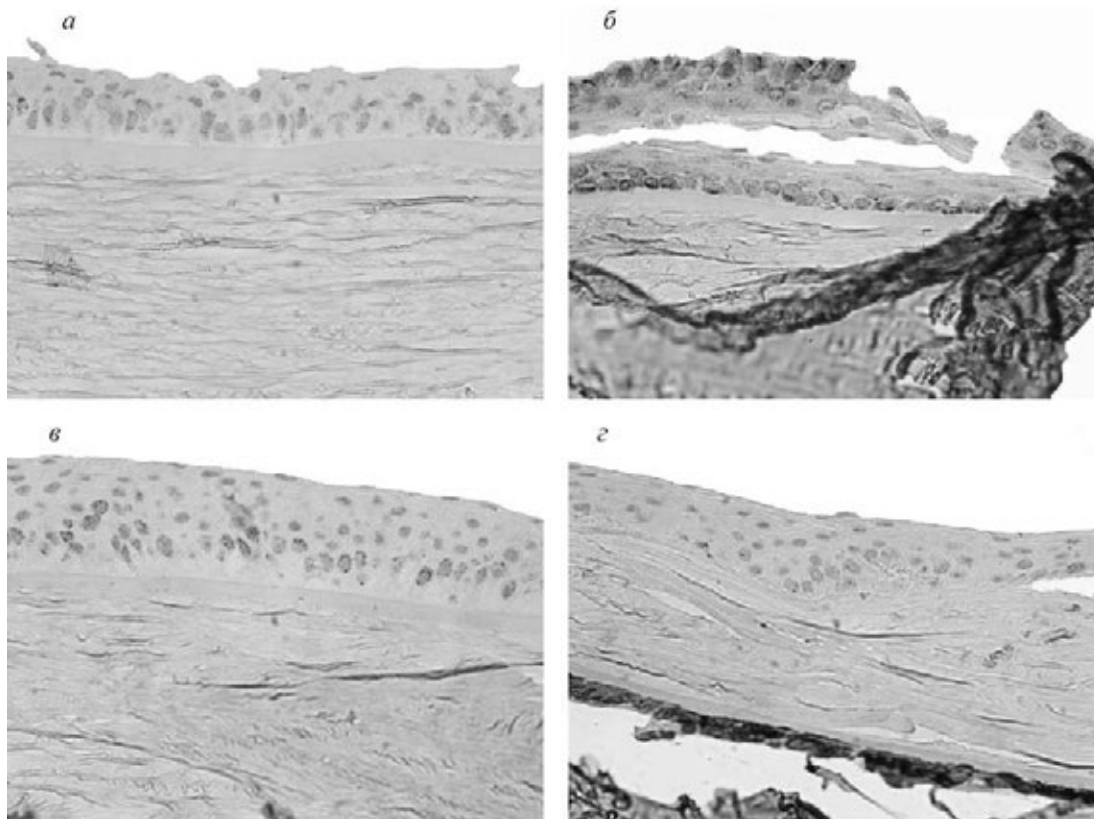


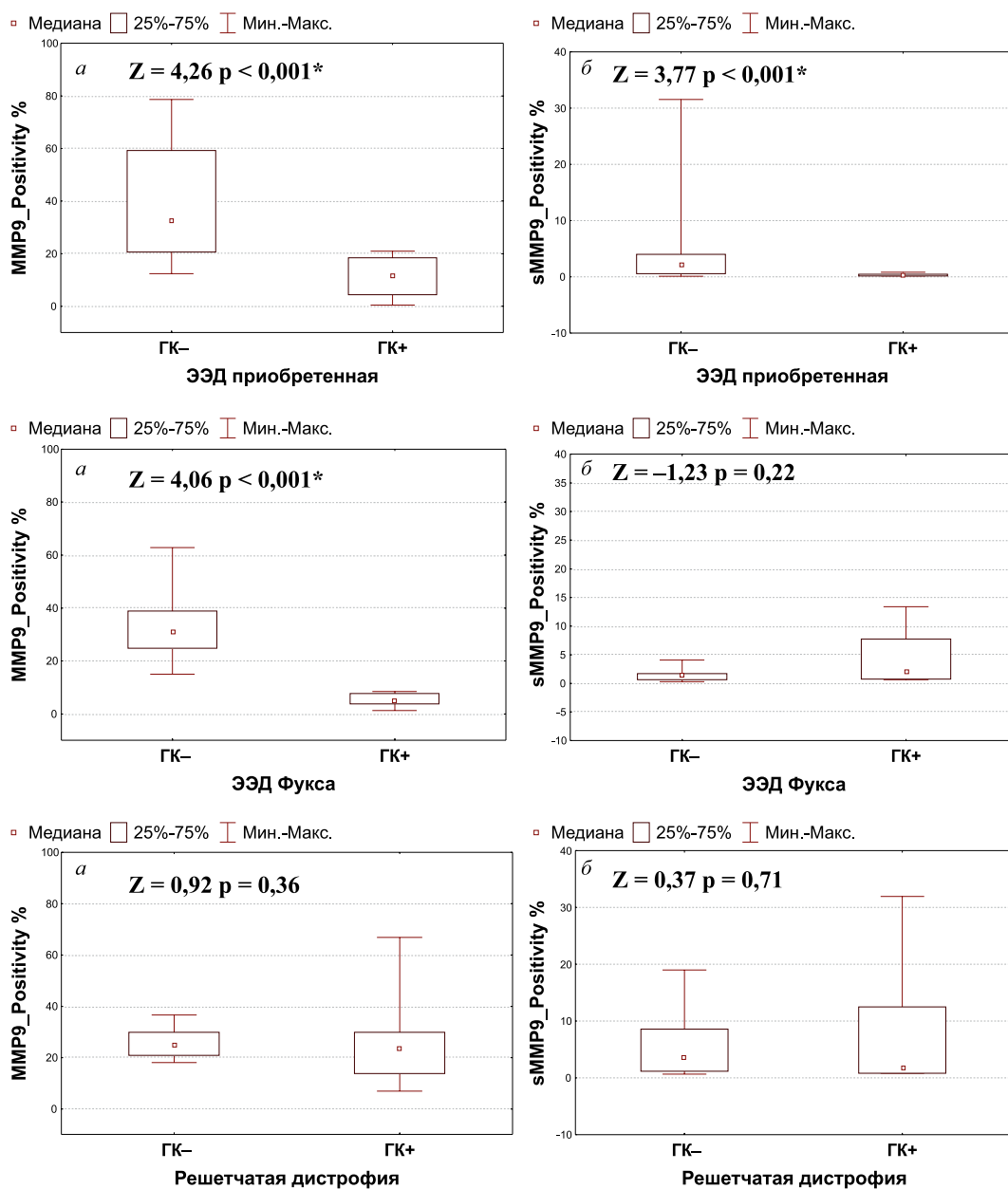
Рисунок 3 — Экспрессия MMP9 в ткани эксплантов роговиц в группе контроля (а), приобретенных форм ЭЭД (б), дистрофии Фукса (в) и решетчатой дистрофии роговицы, тип I (г)

(ИГХМ. Хромоген — диаминобензидин.

Контрокрашивание — гематоксилином Майера. Объектив 40)

На фоне применения препаратов ГК анализ площади экспрессии MMP9 в ткани роговиц выявил значимое снижение показателя эпителиальной и стромальной позитивности в группе приобретенных форм ЭЭД, а также уменьшение позитивности эпителиальной экспрессии MMP9 в группе дистрофии Фукса. В то же время в группе решетчатой дистрофии роговицы (тип I) различия в эпителиальной и стромальной экспрессии MMP9 в зависимости от проводимой терапии отсутствовали (рисунок 4).

Интенсивность ИГХ реакции с моноклональными антителами к MMP9 в иммунопозитивных участках также уменьшалась на фоне применения инъекционных препаратов ГК: при приобретенных формах ЭЭД как в эпителиальном, так и стромальном компоненте роговиц, а при дистрофии Фукса — в эпителиальном компоненте. Одновременно, в группе решетчатой дистрофии, тип I, интенсивность экспрессии MMP9 на фоне ГК+ — терапии значимо увеличивалась как в эпителии, так и строме роговицы. При этом наиболее интенсивные отложения локализовались в зоне расположения амилоида.



* различия достоверны при $p < 0,05$

Рисунок 4 — Дисперсионный анализ позитивности экспрессии MMP9 в эпителии (a) и строме (б) экплантов роговиц при различных нозологических формах ЭЭД в зависимости от типа терапии

Таким образом, согласно результатам проведенного дисперсионного анализа на фоне терапии ЭЭД с применением инъекционной формы ГК имело место значимое уменьшение как площади, так и интенсивности экспрессии MMP9 в группах приобретенных форм ЭЭД и дистрофии Фукса. Это говорит об уменьшении интенсивности воспаления в эпителии роговицы. К тому же на фоне терапии уменьшается степень дезорганизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса роговицы, что объясняет полученный клинический эффект.

В группах пациентов с различными нозологическими формами ЭЭД экспрессия TGFβ1 была более выраженной, чем в группе контроля.

Дисперсионный анализ экспрессии TGFβ1 в зависимости от нозологических форм ЭЭД выявил значимо большие показатели экспрессии TGFβ1 в строме по сравнению с группой контроля во всех исследуемых группах врожденных и приобретенных форм ЭЭД.

Анализ характера экспрессии TGFβ1 в ткани роговиц на фоне применения препаратов ГК выявил значимое снижение показателя позитивности стромальной экспрессии в группе приобретенных ЭЭД (рисунок 5).

Интенсивность ИГХ реакции с моноклональными антителами к TGFβ1 в иммунопозитивных участках также уменьшалась на фоне применения инъекционных препаратов ГК при приобретенных формах ЭЭД, а также в стромальном компоненте в группе решетчатой дистрофии. Одновременно в группе дистрофии Фукса интенсивность экспрессии TGFβ1 на фоне ГК+ — терапии значимо не изменялась.

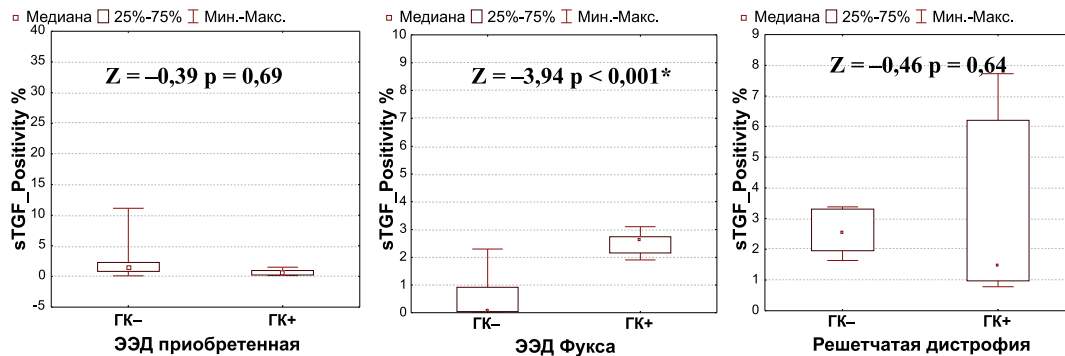


Рисунок 5 — Дисперсионный анализ позитивности экспрессии TGFβ1 в строме эксплантов роговиц при различных нозологических формах ЭЭД в зависимости от типа терапии

Согласно результатам проведенного анализа на фоне предлагаемого варианта терапии ЭЭД с применением инъекционной формы ГК снижается профибротическое действие TGFβ1 в группе приобретенных форм ЭЭД. В группах пациентов с глаукомой экспрессия MMP9 как в эпителии, так и строме роговицы значимо превышала таковую в группе контроля при стандартном протоколе терапии и снижалась с достижением сопоставимого с контролем уровня в группе пациентов с применением субконъюнктивального введения инъекционной формы гиалуроновой кислоты (таблица 4).

Таблица 4 — Дисперсионный анализ экспрессии MMP9 в ткани эксплантов роговиц у пациентов с глаукомой в зависимости от протокола терапии

	ГК–	ГК+	
Позитивность MMP9 в эпителии, %			
Me[МКР]	46,63 [33,98;55,74]	18,76[4,9;76,2]	<i>p</i> = 0,37
Индекс интенсивности MMP9 в иммунопозитивных участках эпителия			
Me[МКР]	163,8 [148,2;171]	185 [163,5;200]	<i>p</i> = 0,05
Общий индекс интенсивности MMP9 эпителия			
Me [МКР]	169,5 [156,9;175,3]	205,2 [173,4;208,1]	<i>p</i> = 0,028*

*различия достоверны при *p* < 0,05.

Анализ характера экспрессии MMP9 в группах контроля и глаукомы в зависимости от характера проводимой терапии представлен на рисунке 6.

ММР9 является основным звеном патогенеза БСГ, инициируя и поддерживая воспаление [3] Противовоспалительный эффект низкомолекулярного натрия гиалуроната у пациентов с ХДЗР на фоне глаукомы реализуется в подавлении экспрессии ММР9.

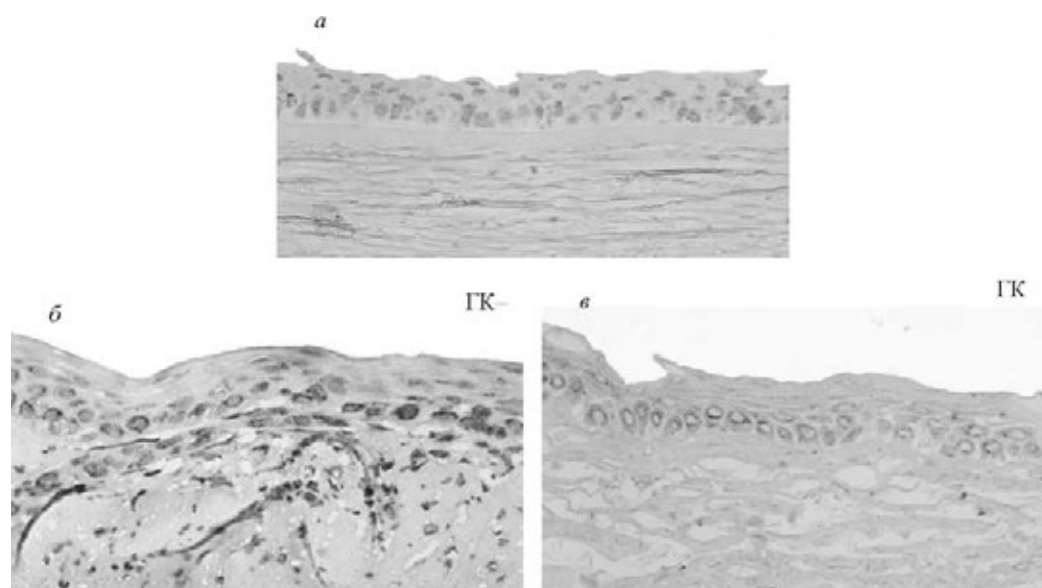


Рисунок 6 — Характер экспрессии ММР9 в ткани эксплантов в группах контроля (а) и глаукомы (б–в) в зависимости от протокола терапии (стандартный протокол — б, протокол с применением ГК — в). (ИГХМ. Хромоген — диаминобензидин. Контрокрасивание — гематоксилином Майера. Объектив 40)

В группе пациентов с глаукомой экспрессия TGFβ1 как в эпителии, так и в строме и эндотелии роговицы значимо превышала таковую в группе контроля при стандартном протоколе терапии и снижалась в группе пациентов с применением субконъюнктивального введения инъекционной формы гиалуроновой кислоты. Особенности экспрессии TGFβ1 в ткани роговиц при глаукоме в зависимости от характера проводимой терапии представлены в таблице 5.

Анализ характера экспрессии TGFβ1 в ткани роговиц на фоне применения препаратов ГК выявил некоторое снижение позитивности и значимое уменьшение интенсивности ($p = 0,002^*$) эпителиальной экспрессии и статистически значимое повышение стромальной экспрессии TGFβ1.

Таблица 5 — Дисперсионный анализ экспрессии TGFβ1 в ткани эксплантов роговиц у пациентов с глаукомой в зависимости от протокола терапии

	ГК–	ГК+	
Позитивность TGFβ1 в эпителии, %			
Me[МКР]	11,4 [0,01;27,6]	6,53 [4,8;7,6]	U = 30 p = 0,61
Индекс интенсивности TGFβ1 в иммунопозитивных участках эпителия			
Me[МКР]	174,9 [168,2;192,1]	175,5 [154,8;185,5]	U = 24 p = 0,31
Общий индекс интенсивности TGFβ1 в эпителии			
Me [МКР]	174,3 [56,6;198]	191,6 [166,1;208,4]	U = 4 p = 0,002*
Позитивность TGFβ1 в строме роговицы, %			
Me[МКР]	0,12 [0,02;1,16]	0,97 [0,73;1,32]	U = 14 p = 0,14
Индекс интенсивности TGFβ1 в иммунопозитивных участках стромы			
Me[МКР]	198,4 [192,9;200]	169,8 [155,1;186,9]	U = 4 p = 0,011*
Общий индекс интенсивности TGFβ1 в строме роговицы			
Me[МКР]	196,4 [17,1;200]	167,2 [146,2;193,1]	U = 5 p = 0,015*

*различия достоверны при $p < 0,05$.

Заключение. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота, вводимая субконъюнктивально, способна модулировать экспрессию MMP9 и TGFβ1, а вместе с тем и процессы ремоделирования матрикса. В группе пациентов с ХДЗР в результате кератитов со сформированными помутнениями стромы роговицы MMP9 в строме способна активировать фибробласты, потенцировать их подвижность без трансформации в контрактильный тип и увеличивать синтез физиологического для роговицы коллагена 1-го типа. В группе пациентов с ЭЭД, напротив, экспрессия MMP9 и TGFβ1 снижается, предотвращая возникновение стромальных помутнений. Клинически это реализуется в более высоких показателях остроты зрения пациентов благодаря сохранению или повышению прозрачности роговицы.

Литература

1. Kaya, S., Schmidl, D., Schmetterer, L. (2015), Effect of hyaluronic acid on tear film thickness as assessed with ultra-high resolution optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol*, 93: 439–443.
2. Franzmann, E. J, Schroeder, G. L, Goodwin, W. J. Expression of tumor markers hyaluronic acid and hyaluronidase (HYAL1) in head and neck tumors. *Int J Cancer* (2003), 106:438–45. — DOI:10.1002/ijc.11252.
3. Семак, Г. Р Клинические результаты комплексного лечения кератопатий в исходе воспалительных заболеваний переднего отрезка глазного яблока с использованием инъекционной формы гиалуроновой кислоты / Г. Р. Семак, И. Ю. Жерко // Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский журнал». — 2019. — № 1. — С. 97–100.
4. Семак, Г. Р. Иммуногистохимические доказательства эффективности гиалуроновой кислоты в лечении кератопатий / Г. Р. Семак, В. А. Захарова, С. К. Клецкий, Т. А. Летковская, И. Ю. Жерко // Доклады Национальной академии наук Беларуси. — № 3. — Минск, 2019.
5. Atmuri, V., Martin, D. C., Hemming, R. Hyaluronidase 3 (HYAL3) knockout mice do not display evidence of hyaluronan accumulation. *Matrix Biol* (2008), 27:653–60. — DOI:10.1016/j.matbio.2008.
6. Arnold, F., Jia, C., He, C., Cherry, G. W. Hyaluronan, heterogeneity, and healing: the effects of ultrapure hyaluronan of defined molecular size on the repair of full-thickness pig skin wounds. *Wound Repair Regen* (1995), 3:299–310. — DOI:10.1046/j.1524-475X.1995.30310.
7. Ibrahim, S., Ramamurthi, A. Hyaluronic acid cues for functional endothelialization of vascular constructs. *J Tissue Eng Regen Med* (2008), 2:22–32. — DOI:10.1002/term.61.

The effect of low molecular weight hyaluronan on the processes of corneal stroma remodeling

*Semak G. R., Zakhatava V. A., Kletsky S. K., Letkovskaya T. A., Zherka I. U.
Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus*

Clinically diagnosed corneal stromal clouding develops as a result of progressive edema, disorganization of collagen fibers. The article describes the results of low molecular weight hyaluronic acid effect on remodeling of corneal stroma investigation using immunohistochemical analysis of the expression of MMP9 and TGFβ1 in the material of corneal explants in patients who underwent through keratoplasty due to chronic dystrophic diseases of the cornea.

The study was performed on prospective material of 49 patients with chronic dystrophic diseases of the cornea. In order to analyze the nature of the expression of biomolecular markers, an IHC study was performed using primary monoclonal antibodies to MMP9 and TGFβ1. Low molecular weight hyaluronic acid, administered subconjunctively, is able to modulate the expression of MMP9 and TGFβ1, and at the same time, the processes of matrix remodeling. In the group of patients with dry eye disease due to keratitis, with clouding of the stroma of the cornea, MMP9 in the stroma is able to activate fibroblasts, potentiate their mobility without transformation into a contractile type and increase the synthesis of type 1 collagen physiological for the cornea. In the group of patients with endothelial-epithelial dystrophy (EED), in contrast, the expression of MMP9 and TGFβ1 was reduced, preventing the occurrence of stromal opacities.

Keywords: hyaluronic acid, dry eye disease, regeneration, corneal dystrophy, immunohistochemistry

Поступила 15.10.2019

УДК 617.713-036.12:616-073.178

Влияние повышенного внутриглазного давления на исходы хронических дистрофических заболеваний роговицы

Семак Г. Р., Клецкий С. К., Жерко И. Ю.

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

Реферат. Неблагоприятное влияние повышенного внутриглазного давления обусловлено изменением биофизических свойств роговицы и необходимостью длительного применения гипотензивных консервантных препаратов.

Клиническое и гистологическое исследование выполнено на проспективном материале 70 пациентов с хроническими дистрофическими заболеваниями роговицы (далее — ХЗДР). Динамика изменения выраженности симптомов в процессе лечения оценивалась еженедельно в течение курса терапии с помощью теста OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). Для оценки динамики объективных признаков БСГ-визометрия, биомикроскопия, тест Ширмера, тест LIPCOF проводились еженедельно перед очередной инъекцией. Контрольное исследование пациента проводилось через неделю после последней инъекции. Гистохимическое исследование включало PAS-реакцию (окрашивание реактивом Шиффа), окраску MSB, по Массону, Конго-красным.

Клиническая картина ХЗДР у пациентов с глаукомой протекает тяжелее, характеризуется большей частотой и продолжительностью обострений, хуже отвечает на проводимую терапию. После кератопластики наблюдается замедленная эпителизация трансплантата, длительный послеоперационный отек, что является фактором риска развития фибротических изменений и помутнения трансплантата.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, регенерация, дистрофия роговицы, иммуногистохимия, ремоделирование матрикса.

Введение. Форма роговицы является результатом постоянного установленного баланса между биомеханическими свойствами роговицы и внутриглазным давлением (ВГД). Роговица принимает ту форму, при которой ее стромальные фибриллы находятся в относительно расслабленном состоянии с учетом изменения эластичности ткани, толщины и длины фибрилл, скорости и частоты изменения ВГД. Внешнее физиологическое напряжение роговицы, возникающее даже при обычном моргании или изменении ВГД в течение дня, и нефизиологическое напряжение роговицы, вызванное повышением ВГД при сильном закрытии век или трении, может потенциально влиять на форму роговицы. Когда же биомеханические свойства роговицы изменяются в результате оперативных вмешательств дневные перепады ВГД могут приводить к колебаниям рефракции более, чем в 1 диоптрию. Это объясняет длительные сроки зрительного дискомфорта и отека после факоэмульсификации катаракты на глазах с дистрофиями роговицы, врожденными дистрофиями и на глазах после кераторефракционных операций [1, 2].

Высокое послеоперационное внутриглазное давление может способствовать скорейшему очищению имплантата роговицы путем ускорения движения жидкости через переднюю поверхность роговицы, приводя тем самым к истончению роговицы. Однако повышение внутриглазного давления может также вызвать эпителиальный отек, а также отек стромы при проведении определенных рефракционных [3].

Отек роговицы может быть острым или хроническим. Острый отек роговицы, который наблюдается при ношении контактных линз и при закрытоугольной глаукоме, часто бывает обратим. Хронический отек роговицы обычно необратим, а лечение варьируется в зависимости от природы возникшей проблемы. Хронический отек роговицы развивается как следствие эндотелиальной дисфункции независимо от того, какой была первоначальная проблема (дистрофия, воспаление или травма).

Отек эпителия, возникающий как результат эндотелиальной дисфункции или роста внутриглазного давления, является в основном внеклеточным. По-видимому, лежащий в основе патофизиологический механизм вовлекает радикальное движение жидкости стромы, вызванное внутриглазным

давлением. Таким образом, если резервные функции эндотелия падают ниже определенного уровня, жидкость из водянистой влаги может скапливаться в толще роговицы. Концепция о том, что внутриглазное давление является движущей силой движения жидкости, поддерживается, в частности, тем фактором, что при *phthisis bulbi* с выраженным гипотонусом, отек эпителия не возникает, независимо от степени повреждения эндотелия [4].

Повышенное внутриглазное давление неблагоприятно влияет на течение хронических дистрофических заболеваний роговицы еще и потому, что требует применения гипотензивных капель. В свою очередь, препараты, понижающие внутриглазное давление и входящие в их состав консерванты, могут прямо или косвенно влиять на развитие болезни сухого глаза.

Препаратами первой линии при глаукоме являются β -блокаторы или простагландины, гипотензивный эффект усиливается ингибиторами карбоангидразы. Исследования показали существенное уменьшение слезопродукции при использовании β -блокаторов. Кроме того, долгосрочное применение гипотензивных капель вызывает уменьшение времени разрыва слезной пленки [5]. Простагландины являются медиаторами воспаления, что оказывает влияние на возникновение и прогрессирование БСГ и ХДЗР.

Большинство доступных на рынке глазных капель многократного применения содержат консерванты. Эти соединения обладают выраженной цитотоксичностью. Их разделяют на 2 группы — детергентные консерванты и окислительные.

Бензалкония хлорид (БАХ) — четвертичное аммонийное соединение, обладающее поверхностно-активными свойствами, используется по меньшей мере в 70 % глазных капель многократного применения. С одной стороны, БАХ увеличивает проникновение некоторых препаратов местного применения через роговицу посредством повышения проницаемости роговичного эпителиального барьера. В то же время БАХ повышает экспрессию лейкоцитарного антигена человека HLA-DR и воспалительных цитокинов и рецепторов на поверхности глаза и увеличивает инфильтрацию воспалительными клетками, вызывая утрату бокаловидных клеток [6]. БАХ ускоряют отшелушивание клеток, повышает проницаемость эпителия, вызывает некроз и апоптоз эпителиоцитов.

Вызванное БАХ разрушение бокаловидных клеток конъюнктивы запускает каскад процессов, включающих в себя уменьшение плотности важнейших ростовых факторов. Это приводит к повреждению поверхности глаза и другим побочным эффектам, включая нестабильность слезной пленки, повышенный риск изъязвления роговицы, обнажение нервных окончаний, приводящее к повышению чувствительности. Токсическое воздействие консерванта на эпителий роговицы и конъюнктивы тем больше, чем дольше продолжается лечение.

Хорошо известно, что после трансплантации роговицы противоглаукомные капли являются, возможно, самым главным фактором риска отторжения трансплантата. Поэтому необходимо стремиться к полному исключению консервантов у пациентов с заболеванием глазной поверхности путем проведения лазерного или хирургического лечения. При этом исходы операции тем лучше, чем меньше применялись капли с консервантами, так как менее активны процессы воспаления конъюнктивы и фибрирования в области послеоперационной фильтрационной подушки [7].

Все вышеперечисленное делает данную группу пациентов особенно тяжелой и требующей более активного лечения, чем инстилляция слезозамещающая терапия. Инъекционное введение 1%-ного натрия гиалуроната является необходимым для восстановления структуры слезной пленки и гидратации тканей глазной поверхности.

Цель работы — сравнение исходов лечения ХДЗР на фоне глаукомы и при нормальном внутриглазном давлении с применением инъекционной формы низкомолекулярного натрия гиалуроната.

Материалы и методы. В группе «Глаукома» обследование и лечение проводилось 20 пациентам (23 глаза) в возрасте от 32 до 82 лет. Это пациенты с заболеванием глазной поверхности на фоне глаукомы с диагностированной БСГ разной степени выраженности в течение 2–10 лет. Пациенты с нормальным внутриглазным давлением в зависимости от этиологии дистрофии роговицы были разделены на две группы. В группу «Кератиты» было включено 20 пациентов (27 глаз), в группу «Эндотелиально-эпителиальная дистрофия (ЭЭД)» — 16 пациентов (20 глаз). Все они до включения в данное исследование регулярно наблюдались у офтальмолога, получали адекватную слезозамещающую терапию с применением капель, содержащих гиалуроновую кислоту. Объем офтальмологических обследований включал визометрию, пневмотонометрию, биомикроскопию, кератопахиметрию, ОКТ переднего отрезка глаза. Обязательной была диагностика БСГ, включающая тест Ширмера, время разрыва слезной пленки, анализ отделяемого мейбомиевых желез, тест LIPCOF, окрашивание флюоресцеином. Динамика изменения выраженности симптомов в процессе лечения оценивалась еже-

недельно в течение курса терапии с помощью теста OSDI (*Ocular Surface Disease Index*). Для оценки динамики объективных признаков БСГ визометрия, биомикроскопия, тест Ширмера, тест LIPCOF проводились еженедельно перед очередной инъекцией. Контрольное исследование пациента проводилось через неделю после последней инъекции.

По показаниям выполнялась сквозная кератопластика. Диски удаленных роговиц подвергались морфологическому исследованию. Были использованы следующие модификации морфологического метода: окрашивание гистологических препаратов гематоксилином и эозином, гистохимическое окрашивание (PAS-реакция (окрашивание реактивом Шиффа), MSB, по Массону, Конго-красным).

Таблица 1 — Структура материала для анализа морфологических и ИГХ признаков дисков роговиц пациентов с ЭЭД

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения (×40)
Группа контроля	3	18
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия («+» гиалуроновая кислота)	6	36
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия («-» гиалуроновая кислота)	5	30
Всего	14	84

Таблица 2 — Структура материала для анализа морфологических и ИГХ признаков дисков роговиц пациентов с заболеваниями глазной поверхности на фоне глаукомы

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения (×40)
Группа контроля	3	18
Кератопатия на фоне глаукомы («+» гиалуроновая кислота)	6	36
Кератопатия на фоне глаукомы («-» гиалуроновая кислота)	6	36
Всего	15	90

Таблица 3 — Структура материала для анализа морфологических и ИГХ признаков дисков роговиц пациентов с кератопатиями в исходе кератитов

Нозологическая форма	Число случаев	Число полей зрения (×40)
Группа контроля	6	36
Кератиты («+» гиалуроновая кислота)	6	36
Кератиты («-» гиалуроновая кислота)	8	48
Всего	20	120

Исследуемые группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным и морфологическим показателям.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения *Statistica 10.0*. Полученные результаты обработаны статистически с вычислением медианы (Me), моды (Mo), интерквартильного (25 и 75 % процентиля) и 95 % доверительного интервалов (ДИ), максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовался критерий Шапиро – Уилка. Уровень статистической значимости устанавливался $p < 0,05$. Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводилось с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критериев Краскела – Уоллиса (*H*-критерий) для 3-х и более выборок и Манна – Уитни (*U*-критерий) с целью парного сравнения выборок. Достоверность различий для внутригрупповых показателей вычислялась с использованием критерия Вилкоксона (*Z*) для парных сравнений и рангового дисперсионного анализа Фридмана для сравнения нескольких зависимых переменных.

Результаты и их обсуждение. У пациентов с ХДЗР в исходе кератитов, не получавших терапию с применением препарата ГК, достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись апоптотические тельца в роговичном эпителии, а также мукоидное набухание или отек переднего отдела стромы (рисунки 1, 2)

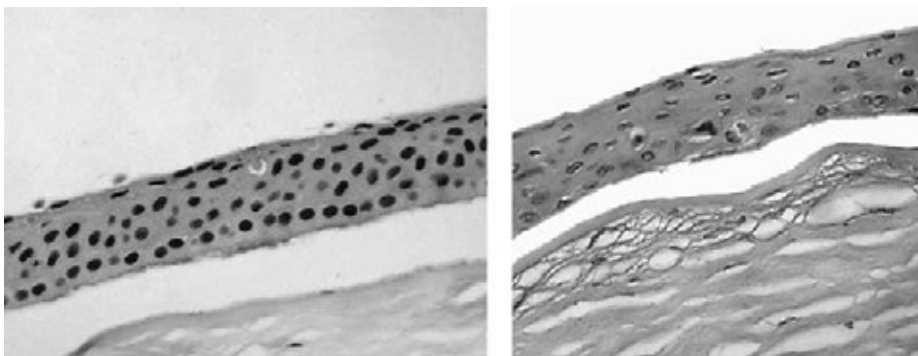


Рисунок 1 — Апоптоз клеток эпителия роговицы. Формирование булл, мукоидное набухание переднего слоя стромы (окраска гематоксилином-эозином)

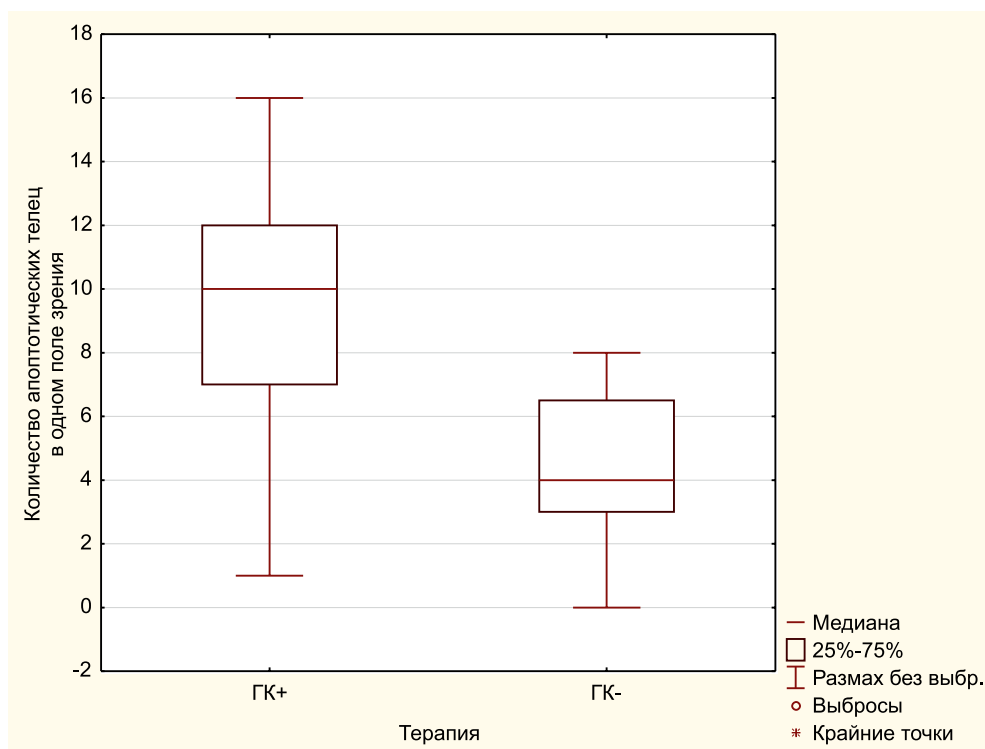


Рисунок 2 — Количество апоптотических телец в поле зрения в зависимости от наличия предоперационной подготовки

Для обеих групп было характерно обнаружение булл и интраэпителиальных кист, кератоз и акантоз роговичного эпителия, формирование субэпителиального фибро-васкулярного паннуса, васкуляризация и гранулоцитарная инфильтрация стромы, что является характерными гистологическими особенностями кератопатии в исходе кератита.

При решетчатой дистрофии окраска гематоксилин-эозином в роговичном эпителии выявляется гиперкератоз и апоптоз во многих полях зрения на разных стадиях. Наблюдается нерегулярность коллагеновых волокон боуменовской мембраны, отложение амилоидоподобных масс в строме. Десцеметова мембрана не изменена (рисунок 3).

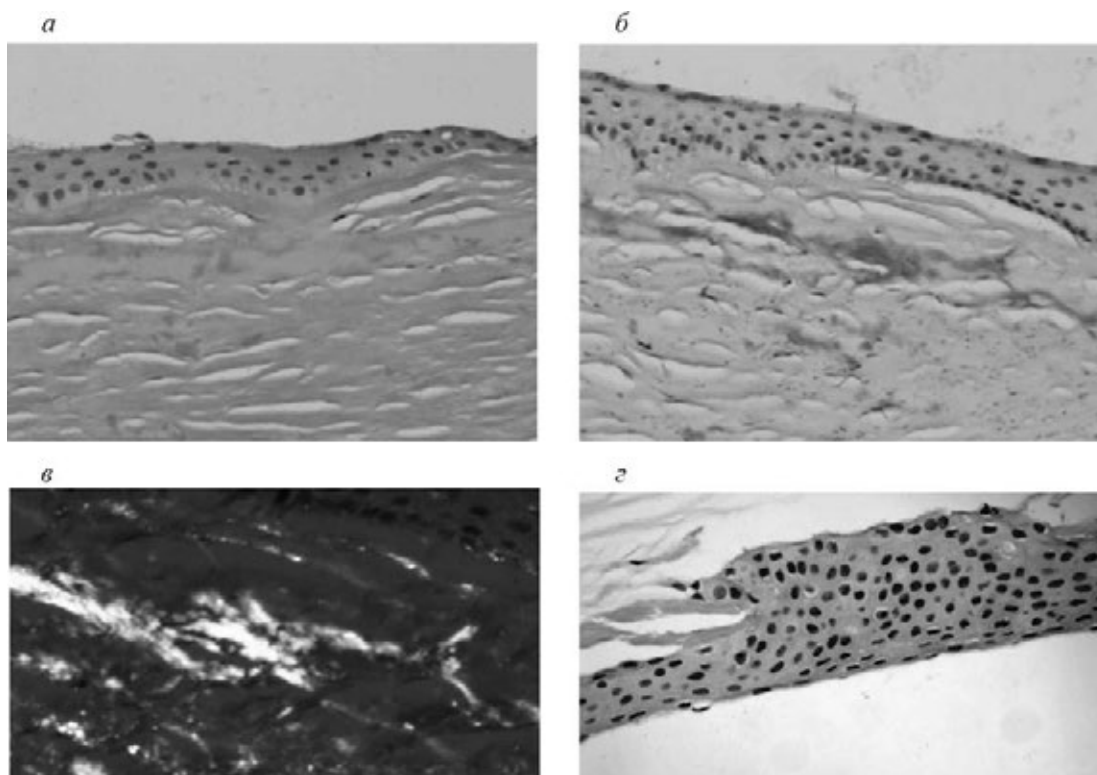


Рисунок 3 — Амилоидоз роговицы, отложение амилоида в строму (окраска гематоксилином и эозином)

При дистрофии Фукса окраска гематоксилин-эозином выявляет множественные интраэпителиальные и субэпителиальные кисты небольших размеров, заполненные ШИК-позитивным клеточным детритом. Наблюдается истончение и расщепление боуменовской мембраны. Десцеметова мембрана окрашивается неравномерно, утолщена, выявляются множественные ШИК-позитивные выросты десцеметовой мембраны (гутты). При окраске по Массону выявляются отек и увеличение диаметра коллагеновых волокон (рисунок 4).

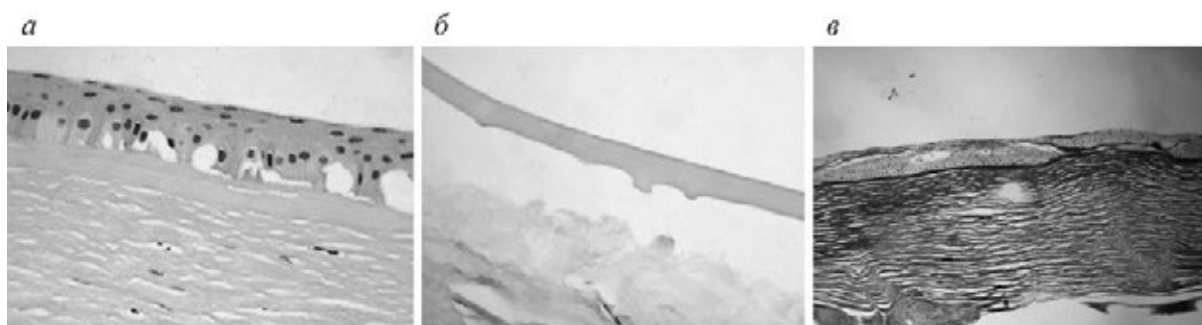


Рисунок 4 — Множественные интраэпителиальные кисты (а), утолщение, гутты десцеметовой мембраны (б), отек стромы (в)

На второй стадии ЭЭД после ФЭК выявляется отек глубоких слоев стромы с набуханием кератоцитов, утолщение и складчатость десцеметовой мембраны. При третьей стадии в процесс вовлекается эпителий, увеличивается количество интраэпителиальных кист, при этом возникает болевой синдром. Отек распространяется на всю толщу роговицы, выявляется истончение и частичная отслойка эпителия (рисунок 5).

При окраске гематоксилин-эозином дисков роговиц с кератопатией на фоне глаукомы выявлялись преимущественно тяжелые поражения. В эпителии определялись массивная отслойка эпителия с формированием булл, апоптотические тела в значительном количестве, истончение роговичного эпите-

лия, формирование субэпителиального фиброзно-сосудистого паннуса. В строме — обильная васкуляризация, отслойка глубоких слоев стромы роговицы с десцеметовой мембраной, отек (рисунок 6).

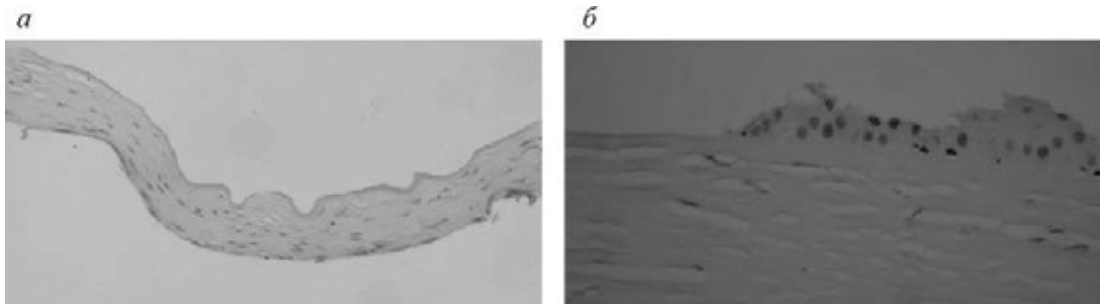


Рисунок 5 — Морфологические изменения роговичного эпителия:
a — субтотальная отслойка роговичного эпителия, *б* — частично сохранившийся истонченный участок роговичного эпителия

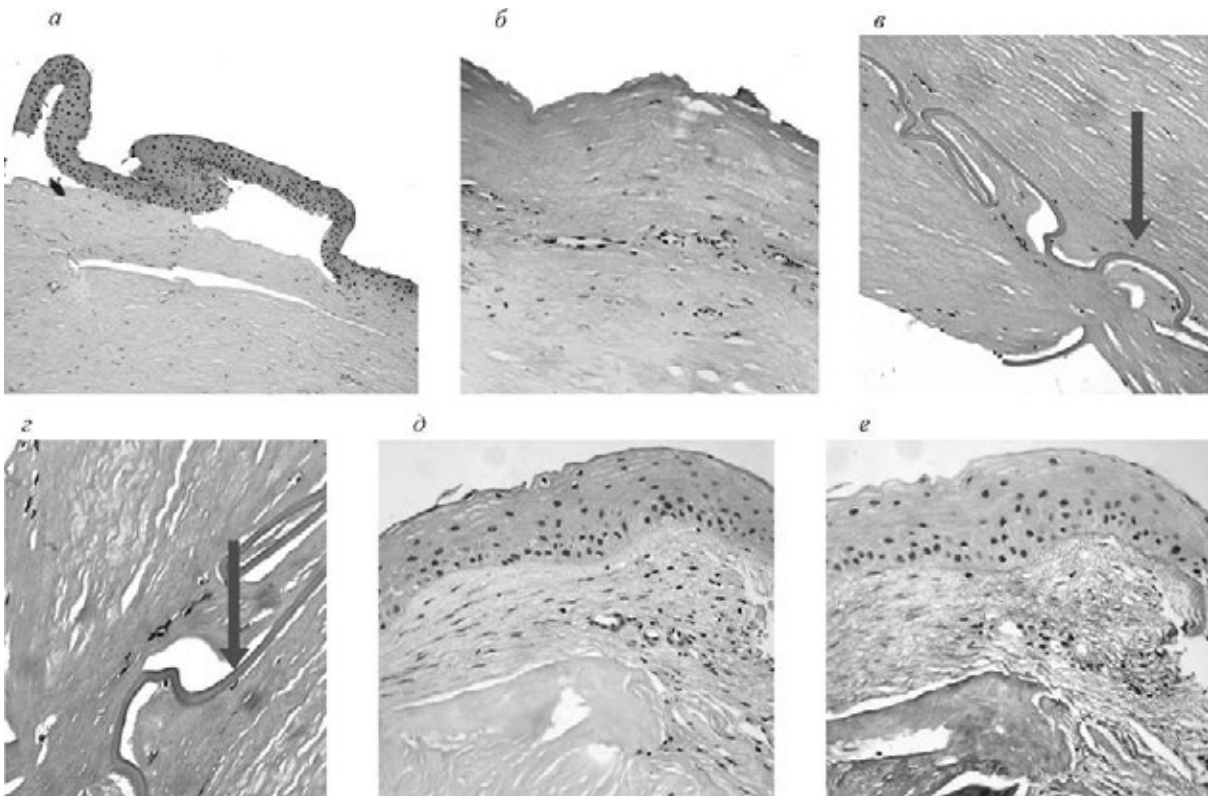


Рисунок 6 — Морфологические изменения тканей роговицы на фоне глаукомы:
a — отслойка эпителия с формированием булл; *б* — склерокорнеа; *в* — передняя синехия между стромой роговицы и стромой радужной оболочкой (десцеметова мембрана указана стрелкой);
г — скопления меланина в передней синехии (указано стрелкой; окраска гематоксилин-эозином); *д* — формирование фиброзно-сосудистого паннуса (окраска гематоксилин-эозином); *е* — формирование фиброзно-сосудистого паннуса (окраска по Массону)

Морфологическая картина отражает более тяжелое клиническое течение кератопатии на фоне глаукомы и офтальмогипертензии, обусловленное как изменениями биомеханических свойств роговицы, так и применением гипотензивных препаратов.

Более тяжелое течение ХДЗР на фоне глаукомы выявлялось и при клиническом исследовании. Клинико-демографическая характеристика пациентов трех групп приведена в таблице 4.

Таблица 4 — Клинико-демографическая характеристика пациентов ($n = 70$)

Характеристики пациентов группы «Глаукома», Me [25–75]	$n = 23$
Возраст, лет	75,0 [52,0–79,0]
Продолжительность симптомов, лет	6,0 [5,0–7,0]
Продолжительность слезозамещающей терапии, лет	7,0 [7,0–5,0]
Острота зрения	0,05 [0,01–0,5]
Светобоязнь, слезотечение, баллы	3,0 [3,0–3,0]
БТМ, мм.рт.ст.	25,0 [21,0–28,0]
Проба Ширмера, мм	5,0 [5,0–13,0]
Время разрыва слезной пленки, сек	5,0 [3,0–5,0]
Толщина роговицы, мкм	744,0 [683,0–795,0]
Ocular surface disease index (OSDI), баллы	52,5 [27,1–80,0]
Характеристики пациентов группы «Кератиты», Me [25–75]	$n = 27$
Возраст, лет	57,5 [39,0–76,0]
Продолжительность симптомов, лет	3,0 [2,0–6,0]
Продолжительность слезозамещающей терапии, лет	3,0 [2,0–6,0]
Острота зрения	0,1 [0,01–0,3]
Светобоязнь, слезотечение, баллы	3,0 [3,0–3,0]
БТМ, мм рт.ст.	13,0 [12,0–20,0]
Проба Ширмера, мм	12,0 [8,5–18,0]
Время разрыва слезной пленки, сек	7,0 [6,0–10,0]
Толщина роговицы, мкм	534,0 [486,0–657,0]
Ocular surface disease index (OSDI), баллы	19,4 [9,0–30,85]
Характеристики пациентов группы «ЭЭД», Me [25–75]	$n = 20$
Возраст, лет	75,0 [70,0–77,0]
Продолжительность симптомов, лет	4,0 [3,0–5,0]
Продолжительность слезозамещающей терапии, лет	3,0 [2,0–4,0]
Острота зрения	0,03 [0,02–0,1]
Светобоязнь, слезотечение, баллы	3,0 [3,0–3,0]
БТМ, мм.рт.ст.	15,0 [14,0–18,0]
Проба Ширмера, мм	8,0 [5,0–10,0]
Время разрыва слезной пленки, сек	6,0 [4,0–7,0]
Толщина роговицы, мкм	912,0 [800,0–996,0]
Ocular surface disease index (OSDI), баллы	53,5 [43,75–65,6]

В процессе лечения изменения объективных показателей состояния передней поверхности глаза характеризовались положительной динамикой во всех группах пациентов. Наиболее быстро и значительно увеличивались проба Ширмера и время разрыва слезной пленки ($p < 0,00001$) со стойким эффектом в течение месяца, что свидетельствует о благоприятном влиянии терапии как на водный, так и на муциновый слой слезной пленки (таблицы 5, 6). При этом динамика изменения объективных и субъективных показателей и конечный результат были сопоставимы во всех группах.

В то же время при кератопатии на фоне глаукомы значительно труднее добиться прозрачности роговицы и быстрой эпителизации трансплантата после сквозной кератопластики, чаще развивается болезнь трансплантата. Негативно на состояние трансплантата влияют и применяемые гипотензивные препараты, что заставляет прибегать к оперативному лечению глаукомы.

Таблица 5 — Изменение показателей пробы Ширмера у пациентов с ХДЗР в исходе ЭЭД, кератитов и на фоне глаукомы

Номер наблюдения	Показатель пробы Ширмера, мм у пациентов с ЭЭД (Ме [25–75 %]), с	Показатель пробы Ширмера, мм у пациентов с кератитами (Ме [25–75 %]), с	Показатель пробы Ширмера, мм у пациентов с кератопатией в исходе глаукомы (Ме [25–75 %]), с
0	8,0 [5,0–10,0]	7,0 [2,5–11,5]	5,0 [5,0–13,0]
1	11,0 [9,0–13,0]	9,5 [6,0–12,5]	8,0 [7,0–13,0]
2	14,0 [12,0–17,0]	10,5 [6,5–14,0]	10,0 [9,0–16,0]
к1	17,0 [15,0–19,0]	12 [8,5–18,0]	12,0 [10,0–19,0]
к2	17,0 [15,0–18,0]	13,5 [8,0–17,0]	15,0 [12,0–21,0]
Результаты дисперсионного анализа Фридмана	$X^2 = 45,37$, $p < 0,00001$	$X^2 = 60,92$, $p < 0,00001$	$X^2 = 55,36$, $p < 0,00001$

Примечание. Здесь и далее: 0 — состояние до начала терапии, 1 — после первой инъекции, 2 — после второй инъекции, к1 — первый контроль после последней инъекции, к2 — контроль через месяц после последней инъекции.

Таблица 6 — Изменение показателей времени разрыва слезной пленки у пациентов с ХДЗР в исходе ЭЭД, кератитов и на фоне глаукомы

Номер наблюдения	Показатель времени разрыва слезной пленки у пациентов с ЭЭД (Ме [25–75 %]), с	Показатель времени разрыва слезной пленки у пациентов с кератитами (Ме [25–75 %]), с	Показатель времени разрыва слезной пленки у пациентов с кератопатиями на фоне глаукомы (Ме [25–75 %]), с
0	6,0 [2,0–7,0]	4,5 [2,0–7,0]	5,0 [3,0–5,0]
1	6,0 [4,0–7,5]	5,5 [4,0–7,5]	6,0 [5,0–7,0]
2	7,0 [5,5–9,0]	7,0 [5,5–9,0]	7,0 [5,0–9,0]
к1	10,0 [6,0–10,0]	7,0 [6,0–10,0]	8,0 [7,0–10,0]
к2	10,0 [6,0–10,0]	7,0 [6,0–10,0]	9,0 [7,0–10,0]
Результаты дисперсионного анализа Фридмана	$X^2 = 48,90$, $p < 0,00001$	$X^2 = 68,14$, $p < 0,00001$	$X^2 = 53,8$, $p < 0,00001$

У 5 пациентов из группы «Глаукома», обратившихся за помощью в поздние сроки от 1 до 3 лет после факоэмульсификации катаракты с эндотелиально-эпителиальной дистрофией (ЭЭД) III–IV стадии на фоне инстилляций гипотензивных препаратов после курса значительно улучшилось состояние переднего отрезка глаза, качественный состав слезной пленки, однако достигнуть значительного улучшения прозрачности не удалось. Им проведены сквозные субтотальные лечебные кератопластики.

Случай А (92 года): перфорация роговицы артифакция, оперированная открытоугольная IV глаукома, БСГ IV стадии. Режим инстилляций: бета-блокаторы 2 раза в день и ингибиторы карбоангидразы 2 раза в день. По экстренным показаниям проведена лечебная сквозная кератопластика. Послеоперационный период характеризовался замедленной эпителизацией. На 3-й день сделана субконъюнктивальная инъекция 1%-ного натрия гиалуроната, после чего началась эпителизация. На 10-е сутки сохранялась обширная зона деэпителизации. Только после пяти инъекций с частотой каждые пять дней удалось добиться полной эпителизации (рисунок 7).

Случай В. Диагноз: БСГ IV ст., ЭЭД роговицы, оперированная IVa глаукома, возрастная макулодегенерация OS. Режим инстилляций: тимолол 0,5 % 2 раза в день. Учитывая наличие только светоощущения на левом глазу, остаточные зрительные функции и на правом глазу, было принято решение о проведении СКП на левом. С целью подготовки к оперативному лечению проведен курс инъекций 1%-ного натрия гиалуроната № 3 один раз в неделю (рисунок 8).

После СКП несмотря на предоперационную подготовку отмечалась замедленная эпителизация. Через месяц на контрольном осмотре выявлена зона деэпителизации в центре трансплантата. Прове-

ден курс метаболической терапии с включением 1%-ного натрия гиалуроната. Через месяц после курса отмечалась полная эпителизация, отсутствие отека, удовлетворительное состояние глазной поверхности. В течение года состояние стабильное, сохраняется прозрачность трансплантата, острота зрения 0,3 (трубчатое).

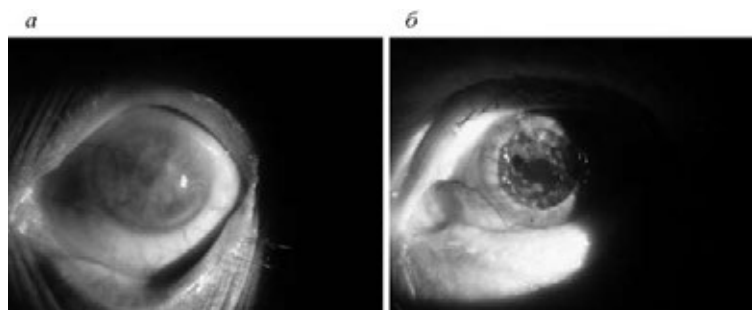


Рисунок 7 — Случай А, левый глаз. До лечения (а) и после кератопластики с курсом терапии (б)

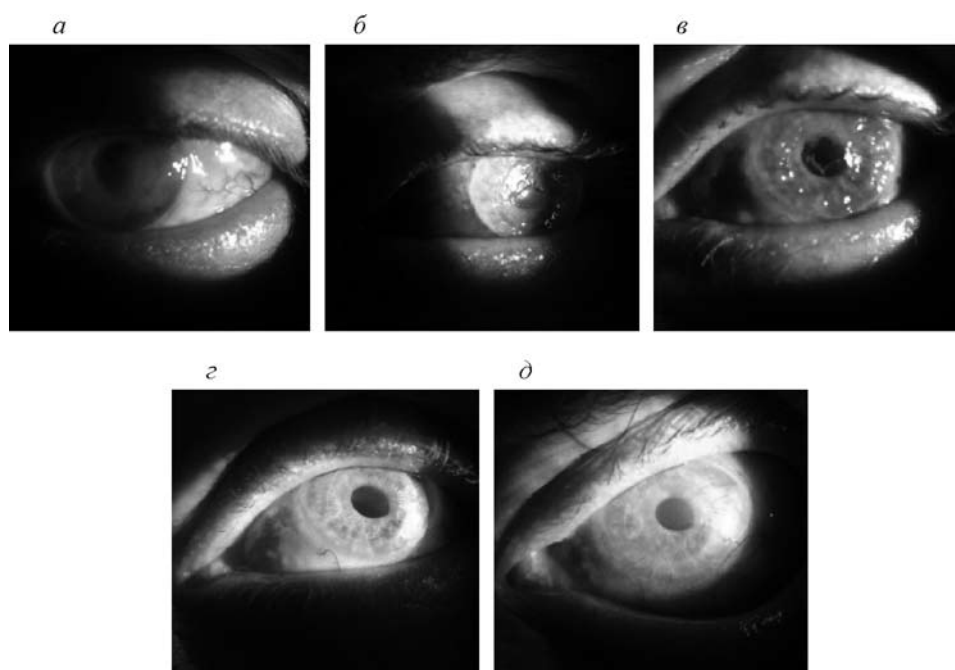


Рисунок 8 — Случай В, левый глаз. До лечения (а), через неделю после СКП (б), через месяц после СКП (в), после курса терапии (г), через год после курса терапии (д)

Заключение. Повышенное внутриглазное давление изменяет биофизические свойства и реактивность роговицы, что само по себе ведет в прогрессированию хронических дистрофических заболеваний роговицы, протекающих на фоне офтальмогипертензии. Кроме того, применяемые гипотензивные препараты и консерванты, содержащиеся в них, индуцируют и поддерживают воспаление в тканях переднего отрезка, ведущее к грубым морфологическим изменениям роговицы.

Для улучшения исходов хронических дистрофических заболеваний роговицы рекомендуется переводить пациентов на бесконсервантные препараты или корректировать внутриглазное давление оперативным путем.

Литература

1. Bernard, E. Review of Corneal Endothelial Specular Microscopy for FDA Clinical Trials of Refractive Procedures, Surgical devices and New Intraocular Drugs and Solutions. — 2008.

2. McCarey, B. E. Noncontact specular microscopy: a macrophotography technique and some endothelial cell findings // Electronic Krachmer JH, Purcell JJ, Jr, Young CW, Bucher KD. Corneal endothelial dystrophy. A study of 64 families. Arch Ophthalmol. 1978;96:2036–2039. — DOI : 10.1001/ar— chopht.1978. — 03910060424004.
3. Maeno, A. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. Cornea. 2000;19(1):7–11. DOI : 10.1097/00003226–200001000–00002.
4. Bourne, W. M. Cataract extraction and the corneal endothelial. Am J Ophthalmol. 1976;82;44. DOI : 10.1016/0002–9394(76)90662–0.
5. Leung, E. W. Glaucoma. — 2008. — 17(5):350–5.
6. Henry, J. C. Clin Ophthalmol. — 2008. — 2(3):613–21.
7. Астахов, С. Ю. Конфокальная микроскопия как метод оценки фильтрационной зоны у пациентов с глаукомой, перенесших гипотензивные вмешательства / С. Ю. Астахов, Н. В. Ткаченко // РМЖ «Клиническая Офтальмология». — 2010. — № 1. — С. 23.

Influence of the increased intraocular pressure on the chronic dystrophic corneal diseases outcomes

Semak G. R., Klitsky S. K., Zherka I. U.

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus*

The adverse effect of increased intraocular pressure is realized due to a change in the biophysical properties of the cornea and the need for prolonged use of hypotensive preservative drugs.

A clinical and histological study was performed on prospective material of 70 patients with chronic dystrophic diseases of the cornea. The dynamics of the severity of symptoms during treatment was evaluated weekly during the course of therapy using the OSDI (Ocular Surface Disease Index). To assess the dynamics of objective signs of dry eye disease visometry, biomicroscopy, Schirmer's test, LIPCOF test were performed weekly before the next injection. A control study of the patient was carried out a week after the last injection. Histochemical examination included the PAS reaction (Schiff reagent staining), MSB staining, Congo red

The clinical picture of corneal dystrophies in patients with glaucoma is more severe. After keratoplasty, there is a delayed transplant epithelization, prolonged postoperative edema, which is a risk factor for the development of fibrotic changes and transplant clouding.

Keywords: hyaluronic acid, dry eye disease, regeneration, corneal dystrophy, immunohistochemistry.

Поступила 12.09.2019

УДК 616.24-002.3-055.1:612.616.31

Диагностика дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с острыми инфекционными деструкциями легких

Петухов В. И., Ермашкевич С. Н., Сачек М. Г., Куницевич М. В.

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

Реферат. Разработан комплекс мероприятий по диагностике дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с острыми инфекционными деструкциями легких (далее — ОИДЛ), основанный на анализе результатов лабораторного определения уровня общего тестостерона сыворотки крови и частоты его дефицита при отдельных формах и осложнениях заболевания. Пред-

ложена математическая модель диагностики андрогенного дефицита, заключающаяся в расчете вероятности его наличия на основании данных о нейтрофильно-лимфоцитарном индексе, концентрации альбумина и общего холестерина сыворотки крови. Диагностическая точность предложенной модели составила 84 %, чувствительность — 96 %, специфичность — 41 %.

Ключевые слова: острые инфекционные деструкции легких, абсцесс легкого, гангрена легкого, диагностика, общий тестостерон, андрогенный дефицит.

Введение. В основе патогенеза тяжелого течения острых инфекционных деструкций легких (ОИДЛ) лежит развитие выраженной эндогенной интоксикации [1], реакция на которую приводит к изменению эндокринной регуляции, что, в свою очередь, связано с повышением основного обмена [2]. Крайняя степень нарушений метаболизма — синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма — характеризуется устойчивостью по отношению к стандартной нутритивно-метаболической терапии и ухудшает прогноз заболевания [3]. Для стимуляции анаболических процессов у пациентов с ОИДЛ рекомендуется использовать анаболические гормоны. Однако каких-либо ясных критериев их назначения, как и описания конкретных клинических эффектов от их применения, не приводится [1, 4].

Положительные клинические эффекты от введения синтетических анаболических препаратов в большей степени могут быть объяснены ликвидацией дефицита эндогенных андрогенов, и в частности — тестостерона. Таким образом, рациональные схемы заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона должны быть основаны на результатах определения уровня общего тестостерона в сыворотке крови для диагностики наличия и степени выраженности его дефицита. Полученная таким образом информация может быть использована для разработки общих эмпирических алгоритмов. Индивидуализированная тактика заместительной терапии препаратами тестостерона может базироваться исключительно на результатах экстренного определения его уровня в крови конкретного пациента.

Доступные в клинической практике методы измерения концентрации общего тестостерона в сыворотке крови проводятся в плановом порядке и не ориентированы на экспресс-диагностику при тяжелых заболеваниях и критических состояниях. В этих условиях необходимую для принятия решения о проведении заместительной терапии информацию получают спустя несколько дней или недель от момента забора проб. Разработка методов экспресс-оценки вероятности наличия андрогенного дефицита на основании косвенных критериев позволит разработать индивидуализированные схемы назначения препаратов тестостерона с ранним, т. е. своевременным, началом лечения.

Цель работы — разработка методов диагностики и лечения дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с ОИДЛ.

Материалы и методы. Обследовано 74 пациента мужского пола с ОИДЛ, в возрасте от 29 до 84 лет (Me — 54,5 [44; 62] лет), находившихся на лечении в торакальном гнойном хирургическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в период с ноября 2016 г. по май 2019 г.

Абсцесс легкого был диагностирован у 12 из 74 пациентов (16 %), гангренозный абсцесс — у 22 (30 %), гангрена легкого — у 40 (54 %).

Осложнения ОИДЛ были выявлены у 62 из 74 (84 %) пациентов. Эмпиема плевры была диагностирована у 37 из 74 (50 %) пациентов, из них в 8 наблюдениях (22 % от всех случаев эмпиемы плевры) был пиопневмоторакс, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — у 39 (53 %), сепсис — у 14 (19 %), септической шок — у 4 (5 %), гнойно-резорбтивное истощение и кахексия — у 9 (14 %), кровохарканье — у 3 (4 %).

Изучались жалобы пациентов, анамнез заболевания и жизни. Форму, вариант и осложнения ОИДЛ устанавливали на основании комплексного клинического, лабораторного и рентгенологического (обязательно включающего компьютерную томографию органов грудной клетки) и инструментального (видеофибробронхоскопия) методов исследования. Подтверждение диагноза в дальнейшем проводилось с учетом цитологического (плевральный выпот, бронхиальный аспират) и патогистологического (операционный материал) исследований. Диагностику ССВО проводили по критериям согласительной конференции американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины [5]; сепсис устанавливался на основании определений и критериев третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) [6].

Исследование крови у всех пациентов проводилось стандартно в одной лаборатории отделения клинико-лабораторной диагностики УЗ «ВОКБ». Образцы венозной крови для анализа брались крови в 8 ч утра на следующий день после поступления в отделение. Гематологическое исследование

проводили на автоматическом анализаторе XS-500i (*Sysmex Inc.*, Япония). Для биохимического исследования крови применяли автоматический анализатор BS-300 (*Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronic Co. Ltd.*, Китай). Определение уровней общего тестостерона в сыворотке крови проводили на базе отделения радионуклидной диагностики УЗ «ВОКБ» методом радиоиммунного анализа на автоматическом гамма-счетчике *Wallac Wizard 1470* (*PerkinElmer Inc.*, Финляндия) с использованием набора реагентов для определения тестостерона в сыворотке крови человека РИА-ТЕСТОСТЕРОН-СТ (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь). Дефицит тестостерона диагностировали при его концентрации в сыворотке крови меньше 3,5 нг/мл [7].

Полученный в ходе исследования цифровой материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (*Microsoft Corporation*, США) и Statistica 10.0 (*StatSoft Inc.*, США). Данные представлены в виде абсолютных величин и процентов, медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями [LQ; UQ], минимальных и максимальных значений (min; max). Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Величину и значимость корреляции между количественными величинами вычисляли с использованием *r*-критерия *Spearman* (r_s). Для разработки модели прогнозирования вероятности наличия дефицита тестостерона использовали метод логистической регрессии. Уровень значимости «*p*» принимали равным 0,05. При значениях $p < 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Уровень общего тестостерона сыворотки крови у пациентов с ОИДЛ составил 1,55 [0,7; 3,2] нг/мл. Дефицит тестостерона при поступлении был диагностирован в 57 из 74 (77 %) случаев.

На начальном этапе был проведен анализ частоты случаев дефицита тестостерона в зависимости от комбинаций различных форм и осложнений ОИДЛ (таблица 1).

Из данных таблицы 1 следует, что высокая частота (>90 %) случаев дефицита тестостерона имеется у пациентов с сепсисом вне зависимости от формы заболевания и у пациентов с гангреной легкого с ССВО. В этих случаях возможно назначение препаратов тестостерона эмпирически и не требуется лабораторного подтверждения андрогенного дефицита. Во всех остальных случаях диагностика андрогенного дефицита должна быть проведена.

Таблица 1 — Частота дефицита тестостерона при различных клинических формах и вариантах осложнений ОИДЛ

Осложнения ОИДЛ		Формы ОИДЛ		
		Гангрена легкого (<i>n</i> = 40)	Гангренозный абсцесс легкого (<i>n</i> = 22)	Абсцесс легкого (<i>n</i> = 12)
		35 из 40 (88 %)	13 из 22 (59 %)	9 из 12
Сепсис (<i>n</i> = 14)	13 из 14	12 из 13	—	1 из 1
Эмпиема+ССВО (<i>n</i> = 18)	16 из 18	10 из 10	4 из 6	2 из 2
ССВО без эмпиемы (<i>n</i> = 22)	17 из 22 (77 %)	11 из 12	4 из 8	2 из 2
Эмпиема без ССВО (<i>n</i> = 8)	4	2 из 5	1 из 2	0 из 1
Без сепсиса, ССВО и эмпиемы плевры (<i>n</i> = 12)	7 из 12	—	4 из 6	3 из 6

n — число наблюдений.

На втором этапе для разработки расчетного метода экспресс-оценки вероятности наличия андрогенного дефицита были изучены сила и статистическая значимость ранговой корреляции между широко доступным лабораторными показателями общего и биохимического анализов крови, а также их производными и уровнем общего тестостерона сыворотки крови (таблица 2).

Таким образом, изменение уровня общего тестостерона происходит в тесной связи с показателями интоксикации (число лимфоцитов и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), белкового (общий белок и альбумин крови) и липидного обмена (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП). Возраст пациентов не учитывался, так как сила корреляции между ним и уровнем тестостерона составила $r_s = -0,18$ при $p = 0,12$.

Таблица 2 — Гематологические и биохимические показатели крови и их корреляция с уровнем тестостерона у пациентов с ОИДЛ

Показатель	Значение показателя (Ме [LQ; UQ])	Корреляция (r_s ; p)
Эритроциты ($\text{Ч}10^{12}$)	3,46 [3,08; 3,87]	$r_s = 0,23$; $p = 0,049$
Гемоглобин (г/л)	106 [97; 118]	$r_s = 0,25$; $p = 0,035$
Лейкоциты ($\text{Ч}10^9/\text{л}$)	13,44 [9; 16,24]	$r_s = 0,032$; $p = 0,79$
Лимфоциты ($\text{Ч}10^9/\text{л}$)	1,60 [0,96; 2,79]	$r_s = 0,41$; $p = 0,00029$
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	5,43 [2,70; 10]	$r_s = -0,37$; $p = 0,0011$
Мочевина (ммоль/л)	4,2 [2,7; 5,9]	$r_s = -0,14$; $p = 0,21$
Креатинин (ммоль/л)	0,068 [0,058; 0,077]	$r_s = 0,05$; $p = -0,67$
Общий белок (г/л)	63,5 [55; 72]	$r_s = 0,43$; $p = 0,00014$
Альбумин (г/л)	29,5 [26; 34]	$r_s = 0,42$; $p = 0,00021$
Общий холестерол (ммоль/л)	3,3 [2,7; 4,1]	$r_s = 0,43$; $p = 0,00011$
ЛПВП (ммоль/л)	0,7 [0,6; 1]	$r_s = 0,38$; $p = 0,00095$
ЛПНП (ммоль/л)	2,1 [1,6; 2,5]	$r_s = 0,46$; $p = 0,000039$
Триглицериды (ммоль/л)	1,1 [1,3; 0,9]	$r_s = 0,057$; $p = 0,63$

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Следующим этапом стало определение статистической значимости и диагностической точности модели логистической регрессии для определения вероятности дефицита тестостерона при использовании отобранных лабораторных показателей (таблица 3).

Таблица 3 — Статистическая значимость логистической регрессии по определению вероятности дефицита тестостерона по значениям отдельных показателей крови у пациентов с ОИДЛ

Показатель	Диагностическая точность показателя	p
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	—	$p = 0,28$
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	61 %	$p = 0,0096$
Общий белок (г/л)	76 %	$p = 0,00007$
Альбумин (г/л)	80 %	$p = 0,0025$
Общий холестерол (ммоль/л)	78 %	$p = 0,00079$
ЛПВП (ммоль/л)	75 %	$p = 0,00079$
ЛПНП (ммоль/л)	77 %	$p = 0,0073$

На заключительном этапе построения математической модели применялись статистически значимые и наиболее точно предсказывающие дефицит тестостерона показатели: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, уровень альбуминов и общего холестерина. На основании анализа этих показателей в виртуальной среде для статистической обработки данных *Statistica* 10.0 была получена регрессионная логистическая модель для определения вероятности дефицита тестостерона (рисунки 1 и 2).

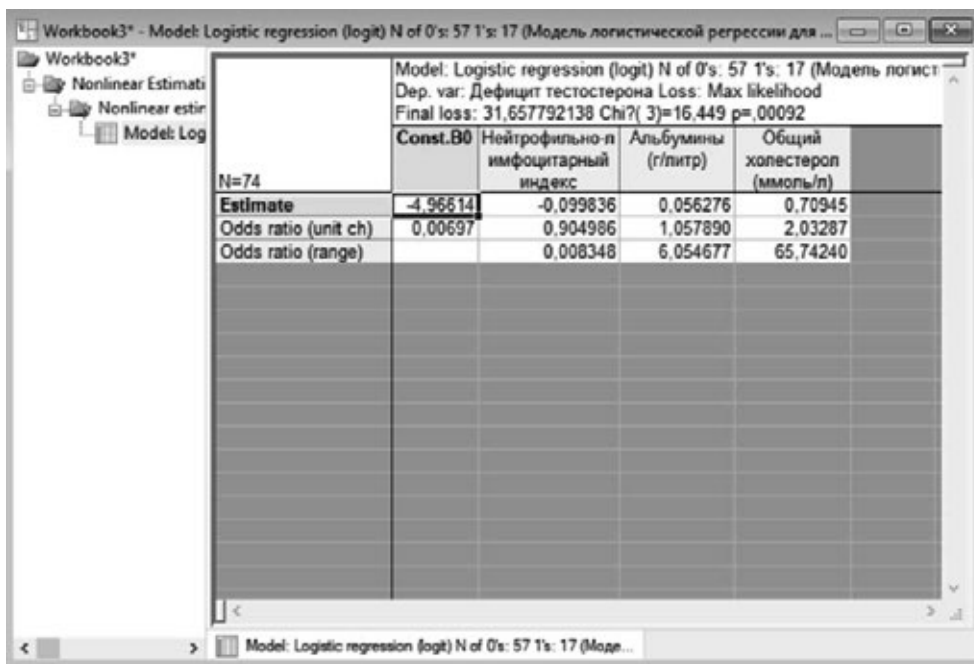
На основании проведенного регрессионного логистического анализа была получена следующая формула расчета вероятности дефицита тестостерона у пациентов с ОИДЛ:

$$X = 4,97 + 0,1 \cdot \text{НЛИ} - 0,056 \cdot A - 0,7 \cdot \text{ХС},$$

где X — основание экспоненты; 4,97; 0,1; -0,056 и -0,7 — регрессионные коэффициенты, полученные расчетным методом в среде программы *Statistica* 10.0; *НЛИ* — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; A — концентрация альбумина в сыворотке крови (г/л); ХС — содержание общего холестерина сыворотки крови (ммоль/л).

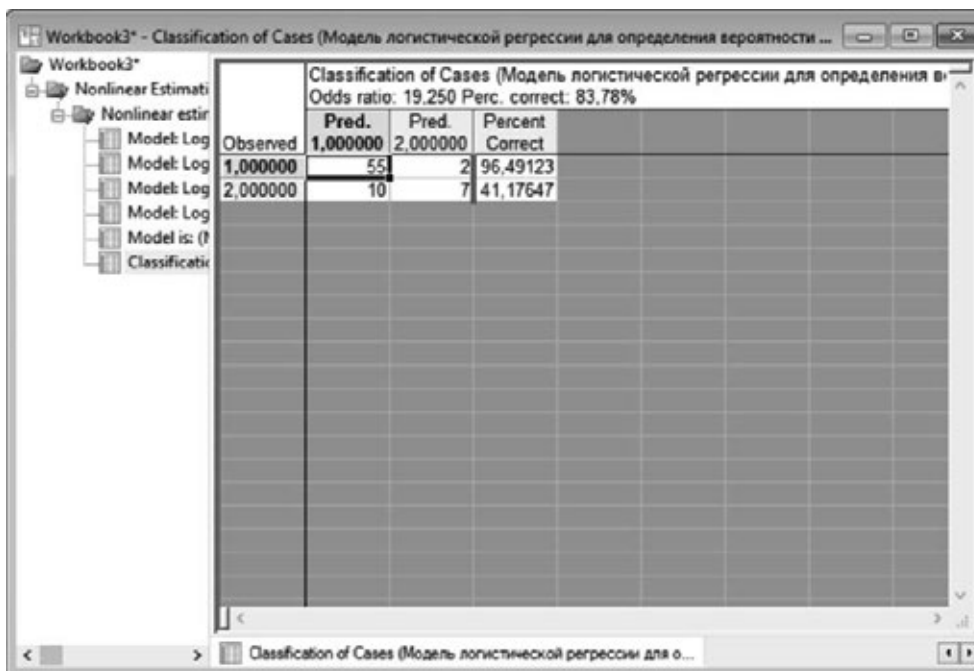
$$P = \frac{\text{EXP}(X)}{1 + \text{EXP}(X)},$$

где P — вероятность дефицита тестостерона; EXP — экспонента ($\text{EXP}(X) = e^X$, $e = 2,718$ (число Л. Эйлера)).



	Const.B0	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	Альбумины (г/литр)	Общий холестерол (ммоль/л)
N=74				
Estimate	-4,96614	-0,099836	0,056276	0,70945
Odds ratio (unit ch)	0,00697	0,904986	1,057890	2,03287
Odds ratio (range)		0,008348	6,054677	65,74240

Рисунок 1 — Скриншот программы Statistica 10.0: коэффициенты логистической регрессии



Observed	Pred. 1,000000	Pred. 2,000000	Percent Correct
1,000000	55	2	96,49123
2,000000	10	7	41,17647

Рисунок 2 — Скриншот программы Statistica 10.0: диагностическая ценность разработанной модели

При $P > 0,5$ имеется высокая вероятность дефицита тестостерона.

Полученная логистическая модель имеет уровень статистической значимости результатов расчета $p = 0,00092$, диагностическую точность — 84 %, чувствительность — 96 %, специфичность — 41 %.

Диагностическая точность полученной регрессионной логистической модели ниже, чем истинная частота дефицита тестостерона у пациентов с гангреной легкого или любой формой ОИДЛ, осложненной сепсисом — эмпирические критерии назначения заместительной терапии тестостероном.

Для всех остальных случаев целесообразно проводить экспресс-оценку вероятности дефицита тестостерона предложенным расчетным способом.

Заключение. Уровень общего тестостерона сыворотки крови у пациентов с ОИДЛ коррелирует с лабораторными показателями интоксикации (количество лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), белкового (концентрация общего белка и альбуминов) и липидного (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП) обмена. Определены эмпирические критерии по диагностике дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с ОИДЛ, основанные на анализе результатов лабораторного определения уровня общего тестостерона сыворотки крови и частоты его дефицита при отдельных формах и осложнениях заболевания. Предложена математическая модель диагностики андрогенного дефицита, заключающаяся в расчете вероятности его наличия на основании данных о нейтрофильно-лимфоцитарном индексе, концентрации альбумина и общего холестерина сыворотки крови. Диагностическая точность предложенной модели составила 84 %, чувствительность — 96 %, специфичность — 41 %.

Работа выполнена в рамках задания 3.39 «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения эндокринно-метаболических нарушений при острых инфекционных деструкциях легких» подпрограммы 3 «Новые технологии купирования заболеваний» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» (№ ГР 20190175 от 14.03.2019).

Литература

1. Хирургия острых инфекционных деструкций легких : руководство для врачей / Л. Н. Бисенков, В. И. Попов, С. А. Шалаев ; под ред. д-ра мед. наук, проф. Ф. Х. Кутушева. — СПб., 2003. — 400 с.
2. Рябов, Г. А. Синдромы критических состояний / Г. А. Рябов. — М. : Медицина, 1994. — 368 с.
3. Нутритивно-метаболическая терапия сепсиса. Основные принципы и технологии / В. М. Луфт [и др.] // Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б. Р. Гефальда. — 4-е изд., доп. и перераб. — М. : Медицинское информационное агентство, 2017. — С. 170–196.
4. Лечение острого абсцесса легкого с секвестрацией / Я. Н. Шойхет [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2012. — № 1. — С. 37–41.
5. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. / R. C. Bone [et al.] // Chest. — 1992. — Jun. — Vol. 101, № 6. — P. 1644–1655.
6. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. — 2016. — Feb. — Vol. 315, № 8. — P. 801–810. — DOI:10.1001/jama.2016.0287.
7. Мурашко, Н. В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома дефицита тестостерона у мужчин : учеб.-метод. пособие / Н. В. Мурашко. — Минск : БелМАПО, 2016. — 20 с.

The method for diagnostic of testosterone deficiency in men with acute infectious pulmonary destructions

Petukhov V. I., Ermashkevich S. N., Sachek M. G., Kunczevicz M. V.

*Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”,
Vitebsk, Republic of Belarus*

The complex of therapeutic remedies for diagnostics and treatment of androgen deficiency in man with acute infectious pulmonary destructions (AIPD), based on the analysis of laboratory results of determining the level of total serum testosterone and the frequency of its deficiency in certain forms and complications of the disease, was developed. The method is based on the analysis of the frequency of testosterone deficiency in certain variants of the combination of forms and complications of AIPD and on produced mathematical model for determining the likelihood of testosterone deficiency, using indicators of the neutrophilic-lymphocytic ratio, the concentration of albumin and total blood cholesterol. The mathematical model for diagnosing androgen deficiency is proposed, which includes calculating the probability of its presence on the basis of data on the

neutrophil-lymphocytic ratio, the concentration of albumin and total serum cholesterol. Diagnostic accuracy of the proposed model was 84 %, sensitivity — 96 %, specificity — 41 %.

Keywords: acute infectious pulmonary destructions, lung abscess, lung gangrene, diagnostics, total testosterone, androgen deficiency.

Поступила 30.10.2019

УДК 617.735-002-07-08

Диагностика и лечение ювенильной формы наружного экссудативного ретинита Коатса

*Суценья Г. А., Марченко Л. Н., Далидович А. А.,
Скрыпник О. В., Гудиевская И. Г.*

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

Реферат. Ювенильная форма наружного экссудативного ретинита Коатса представляет собой сложное для диагностики и лечения заболевание. Проблематичной остается оценка лечебных модальностей, которая связана с вариабельностью тяжести течения, низкой частотой возникновения и краткими сроками наблюдения ретинита.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 12 пациентов от 6 до 18 лет с данным заболеванием, находившихся на лечении в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ») и УЗ «4-я детская городская клиническая больница» в период с 2014 по 2019 г.

Для диагностики потребовалось применение фоторегистрации, оптической когерентной томографии с режимом ангиографии, флюоресцентной ангиографии.

Клинические проявления варьировали от локализованных сосудистых аномалий, наличия субретинальной жидкости и твердых экссудатов до обширной отслойки сетчатки с массивными экссудативными проявлениями и кровоизлияниями.

Применение аргон-лазерной фотокоагуляции и воздействия микроимпульсного лазера для абляции измененных сосудов, локальное использование препаратов против фактора роста эндотелия сосудов позволило у всех пациентов избежать развития основных осложнений заболевания: нарушений гидродинамики, выхода на вторичную неоваскулярную глаукому, субатрофии глазного яблока и его энуклеации.

Ключевые слова: отслойка сетчатки, лазерная фотокоагуляция, оптическая когерентная томография, терапия против фактора роста эндотелия сосудов, ювенильная форма наружного экссудативного ретинита Коатса.

Введение. Диагностические возможности современной офтальмологии не всегда позволяют без затруднений выявить у ребенка начальные проявления ювенильной формы наружного экссудативного ретинита Коатса. Проблематичной остается оценка лечебных модальностей заболевания. Это связано с большой вариабельностью тяжести течения и низкой частотой возникновения ретинита. Большинство опубликованных работ содержит информацию о небольших группах пациентов [1]. Помимо этого, в них представлены результаты кратких сроков наблюдения. Таким образом, сложна оценка оптимальной схемы лечения ретинита Коатса, так как заболевание встречается достаточно редко и представлены немногочисленные данные по полноценному контролю заболевания. Эти обстоятельства определили направления нашей научной работы.

Цель работы — анализ диагностированных вариантов клинического течения ювенильной формы наружного экссудативного ретинита Коатса и результатов лечения заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом ювенильная форма наружно-

го экссудативного ретинита Коатса, находившихся на лечении в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ») и УЗ «4-я детская городская клиническая больница» в период с 2014 по 2019 г.

Всего за указанный период было пролечено 12 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, средний возраст составил $9,3 \pm 2,8$ года. Мальчиков было 11 человек (91,7 %), девочек — одна (8,3 %). Средний срок наблюдения составил $36,9 \pm 12,1$ месяца (диапазон: от 10 до 60 месяцев) (таблица 1).

Всем пациентам было выполнено полное офтальмологическое обследование: визометрия с определением наилучшей корригированной остроты зрения (НКОЗ), клинический осмотр с проведением биомикроскопии переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, измерение внутриглазного давления (далее — ВГД) бесконтактным методом, ультразвуковое исследование, осмотр с фундуслинзой. Дополнительно проводились оптическая когерентная томография (ОКТ), в том числе ангио-ОКТ, фоторегистрация флюоресцентная ангиография глазного дна. При обследовании пациентов особое внимание уделяли площади распространения патологического процесса, выявлению заинтересованности макулы, наличию отслойки сетчатки (ОС). Поскольку при ретините в 10 % случаев заболевание имеет двусторонние проявления, в диагностический протокол было включено обследование здорового глаза.

Перед началом лечения проводили дифференциальную диагностику с ретинобластомой. Клинические проявления этих заболеваний у детей младшего возраста имеют схожую клиническую и офтальмологическую картину. Поэтому обязательно в комплексное обследование было включено выполнение ультразвукового исследования с функцией доплерографии патологического очага и МРТ орбиты и головного мозга в сосудистом режиме с контрастированием. Проведены консультации у онкоофтальмолога, врача-инфекциониста и специалиста генетика.

Помимо общеклинических анализов определяли наличие антител к вирусам герпеса, Эпштейн-Бара, проведены лабораторные исследования крови для исключения токсоплазмоза, токсокароза, цитомегаловирусного инфицирования. Все они были отрицательными.

Использовали классификацию ретинита Коатса *Schildsetal* [2], которая разделила заболевание на пять стадий по клиническим признакам с нарастанием тяжести процесса: стадия 1 — наличие только телеангиэктазии сетчатки; стадия 2 — телеангиэктазия и экссудация (2А — экстрафовеальная экссудация, 2В — фовеальная экссудация); стадия 3 — телеангиэктазии, экссудации и экссудативная отслойка сетчатки (ЭОС) (3А - субтотальная ЭОС; 3В — тотальная ЭОС); стадия 4 — тотальная ОС и неоваскулярная глаукома; стадия 5 — продвинутое заболевание, фтизис бульби.

Протокол лечения включал аргон-лазерную фотокоагуляцию длиной 534 нм и воздействие микроимпульсного лазера длиной волны 810 нм для абляции измененных сосудов и отграничения экссудативной отслойки сетчатки. Проводили от одного до пяти сеансов лечения, в среднем наносили 400 коагулятов на сетчатку за одну сессию с энергией воздействия, достаточной до появления лазерных ожогов 2-й степени.

Двум детям дополнительно к лазеркоагуляции проведена терапия ингибиторами ангиогенеза. Одному пациенту 17 лет интравитреально был введен трижды с интервалом в один месяц афлиберцепт (по 2 мг) (*Bayer*), мальчику 9 лет в субтеноновое пространство дважды с интервалом в 1,5 месяца инъецировали по 2,5 мг бевацизумаба (*Roche*).

Частота осмотров детей варьировала от 1,5 до 2 месяцев. По достижении стабильного состояния сетчатой оболочки интервалы между повторными обследованиями удлинялись до 4–6 месяцев. При наличии жалоб или ухудшении зрения осмотры проводили по потребности.

Статистическая обработка данных выполнена в операционной системе *Windows 7* с использованием прикладных программ *Microsoft Excel*, *Stat Soft Statistica Trial 10.0* (США). Учитывая небольшое количество пациентов в выборке, сравнительный анализ проводился с использованием методов непараметрической статистики. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа пациентов по выборке в целом.

Результаты и их обсуждение. Клинические проявления варьировали от локализованных сосудистых аномалий, наличия субретинальной жидкости и твердых экссудатов до обширной отслойки с массивными экссудативными проявлениями и кровоизлияниями в сетчатку.

При первичном обращении острота зрения у детей колебалась от 1,0 до 0 (таблица 1). Следует отметить, что при наличии уже пониженной остроты зрения отмечается четкая тенденция к постепенному прогрессированию утраты зрительных функций вплоть до полной слепоты. У 9 детей отмечена различная степень поражения макулярной зоны (таблица 2, рисунок 1).

Таблица 1 — Демографические и клинические данные пациентов с ювенильной формой ретинита Коатса

№ п/п	Возраст/лет	Пол	Площадь изменений в квадрантах	Острота зрения больного глаза при обращении/итоговая	Количество лазерных сессий	Срок наблюдения, мес.	Стадия болезни	Итоговый результат
1	7	М	3	0,2/0,4	3	27	2 В	улучшение
2	9	М	4	0,1/светопроекция	5	41	3А	стабилизация
3	11	М	4	0/0	-	46	3В	стабилизация
4	8	Д	1	0,8/0,8	1	32	2А	стабилизация
5	8	М	3	0,05/движ. руки	4	58	3А	прогрессия
6	13	М	3	0,4/0,2	3	11	2В	стабилизация
7	6	М	2	0,6/0,6	3	60	2А	стабилизация
8	8	М	3	0,2/0,1	4	37	3А	стабилизация
9	7	М	1	0,2/0,5	2	10	2А	улучшение
10	14	М	1	1,0/1,0	1	42	1	стабилизация
11	5	М	4	0,3/0,02	5	56	3А	прогрессия
12	16	М	3	0,6/0,8	3	23	2В	улучшение

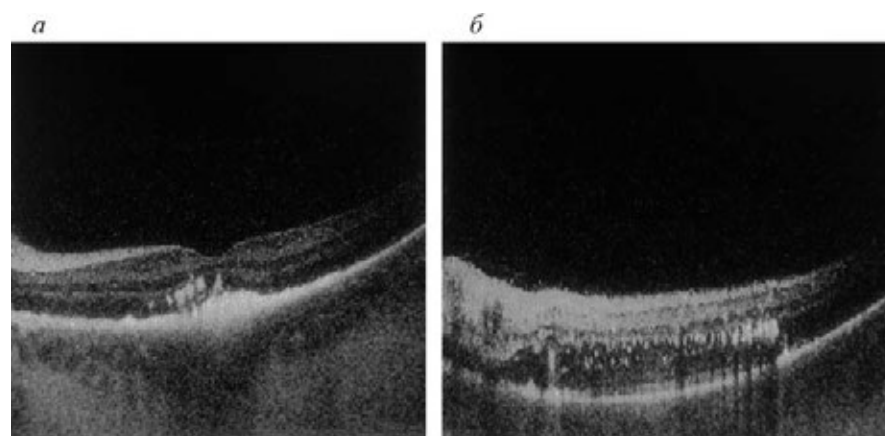


Рисунок 1 — Оптическая когерентная томография макулярной области с экссудативными изменениями: *а* — стадия заболевания 2 А; *б* — стадия заболевания 2 В

Таблица 2 — Клинические характеристики пациентов с ювенильной формой ретинита Коатса при первичном обращении и после лазерного лечения

№ п/п	Острота зрения больного глаза при обращении / итоговая	Внутриглазное давление при обращении / в период наблюдения/ после лечения (mmHg)	Состояние сетчатки при обращении	Изменения макулярной области	Состояние сетчатки итоговое
1	0,2/0,4	14/16/13	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	ТА, СТЭ
2	0,1/светопро-екция	17/15/13	СОС, СТЭ, ТА, АИС,	ССЭ, СТЭ,	ССЭ, СТЭ, ТА, СОС
3	0/0	15/13/9	ТОС, ТСЭ, АИС, СИК	СТЭ	ТОС, ТСЭ, АИС, СИК
4	0,8/0,8	14/16/15	ТА, СТЭ	—	ТА, СТЭ
5	0,05/движение руки	16/19/14	СОС, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СОС, СТЭ, ТА, АИС, СИК
6	0,4/0,2	18/15/13	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС	КМО	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС

Окочание табл. 2

№ п/п	Острота зрения больного глаза при обращении / итоговая	Внутриглазное давление при обращении / в период наблюдения / после лечения (mmHg)	Состояние сетчатки при обращении	Изменения макулярной области	Состояние сетчатки итоговое
7	0,6/0,6	17/16/18	ССЭ, СТЭ, ТА, АИС	—	СТЭ, ТА, АИС
8	0,2/0,1	12/14/15	СОС, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СТЭ, ТА, АИС
9	0,2/0,5	16/17/17	СТЭ, ТА, АИС, ССЭ	КМО	СТЭ, ТА, АИС
10	1,0/1,0	15/18/19	ТА, АИС	—	ТА, АИС
11	0,3/0,02	13/15/12	СОС, СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СОС, СТЭ, ТА, АИС
12	0,6/0,8	15/14/18	СТЭ, ТА, АИС	КМО, СТЭ	СТЭ, ТА

Примечание. ССЭ — субретинальная серозная экссудация, СТЭ — субретинальные твердые экссудаты, КМО — кистозный макулярный отек, ТА — телеангиоэктазии, АИС — ангиоматозно измененные сосуды, СИК — субретинальные и интратретинальные кровоизлияния, СОС — субтотальная отслойка сетчатки, ТОС — тотальная отслойка сетчатки.

Преимущественная локализация изменений в сетчатке определялась в ниже-височном квадранте с распространением в верхневисочный квадрант (8 детей), у одного ребенка зона поражения находилась в верхней половине глазного дна на средней периферии (рисунок 2), также у одного пациента патология выявлена в нижненосовом квадранте, у одного мальчика заболевание было диагностировано во всех сегментах (рисунок 3).

У 9 из 12 детей при обследовании были выявлены отслойки сетчатки, варьировавшие по площади (от одного квадранта до тотальной) и высоте (от 0,02 до 10 мм) (рисунок 4).

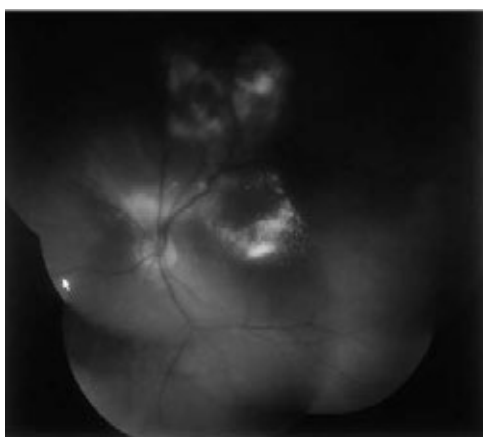


Рисунок 2 — Фотомонтаж глазного дна пациента П. со 2В стадией заболевания

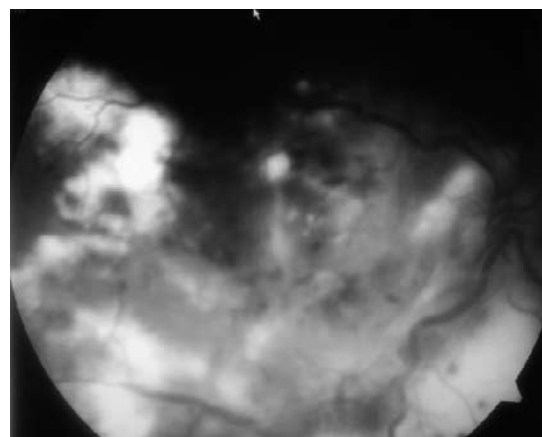


Рисунок 3 — Фотоизображение глазного дна пациента Р. с 3А стадией заболевания

Из 11 пациентов за время наблюдения двое детей выбыли из исследования по достижению ими 18 лет. К моменту перехода во взрослую поликлинику у них были стабильные зрительные функции. У двух детей период наблюдения составил менее одного года (впервые установленный диагноз).

Представляют интерес клинические данные о наличии заболевания у близнецов. В исследованную группу входили две пары близнецов 9 и 11 лет (одна пара — монозиготная, вторая — дизиготная). По половому признаку все дети были мальчиками. При обследовании каждой двойни ретинит был диагностирован только у одного из близнецов. Поскольку манифестация заболевания может варьировать по возрасту, контрольные осмотры здоровых детей продолжаются. Проводятся обследования всех детей в семьях, где у одного пациента выявлена патология. Такой подход помог заподозрить дебют ретинита Коатса у двоюродного брата ребенка с установленным диагнозом. У пациента на периферии сетчатки одного глаза были обнаружены телеангиоэктазии и единичные ангиоматозные изменения. По данным флюоресцентной ангиографии, они были расценены как начальная стадия развития заболевания. Ребенок находится под наблюдением в те-

чение пяти лет, сохраняя остроту зрения, равную 1,0, и стабильное состояние глазного дна.

Повторные сеансы лазеркоагуляции с интервалом от >6 месяцев потребовались 10 детям.

Таким образом, наблюдение за пациентами нашей серии подтверждают гетерогенность клинического течения заболевания, описанного *Coats* в 1908 г. До сих пор его относят к криптогенной патологии, которая встречается большей частью у мальчиков (около 75 % случаев) в первое или второе десятилетие жизни и отличается монокулярностью поражения (около 90 % случаев). В серии наших наблюдений преобладали мальчики, составляя 91,7 %. У всех пациентов заболевание было верифицировано до 14 лет. Не доказаны врожденный характер заболевания и наличие генетического дефекта.

Классические проявления ретинита Коатса включают аномалии развития сосудов сетчатки с нарушением перфузии капилляров, образование аневризм, телеангиоэктазий, наличие патологической проницаемости сосудов, внутриретиальных и субретиальных экссудаций. Гистологически заболевание характеризуется заменой капилляров широкими каналами, дилатацией, в большей степени периферических, конечных сосудов сетчатки. *A. B. Reese* еще в 1956 г. описал *PAS*-позитивную окраску основной мембраны эндотелия сосудов при ретините Коатса, что свидетельствует об утолщении субэндотелиального гомогенного полисахаридного слоя. Это приводит к атрезии и окклюзии просвета сосудов и, как следствие, к сосудистой эктазии и формированию коллатералей. Большое количество *PAS*-позитивного экссудата определялось также в наружных слоях сетчатки и сочеталось с ее разрушением. Он же сгруппировал наружный геморрагический ретинит Коатса и болезнь Лебера в одну группу «телеангиоэктазия». Представляют интерес предположения, что рост и деформация новообразованных сосудов и капилляров связаны с активацией фактора роста эндотелия сосудов (далее — ФРЭС) на фоне ретиальной гипоксии. Несколько исследований обнаружили повышенные уровни ФРЭС при болезни Коатса, тем самым указывая на его предполагаемую роль в патогенезе.

Анализ литературных данных свидетельствует, что интравитреальные инъекции антиФРЭС-препаратов оказывают положительный эффект при ретините Коатса [3]. Приводятся результаты их применения в качестве первичного варианта лечения. И хотя интравитреальное введение антиФРЭС лекарственных средств не может полностью вылечить болезнь, понижение концентрации сосудистого фактора роста позволяет выполнить более щадящую абляционную лазерную или криотерапию.

В большей части исследований эти инъекции использовались в дополнение к стандартной терапии (лазерной ограничительной коагуляции, гормонотерапии, адьювантной терапии), поэтому трудно установить реальное преимущество антиФРЭС-терапии как самостоятельного метода. Исследования показали, что антиФРЭС-препараты могут быть использованы у детей [4].

Нам удалось пролечить тремя загрузочными дозами афлиберцепта интравитреально только одного пациента бевацизумабом, введенным в субтеноновое пространство, также только одного пациента. Связано это с несогласием родителей на введение препаратов *off label*. В обоих случаях получен положительный клинический эффект. Однако ограниченное число случаев не позволяет сделать обобщающие выводы.

Применение антиФРЭС-препаратов при болезни Коатса у детей остается дискуссионным вопросом из-за риска формирования фиброваскулярной мембраны с последующим развитием отслойки сетчатки. Когда в связи с пролиферативной витреоретинопатией формируются тракции, витрэктомия становится единственным лечением, позволяющим контролировать болезнь. Большинство пациентов, которым проводили только витрэктомию или адьювантную терапию, не продемонстрировали улучшение остроты зрения, но авторы сообщают, что было приостановлено прогрессирование заболевания с сохранением глаза как органа.

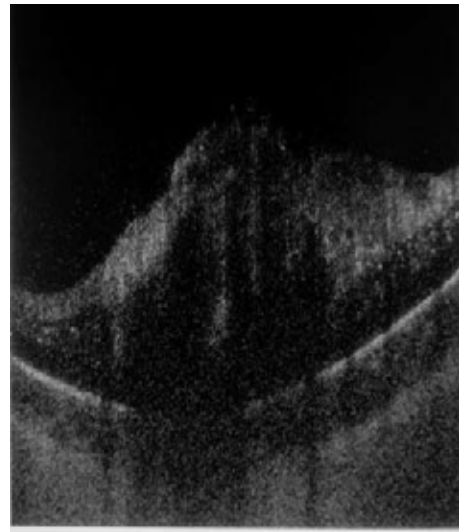


Рисунок 4 — Оптическая когерентная томография сетчатки. Локальная экссудативная отслойка сетчатки на средней периферии

Несмотря на приобретение новых знаний по этиопатогенезу ретинита Коатса и многообещающие результаты антиФРЭС-терапии, прогноз сохранения остроты зрения у этих пациентов остается неутешительным. В самой большой серии исследования 124 глаз у большинства пациентов финальная острота зрения была $<0,01$.

В настоящее время отсутствуют стандартные рекомендации по лечению ювенильной формы болезни Коатса. Основная цель различных терапевтических методов, включая лазерную фотокоагуляцию, криотерапию — ликвидировать аномальные сосуды и свести к минимуму экссудацию. Лазерная абляция устраняет как патологические сосуды, так и ишемию сетчатки. В случае массивной экссудации в сетчатке или ЭОС-лечение лазером или криотерапия часто неэффективны, поэтому методом выбора становится дренажная хирургия. Для лечения запущенных стадий болезни Коатса (стадии 3-я и 4-я) применяется дренаж субретинальной жидкости (СРЖ) и витрэктомия с использованием газа или силиконового масла [5]. Однако операция дренажа субретинального пространства имеет высокий риск осложнений, особенно у детей. Таким образом, ювенильная форма болезни Коатса в стадии >3 имеет неблагоприятный прогноз и лечение ее относится к сложной задаче в офтальмологии.

Отслойка сетчатки и неоваскулярная глаукома являются наиболее тяжелыми последствиями и основная цель лечения ретинита Коатса заключается в их предотвращении путем облитерации неоваскуляризации и гиперпроницаемых аневризматических дилатаций сосудов. По оценкам различных авторов, примерно у четверти пациентов с болезнью Коатса при экссудативной ОС развивается неоваскулярная глаукома, которая часто требует первичной энуклеации.

Таким образом, наиболее важными целями для достижения приемлемого результата терапии ювенильной формы ретинита Коатса являются диагностика ранних стадий и оперативное лечение с целью стабилизации остроты зрения, а в далеко зашедших случаях — сохранение косметически приемлемого глазного яблока. Это, в свою очередь, способствует нормальному орбитальному росту и развитию лицевого скелета и позволяет предотвратить психологические побочные эффекты, которые может вызвать энуклеация у детей.

Заключение. Из пролеченных нами 12 пациентов у 9 детей отмечался регресс телеангиоэктазий. Ни у одного ребенка не было нарушений гидродинамики, не зарегистрирован выход на вторичную неоваскулярную глаукому и развитие субатрофии глазного яблока. Не возникла необходимость в проведении энуклеации. Таким образом, проведенная терапия позволила избежать прогрессирования заболевания до 4-й и 5-й стадий.

Из изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Наблюдение за пациентами с ювенильной формой наружного экссудативного ретинита Коатса подтверждает гетерогенность клинического течения заболевания.
2. Диагностика ранних проявлений данной патологии требует использования оптической когерентной томографии, в том числе и в режиме ангио-оптической когерентной томографии.
3. Своевременно выполненная лазерная фотокоагуляция сетчатки позволяет пролонгировать период сохранения зрительных функций при заболевании.
4. Требуется дальнейшее исследование влияния локального применения препаратов против фактора роста эндотелия сосудов и дренирования субретинальной жидкости на сохранение морфологических структур сетчатки у детей с ювенильной формой наружного экссудативного ретинита Коатса.

Литература

1. Ghorbanian, S., Jaulim, A., Chatziralli, I. P. Diagnosis and treatment of Coats' disease: a review of the literature / S Ghorbanian [et al.] // J. Ophthalmologica. — 2012. — Vol. 227, №4. — P. 175–182.
2. Shields, J. A., Shields, C. L., Honavar, S. G., Demirci, H., Cater, J. Classification and management of Coats disease / J. A. Shield [et al.] // J. Ophthalmology. — 2001. — Vol. 131, № 5. — P. 572–583.
3. Ramasubramanian, A., Shields, C. L. Bevacizumab for Coats disease with exudative retinal detachment and risk of vitreoretinal traction / A. Ramasubramanian, C. L. Shields // J. Ophthalmology. — 2012. — Vol. 96, № 3. — P. 356–359.
4. Kaul, S., Uparker, M., Mody, K. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents as an adjunct in the management of Coats disease in children / S. Kaul [et al.] // Indian J. Ophthalmology. — 2010. — Vol. 58, № 1. — P. 76–78.
5. Stanga, P. E., Jaberansari, H., Bindra, M. S. Transcleral drainage of subretinal fluid, anti-vascular endothelial growth factor, and wide-field imaging-guided laser in Coats exudative retinal detachment / P. E Stanga [et al.] // Retina. — 2016. — Vol. 36. — P. 156–162.

Diagnosis and treatment of juvenile coat's disease

*Sushchenia G. A., Marchenko L. N., Dalidovich A. A.,
Skrypnik O. V., Gudievskaya I. G.*

*Educational Establishment "The Belarusian State Medical University",
Minsk, Republic of Belarus*

Juvenile form of Coats' disease is an eye disorder difficult for diagnose and treatment. The assessment of therapeutic modalities remains an issue, associated with variability of the severity of disease course, low incidence, and short periods of observation. A retrospective analysis of the case histories of 12 patients from 6 to 18 years with this disease. They were treated in the Minsk regional children's clinical hospital and the 4 children's city clinical hospital from 2014 to 2019. The diagnosis required the use of photoregistration, optical coherence tomography with angiography mode, fluorescent angiography. Clinical manifestations ranged from localized vascular abnormalities, the presence of subretinal fluid and solid exudates to extensive retinal detachment with massive exudative manifestations and hemorrhages.

Keywords: retinal detachment, laser photo coagulation, optical coherent tomography, anti-vascular endothelial growth factor, juvenile form of external exudative Coat's disease.

Поступила 23.09.2019

УДК 617.735-007.281-079.4

Дифференциальная диагностика ретиношизиса и отслойки сетчатки

*Качан Т. В.¹, Марченко Л. Н.¹, Скрыпник О. В.^{1,2},
Далидович А. А.¹, Гудиевская И. Г.^{1,2}, Суценья Г. А.¹*

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 представлены результаты дифференциальной диагностики периферических отслоек сетчатки и ретиношизисов с помощью стандартного офтальмологического обследования и стандартного офтальмологического обследования, дополненного оптической когерентной томографией (ОКТ). В исследование включены пациенты, у которых была затруднена офтальмоскопическая дифференциальная диагностика ретиношизиса и отслойки сетчатки. Стандартное офтальмологическое обследование включало осмотр на щелевой лампе, офтальмоскопию глазного дна с фундус-линзой, ультразвуковое В-сканирование. При дифференциальной диагностике отслойки сетчатки с ретиношизисом установлено статистически значимое возрастание частоты выявляемости ретиальной аблации при включении оптической когерентной томографии в стандартное клиническое обследование. Таким образом, для дифференциальной диагностики периферических отслоек сетчатки и ретиношизиса показано использование ОКТ.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, ретиношизис, отслойка сетчатки.

Введение. Дифференциальная диагностика периферического ретиношизиса и отслойки сетчатки является сложной и ответственной задачей, так как определяет дальнейшую тактику лечения и, в конечном счете, сохранность зрительных функций пациента. Ретиношизис отличается от отслойки сетчатки тем, что при нем происходит расслоение ретины на уровне 5–6 или 9 слоев как следствие

дистрофических процессов или пороков ее развития [1, 2], а при отслойке сетчатки отделяется второй от первого слоя за счет попадания жидкости из полости стекловидного тела, т. е. фоторецепторного слоя от пигментного эпителия. Абляция ретины при распространении процесса домакулярной области вызывает необратимое снижение остроты зрения [3], а изолированный ретиношизис чаще всего не несет потенциальной угрозы зрительным функциям пациента. При наличии дефектов во внутреннем либо наружном слое разделенной сетчатки может произойти отслой каретины за счет проникновения жидкости из измененного в результате синерезиса стекловидного тела в пространство под наружным слоем ретиношизиса [4]. Таким образом, отслойка сетчатки и ретиношизис требуют принципиально разных подходов к лечению пациента: срочного хирургического лечения при отслойке сетчатки и динамического наблюдения или лазерной коагуляции при ретиношизисе.

Традиционно для дифференциальной диагностики ретиношизиса и отслойки сетчатки используются стандартные диагностические методы, включающие офтальмоскопию (осмотр глазного дна с фундус-линзой) и ультразвуковое В-сканирование [4].

На наличие отслойки сетчатки указывают четыре клинических характеристики: 1) разрыв внешнего слоя; 2) неоднородный вид ретиношизиса (одна зона более приподнята, чем рядом расположенная или ткань выглядит более прозрачной на одном из участков); 3) наличие деколорированной в желтый цвет линии во внутреннем слое, которая контактирует с разрывом наружного слоя, 4) появление пигментированной демаркационной линии. Проявляется только при наличии разрыва во внешнем слое, который не подвергается изменениям в течение определенного периода времени [5].

Однако схожесть офтальмоскопических и ультразвуковых данных при этих двух патологиях далеко не всегда позволяет дифференцировать оба эти состояния. Единственным методом исследования, позволяющим определить соотношение слоев сетчатки, является оптическая когерентная томография (ОКТ) [6]. Традиционно она используется для качественной и количественной оценки структур сетчатки в центральной зоне глазного дна и ограниченно применяется при исследовании периферии сетчатой оболочки в силу технических особенностей ОКТ-приборов [7].

Появились первые сообщения о результатах использования ОКТ при патологии периферических отделов сетчатки на средней и даже крайней периферии при наличии максимального мириаза, достаточной подвижности глазного яблока и прозрачности оптических сред [7]. Исследования выявили способность ОКТ с высоким разрешением (4 мкм) визуализировать, в каком слое сетчатки на периферии имеются ретинальные патологические изменения, выявлять неразличимые глазом отслойки сетчатки [2].

Цель работы — повышение эффективности дифференциальной диагностики периферических отслоек сетчатки и ретиношизиса.

Материалы и методы. В исследование включено 69 глаз 59 пациентов с периферическим расслоением сетчатки в возрасте 59,0 (18,0–81,0)(Me (25–75%)) года, 23 мужчин и 36 женщин, у которых была затруднена офтальмоскопическая дифференциальная диагностика ретиношизиса и отслойки сетчатки. Всем пациентам проводилось обследование в условиях городского офтальмологического консультативно-диагностического центра УЗ «3-я ГКБ им. Е. В. Клунова» г. Минска с января 2017 г. по август 2019 г. Информированное согласие было получено от всех субъектов. Каждому пациенту проводилось обследование, которое включало осмотр на щелевой лампе, глазного дна с фундус-линзой, ультразвуковое В-сканирование и ОКТ заднего отрезка глазного яблока. Осмотр на щелевой лампе осуществлялся на аппарате *Carl Zeiss*. Обследование проводилось бесконтактно в положении пациента сидя с вертикальной установкой головы, которая контролировалась налобным фиксатором и регулировалась подбородником. Световые лучи устройства направлялись в глаз пациента, который смотрел через специальную систему линз прибора. Основой данного метода является световая контрастность, которая помогает распознать различные дефекты в строении глаза. Используя разное освещение, которое варьировали по длине, ширине и интенсивности светового пучка (переменное, не прямое, прямое фокальное, диффузное, метод зеркального поля, скользящий луч, проходящий свет), оценивали степень прозрачности оптических сред.

Для осмотра глазного дна с фундус-линзой использовали трехзеркальную линзу Гольдмана. Диагностическую линзу, имеющую три зеркала, расположенные под углом 59, 67 и 73°, увлажняли прозрачным гелем по всей площади контакта с глазом. Использовали (Корнерегель, *Bausch&Lomb*, Видисик, *Bausch&Lomb*). Контактную линзу устанавливали на роговицу пациента, что позволяло осмотреть периферию глазного дна и угол передней камеры. Центральная область заднего отдела глазного осматривали через центральное зеркало в прямом виде в 30-градусном диапазоне.

Ультразвуковое В-сканирование осуществлялось на офтальмологическом В-сканере *Tomey UD 8000*. Это неинвазивное обследование проводилось при закрытых глазах пациента. Веки увлажнялись специ-

альным гипоаллергенным гелем, предназначенным для проведения ультразвуковой диагностики. На верхнее веко устанавливался датчик. Результаты исследования заносились в протокол.

Для проведения ОКТ использовалась система *Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec)* с источником света длиной волны 820 нм. Исследование пациента проводилось бесконтактно в положении сидя с вертикальной установкой головы. При этой методике излучаемый из суперлюминесцентного диода лазерный луч разделяется на две части: контрольный и луч, сканирующий ткань сетчатки. Отраженный от исследуемых структур сигнал подвергается программной обработке компьютерными средствами, входящими в состав оптического когерентного томографа. Результат компьютерной обработки в виде оптического среза сетчатки выводится на экран и подвергается анализу. Для удобства исследования периферических отделов сетчатки использовали протокол сканирования line.

Критериями включения были: выявленное при осмотре с фундус-линзой локальное отслоение/расслоение оболочек; наличие отслоенного сигнала при проведении ультразвукового В-сканирования. Критерии исключения: непрозрачность оптических сред и недостаточный для проведения ОКТ миодриаз. При сравнении двух исследуемых групп использовали критерии χ^2 и Фишера.

Результаты и их обсуждение. При поведении осмотра глазного дна с фундус-линзой и В-сканирования в 49 глазах (71,1 %) был выявлен ретиношизис, в 20 глазах (28,9 %) обнаружена отслойка сетчатки. При дополнительном использовании ОКТ у этих пациентов наличие отслойки сетчатки верифицировано в 39 глазах (56,5 %). Таким образом, дополнение стандартного обследования оптической когерентной томографией позволило изменить диагноз на ретинальную отслойку в 19 глазах (27,5 %), в которых предварительно был установлен ретиношизис (таблица 1). Кроме того, в 10 глазах (14,5 %) имело место сочетание ретиношизиса и отслойки сетчатки, при этом ретиношизис маскировал абляцию ретины при офтальмоскопическом способе диагностики.

Таблица 1 — Количество глаз с ретиношизисом и отслойкой сетчатки, по данным стандартного обследования и стандартного обследования, дополненного ОКТ, (% , абс.)

Показатель	Стандартное обследование (n = 69)	Стандартное обследование + ОКТ (n = 69)
Отслойка сетчатки	(28,9) 20	(56,5) 39
Ретиношизис	(71,1) 49	(43,5) 30
Статистическая значимость различий	$\chi^2 = 10,7, p < 0,01$	

При стандартном обследовании из выявленных 20 глаз с отслойкой сетчатки было отмечено гендерное превалирование женщин — 15 глаз (21,7 %), мужчины составили 7,2 % (5 глаз). После расширенного обследования с выполнением ОКТ у мужчин отслойка сетчатки определена в 15 глазах (21,7 %), у женщин — в 24 глазах (34,8%).

У пациентов с ретиношизисом, как при стандартном обследовании (36,2 % мужчин, 25 глаз; 34,7 % женщин, 24 глаза), так и при дополнительном использовании оптической когерентной томографии (20,2 % мужчин, 14 глаз; 23,2 % женщин, 16 глаз), не было значимых отличий по половой принадлежности (таблица 2).

Таблица 2 — Распределение глаз пациентов с ретиношизисом и отслойкой сетчатки по полу (% , абс.)

Показатель	Стандартное обследование (n = 69)		Стандартное обследование + ОКТ (n = 69)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Отслойка сетчатки	(7,2) 5	(21,7) 15	(21,7) 15	(34,8) 24
Ретиношизис	(36,2) 25	(34,7) 24	(20,2) 14	(23,2) 16

Пациенты с отслойкой сетчатки, выявленной с помощью ОКТ (19 глаз), распределились следующим образом — 9 женщин (47,4 %) и 10 мужчин (52,6 %).

На рисунке 1 представлено изображение отслойки сетчатки, в которой отделение слоев на уровне фоторецепторов и пигментного эпителия выявлено при проведении ОКТ. При осмотре глазного дна с фундус-линзой диагностирован ретиношизис.

На рисунке 2 изображен ретиношизис — расслоение сетчатки на уровне 5–6 слоев; при осмотре глазного дна с фундус-линзой и В-сканировании предполагалась отслойка сетчатки.

Сочетание двух состояний — ретиношизиса и отслойки сетчатки установлено с помощью ОКТ (рисунок 3). Стандартное обследование не свидетельствовало о наличии отслойки сетчатки.

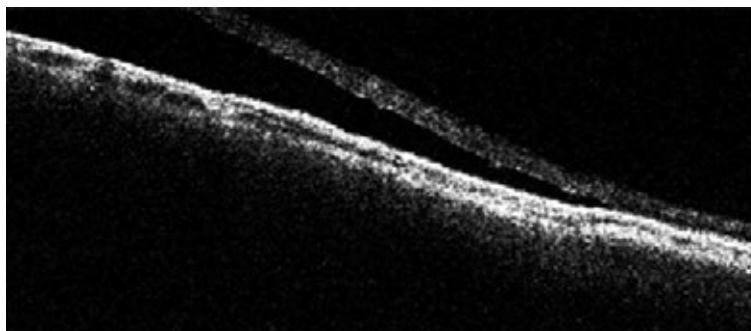


Рисунок 1 — Отслойка сетчатки, отдифференцированная от ретиношизиса оптической когерентной томографией

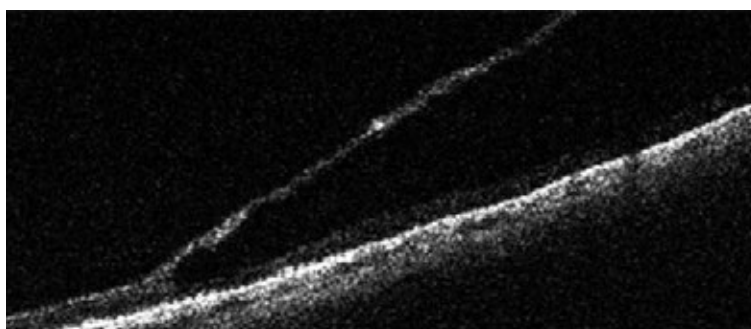


Рисунок 2 — Ретиношизис, подтвержденный оптической когерентной томографией

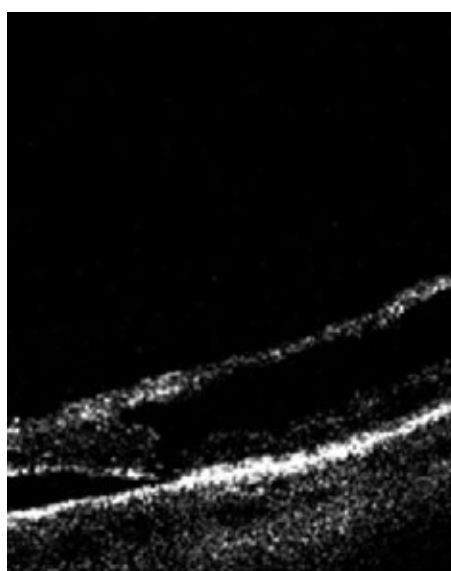


Рисунок 3 — Сочетание ретиношизиса и отслойки сетчатки, выявленное при проведении оптической когерентной томографии

Таким образом, оптическая когерентная томография позволила получить изображения периферических отделов с высокой разрешающей способностью. При оценке полученных томограмм удалось визуализировать уровень поражения сетчатки, что позволило дополнительно в 27,5 % выявить отслой-

ку сетчатки, которая не определялась стандартными методами. В результате были предприняты меры по предотвращению ее распространения со снижением зрительных функций: лазерная коагуляция сетчатки либо экстрасклеральная хирургия. У наблюдаемой группы пациентов не было зарегистрировано ни одного случая распространения отслойки сетчатки на центральную область, что свидетельствует о ее ранней диагностике. В результате было проведено своевременное хирургическое лечение.

Следует отметить, что для проведения ОКТ у пациентов с периферической ретиальной патологией требуется расширение зрачка до 8 мм, наличие у них достаточных когнитивных способностей, высокие диагностические профессиональные навыки врача-офтальмолога.

Заключение. Из изложенного можно сделать следующие выводы:

– использование оптической когерентной томографии позволяет статистически значимо повысить выявляемость периферических отслоек сетчатки;

– рекомендуется применение оптической когерентной томографии для диагностики периферических отслоек сетчатки при наличии ретиношизиса.

Литература

1. Астахов, Ю. С., Луковская, Н. Г. Ретиношизис. 1. Диагноз, классификация, методы исследования // Вестник офтальмологии. — 2004. — № 120(1). — С. 26–29.
2. Lewis, H. Peripheral retinal degenerations and the risk of retinal detachment. — Am J Ophthalmol. — 2003. — Jul;136(1). — P. 15–60.
3. Steel, D. Retinal detachment. BMJ ClinEvid. — 2014. — Mar. 3. — 2014. — P. 7–10.
4. Kuhn, F., Aylward, B. Rhegmatogenous retinal detachment: a reappraisal of its pathophysiology and treatment. Ophthalmic Res. — 2014;51(1). — P. 15–31.
5. Byer, N. E. Long-term natural history study of senile retinoschisis with implications for management. Ophthalmology. — 1986. — 93. — P. 1127–1136.
6. Byer, N. E. Perspectives on the management of the complications of senile retinoschisis. Eye (Lond). — 2002. — Jul;16(4). — P. 359–364.
7. Matteo, G. Optical coherence tomography 2. Diagnostic tool to study peripheral vitreoretinal pathologies. RETINA. — February, 2019. — V. 39. — Iss. 2. — P. 415–421.

Differential diagnosis of retinoschisis and retinal detachment by optical coherence tomography

*Marchenko L. N.¹, Kachan T. V.¹, Skrypnik O. V.^{1,2},
Dalidovich A. A.¹, Gudievskaya I. G.^{1,2}, Sushchenia G. A.¹*

*¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²Health Care Institution “3rd Municipal Clinical Hospital
named E. V. Klumovs”, Minsk, Republic of Belarus*

Purpose to improve the effectiveness of differential diagnosis of peripheral retinal detachments and retinoschisis by using of OCT.

The study included 69 eyes of 59 patients. The differential diagnosis of retinoschisis and retinal detachment at that group of patients was difficult. Patients were examined in «3 City Clinical Hospital named Klumov», Minsk. Ophthalmological examination included slit biomicroscopy, fundus examination with a lens, B- and OCT scans.

Results and discussion. A statistically significant difference was revealed in the diagnosis of retinoschisis and retinal detachment during a comprehensive study, which included biomicroscopy, fundus examination with a fundus lens and B scanning and when conducting a comprehensive study with optical coherence tomography.

The use of OCT significantly increases the detection of peripheral retinal detachments.

Keywords: optical coherence tomography, retinoschisis, retinal detachment.

Поступила 31.10.2019

УДК 616.127-005.8:616.61-005.4-036.11

Клиническое значение определения N-концевого фрагмента натрийуретического пептида у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек

Бранковская Е. Ю.^{1,2}, Митьковская Н. П.¹, Ходосовская Е. В.¹

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

²Учреждение здравоохранения «6-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В настоящее время большое внимание уделяется поиску наиболее значимых предикторов неблагоприятного исхода у различных категорий пациентов с острым инфарктом миокарда (далее — ИМ). Одним из перспективных в данном направлении лабораторных маркеров является N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (далее — NT-proBNP). В статье представлен сравнительный анализ уровня NT-proBNP у пациентов с острым крупноочаговым ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек и у пациентов с ИМ и нормальной функцией почек. Выявлены взаимосвязи уровня NT-proBNP с клиническими и инструментальными показателями, обладающими потенциально неблагоприятной прогностической значимостью. Определена прогностическая ценность данного маркера в отношении неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение 12 месяцев после госпитализации у пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, предикторы неблагоприятного исхода, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NT-proBNP.

Введение. Острый ИМ с подъемом сегмента ST по-прежнему является одним из самых опасных для жизни заболеваний в мире. Снижение смертности и инвалидизации населения от ИМ представляет собой одну из наиболее актуальных задач современной кардиологии. В связи с этим в настоящее время активно ведется поиск клиничко-инструментальных и лабораторных маркеров неблагоприятного течения и исхода ИМ у пациентов с различной коморбидной патологией.

О том, что сердцу присуща эндокринная функция, ученые подозревали еще более 50 лет назад. Предпосылками для этого было выявление стимуляции натрийуреза в ответ на дилатацию предсердий. В то же время Kisch с помощью электронной микроскопии обнаружил в предсердии морских свинок гранулы, аналогичные по структуре гранулам, содержащимся в клетках гормонов, секретирующих пептиды. В 1981 г. deBold [et al.] в эксперименте установили, что при введении экстрактов из предсердных миоцитов крысам происходил быстрый натрийурез и диурез, а также снижение артериального давления, тем самым они окончательно доказали предшествующие предположения об эндокринной активности клеток сердца. Это привело к открытию предсердного натрийуретического пептида (ANP). И в 1988 г. Sudoh [et al.] обнаружили ANP-подобный натрийуретический пептид при изучении мозга свиньи, который соответственно был назван мозговым натрийуретическим пептидом (BNP). Однако, в последствии было доказано, что основным источником BNP являются кардиомиоциты желудочков и предсердий. Спустя два года той же группой исследователей в клетках свиного мозга был выявлен еще один, схожий по структуре с BNP-пептид, названный CNP. Данный пептид синтезируется клетками мозга и эндотелия. Секреция CNP эндотелиальными клетками увеличивается под влиянием различных цитокинов и факторов роста [1].

Для всех натрийуретических пептидов характерна кольцевидная структура, состоящая из 17 аминокислотных остатков, образованная внутримолекулярным дисульфидным мостиком между двумя остатками цистеина. Концевые хвосты амино- и карбоксильных групп варьируют между разными пептидами, что в итоге приводит к образованию полипептидов, состоящих из 28 аминокислот (ANP), 32 аминокислот (BNP), 53 аминокислоты (CNP).

Натрийуретические пептиды имеют свои специфические рецепторы. Посредством связи с этими рецепторами они оказывают свои физиологические эффекты: усиление диуреза, вазодилатацию, снижение активности симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, систем цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, тем самым снижая гемодинамическую нагрузку на миокард.

Согласно данным нескольких экспериментальных работ, было выявлено развитие мультифокального фиброза миокарда желудочков у мышей с дефицитом BNP, в отсутствие системной гипертензии или гипертрофии. На основании этого можно предположить, что BNP играет роль местного фактора регуляции фибробластов в сердце, оказывая влияние не процессы ремоделирования желудочков [2].

Одним из важнейших маркеров нейрогормональной активации в сердце является NT-proBNP, принадлежащий к семейству натрийуретических пептидов. NT-proBNP образуется вместе с мозговым натрийуретическим пептидом (BNP) при расщеплении протеолитическим ферментом фурином синтезируемого кардиомиоцитами прогормона proBNP, состоящего из 108 аминокислотных остатков. Непрерывное базальное высвобождение BNP из миокарда обеспечивает присутствие пептидов в плазме в низких концентрациях. Повышенная продукция кардиомиоцитами прогормона proBNP происходит в основном в ответ на увеличение давления в левом желудочке (ЛЖ) и, соответственно, на повышение напряжения его стенок.

Несмотря на то, что BNP и NT-proBNP получены из общего предшественника, они отличаются во многих отношениях, что отражается на их применении в клинической деятельности. NT-proBNP имеет более высокую молекулярную массу, чем BNP (76 и 32 аминокислотных остатка, соответственно), что обуславливает более высокую концентрацию в крови и наиболее раннее детектирование повышения его уровня при незначительной миокардиальной дисфункции. Период полураспада BNP составляет всего 18–20 мин, NT-proBNP — 60–120 мин, в связи с этим последний дольше сохраняется в крови, что упрощает его определение. NT-proBNP в отличие от BNP является биологически инертной молекулой, что определяет большую стабильность его уровня в крови.

На настоящий момент в клинической практике все более широко используются количественные иммуноферментные исследования уровня NT-proBNP в плазме крови. Нормальный уровень NT-proBNP в крови для лиц младше 75 лет должен быть не более 125 пг/мл, а у людей старше этого возраста — не более 450 пг/мл. При уровнях NT-proBNP ниже указанных значений следует искать другую причину возникшей у пациента симптоматики, так как наличие сердечной недостаточности и нарушения функции сердца являются маловероятными. На сегодняшний день доказано, что определение данного лабораторного показателя позволяет диагностировать дисфункцию ЛЖ на ранних стадиях, а также определить степень выраженности сердечной недостаточности и оценить эффективность проводимой терапии [3].

Согласно данным клинических исследований, NT-proBNP обладает независимой прогностической значимостью в отношении развития летальных исходов у пациентов с острым ИМ [4]. Однако категория пациентов с ИМ, у которых развилось острое повреждение почек, нередко попадала под критерии исключения из клинических исследований, что подчеркивает актуальность изучения прогностической значимости NT-proBNP у данных пациентов.

Цель работы — оценка уровня NT-proBNP и его прогностического значения у пациентов с острым крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек.

Материалы и методы. Обследовано 173 пациента в возрасте от 31 до 75 лет, поступивших с диагнозом острый крупноочаговый ИМ в реанимационное отделение УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска. У включенных в исследование пациентов течение ИМ осложнилось гемодинамическими нарушениями (развитием острой левожелудочковой недостаточности и/или гипотензии). Диагноз ИМ устанавливался на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев, разработанных специалистами Американской коллегии кардиологов и Европейского общества кардиологов. В данные критерии входила типичная динамика повышения и снижения концентрации биохимических маркеров некроза миокарда (тропонин I, MB-фракция креатинфосфокиназы), в сочетании с клинической картиной острой ишемии миокарда, что сопровождалось формированием патологических зубцов Q на ЭКГ исходно, либо в динамике.

Группы исследования формировались на основании анализа функционального состояния почек на момент поступления в стационар. Пациенты, у которых течение ИМ осложнилось острым ишемическим повреждением почек, составили основную группу ($n = 111$). Пациенты с острым ИМ и нормальной функцией почек вошли в группу сравнения ($n = 62$).

Под острым ишемическим повреждением почек понималось повышение уровня креатинина у пациентов с острым крупноочаговым ИМ на момент поступления в стационар до $\geq 1,5$ раз по сравнению с исходным уровнем до госпитализации, при условии отсутствия у них хронической болезни почек (ХБП) и заболеваний мочевыделительной системы в анамнезе [5]. Согласно клиническим практическим рекомендациям *KDIGO (The Kidney Disease Improving Global Outcomes)*, под ХБП подразумевается снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², персистирующее более трех месяцев, либо наличие структурного поражения почек. Из исследования были исключены пациенты с отсутствием данных о функциональном состоянии почек на амбулаторном этапе и, следовательно, отсутствием возможности сравнения с данными при поступлении в стационар для верификации острого ишемического поражения почек.

Забор крови для определения уровня креатинина проводился непосредственно при поступлении в стационар, чтобы дифференцировать острое повреждение почек ишемического генеза от контраст-индуцированной нефропатии. В связи с отсутствием у большинства включенных в исследование лиц показаний для катеризации мочевого пузыря и в то же время повышением риска инфекций мочевыводящих путей, диагностика острого повреждения почек на основании подсчета почасового диуреза была затруднена. Использовались клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Образцы крови для измерения уровня NT-proBNP были набраны в первые сутки заболевания. Концентрация NT-proBNP измерялась методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО «Вектор БЕСТ» (Новосибирск, РФ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ *Statistica 10.0, Excel*. Для сравнения двух исследуемых групп по количественному признаку в случае нормального распределения признака использовали критерий *t*-Стьюдента, при несоответствии значений закону нормального распределения — критерий Манна — Уитни. Критерий χ^2 использовался для сравнения групп по качественному признаку. Определение взаимосвязи двух признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа (методы Пирсона и Спирмена). Различия в группах считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Возраст включенных в исследование пациентов был от 31 до 75 лет. Проведен межгрупповой анализ традиционных факторов кардиоваскулярного риска, включающий в себя определение распространенности курения, артериальной гипертензии (АГ), семейного анамнеза ранней ишемической болезни сердца (ИБС), измерение индекса массы тела (ИМТ). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика исследуемых групп

Показатель*	Пациенты с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ($n = 111$)	Пациенты с ИМ и нормальной функцией почек ($n = 62$)
Возраст, лет, $M \pm m$	60,7 \pm 0,87	60,0 \pm 1,16
Мужской пол, % (n)	71,7 (83)	77,4 (48)
Курение, % (n)	27,9 (31)	25,8 (16)
АГ, % (n)	93,7 (103)	95,2 (59)
Семейный анамнез ранней ИБС, % (n)	18,9 (21)	17,7 (11)
ИМТ, кг/м ² (25%;75%)	27,5 (25,3-29,7)	27,8 (25,2-30,9)

*достоверных различий не установлено.

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

Статистически значимых различий в принимаемой амбулаторно лекарственной терапии между исследуемыми группами выявлено не было.

В результате проведенного исследования были выявлены статистически значимые более высокие значения NT-proBNP у пациентов, у которых на фоне ИМ развилось острое ишемическое повреждение почек, по сравнению с пациентами с ИМ и нормальной функцией почек — 810,0 нг/мл (460,0; 1900,0) против 510,0 нг/мл (210,0; 1145,0), соответственно, $p < 0,001$ (рисунок 1).

Данные межгрупповые различия в показателях NT-proBNP говорят о более выраженной миокардиальной дисфункции у пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек по сравнению с пациентами с ИМ и сохранной функцией почек.

Основной причиной развития острого крупноочагового ИМ является окклюзия коронарной артерии, которая приводит к гибели кардиомиоцитов и формированию зоны нежизнеспособного миокарда. Данный патогенетический механизм определяет реперфузию как ключевую стратегию в лечении острого ИМ. Согласно результатам многочисленных исследований, максимально раннее восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии приводит к ограничению распространения зоны некротического поражения, снижению частоты развития осложнений и летальности у пациентов с ИМ [6]. Поэтому сокращение интервала времени от возникновения симптомов ИМ до непосредственно реперфузии является одной из приоритетных задач при лечении ИМ. У пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек установлено наличие прямой корреляционной взаимосвязи умеренной силы между продолжительностью времени от возникновения болевого синдрома до реперфузии и уровнем NT-proBNP ($r = -0,57, p < 0,05$).

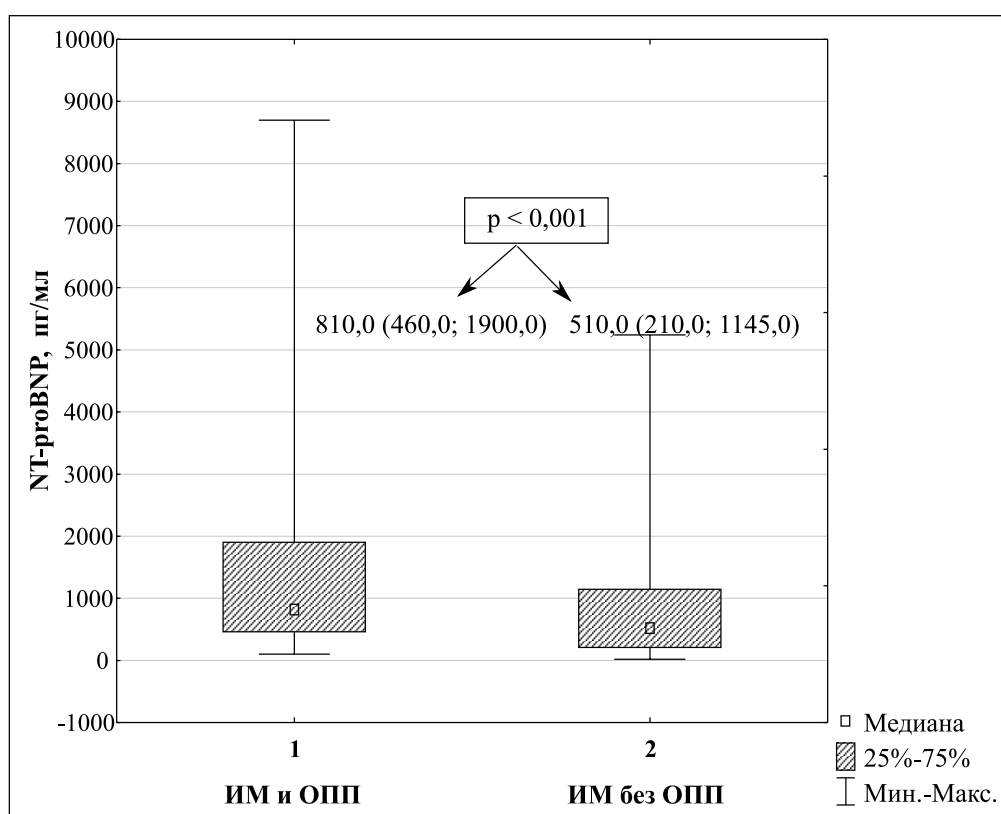


Рисунок 1 — Значения NT-proBNP у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от функционального состояния почек

В основе развития сердечной недостаточности, жизнеугрожающих нарушений ритма после перенесенного ИМ лежит ремоделирование миокарда ЛЖ, подразумевающее под собой изменение геометрии ЛЖ, его размеров и функции в ответ на гибель кардиомиоцитов.

В нашем исследовании выполнен анализ взаимосвязей между структурно-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы и уровнями NT-proBNP у пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек. Для значений NT-proBNP установлена прямая, средней силы статистически значимая взаимосвязь с показателями конечно-систолического размера ЛЖ ($r = 0,52, p < 0,05$), индекса локальной сократимости ЛЖ ($r = 0,63, p < 0,05$), а также обратная, средней силы взаимосвязь между рассматриваемым лабораторным показателем и значением фракции выброса ЛЖ ($r = -0,59, p < 0,05$).

Согласно данным масштабного исследования GUSTO IV, в процессе которого было обследовано 6800 пациентов с острым коронарным синдромом, повышенный уровень в крови NT-proBNP в остром периоде имеет высокое предсказательное значение в отношении годовой летальности [7]. В настоящем исследовании для развития неблагоприятных исходов заболевания (смерть от сердечно-сосудис-

тых причин, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в течение 12 месяцев после госпитализации у пациентов с острым крупноочаговым ИМ и острым ишемическим повреждением почек выявлено наличие сильной положительной корреляционной взаимосвязи со значениями NT-proBNP в первые сутки ($r = 0,73$, $p < 0,05$).

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что более высокие значения NT-proBNP у пациентов с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ассоциировались с формированием неблагоприятных показателей раннего ремоделирования миокарда ЛЖ по данным ультразвукового исследования сердца.

Удлинение интервала времени от начала болевого синдрома до реперфузии у исследуемых пациентов ассоциировалось с более высокими значениями NT-proBNP.

Развитие неблагоприятных исходов у лиц с ИМ и острым ишемическим повреждением почек ассоциировалось с более высоким уровнем NT-proBNP, что указывает на его прогностическую значимость у данной категории пациентов. Таким образом, определение данного лабораторного показателя у всех пациентов с ИМ, на фоне которого развилось острое ишемическое повреждение почек, позволит в максимально ранние сроки выделить лиц наиболее высокого риска неблагоприятного исхода заболевания и своевременно скорректировать тактику их ведения на этапе стационарного лечения и обеспечить их дополнительным мониторингом на амбулаторном этапе.

Литература

1. Potter, L. R. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications / L. R. Potter // *Handb Exp Pharmacol.* — 2009. — Vol. 191. — P. 341–366.
2. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of NT-proBNP / C. Hall // *Eur. J. of Heart. Fail.* — 2004. — № 3. — P. 257–260.
3. Cao, Z. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine / Z. Cao, Y. Jia, B. Zhu // *Int J Mol Sci.* — 2019. — Vol. 20, № 8. — DOI: 10.3390/ijms20081820.
4. Clerico, A. Predictive Value of NT-proBNP in Patients with Acute Myocardial Infarction / A. Clerico, C. Passino // *Clin Chem.* — 2017. — Vol. 63, № 5. — P. 1045–1046.
5. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury // *Kidney International Supplements.* — 2012. — № 2. — P. 1–138.
6. Митьковская, Н. П. Кардиогенный шок при остром инфаркте миокарда — потери и достижения / Н. П. Митьковская // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* — 2017. — Т. 1, № 1. — С. 6–20.
7. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / S. K. James [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108, № 3. — P. 275–281.

Clinical significance of measuring the N-terminal fragment of b-type natriuretic peptide in patients with myocardial infarction and acute ischemic kidney injury

Brankouskaya A. Y.^{1,2}, Mitkovskaya N. P.¹, Hodosovskaya E. V.¹

*¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus;*

²Health Care Institution “6th Municipal Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

Nowadays much attention is paid to the search for the most significant predictors of adverse outcome in various categories of patients with acute myocardial infarction. One of the most perspective laboratory markers in this area is the N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). The article presents a comparative analysis of the level of the NT-proBNP in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and ischemic acute kidney injury, as well as in patients with STEMI and normal

renal function. The correlations of NT-proBNP level with clinical and instrumental indicators with potential adverse prognostic significance were revealed. Prognostic value of this marker in relation to adverse outcomes in patients with STEMI and acute ischemic kidney injury was determined.

Keywords: myocardial infarction, acute kidney injury, predictors of adverse outcome, N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide, NT-proBNP.

Поступила 30.10.2019

УДК [616.24-036.12:616.127-005.8]-008.9

Липидный спектр крови, уровень цитокинов в крови, состояние перфузии миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Люй Янь¹, Митьковская Н. П.¹, Патерюк И. В.¹, Картун Л. В.¹, Козич И. А.²

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

*²Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница
имени Н. Е. Савченко», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся значительными внелегочными проявлениями. Высокая распространенность коморбидных состояний, таких как ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца (ИБС), способствует исследованию общих патогенетических механизмов их развития. В патогенезе ХОБЛ и ИБС, по современным представлениям, имеет значение хронического системного воспаления, которое связано с дисбалансом цитокинов в крови. В статье представлены собственные данные по изучению липидного спектра и интерлейкина-1 α и интерлейкина-6 циркулирующей крови в развитии указанных заболеваний, а также особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Полученные результаты свидетельствуют о наличии нарушений липидного обмена и дисбаланса провоспалительных цитокинов в крови как у пациентов с ХОБЛ, так и у пациентов с ИБС, что подтверждает патогенетическую роль указанных процессов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ. При сочетании ХОБЛ и ИБС нарушение перфузии миокарда носит более выраженный характер.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, ИЛ-1 α , ИЛ-6, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Введение. ХОБЛ — это хроническое заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания [1]. В последние годы вследствие большой распространенности, ограничения физической работоспособности, быстро наступающей инвалидизации и высокой смертности пациенты с ХОБЛ представляют собой значительную экономическую и социальную проблему [1, 2]. По данным исследований установлено, что у пациентов с ХОБЛ хроническое системное воспаление приводит к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что ХОБЛ не только сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), но может рассматриваться как фактор риска развития ИБС [2, 5].

В развитии ХОБЛ и ИБС имеются общие патофизиологические механизмы и факторы риска, важную роль среди которых играет системное воспаление [3, 4]. Установлено, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) занимают важное место в развитии дисфункции эндотелия сосудов и возникновении атеросклеротического процесса. Модифицированные ЛПНП способствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги, которые выделяют провоспалительные цитокины в крови. Макрофаги с помощью рецепторов связывают окисленные ЛПНП и трансформируются в пенстые клетки. Макрофаги и пенстые клетки синтезируют факторы роста, которые способствуют клеточной пролиферации с последующим возникновением и прогрессированием атеросклеротического

процесса. В настоящее время при изучении причин развития ХОБЛ возникает множество вопросов, затрагивающих механизмы возникновения коморбидной патологии. В большинстве исследований показано, что данная проблема связана с наличием системного воспаления и его выраженностью. Наиболее важными маркерами хронического системного воспаления являются цитокины, оказывающие иммуновоспалительное действие. Цитокины образуют общую систему гомеостатической регуляции клеточных функций, которая регулирует характер и продолжительность воспаления и иммунного ответа организма [3, 4, 5].

В последние годы высказывается мнение о наличии расстройства микроциркуляции миокарда, влияющего на коронарный резерв сердца при ХОБЛ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (далее — ОФЭКТ) миокарда является «золотым стандартным методом» в диагностике нарушений кровоснабжения миокарда, обусловленных различными причинами. При применении ОФЭКТ можно не только оценить тяжесть ишемии в миокарде, но и прогнозировать риск коронарных событий [6, 7].

Цель работы — изучение особенностей липидного спектра крови; определение уровней интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови; изучение особенностей перфузии миокарда, оценка вероятности ИБС, риска развития инфаркта миокарда и сердечной смерти у пациентов с ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 пациента. Основную группу составили 40 пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС. Средний возраст пациентов основной группы составил 69 (61–73) лет. Критериями исключения являлись: наличие декомпенсированного хронического легочного сердца, персистирующие нарушения ритма (фибрилляции предсердий, трепетание предсердий), пневмония, инфаркт миокарда, варикозная болезнь, тромбофлебит, врожденные аномалии сосудов, заболевания крови, злокачественные новообразования любой этиологии, заболевания почек, наличие цереброваскулярной патологии. Группу сравнения составили пациенты с ИБС, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами основной группы.

Лабораторные исследования включали определение уровня показателей липидограммы и цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-6 в сыворотке крови. Липидный спектр крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием биохимического анализатора фирмы *Labsystems*. Уровни ИЛ-1 α и ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора *Interleukin ELISA* фирмы *GmbH*.

Инструментальное исследование включало выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда, которая проводилась на гамма-томографе *Nucline X-Ring (Mediso, Венгрия)*. Использовался радиофармацевтический препарат (далее — РФП) ^{99m}Tc -метоксиизобутил изонитрила (^{99m}Tc -МИБИ). ОФЭКТ миокарда проводилась по двухдневному протоколу: проба в состоянии покоя (*Rest*), проба со стресс-тестом (*Stress*). Выполнена фармакологическая нагрузочная проба с введением раствора дипиридамола, который вызывает вазодилатацию и приводит к возникновению коронарной гиперемии, в дозе 0,14 мг/кг/мин под контролем артериального давления (АД), числа сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиограммы (ЭКГ). Через 60 мин после введения РФП выполнена ОФЭКТ миокарда. При описании результатов проводимого исследования оценивались величины дефекта перфузии (далее — ВДП) и тяжесть нарушения перфузии миокарда.

ОФЭКТ миокарда позволяет проводить количественный и качественный анализ с определением размеров зон нарушения тканевой перфузии и степени уменьшения перфузии (рисунки 1, 2).

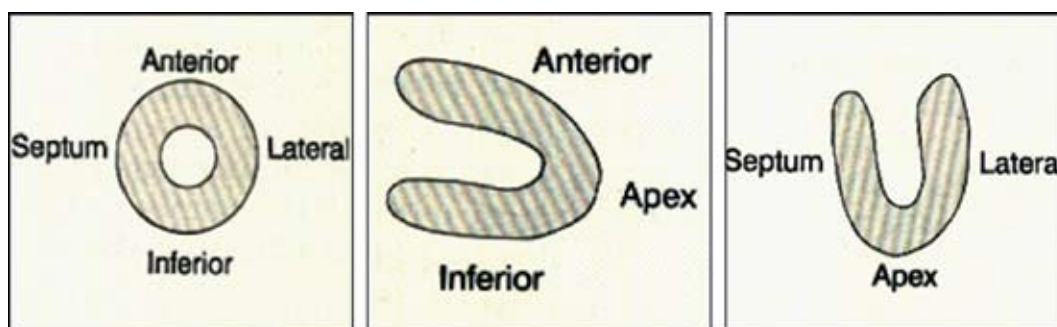


Рисунок 1 — Срезы по короткой (SA), вертикальной длинной (VLA) и горизонтальной длинной (HLA) осям сердца (Raymond Taillefer. Kinetics of myocardial perfusion SPECT imaging radiotracers in Ami E. Iskandrian, Ernst V. Garcia: Nuclear Cardiac Imaging: principles and applications, 4thed. New York: Oxford University Press, 2008: 59.)

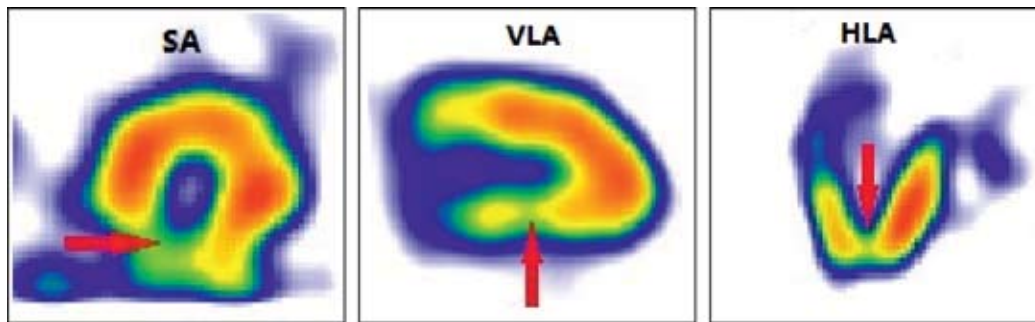


Рисунок 2 — Фрагмент томографических срезов 61-летнего пациента О. при проведении ОФЭКТ миокарда (стрелками показаны дефекты перфузии миокарда)

При описании результатов проводимого исследования оценивались величина дефекта перфузии (ВДП) и тяжесть нарушения перфузии миокарда. Для оценки тяжести нарушения перфузии миокарда использована 5-бальная шкала: включение РФП от 80 до 95 % соответствует норме (0 баллов), при слабым снижении накопления (65–79 %) — 1 балл, при умеренном снижении накопления (5–64 %) — 2 балла, при значительном снижении накопления (30–49 %) — 3 балла и значение накопления менее 30 % соответствует 4 баллам (рисунок 3).

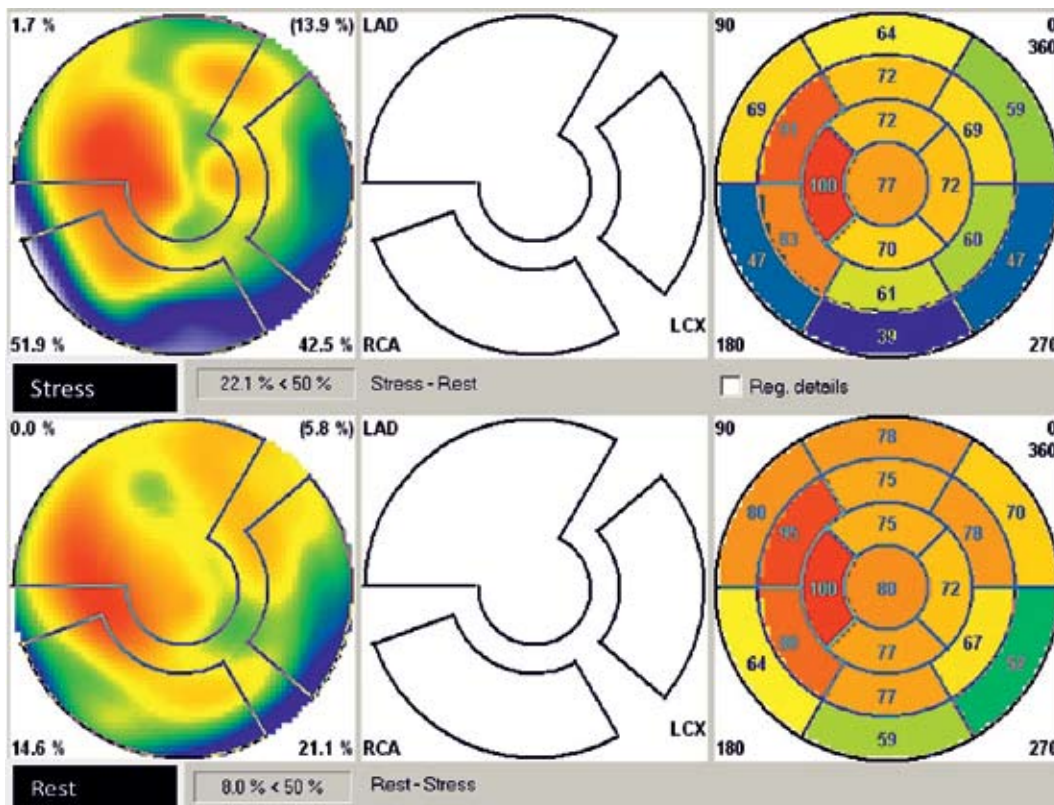


Рисунок 3 — Фрагмент сцинтиграммы 54-летнего пациента Н. при проведении ОФЭКТ в покое (Rest) и при фармакологическом нагрузочном тесте (Stress)

На рисунке показано дипиридамолиндуцированное ухудшение перфузии миокарда: увеличались величины дефекта перфузии в области кровоснабжения передней межжелудочковой ветвей левой коронарной артерии (LAD), огибающей артерией (LCX) и правой коронарной артерией (RCA).

Затем определяли суммарный стресс-счет (SSS — сумма баллов во всех сегментах при проведении стрессовой нагрузки) и суммарный покой-счет (SRS — сумма баллов во всех сегментах в покое) (таблица 1).

Таблица 1 — Стратификация риска коронарных событий при определении SSS

SSS (балл)	Риск коронарных событий
SSS < 4	Низкая вероятность ИБС и возможного ИМ
4 ≤ SSS ≤ 8	Высокая вероятность ИБС; умеренный риск развития ИМ; низкий риск сердечной смерти
SSS > 8	Высокая вероятность ИБС; умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти

Примечание. Адаптировано из Hansen C. Digital image processing for clinicians, part III: SPECT reconstruction. J. Nucl. Cardiology, 2002. — Vol. 9. — P. 542–549. SSS — сумма баллов во всех сегментах при проведении стрессовой нагрузки.

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с применением стандартного пакета прикладных программ *Microsoft Excel 2010* и статистической программы *IBM SPSS Statistics 22.0* for Windows для персонального компьютера. Данные приведены в виде медианы (25–75 квартили). Различия в группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У обследованных пациентов установлено нарушение показателей липидного обмена, а также повышение уровня ЛПНП в крови у лиц с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС по сравнению с показателем пациентов с изолированной ИБС (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты исследования липидного спектра крови

Показатель Me (25–75%)	ХОБЛ+ИБС $n = 40$	ИБС $n = 22$
ОХС, ммоль/л	5,63 (3,73;6,15)	5,59 (4,50;6,61)
ЛПВП, ммоль/л	1,27 (1,01;1,57)	1,23 (1,05;1,38)
ЛПНП, ммоль/л	3,58 (1,97;4,09)●	3,34 (2,47;4,41)
ТГ, ммоль/л	1,84 (0,93;1,72)	1,57 (1,17;1,99)

● достоверность различия показателей пациентов с ХОБЛ и ИБС при сравнении с результатами пациентов с изолированной ИБС, $p < 0,05$.

При анализе показателей маркеров воспаления циркулирующей крови выявлено, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС значение ИЛ-1 α было достоверно выше аналогичного показателя у пациентов без ХОБЛ ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты исследования уровней ИЛ-1 α и ИЛ-6 в сыворотке крови

Показатель Me (25–75%)	ХОБЛ+ИБС $n = 40$	ИБС $n = 22$
ИЛ-1 α , пг/мл	2,0 (1,6;2,2)●	1,4 (1,2;1,8)
ИЛ-6, пг/мл	4,0 (2,3;7,4)	3,5 (2,2;7,0)

● достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения, $p < 0,05$.

Анализ полученных данных ОФЭКТ миокарда, включающих ВДП (в виде процента исключенной области от общего размера левого желудочка) и суммарное значение ВДП (Σ ВДП), представлен в таблице 4. По результатам ОФЭКТ миокарда при нагрузочном тесте (*Stress*), у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС ВДП_{LAD} была больше в регионе кровоснабжения передней нисходящей артерии ($p < 0,01$) и появился достоверный рост суммарной величины дефекта перфузии миокарда ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у пациентов без ХОБЛ. Соотношение *SRS* у пациентов групп наблюдения не показало существенных различий.

Определение SSS используется для стратификации риска коронарных событий. Показатель SSS у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС составил 9 (6;15) баллов, что соответствует высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития инфаркта миокарда и сердечной смерти. У пациентов с изолированной ИБС значение SSS — 5 (3;9) баллов соответствовало высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития инфаркта миокарда и низкому риску сердечной смерти (см. таблицы 1, 4). Удельный вес лиц с SSS более 8 баллов (высокая вероятность ИБС; умеренный риск развития инфаркта

миокарда и сердечной смерти) составил 53% у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС и 30% у пациентов без ХОБЛ, ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 — Результаты ОФЭКТ миокарда у пациентов групп наблюдения

Показатель, ВДП, %	Stress		Rest	
	ХОБЛ+ИБС <i>n</i> = 40	ИБС <i>n</i> = 22	ХОБЛ+ИБС <i>n</i> = 40	ИБС <i>n</i> = 22
LAD, %	0,4 (0;3,2) ▲	0 (0;0,2)	0,5 (0;3,6)	0,5 (0;1,9)
LCX, %	0 (0;4,7)	0 (0;2,0)	0,1 (0;0,3)	0 (0;0,1)
RCA, %	14,3 (0;25,4)	1,9 (0;15,0)	14,6 (1,8;33,2)	7,3 (0;19,1)
ΣВДП, %	13,45 (6,1;21,5) ●	8,7 (1,1; 10,7)	7,2 (1,2;10,8)	2,5 (0,1; 8,5)
Суммарный счет, баллы	SSS		SRS	
	9 (6;15) ●	5 (3;9)	8 (6;15)	9,5 (3;10)
Доля лиц с SSS > 8, % (абс.)	53 % (21) ●	30 % (7)	—	—

LAD — передняя нисходящая артерия; LCX — огибающая ветвь левой коронарной артерии; RCA — правая коронарная артерия; ● — достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения, $p < 0,05$; ▲ — достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения, $p < 0,01$.

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Полученные данные свидетельствуют о наличии нарушений липидного обмена как у пациентов с ХОБЛ и ИБС, так и у пациентов с ИБС.
2. Установлено повышение уровня ЛПНП в крови у лиц с ХОБЛ и ИБС по сравнению с показателем пациентов с изолированной ИБС, что свидетельствует о вероятной взаимосвязи дислипидемии и процессов системного воспаления.
3. Для пациентов с ХОБЛ и ИБС характерны более высокие значения провоспалительного цитокина ИЛ-1α в сыворотке крови по сравнению с показателем в группе пациентов с ИБС, что может сопровождаться повышением кардиоваскулярного риска.
4. По результатам ОФЭКТ миокарда при нагрузочном тесте-Stress у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС выявлен рост суммарной величины дефекта перфузии миокарда, свидетельствующий о более выраженном ухудшении коронарного кровотока. При оценке показателей суммарного стресс-счета у пациентов с ХОБЛ и ИБС выявлены высокая вероятность ишемической болезни сердца, умеренный риск развития инфаркта миокарда и сердечной смерти.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр. 2011 г.) / пер. с англ., под ред. А. С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.
2. Григорьева, Н. Ю., Кузнецов, А. Н., Шарабрин, Е. Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума // Сердце: журнал для практикующих врачей. — Т. 11. — № 2 (64). — 2012. — С. 120–122.
3. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation of COPD / F. Karadag [et al.] // Lung. — 2008. — Vol. 186, № 6. — P. 403–409.
4. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявская, Я. В. Полонская [и др.] // Кардиология. — 2009. — № 6. — С. 43–50.
5. Лапицкий, Д. В. Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2018. — Т. 2, № 2. — С. 364–372.
6. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и скрининг коронарного кальция в диагностике ишемии миокарда и стратификация риска у пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST / И. В. Патеюк [и др.] // Лечебное дело. — 2015. — № 5 (45). — С. 33–36.
7. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Б. Лишманов [и др.] // Сибирский мед. журнал. — 2015. — № 2 (30). — С. 21–29.

Lipid spectrum, cytokine level, myocardial perfusion in patients with COPD and CHD

Lv Yan¹, Mitkovskaya N. P.¹, Pateyuk I. V.¹, Kartun L. V.¹, Kozich I. A.²

*¹Educational Establishment "The Belarusian State Medical University",
Minsk, Republic of Belarus;*

*²Health Care Institution "4th Municipal Clinical Hospital named N. E. Savchenko",
Minsk, Republic of Belarus*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease with some significant extrapulmonary effects. Currently, COPD is considered not only a pulmonary disease. The high prevalence of comorbidity of COPD and ischemic heart disease (CHD) requires the need to study the general pathogenetic mechanisms of their development. Systemic inflammation, according to modern concepts, relates to the unbalance of the inflammatory cytokines. The article studies the lipid spectrum and the role of systemic inflammation in the development of these diseases, and the features of myocardial perfusion by method of single-photon emission computed tomography. The results indicate the presence of disorders of lipid profile and inflammatory cytokines in patients with COPD and CHD, which confirms the important role of these processes in development and improvement of CHD in patients with COPD. With a combination of COPD and IHD, the violation of myocardial perfusion is more pronounced.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, systemic inflammation, IL-1 α , IL-6, single-photo emission computed tomography.

Поступила 21.10.2019

УДК 616-022.7(476)

Микробиологические и клинические особенности микобактериозов в Республике Беларусь

*Суркова Л. К.¹, Николенко Е. М.¹, Залуцкая О. М.¹, Слизень В. В.²,
Бородин Г. Л.², Бородин Д. И.², Севрукевич В. В.²*

*¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь;*

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

Реферат. В статье проведен анализ динамики выделенных культур нетуберкулезных микобактерий за период с 2005 по 2017 г. и ретроспективное обследование 30 пациентов с микобактериозами (14 ж/16 м, в возрасте 34–73 года). Показано, что в Республике Беларусь наблюдается быстрый рост числа микобактериозов легких. Наиболее значимыми патогенами являются комплекс *M.avium* + *M.intracellulare* (56,7 % пациентов) и *M.fortuitum* (30,2 %). Специфических клинических и рентгенологических критериев микобактериозов все еще не разработано, поэтому верификация диагноза в большинстве случаев требовала выполнения биопсии легкого. Клиническая эффективность лечения была достаточно низкая (60 %), что во многом связано с очень высоким уровнем резистентности к противотуберкулезным лекарственным средствам. Эффективность разных методов лечения различалась незначительно.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы легких, диагностика, лечение.

Введение. Во многих странах, особенно экономически развитых, в последнее десятилетие отмечается увеличение числа пациентов с микобактериозами и нарастание доли нетуберкулезных микобактерий среди общего количества выделенных культур [1, 4]. Так, по данным *Adjemian J.*, 2012 за период с 1997 по 2007 г. распространенность микобактериозов в США выросла более чем в 2,5 раза, причем, у женщин показатели всегда были выше и составили в 2007 г. 57 на 100.000 населения (рисунок 1) [3].

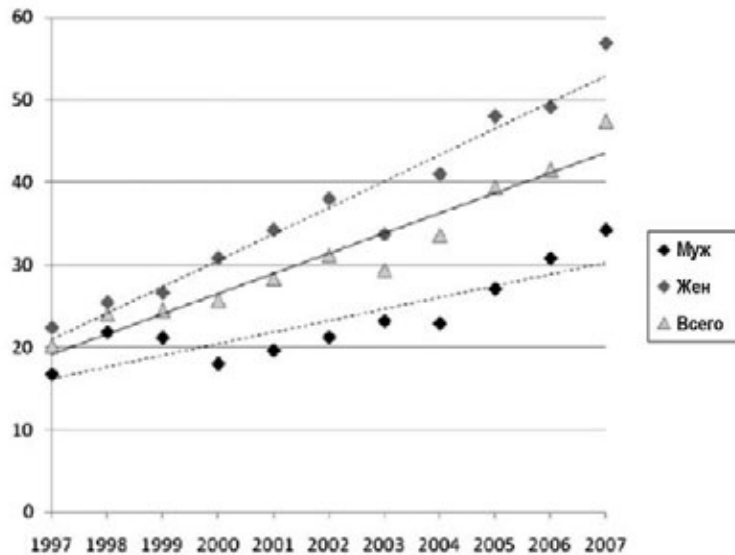


Рисунок 1 — Распространенность микобактериозов в экономически развитых странах (на 100.000 населения) в 1997–2007 гг.

В то время как смертность от туберкулеза в США за период 1999–2010 гг. снизилась на 41,06 %, число смертей, связанных с микобактериозом, даже увеличилось на 29,82 % [3].

Очень высокими темпами повышаются заболеваемость и распространенность микобактериозов в странах Восточной Азии, особенно Японии, демонстрируя высокую уязвимость жителей этого региона для нетуберкулезных микобактерий. В Южной Корее за десятилетие с 2007 по 2016 г. случаи заболевания наблюдались практически в любом возрасте, но распространенность резко увеличивалась с возрастом. В отличие от США распространенность в большинстве возрастных групп была лишь незначительно выше у женщин, за исключением пациентов старше 70 лет, где значительно преобладали мужчины [5] (рисунок 2).

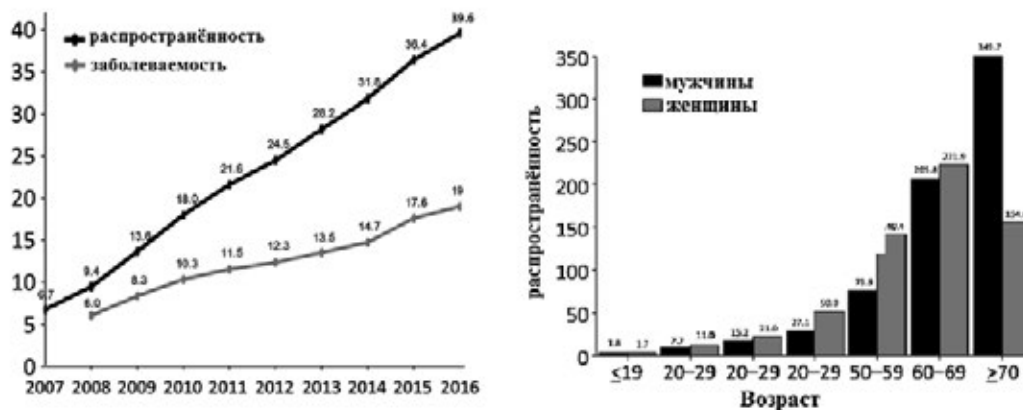


Рисунок 2 — Заболеваемость и распространенность микобактериозов (на 100.000 населения) в Южной Корее

Таким образом, частота развития патологии, вызываемой нетуберкулезными микобактериями, растет во всем мире, но сильно различается в разных странах, и может зависеть от этнической принадлежности.

Рост числа микобактериозов связан, прежде всего, с применением новых чувствительных и специфичных методов выделения и идентификации нетуберкулезных микобактерий, которые позволили существенно ускорить диагностику микобактериозов и повысить ее эффективность, а также ростом осведомленности врачей о данном заболевании. Нетуберкулезные микобактерии — это микробы окружающей среды, встречающиеся повсеместно в экологических резервуарах у домашних и диких животных, в почве и т. д. В настоящее время известно уже более 180 видов нетуберкулезных микобактерий, а микобактериоз вызывают около 60 их видов [1, 4]. Эпидемиология микобактериозов человека в настоящее время изучается очень интенсивно. Известно, что во многих странах наиболее часто вызывают патологию человека комплекс (*M. avium* + *M. intracellulare*), *M. kansasii* и быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии (*M. chelonae/abscessus* и *M. fortuitum*).

Особую значимость проблема нетуберкулезных микобактерий приобрела в связи с распространением ВИЧ-инфекции, поскольку у ВИЧ-инфицированных лиц (особенно на стадии синдрома приобретенного иммунодефицита) часто развиваются микобактериозы легких, которые могут приводить к летальному исходу. По данным Jung Y., 2017; Varley C.D., 2017 г., в экономически развитых странах мира микобактериозы являются третьей по частоте оппортунистической инфекцией (следом за пневмоцистной пневмонией и кандидозом), доля которых превосходит туберкулез [6, 7]. Заболеваемость микобактериозами составляет 0,11–0,17 на 100 пациенто/лет в общей когорте ВИЧ-положительных и 1,4–5,3 на 100 пациенто/лет при $CD < 50$ [6, 7], причем, медиана выживаемости при генерализованном микобактериозе составляет 3,6 месяцев после установления диагноза.

Пути передачи инфекции достоверно не установлены. В организм человека нетуберкулезные микобактерии чаще всего попадают с вдыхаемым воздухом, содержащим аэрозоли, образующиеся над естественными водоемами, болотами, почвой. Возможен также пищевой путь инфицирования. Уязвимой группой в отношении микобактериозов легких помимо ВИЧ-инфекции являются пациенты с нарушениями системного иммунитета при применении иммуносупрессивных лекарственных средств (при лечении онкологических и аутоиммунных заболеваний, после трансплантации различных органов и стволовых клеток и другие состояния), при длительном приеме азитромицина и ингибиторов протонной помпы. Имеются данные о том, что прием лекарственных средств с эффектами против фактора некроза опухоли- α («таргетная» биологическая терапия) также может приводить к развитию микобактериоза уже через 2–4 месяца с начала лечения.

Фоновыми для развития микобактериозов являются хронические заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, альвеолит, саркоидоз, пневмокониоз, альвеолярный протеиноз, бронхиальная астма, туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз и др.), а также гастро-эзофагальный рефлюкс, пороки сердца, ревматоидный артрит, синдром мальнутриции (низкий индекс массы тела), низкий уровень витамина D.

Полагают, что падение заболеваемости туберкулезом, наблюдаемое во многих странах, ведет за собой снижение инфицированности населения микобактериями и интенсивности антимикобактериального иммунитета в популяции, и таким образом способствует росту микобактериозов в структуре легочной патологии. Имеет значение широкое распространение во всем мире и популярность у населения водных процедур (бассейны, аквапарки, фонтаны, душ, гидропроцедуры и т. д.), а также контакт с землей и домашней птицей (сельское хозяйство).

Очевидно, что клиническая значимость микобактериозов не ограничивается только ВИЧ-инфицированными и другими категориями иммунокомпрометированных лиц, а также затрагивает интересы широкого круга пациентов с различной легочной патологией. В настоящее время считается, что пациенты с микобактериозом не представляют опасности для окружающих, поэтому не подлежат изоляции. Несмотря на очевидную важность микобактериозов легких как клинической и эпидемиологической проблемы, до настоящего времени не разработаны согласованные международные и республиканские рекомендации по диагностике и лечению данной патологии.

Цель работы — анализ бактериологических и клинических свойств атипичных нетуберкулезных микобактерий и оценка эффективности диагностики и лечения микобактериозов в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Проведена оценка динамики выделенных культур нетуберкулезных микобактерий в Республике Беларусь за период с 2005 по 2017 г. Для выделения и идентификации нетуберкулезных микобактерий использовали новый алгоритм, разработанный в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», включающий идентификацию микобактерий с помощью микробиологических и молекулярно-генетических методов на основе гибридизации с ДНК-зондами (LPA) методом *Geno Type Mycobacterium CM/AS* (Hain Science, Германия). Проведено ретроспективное обследование.

дование 30 пациентов (14 ж/16 м, в возрасте от 34 до 73 лет), находившихся на обследовании и лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и противотуберкулезном диспансере № 2 г. Минска за период 2012–2017 гг. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программного пакета *Statistica 6.0*. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Диагностика микобактериозов проводилась в соответствии с соглашением американского торакального общества [4] (таблица 1).

Таблица 1 — Критерии диагностики микобактериозов легких (*ATS/IDSA Statement*)

Клинические критерии	Наличие симптомов заболевания легких
	Наличие очаговых или полостных изменений на рентгенограмме или выявленных при компьютерной томографии мультифокальных бронхоэктазов в сочетании с множественными мелкими очагами
	Обоснованное должным образом исключение иных диагнозов
Микробиологические критерии	Два или более положительных посева мокроты на нетуберкулезные микобактерии из разных проб (если исследование исходного образца мокроты не дало результата, следует повторить исследование на кислотоустойчивые бактерии и посев) или по меньшей мере, один положительный посев на нетуберкулезные микобактерии бронхоальвеолярного лаважа или промывных вод бронхов, или гистопатологические изменения в трансбронхиальном или ином биоптате легкого (гранулематозное воспаление или кислотоустойчивые бактерии) при положительном посеве материала на нетуберкулезные микобактерии, или гранулематозное воспаление или кислотоустойчивые бактерии при биопсии и, по меньшей мере, один положительный посев мокроты или посев бронхоальвеолярного лаважа или промывных вод бронхов на нетуберкулезные микобактерии

Результаты и их обсуждение. Микробиологический мониторинг распространения нетуберкулезных микобактерий в Республике Беларусь проводится с 1990 г. и в последние годы также отмечается увеличение числа пациентов с микобактериозами. За период 2005–2017 гг. количество выделенных культур нетуберкулезных микобактерий увеличилось в 13,58 раза с 53 до 720 (рисунок 3).

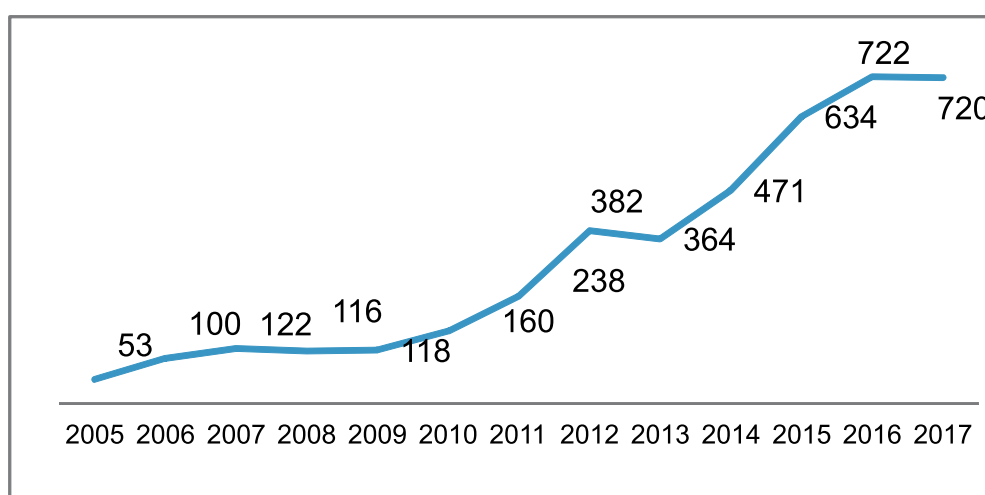


Рисунок 3 — Количество выделенных культур нетуберкулезных микобактерий в 2005–2017 гг. в Республике Беларусь

Самым распространенными видами нетуберкулезных микобактерий у обследованных пациентов были *M. avium* и *M. fortuitum* [2]. У 14 пациентов (46,7 %) выделены медленно растущие нетуберкулез-

ные микобактерии (*M. avium*), у 3 (10,0 %) — *M. intracellulare*, у 1 — (3,3 %) *M. kansasii*. Быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии (*M. fortuitum*) идентифицированы у 9 человек (30,0 %), у 1 (3,3 %) — *M. scrofulaceum*, у 1 (3,3 %) — *M. gordonae*, и у 1 (3,3 %) — *M. abscessus*. 56,3 % пациентов составляли лица старше 50 лет. Микобактериозы, вызванные *M. avium*, чаще встречались у женщин старше 60 лет, а микобактериозы, вызванные *M. fortuitum* — преимущественно у мужчин трудоспособного возраста (рисунок 4).

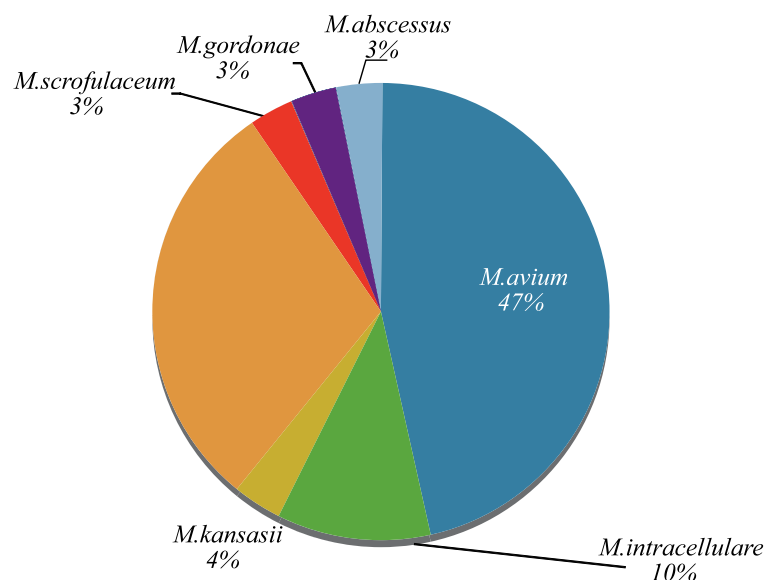


Рисунок 4 — Спектр выделенных микобактерий у обследованных пациентов с микобактериозами (n = 30)

Клинические симптомы микобактериозов обычно скудны, но в то же время полиморфны, неспецифичны и сходны с симптомами большого числа заболеваний, в том числе и туберкулеза легких, поэтому пациенты практически всегда нуждаются в проведении дифференциальной диагностики. Рентгенологическая симптоматика при микобактериозе также отличалась многообразием и полиморфизмом (таблица 2).

Таблица 2 — Рентгенологические изменения в легких у пациентов с микобактериозами

Рентгенологическая картина	Кол-во пациентов, абс. 30	Процент (%)
Очаговые изменения	12	40
Инфильтраты	5	16,7
Очаговые и инфильтративные изменения (в том числе с полостями распада)	6	20
Диссеминация	7	23,4
Полостные образования	4	13,3
Пневмофиброз	4	13,3
Бронхоэктазы	1	3,4

Примечание. У пациентов могли наблюдаться несколько рентгенологических синдромов.

У пациентов в нашем исследовании доминировали очаговые и инфильтративные изменения, в том числе с распадом в центре, редко наблюдались фиброзные полости, диссеминация наблюдалась в 23,4 % случаев и практически не встречались бронхоэктазы. Микобактериоз на фоне посттуберкулезных изменений наблюдался у двух пациентов.

Согласно международной классификации различают 3 основные формы микобактериозов:

- 1) очаговые изменения в легких на фоне бронхоэктазов;
- 2) фиброзно-полостная форма микобактериоза;
- 3) микобактериоз на фоне других заболеваний легких.

Известно, что один из основных классических вариантов микобактериоза в виде очаговых изменений в легких на фоне бронхоэктазов получил название синдрома леди Уиндермир (по фамилии одной из героинь О. Уайльда «Веер леди Уиндермир»). Считается, что им страдают высокие, бледные, стройные женщины старше 60 лет, не курящие, с деформацией грудной клетки (воронкообразная грудная клетка или сколиоз), без тяжелых сердечных заболеваний, но имеющие пролапс митрального клапана и бронхоэктазы в средней доле и язычковых сегментах. Тем не менее, наше исследование не подтвердило частоту развития этого синдрома: ни одного яркого примера этого синдрома не наблюдалось.

Самой распространенной из перечисленных форм в нашем исследовании была фиброзно-полостная форма микобактериоза, которая характерна для пациентов с длительным стажем курения, и по клинической картине больше всего схожа с туберкулезом (слабость, лихорадка, снижение массы тела, потеря аппетита, ночная потливость, кашель, боли в груди, кровохарканье). Рентгенологически в таких случаях обычно выявлялась крупная полость с фиброзными стенками, что требовало дифференциальной диагностики, в первую очередь, с раком легкого, туберкулезом или пневмонией.

Микобактериоз на фоне других заболеваний легких обычно труднее всего диагностировать, эта клиническая форма длительно скрывается под маской фонового заболевания, которой обычно является хроническая обструктивная болезнь легких. Не подтвердилось и частое развитие микобактериоза на фоне иммуносупрессии, вызванной ВИЧ: только 2 пациента (6,6 %) имели ВИЧ-инфекцию.

Таким образом, диагностика микобактериозов основана преимущественно на бактериологических критериях, так как микобактериозы не имеют специфических клинических, рентгенологических и морфологических признаков. При наличии однократного бактериовыделения в большинстве случаев для диагностики процесса потребовалась выполнить видеоассистированную торакоскопию с биопсией легкого (морфологическое и бактериологическое исследование биоптата легкого).

Так как диагноз микобактериоза по современным представлениям не предполагает обязательного назначения лечения, то терапия назначалась строго индивидуально по показаниям. В основном лечение основывалось на длительном (около года) эмпирическом применении противотуберкулезных лекарственных средств в сочетании с антибиотиками из разряда макролидов (в соответствии с рекомендациями международного консенсуса). Помимо этого у 26 % пациентов использовалось хирургическое лечение, а клиническое наблюдение осуществлялось у 16 % пациентов (рисунок 5).

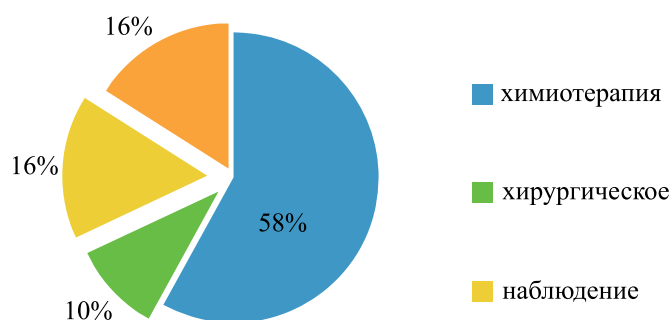


Рисунок 5 — Частота использования различных методов лечения микобактериозов

Клиническая эффективность лечения была достаточно низкая (60 %), причем, эффективность разных методов лечения различалась незначительно. Так, эффективность химиотерапии статистически не отличалась от эффективности такого метода, как наблюдение. Самая низкая эффективность лечения наблюдалась при наличии *M. avium* (особенно, у пожилых пациентов), что объясняется преимущественно природной устойчивостью нетуберкулезных микобактерий к лекарственным средствам.

Бактериологическая эффективность терапии была в целом выше (69 %), чем клиническая. Наиболее высокая эффективность лечения отмечалась при сочетании химиотерапии и хирургических методов лечения (рисунок 6). Только в этой единственной группе бактериологическая эффективность была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, оставшимися под динамическим наблюдением без лечения (4,929; $p = 0,026$). Все остальные группы статистически не различались по эффективности (рисунок 6).

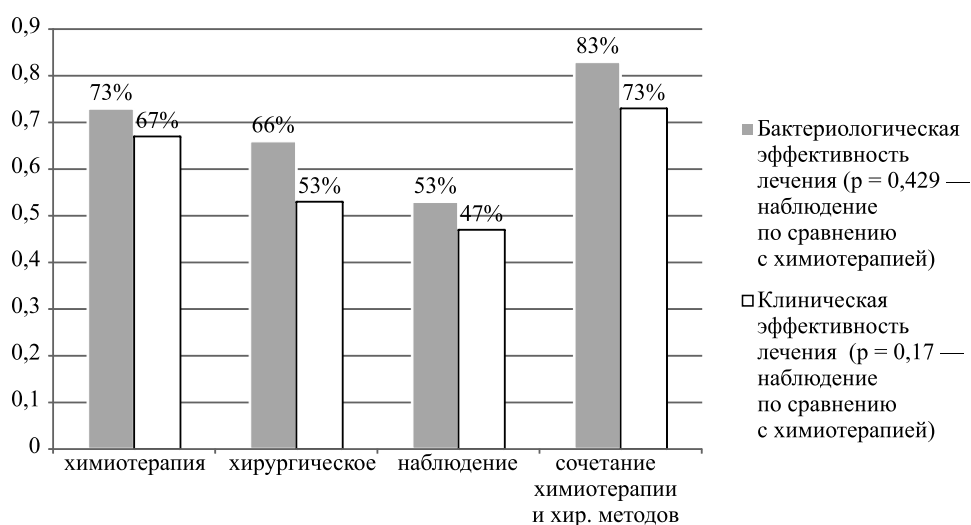


Рисунок 6 — Эффективность различных методов лечения микобактериозов

В настоящее время нерешенными вопросами остаются отсутствие реабилитационных программ и разработанных подходов по ведению пациентов в амбулаторных условиях, а также регламентация положений о временной нетрудоспособности.

Заключение. В Республике Беларусь, как и во всем мире, наблюдается быстрый рост числа микобактериозов легких. Заболеваемость микобактериозами легких увеличивается на фоне снижения заболеваемости туберкулезом.

Ведущую роль в качестве этиологического фактора микобактериозов играет комплекс (*M. avium* + *M. intracellulare*) — у 56,7 %. Второе место по частоте занимал *M. fortuitum* — 30,2 %, относящийся к быстрорастущим нетуберкулезными микобактериями.

Диагностика микобактериозов основывается в основном на бактериологических данных, так как микобактериозы не имеют специфических клинических и рентгенологических признаков. Клинико-рентгенологически у пациентов доминировали очаговые и инфильтративные изменения, в том числе с распадом в центре. Выявлены особенности клинических проявлений микобактериоза в белорусской популяции: описанные в литературе классические формы микобактериоза в виде очаговых изменений на фоне бронхоэктазов у пациентов старше 60 лет с деформацией грудной клетки и пролапсом митрального клапана (синдром леди Уиндермир) практически не встречаются.

В большинстве случаев для диагностики процесса требуется выполнение видеоассистированной торакоскопии с биопсией легкого. Сложность диагностики является одной из причин гиподиагностики заболевания. Наше исследование подтвердили данные литературы последних лет о том, что микобактериоз характерен не только для пациентов с иммуносупрессией на фоне ВИЧ-инфекции.

Лечение микобактериозов является одной из сложнейших проблем современной медицины. Из-за высокой природной резистентности нетуберкулезных микобактерий к антибактериальным препаратам эффективность лечения всех известных методов терапии, включая сочетание хирургического лечения и химиотерапии, остается низкой. Эффективность лечения зависит от модели лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, но в условиях отсутствия единых стандартизированных протоколов терапии тенденции к повышению эффективности не отмечается.

Быстрый рост количества пациентов с микобактериозами требует незамедлительного решения вопросов разработки алгоритма диагностики и лечения, а также организации диспансерного наблюдения данной категории пациентов.

Литература

1. Микобактериозы легких : учеб.-метод. пособие / Г. Л. Бородина [и др.]. — Минск : БГМУ, 2018. — 28 с.
2. Микобактериоз легких: состояние проблемы в Республике Беларусь / Л. К. Суркова [и др.] // Рецепт. Приложение. Сб. науч. тр. 1-го съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь «Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии». — Минск, 2018. — С. 343–348.

3. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in US Medicare beneficiaries / J. Adjemian [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 881–886.
4. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases / D. E. Griffith [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* — 2007. — Vol. 175. — P. 367–416.
5. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacterial Infection, South Korea, 2007–2016 / Hyewon Lee [et al.] // *Emerging Infectious Diseases* — 2019. — Vol. 25, № 3.
6. Incidence of disseminated *Mycobacterium avium*-complex infection in HIV patients receiving antiretroviral therapy with use of *Mycobacterium avium*-complex prophylaxis / Y. Jung [et al.] / *Int. J. STD AIDS.* — 2017. — Vol. 28, № 14. — P. 1426–1432.
7. Disseminated Nontuberculosis Mycobacteria in HIV-Infected Patients, Oregon, USA, 2007–2012 / C. D. Varley [et al.] / *Emerg Infect Dis.* — 2017. — Vol. 23, № 3. — P. 533–535.

Microbiological and clinical features mycobacteriosis in the republic of belarus

*Surkova L. K.¹, Nikolenko E. M.¹, Zalutskaya O. M.¹, Slizen V. V.²,
Baradzina H. L.², Borodin D. I.², Sevrukevich V. V.²*

¹*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology”,
Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus*

The analysis of the dynamics of isolated cultures of non-tuberculous mycobacteria for the period from 2005 to 2017 and retrospective examination of 30 patients with lung disease, caused by non-tuberculous mycobacteria (14 w / 16 m, aged 34–73 years) were carried out. It is shown that in the Republic of Belarus there is a rapid increase of the lung diseases, caused by non-tuberculous mycobacteria cases. The most significant pathogens are the *M. avium* + *M. intracellulare* complex (56,7 % of patients) and *M. fortuitum* (30.2 %). Specific clinical and radiological criteria for the lung disease, caused by non-tuberculous mycobacteria have not yet been developed, so verification of the diagnosis in most cases required a lung biopsy. The clinical effectiveness of the treatment was quite low (60 %), which is largely due to a very high level of resistance to anti-TB drugs. The effectiveness of different treatment methods varied slightly.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria, lung disease, caused by non-tuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment.

Поступила 30.10.2019

УДК 616.127-002-07-08

Миокардит: особенности клинической картины, структурно-функциональное состояние сердца, лабораторные сдвиги

Бальш Е. М., Митьковская Н. П., Статкевич Т. В., Петрова Е. Б.

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

Реферат. В статье представлены результаты наблюдения за 60 пациентами с клинически подозреваемым миокардитом. Госпитальная летальность в исследуемой группе составила 6,7 %. Подавляющим числом обследованных пациентов были лица мужского пола (80 %). Проанализирована кли-

ническая картина заболевания, результаты инструментальных и лабораторных методов исследования. Заболевание сопровождалось снижением систолической функции левого желудочка у 45 % пациентов, нарушением локальной сократимости миокарда — в 46,7 % случаев, вовлечением правого желудочка — в 11,7 % случаев, появлением выпота в полости перикарда — у 21,6 % пациентов, формированием тромбов в полости левого желудочка — у 8,3 % пациентов. Достаточный набор МРТ-критериев для диагностики миокардита получен у 31 из 40 пациентов (77,5 %).

Ключевые слова: клинически подозреваемый миокардит, клиническая картина, эхокардиография, кардиоваскулярная магнитно-резонансная томография.

Введение. Согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению миокардитов Российского медицинского научного общества терапевтов (2014 г.) под миокардитом понимают совокупность клинических и морфологических изменений тканей сердца (кардиомиоциты, клетки проводящей системы, соединительнотканной структуры и т. д.), когда доказано или обосновано предполагается наличие воспалительных изменений миокарда инфекционной или аутоиммунной природы [1].

Достоверные эпидемиологические данные по заболеваемости миокардитом отсутствуют в связи со значительным разнообразием и неспецифичностью клинических проявлений данной патологии. По данным аутопсий молодых пациентов, погибших в результате внезапной сердечной смерти, частота выявления миокардита составила от 8,6 до 12 % [1]. У 9–16 % взрослых пациентов с неуточненной неишемической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) был гистологически верифицирован миокардит, тогда как у части пациентов с незначительными симптомами и минимальной систолической дисфункцией миокардит может разрешаться спонтанно даже без специфического лечения. Примерно в 30 % случаев исходом гистологически подтвержденного миокардита является ДКМП, что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [2].

Согласно определению ВОЗ (*World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology* — ISFC, 1995), миокардит представляет собой воспалительное заболевание миокарда, диагностируемое согласно общепринятым гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям [2]. Соответственно из вышесказанного следует, что диагноз миокардита может быть установлен только после проведения эндомикардиальной биопсии. Однако в условиях отсутствия повсеместной доступности данного метода исследования появилась необходимость в неинвазивных критериях, позволяющих с высокой долей вероятности заподозрить воспалительную природу поражения миокарда. В связи с этим экспертами Рабочей группы по болезням миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов в 2013 г. были предложены критерии клинически подозреваемого миокардита, которые представлены в таблице 1 [2].

Выделяют также дополнительные симптомы, поддерживающие клиническое подозрение миокардита:

- лихорадка выше 38,0 °С во время клинических проявлений либо не ранее 30 дней до них, при наличии либо отсутствии симптомов острой респираторной вирусной инфекции (озноб, боль в голове или мышцах, общее недомогание) или кишечной инфекции (снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея);
- околородовой период;
- ранее предполагаемый или перенесённый миокардит;
- наличие у пациента отягощенного наследственного анамнеза по аллергической астме или другим видам аллергии, экстракардиальным аутоиммунным заболеваниям, наличие в организме токсических агентов;
- отягощенный наследственный анамнез по ДКМП или миокардиту.

Цель работы — изучение клинико-инструментальных и лабораторных особенностей течения клинически подозреваемого миокардита.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 60 пациентов с клинически предполагаемым миокардитом.

Критериями исключения были следующие состояния: перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, клапанные пороки сердца, установленный диагноз кардиомиопатии, перенесенное кардиохирургическое или интервенционное вмешательство, хронические заболевания бронхолегочной системы с признаками поражения правых отделов сердца, прогрессирующие заболевания печени и почек, онкологическая патология, заболевания системы крови.

В исследовании использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Проводилась оценка данных анамнеза и клинической картины заболевания, объективного обследования пациентов при поступлении, измерение антропометрических показателей. Инструментальное исследование сердечно-сосудистой системы включало использование

электрокардиографических методов, проведение ультразвукового исследования сердца, КМРТ, коронароангиографии (КАГ). Ультразвуковое исследование сердца выполнялось в трех режимах: М-, В-модальном и цветном доплеровском с целью оценки размеров камер сердца, толщины его стенок, состояния клапанного аппарата, локальной и глобальной сократительной способности миокарда, наличия внутрисердечных тромбов, наличия и объема выпота в полости перикарда. МРТ сердца выполнялась с использованием трех рекомендованных импульсных последовательностей. Миокардит диагностировался при применении диагностических МРТ-критериев миокардита (*Lake-Louise*). Результаты МРТ сердца свидетельствуют о наличии воспаления, характерного для миокардита, при наличии двух и более из следующих критериев: локальный или диффузный отек миокарда на T2-взвешенных изображениях; раннее контрастирование, визуализируемое на T1-взвешенных изображениях через 1 мин после внутривенного введения контрастного препарата (гадолиний); отсроченное контрастирование, также визуализируемое на T1-взвешенных изображениях через 10–20 мин после введения контрастного препарата (гадолиний) [1, 2]. С целью исключения гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарного русла проводилась КАГ.

Таблица 1 — Критерии клинически подозреваемого миокардита

Клинические проявления ^a	Острая боль в груди, проявления перикардита или псевдоишемическая боль
	Появление (от нескольких дней до 3 месяцев) или прогрессирование: одышки в покое или при физической нагрузке, и/или утомляемости, с или без признаков лево- и/или правожелудочковой сердечной недостаточности
	Подострое/хроническое начало (>3 месяцев) или прогрессирование: одышки в покое или при физической нагрузке, и/или утомляемости, с или без признаков лево- и/или правожелудочковой сердечной недостаточности
	Сердцебиение и/или другие необъяснимые симптомы аритмий и/или обмороки, и/или внезапная смерть
Необъяснимый кардиогенный шок	
<i>Диагностические критерии</i>	
I. Особенности ЭКГ/холтеровского мониторирования/стресс-тестов	Недавние изменения по данным 12-канальной ЭКГ и/или холтеровского мониторирования ЭКГ и/или стресс-тестов: атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады) любой степени, или блокада любой из ножек пучка Гиса, или изменения сегмента ST или зубца T, синус-арест, желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, асистолия, фибрилляция предсердий, уменьшение амплитуды зубца R, нарушения внутрижелудочковой проводимости, патологический зубец Q, низкий вольтаж ЭКГ, частая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия
II. Маркеры цитолиза миокарда	Повышение уровня тропонина T/I
III. Функциональные и структурные аномалии при визуализации сердца (ЭхоКГ/ангио/МРТ)	Новые, необъяснимые известными причинами, лево- и/или правожелудочковые структурные и функциональные отклонения (в том числе случайные находки у бессимптомных пациентов): локальное нарушение сократимости миокарда и/или изменение глобальной систолической и/или диастолической функции, с или без дилатации желудочков, с или без утолщения стенок, с или без признаков перикардита, с или без внутрисердечных тромбов
IV. Изменения по данным кардиоваскулярной магнитно-резонансной томографии (КМРТ)	Отек и/или классический паттерн (набор критериев) миокардита

Примечание. Подозрение на миокардит возникает в случае, если у пациента наблюдается >1 клинического проявления и >1 диагностического критерия из разных категорий при отсутствии:

- 1) ангиографических признаков поражения коронарных артерий (стеноз коронарных артерий > 50 %);
- 2) ранее выявленных сердечно-сосудистых заболеваний или экстракардиальной патологии, которые могли бы объяснить существующую симптоматику (например, гипертироз, пороки сердца и др.).

Вероятность тем выше, чем больше критериев присутствуют у пациента.

^a — при отсутствии клинических симптомов у пациента должно присутствовать не менее двух диагностических критериев.

Лабораторные методы включали исследование общеклинического анализа крови, определения концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, маркеров повреждения миокарда, показателей функции печени, почек.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов *Excel*, *Statistica* (версия 10.0, *StatSoft, Inc., USA*). Согласно с нормальным распределением количественных признаков проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения признака данные представлялись в виде среднего значения признака (М) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае распределения признака, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы (Ме) и интерквартильного интервала. Для исследования взаимосвязи количественных признаков независимо от вида их распределения, а также количественного и качественного порядкового признака применялся непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена. Различия считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза более 95 % [3].

Результаты и их обсуждение. В исследование были включены 60 пациентов с клинически подозреваемым миокардитом (средний возраст $35,7 \pm 1,3$ года).

Среди обследованных лиц мужчины составили 80 % ($n = 48$), женщины — 20 % ($n = 12$). Согласно данным *Kytoe [et al.]*, миокардит действительно чаще развивается у мужчин, однако у женщин заболевание в большинстве случаев в более старшем возрасте дебютирует с тяжелых проявлений, таких как жизнеугрожающая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков или реанимационные мероприятия [4].

У пациентов, включенных в исследование, были выявлены следующие факторы сердечно-сосудистого риска: курение у 26,7 % ($n = 16$) пациентов, избыточная масса тела или ожирение у 50 % ($n = 30$), артериальная гипертензия у 30 % ($n = 18$), нарушение гликемии натощак у одного пациента.

Клиническая картина миокардита характеризуется значительным разнообразием: от бессимптомного или малосимптомного течения до тяжелого, сопровождающегося развитием воспалительной кардиомиопатии. Клинические проявления воспаления миокарда гетерогенны и неспецифичны, что может вызывать трудности в постановке диагноза, особенно на этапе первичного медицинского контакта. Согласно данным нашего исследования лишь в 25 % ($n = 15$) случаев пациенты госпитализировались с предварительным диагнозом «миокардит». Структура предварительных диагнозов включенных в исследование пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Структура предварительных диагнозов включенных в исследование пациентов

Диагноз при поступлении	Частота выявления
Миокардит	25 % ($n = 15$)
Острый коронарный синдром: с подъемом сегмента ST; без подъема сегмента ST	28,3 % ($n = 17$) 18,3 % ($n = 11$)
ИБС: безболевая ишемия миокарда	3,3 % ($n = 2$)
Нарушения ритма: пароксизм фибрилляции/трепетания предсердий; пароксизм наджелудочковой тахикардии; частая желудочковая экстрасистолия	8,3 % ($n = 5$) $n = 2$ $n = 2$ $n = 1$
Внебольничная пневмония	5 % ($n = 3$)
Экссудативный перикардит	1,7 % ($n = 1$)
Кардиомиопатия	3,3 % ($n = 2$)
Артериальная гипертензия, кризовое течение	1,7 % ($n = 1$)
Синкопальное состояние	1,7 % ($n = 1$)
Острая респираторная вирусная инфекция	1,7 % ($n = 1$)
Отравление психотропными средствами	1,7 % ($n = 1$)

По данным Европейского исследования по эпидемиологии и лечению воспалительных заболеваний сердца, среди 3055 пациентов с предполагаемым острым или хроническим миокардитом 72 % жаловались на одышку, 32 % указывали на наличие болевого синдрома в грудной клетке, у 18 % выявлялись нарушения ритма [5].

По результатам нашего исследования (таблица 3), наиболее частой жалобой пациентов с миокардитом при поступлении в стационар были боли в грудной клетке ангинозного характера (56,7 %) и слабость (58,3 %).

Таблица 3 — Клинические проявления заболевания в исследуемой когорте

Симптомы	Частота выявления
Слабость	58,3 % (<i>n</i> = 35)
Боли в грудной клетке	56,7 % (<i>n</i> = 34)
Сердцебиение	28,3 % (<i>n</i> = 17)
Одышка	18,3 % (<i>n</i> = 11)
Повышение температуры тела	8,3 % (<i>n</i> = 5)
Синкопальное состояние	6,7 % (<i>n</i> = 4)
Отеки	5 % (<i>n</i> = 3)
Бессимптомное течение	1,7 % (<i>n</i> = 1)

Изменения ЭКГ при миокардите также неспецифичны и не обладают чувствительностью. При воспалении миокарда могут наблюдаться любые нарушения ритма и/или проводимости, изменения конечной части желудочкового комплекса. У 55 % (*n* = 33) пациентов, включенных в исследование, заболевание сопровождалось развитием таких нарушений ритма, как наджелудочковая (*n* = 10) и желудочковая экстрасистолия (*n* = 8), синусовая брадикардия (*n* = 8), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (*n* = 2), пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий (*n* = 5), пароксизмальная желудочковая тахикардия (*n* = 3), фибрилляция желудочков (*n* = 2).

Течение заболевания осложнялось нарушениями проводимости в 10 % случаев (*n* = 6). Нарушения проводимости были представлены нарушением внутрижелудочковой проводимости (*n* = 6), синоатриальными блокадами (СА-блокадами) 2-й и 3-й степени (*n* = 3), АВ-блокадами 1, 2 и 3-й степени (*n* = 6).

Изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ были представлены элевацией (38,3 %, *n* = 23) и депрессией (18,3 %, *n* = 11) сегмента ST, а также инверсией зубца Т (40 %, *n* = 24).

При оценке структурно-функционального состояния сердца методом эхокардиографии выявлено, что в 45 % (*n* = 27) случаев заболевание сопровождалось снижением систолической функции левого желудочка (фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 55 %), а в 46,7 % (*n* = 28) случаев — нарушением локальной сократимости миокарда. На рисунке 1 представлен удельный вес пациентов, включенных в исследование, в зависимости от размеров и объемов левого желудочка.

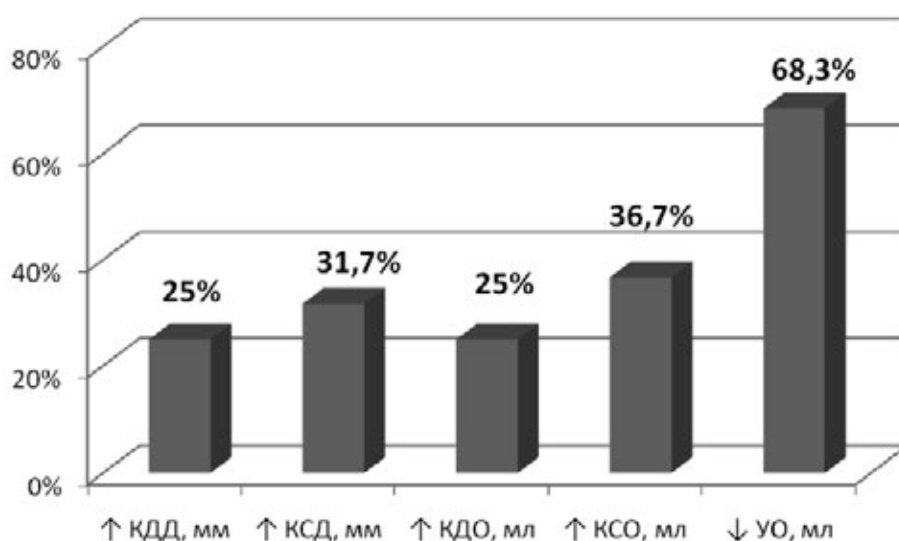


Рисунок 1 — Удельный вес пациентов, включенных в исследование, в зависимости от размеров и объемов левого желудочка

Вовлечение правого желудочка в патологический процесс, по данным Эхо-КГ, выявлялось в 11,7 % ($n = 7$) случаев, что сопровождалось снижением показателя систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) менее 17 мм.

Выпот в полости перикарда при Эхо-КГ регистрировался в 21,6 % ($n = 13$).

В настоящее время КМРТ является наиболее информативным неинвазивным методом диагностики миокардита. Кардиоваскулярная МРТ была выполнена 40 пациентам. Достаточный набор МРТ-критериев для диагностики миокардита (наличие ≥ 2 диагностических МРТ-критериев миокардита *Lake-Louise*) выявлен у 31 пациента (77,5 %), что может быть связано с логистическими задержками в выполнении данного исследования в исследуемой когорте или с ранним выполнением при подостром течении заболевания. Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Результаты МРТ сердца у пациентов, включенных в исследование

Выявленные изменения	Частота выявления
Отек миокарда	75 % ($n = 30$)
Фиброз миокарда	80 % ($n = 32$)
Нарушение локальной сократимости	27,5 % ($n = 11$)
Снижение фракции выброса ЛЖ	30 % ($n = 12$)
Выпот в полости перикарда	27,5 % ($n = 11$)

Формирование тромбов в полости левого желудочка на фоне миокардита регистрировалось по данным Эхо-КГ или КМРТ у 8,3 % ($n = 5$) пациентов.

В рамках дифференциальной диагностики ишемического и воспалительного поражения миокарда с целью исключения стенозирующего поражения коронарных артерий 43 пациентам выполнена КАГ. По результатам проведенного исследования у 33 пациентов не выявлено поражения коронарных артерий, у семи диагностированы гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения (стеноз менее 50 %), у трех — миокардиальные мостики, у одного — признаки дилатации коронарных артерий, что может быть связано с вовлечением в воспалительный процесс коронарных артерий с развитием коронарита.

Повышение уровня тропонина I регистрировалось у 47 (78,3 %) пациентов.

При изучении выраженности воспалительной реакции проводилась оценка уровня лейкоцитоза, концентрации СРБ, прокальцитонина. Лейкоцитоз регистрировался у 50 % ($n = 30$) пациентов, повышение концентрации СРБ — у 84,3 % (у 43 из 51), прокальцитонина — у 62,9 % (у 17 из 27) пациентов. У 38,5 % пациентов выявлялось повышение уровня Д-димеров. Снижение функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) без предшествующей хронической почечной патологии развивалось у 16,7 % ($n = 10$) пациентов.

У 4 пациентов из 60, включенных в исследование, заболевание привело к летальному исходу на стационарном этапе лечения.

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная умеренной силы корреляционная связь между значением уровня лейкоцитов в периферической крови и степенью снижения систолической функции правого желудочка (TAPSE) ($r = -0,46$, $p < 0,05$). Показатели функции почек умеренно коррелировали с ФВ ЛЖ (концентрация креатинина в сыворотке крови — $r = -0,4$, значение СКФ — $r = 0,52$, $p < 0,05$), TAPSE (концентрация креатинина в сыворотке крови — $r = -0,55$, значение СКФ — $r = 0,69$, $p < 0,05$), степенью нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ (значением ИЛС (концентрация креатинина в сыворотке крови — $r = 0,37$, значение СКФ — $r = -0,57$, $p < 0,05$) и ССПС (концентрация креатинина в сыворотке крови — $r = 0,48$, значение СКФ — $r = -0,6$, $p < 0,05$).

Заключение. Миокардит является сложным для диагностики состоянием в связи с разнородностью клинических проявлений. Лишь в 25 % ($n = 15$) случаев пациенты госпитализировались с предварительным диагнозом «миокардит».

Заболевание чаще развивалось у мужчин 80 % ($n = 48$). В клинической картине заболевания преобладали жалобы на боли в грудной клетке ангинозного характера (56,7 %) и слабость (58,3 %). У 55 % ($n = 33$) пациентов, включенных в исследование, заболевание сопровождалось развитием нарушений ритма, в 10 % случаев ($n = 6$) регистрировались нарушения проводимости.

Инфарктоподобный вариант течения миокардита, требующий дифференциальной диагностики с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, был зарегистрирован в 38,3 % ($n = 23$) случаев.

По данным визуализирующих методик, заболевание сопровождалось снижением систолической функции левого желудочка у 45 % ($n = 27$) пациентов, нарушением локальной сократимости миокарда — в 46,7 % ($n = 28$) случаев, вовлечением правого желудочка — в 11,7 % ($n = 7$) случаев, появлением выпота в полости перикарда — у 21,6 % ($n = 13$) пациентов, формированием тромбов в полости левого желудочка — у 8,3 % ($n = 5$) пациентов.

Достаточный набор МРТ-критериев для диагностики миокардита (наличие ≥ 2 диагностических МРТ-критериев миокардита *Lake-Louise*) получен у 31 из 40 пациентов (77,5 %).

Госпитальная летальность в исследуемой когорте составила 6,7 %.

Выявлены корреляционные взаимосвязи между степенью нарушения систолической функции желудочков сердца, сократимости левого желудочка и показателями функции почек.

Литература

1. Диагностика и лечение миокардитов: клинические рекомендации / С. Н. Терещенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. — 2015. — Т. 3. — С. 5–17.
2. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / Caforio AL. [et al.] // Eur. Heart Journal. — 2013. — Vol. 34, Iss. 33. — P. 2636–2648.
3. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ StatisticaWindows / О. Ю. Реброва. — М. : Статистика, 2000. — 384 с.
4. Kyto, V. Gender differences in myocarditis: A nationwide study in Finland. / V. Kyto, J. Sipila, P. Rautava // Eur Heart J. — 2013. — Vol. 34. — P. 3505–3505.
5. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results / G. Hufnagel [et al.] // B. Herz. — 2000. — V. 25. — P. 279–285.

Myocarditis: clinical features, structural and functional condition of the heart, laboratory change

Balysh A. M., Mitkovskaya N. P., Statkevich T. V., Petrova E. B.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of observation of 60 patients with clinically suspected myocarditis. Hospital mortality in the study group was 6.7 %. The vast majority of patients were males (80 %). The clinical picture of the disease, the results of instrumental and laboratory research methods were analyzed. The disease was accompanied by a decrease in systolic function of the left ventricle in 45 % of patients, a violation of local myocardial contractility in 46.7 % of cases, involvement of the right ventricle in 11.7 % of cases, the appearance of effusion in the pericardial cavity in 21.6 % of patients, the thrombus formation in the left ventricle cavity — in 8.3 % of patients. A sufficient set of MRI criteria for the diagnosis of myocarditis was obtained in 31 of 40 patients (77.5 %).

Keywords: clinically suspected myocarditis, clinical presentation, echocardiography, cardiovascular magnetic resonance imaging.

Поступила 30.10.2019

УДК 616.728.3-007.248-07

Новые эхокардиографические признаки развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Жерко О. М.

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

Реферат. Структурно-гемодинамическими нарушениями, определяющими формирование и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (далее — ХСН), являются диастолическая и систолическая дисфункция левого (далее — ЛЖ) и правого желудочков, повышение жесткости и индекса массы миокарда ЛЖ.

Развитие и прогрессирование ХСН ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ более 124,8 г/м² (чувствительность 74,6 %, специфичность 77,3 %), жесткости миокарда ЛЖ более 0,24 мм рт. ст./мл (чувствительность 73,1 %, специфичность 80,0 %). Гемодинамическими последствиями диастолической и систолической дисфункции ЛЖ и факторами риска развития диастолической и систолической дисфункции правого желудочка являются повышение давления наполнения ЛЖ и развитие посткапиллярной легочной гипертензии.

Ключевые слова: эхокардиография, хроническая сердечная недостаточность.

Введение. Субклинические структурно-функциональные кардиальные аномалии, к которым относятся диастолическая и систолическая дисфункции левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков, являются предшественниками клинически очерченной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) оценивает тяжесть симптомов и переносимость физической нагрузки, однако тяжесть симптомов ХСН плохо коррелирует с многими показателями функции ЛЖ, определяемыми инструментально [1]. Эхокардиографическая диагностика диастолической, систолической дисфункции ЛЖ и их осложнений, ремоделирования миокарда и полостей сердца, изменение внутрисердечной гемодинамики обеспечивает лечащего врача важнейшей прогностической информацией [6]. Однако, хотя эхокардиография имеет большую историю, до настоящего времени не определены ультразвуковые маркеры структурно-функционального ремоделирования сердца, способствующие развитию и прогрессированию диастолической дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности [1–5].

Цель исследования — разработка ультразвуковых маркеров формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Материалы и методы. В 2017–2018 гг. на базе УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска было выполнено клинико-инструментальное исследование 246 пациентов, из них 133 (54,7 %) женщин и 113 (45,9 %) мужчины, в возрасте 40–86 (67 (59; 76) лет. Критериями включения в исследование были синусовый ритм у пациентов, эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия (АГ), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный в прошлом инфаркт миокарда левого желудочка, после которого прошло не менее полугодия для стабилизации структурно-функциональных показателей левого желудочка, ХСН. Критериями исключения были первичная митральная регургитация, митральный стеноз, пластика или протезирование митрального клапана, врожденные пороки сердца, острые и хронические заболевания почек и легких.

У пациентов определялся уровень *N*-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови пациентов. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на ультразвуковом аппарате *Siemens Acuson S1000* (Германия). Диагностика типов диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), правого желудочка, легочной гипертензии производилась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [2–5].

Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по алгоритму площадь-длина. Объемы ЛЖ, фракция выброса левого желудочка (далее — ФВ ЛЖ) рассчитывались биплановой методикой дисков Simpson.

Жесткость миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле

$$L_{LV} = [70 \text{ ms} / (DT_E - 2 \text{ ms})]^2, \text{ мм рт. ст./мл},$$

где K_{LV} — жесткость миокарда левого желудочка; DT_E — время замедления пика E трансмитрального диастолического кровотока [5].

В контрольную группу вошли пациенты без ХСН ($n = 75$), в основную группу ($n = 171$) — пациенты с ХСН, далее основная группа была разделена на группы сравнения, согласно определению ХСН Европейского общества кардиологов [1]: 1-я группа ($n = 100$) — пациенты с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), 2-я группа ($n = 44$) — пациенты с ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ 40–49%), 3-я группа ($n = 27$) — пациенты с ХСН с снижением ФВ ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$).

Для статистического анализа выполненных исследований была создана база данных в среде Excel 2013, ее дальнейшую статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica (v 6.0), результаты оценивали с использованием непараметрических методов. Количественные значения изучаемых признаков представляли в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (LQ; UQ)). Для сравнения контрольной и основной групп по количественным признакам был использован U -критерий Манна – Уитни, при сравнении контрольной группы и 1–3-й групп сравнения пациентов с различными типами диастолической дисфункции левого желудочка (далее — ДДЛЖ) — ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису. Сравнение контрольной группы и 1–3-й групп с различными типами ДДЛЖ по качественному признаку выполняли путем построения таблиц сопряженности по методу Пирсона и максимального правдоподобия χ^2 . Для оценки зависимости между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент корреляции по Спирмену (r). Для анализа зависимостей исследованных показателей использовали метод множественного регрессионного анализа. Множественный регрессионный анализ выполнялся путем прямого пошагового отбора переменных по результатам одномерного анализа с отбором наиболее сильных ассоциаций и построением регрессионного уравнения. При рассмотрении дихотомического признака применялся логистический регрессионный анализ. ROC-анализ использовался при разработке ультразвуковых критериев, чувствительных и специфичных для диагностики ремоделирования сердца при ДДЛЖ, ХСН. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Первичная АГ была диагностирована у 100 % обследованных пациентов, ИБС — у 86,6 % пациентов, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда — у 30,5 %, ХСН — 69,5 %. Контрольная и основная группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени АГ, в частности, в 94,4 % наблюдений диагностирована АГ II степени, в 5,6 % — АГ III степени ($\chi^2 = 5,04$, $df = 4$, $p = 0,28$), достоверно отличались по частоте заболеваемости ИБС, перенесенного в прошлом инфаркта миокарда левого желудочка, уровню NT-проBNP, ФВ ЛЖ (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p (К – О)	Группа 1 ($n = 100$)	Группа 2 ($n = 44$)	Группа 3 ($n = 27$)	p (К – 1–3-я группы)
Возраст, лет	67 (64; 75)	70 (64; 78)	$U = 5858,0$, $p = 0,28$	71 (66; 78)	69 (62; 78)	69 (60; 75)	$H = 7,40$, $p = 0,06$
ИБС, % (n)	65,3 (49)	95,9 (164)	$\chi^2 = 41,95$, $p < 0,001$	94,0 (94)	100 (44)	100 (27)	$\chi^2 = 42,18$, $p < 0,001$
ПИМ, % (n)	8,0 (6)	40,3 (69)	$\chi^2 = 25,75$, $p < 0,001$	28,0 (28)	66,4 (27)	52,9 (14)	$\chi^2 = 44,30$, $p < 0,001$
NTproBNP, пг/мл	75,4 (46,9; 104,0)	270 (201; 404)	$U = 0,0$, $p < 0,001$	284 (201; 404)	864,5 (400; 2332)	2453 (975; 5182)	$H = 134,09$, $p = 0,0001$
ФВ ЛЖ, %	61,6 (57,8; 68,7)	52,1 (44,4; 59,3)	$U = 2419,0$, $p < 0,001$	57,5 (54,2; 63,6)	45,8 (42,1; 48,1)	34,3 (29,7; 37,2)	$H = 162,91$, $p = 0,0001$
ДДЛЖ, % (n)	50,7 (38)	81,9 (140)	$\chi^2 = 86,89$, $p < 0,001$	73 (73)	95,5 (42)	100 (27)	$\chi^2 = 154,47$, $p < 0,001$
ДДПЖ, % (n)	40,0 (30)	67,3 (115)	$\chi^2 = 34,61$, $p < 0,001$	56 (56)	79,5 (35)	88,9 (24)	$\chi^2 = 97,07$, $p = 0,0001$
СДПЖ, % (n)	0	35,1 (60)	$\chi^2 = 34,80$, $p = 0,00001$	12,0 (12)	59,1 (26)	81,5 (22)	$\chi^2 = 114,04$, $p < 0,001$

Окончание табл. 1

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p (К – О)	Группа 1 ($n = 100$)	Группа 2 ($n = 44$)	Группа 3 ($n = 27$)	p (К – 1–3-я группы)
ЛГ, % (n)	0	30,4 (52)	$\chi^2 = 28,92$, $p = 0,00001$	7,0 (7)	54,5 (24)	77,8 (21)	$\chi^2 = 131,91$, $p < 0,001$
ИММ ЛЖ, г/м ²	118,2 (101,6; 131,8)	130,4 (110,0; 160,0)	$U = 4767,0$, $p = 0,0017$	120,2 (102,3; 145,0)	133,9 (120,7; 152,6)	168,0 (150,1; 183,9)	$H = 47,99$, $p = 0,0001$
Жесткость ЛЖ, мм рт. ст./мл	0,16 (0,10; 0,24)	0,31 (0,23; 0,44)	$U = 2408,5$, $p < 0,001$	0,26 (0,20; 0,35)	0,34 (0,29; 0,44)	0,58 (0,35; 0,77)	$H = 94,34$, $p = 0,00001$
КДО ЛЖ, мл	102,35 (86,7; 122,0)	120,3 (91,9; 154,8)	$U = 4548,5$, $p = 0,0005$	103,4 (86,4; 127,5)	135,8 (109,2; 174,9)	171,0 (147,1; 208,6)	$H = 63,98$, $p = 0,00001$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	32,2 (28,1; 37,9)	44,5 (36,8; 51,9)	$U = 2396,0$, $p < 0,001$	41,0 (35,7; 48,9)	46,5 (37,3; 54,1)	53,5 (44,6; 61,7)	$H = 80,52$, $p = 0,00001$

Примечание. К – контрольная группа, О – основная группа, ПИМ – перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ, ДДПЖ – диастолическая дисфункция ПЖ, СДПЖ – систолическая дисфункция правого желудочка, ЛГ – легочная гипертензия, КДО – конечный диастолический объем, ЛП – левое предсердие.

ДДЛЖ диагностирована у 72,4 % обследованных пациентов, в частности, в 39,3 % наблюдений имела место ДДЛЖ I типа, 51,1 % – ДДЛЖ II типа, в 9,6 % – ДДЛЖ III типа. Пациенты с различными типами ДДЛЖ достоверно отличались по тяжести ХСН, согласно функциональным классам *NYHA* ($H = 116,78$, $p = 0,0001$), и по тяжести ХСН, согласно ФВ ЛЖ ($H = 131,69$, $p = 0,0001$). У 30,8% пациентов с ДДЛЖ I типа имела место ХСН I–II функциональных классов с сохраненной ФВ ЛЖ. При ДДЛЖ II типа в 100 % наблюдений диагностирована ХСН: у 56 % – ХСН II функционального класса, 36,3 % – III функционального класса, у 7,7 % – ХСН IV функционального класса по *NYHA*. У 100 % пациентов с ДДЛЖ III типа определена ХСН III и IV функциональных классов. Систолическая дисфункция ЛЖ диагностирована у 3,8 % пациентов с ДДЛЖ I типа, у 63,7 % пациентов с ДДЛЖ II типа и у 100 % пациентов с ДДЛЖ III типа (отличия контрольной группы и групп сравнения достоверны, $\chi^2 = 112,54$, $df = 6$, $p < 0,001$). Между диастолической и систолической дисфункциями ЛЖ определена умеренная статистически значимая взаимосвязь ($r = 0,59$, $p < 0,001$).

Между диастолической дисфункцией ЛЖ и ХСН, типами ДДЛЖ и функциональными классами ХСН по *NYHA* выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь ($r = 0,58$, $p < 0,001$ и $r = 0,64$, $p = 0,001$ соответственно).

Регрессионный анализ полученных данных показал, что ведущими факторами риска развития ХСН являются ДДЛЖ, ИБС, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. Значимым структурно-гемодинамическим фактором, определяющим тяжесть ХСН согласно ФВ ЛЖ, является ДДЛЖ.

Уравнения регрессии выглядели следующим образом:

$$Y_1 = -4,69 + 8,99 \times \text{Жесткость ЛЖ} + 2,01 \times \text{ДДЛЖ} + 1,99 \times \text{ИБС} + 1,29 \times \text{ПИМ}, \chi^2 = 121,35, p < 0,001,$$

Y_1 – ХСН, ПИМ – перенесенный в прошлом инфаркт миокарда.

$$Y_2 = -0,19 + 0,59 \times \text{ДДЛЖ} + 0,18 \times \text{ПИМ} + 0,17 \times \text{ИБС},$$

$$R^2 0,61, F 166,93, p < 0,001, SE 0,46,$$

где Y_1 – ХСН, Y_2 – тяжесть ХСН, по данным ФВ ЛЖ; ПИМ – перенесенный в прошлом инфаркт миокарда.

По данным ЭхоКГ, у пациентов с ХСН, как и с ДДЛЖ было выявлено глобальное ремоделирование левых камер сердца: увеличение массы миокарда, жесткости миокарда ЛЖ, дилатация левых камер сердца.

Структурными аномалиями, ассоциирующимися с развитием ДДЛЖ и ХСН, являются жесткость и масса ЛЖ. Между жесткостью миокарда ЛЖ и тяжестью ХСН, определенной по данным ФВ ЛЖ, жесткостью миокарда и ДДЛЖ имеется статистически значимая взаимосвязь ($r = 0,61$,

$p < 0,001$ и $r = 0,45$, $p < 0,001$ соответственно), между массой миокарда ЛЖ и тяжестью ХСН, массой миокарда и типом ДДЛЖ — слабая статистически значимая взаимосвязь ($r = 0,38$, $p < 0,001$ и $r = 0,34$, $p < 0,001$).

Прогностическое значение индекса массы миокарда левого желудочка, ассоциирующееся с формированием ДДЛЖ, составляет более $124,0 \text{ г/м}^2$. Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании этого критерия: $AUC = 0,94$ (95 % ДИ $0,90-0,96$, $p < 0,001$), индекс Юдена — $0,71$, чувствительность критерия $76,4 \%$ (95 % ДИ $69,0-82,8$), специфичность $94,4 \%$ (95 % ДИ $86,4-98,5$), положительная прогностическая ценность — $99,6 \%$ (95 % ДИ $97,1-100,0$), отрицательная прогностическая ценность — $17,4 \%$ (95 % ДИ $9,0-29,2$) (рисунок 1).

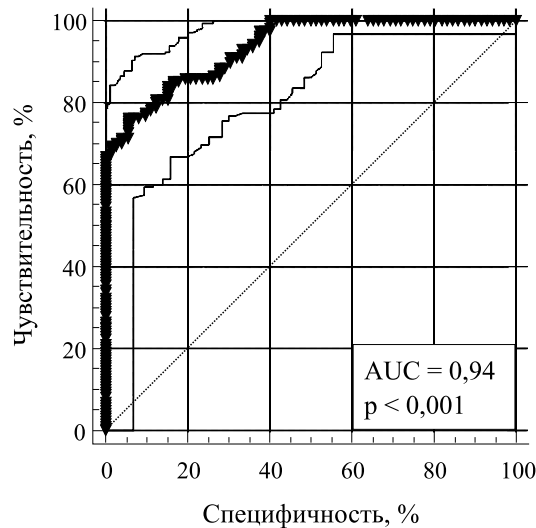


Рисунок 1 — Прогностическое значение индекса массы миокарда левого желудочка, ассоциирующееся с формированием ДДЛЖ

Прогностическое значение индекса массы миокарда левого желудочка, ассоциирующееся с развитием ХСН, составляет более $124,8 \text{ г/м}^2$, $AUC = 0,84$ (95 % ДИ $0,78-0,89$, $p < 0,001$), индекс Юдена — $0,52$, чувствительность критерия $74,6 \%$ (95 % ДИ $66,2-81,8$), специфичность $77,3 \%$ (95 % ДИ $65,3-86,7$), положительная прогностическая ценность — $98,4 \%$ (95 % ДИ $94,7-99,8$), отрицательная прогностическая ценность — $13,8 \%$ (95 % ДИ $6,0-25,8$) (рисунок 2, а).

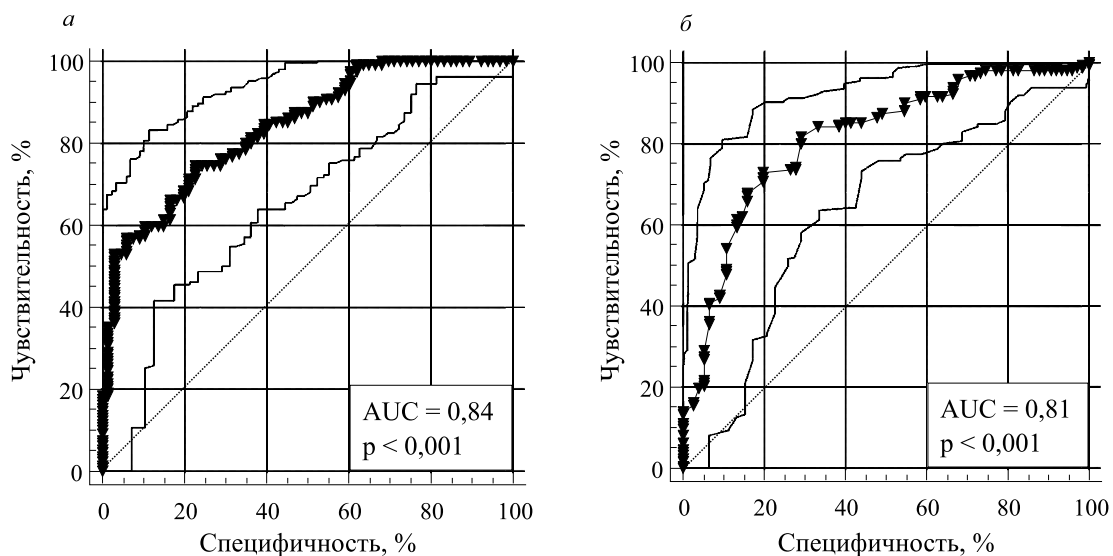


Рисунок 2 — Прогностическое значение индекса массы миокарда левого желудочка (а) и жесткости левого желудочка (б), ассоциирующиеся с формированием ХСН

Прогностическое значение жесткости миокарда левого желудочка, ассоциирующееся с развитием ХСН, составляет более 0,24 мм рт. ст./мл, AUC — 0,81 (95 % ДИ 0,76–0,86, $p < 0,001$), индекс Юдена — 0,53, чувствительность критерия 73,1 % (95 % ДИ 65,8–79,6), специфичность 80,0 % (95 % ДИ 69,2–88,4) (рисунок 2, б).

Прогностическое значение ФВ ЛЖ, ассоциирующееся с ДДЛЖ II и III типов, равно 51,76 % или менее. Результаты проверки диагностического критерия: AUC — 0,84 (95 % ДИ 0,97–1,0, $p < 0,001$), индекс Юдена — 0,63, чувствительность критерия 68,5 % (95 % ДИ 58,9–77,1), специфичность 94,6 % (95 % ДИ 85,1–98,9).

Прогностическое значение конечного диастолического объема ЛЖ, ассоциирующееся с ДДЛЖ III типа, составляет более 146,1 мл. Результаты проверки прогностической модели, основанной на использовании критерия: AUC — 0,97 (95 % ДИ 0,92–1,0, $p < 0,001$), индекс Юдена — 0,83, чувствительность критерия 87,5 % (95 % ДИ 61,7–98,4), специфичность 95,2 % (95 % ДИ 88,1–98,7).

Прогностическое значение конечного систолического объема ЛЖ, ассоциирующееся с ДДЛЖ III типа, составляет более 61,4 мл. Результаты проверки диагностического критерия: AUC — 0,92 (95 % ДИ 0,85–0,96, $p < 0,001$), индекс Юдена — 0,81, чувствительность критерия 88,2 % (95 % ДИ 63,6–98,5), специфичность 92,3 % (95 % ДИ 84,8–96,9).

Гемодинамическим последствием диастолической и систолической дисфункции ЛЖ является повышение давления наполнения ЛЖ и развитие посткапиллярной легочной гипертензии. Между ДДЛЖ и повышением давления наполнения ЛЖ, систолической дисфункцией ЛЖ и повышением давления наполнения ЛЖ выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь ($r = 0,64$, $p < 0,001$ и $r = 0,59$, $p < 0,001$ соответственно). Определена умеренная статистически значимая взаимосвязь между повышением давления наполнения ЛЖ и нарастанием тяжести ХСН ($r = 0,59$, $p < 0,001$), между посткапиллярной легочной гипертензией и нарастанием тяжести ХСН ($r = 0,56$, $p < 0,001$).

Контрольная и основная группа, группы сравнения достоверно отличались по частоте и тяжести диастолической дисфункции ПЖ. У пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (3-я и 4-я группы) преобладала диастолическая дисфункция ПЖ II и III типов ($\chi^2 = 46,93$, $df = 1$, $p = 0,00001$ и $\chi^2 = 6,53$, $df = 1$, $p = 0,05$ соответственно). Выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь между тяжестью диастолической дисфункции ПЖ и тяжестью ХСН ($r = 0,50$, $p < 0,001$), между тяжестью диастолической дисфункции ПЖ и типом ДДЛЖ ($r = 0,51$, $p < 0,001$).

Систолическая дисфункция ПЖ отсутствовала у пациентов контрольной группы, диагностирована у 35,1 % основной группы, частота систолической дисфункции ПЖ была достоверно выше у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Определена умеренная статистически значимая взаимосвязь между систолической дисфункцией ЛЖ и ПЖ ($r = 0,60$, $p = 0,001$).

Между систолической дисфункцией ПЖ и тяжестью ХСН согласно функциональным классам NYHA, систолической дисфункцией ПЖ и тяжестью ХСН согласно ФВ ЛЖ определена умеренная статистически значимая взаимосвязь ($r = 0,53$, $p < 0,001$ и $r = 0,60$, $p < 0,001$ соответственно). Между тяжестью диастолической дисфункцией ПЖ и тяжестью ХСН согласно функциональным классам NYHA, тяжестью диастолической дисфункцией ПЖ и тяжестью ХСН согласно ФВ ЛЖ определена умеренная статистически значимая взаимосвязь ($r = 0,46$, $p < 0,001$ и $r = 0,50$, $p < 0,001$ соответственно).

Умеренная статистически значимая взаимосвязь определена между повышением давления наполнения ЛЖ и формированием посткапиллярной легочной гипертензии ($r = 0,52$, $p < 0,001$), посткапиллярной легочной гипертензией и систолической дисфункцией ПЖ ($r = 0,60$, $p = 0,001$), повышенным давлением наполнения ЛЖ и систолической дисфункцией ПЖ ($r = 0,50$, $p < 0,001$). Таким образом, факторами риска развития диастолической и систолической дисфункции правого желудочка у пациентов с ДДЛЖ и ХСН являются повышенное давление наполнения левого желудочка, посткапиллярная легочная гипертензия.

Заключение. Ведущими факторами риска развития ХСН являются диастолическая дисфункция левого желудочка, хроническая ишемическая болезнь сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда. Функциональными нарушениями, определяющими тяжесть ХСН, являются диастолическая и систолическая дисфункции левого и правого желудочков.

При развитии и прогрессировании диастолической дисфункции левого желудочка формируется глобальное ремоделирование левых отделов сердца: нарастает масса миокарда, развивается систолическая дисфункция левого желудочка, дилатация левых камер сердца. Впервые разработаны прогностические значения индексов массы миокарда левого желудочка, объемов и фракции выброса левого желудочка, ассоциирующиеся с диастолической дисфункцией левого желудочка, прогностические значения индексов массы и жесткости левого желудочка, ассоциирующиеся с развитием и прогрессированием хронической сердечной недостаточности.

Прогностическое значение индекса массы миокарда левого желудочка, ассоциирующегося с диастолической дисфункцией левого желудочка, составляет более 124,0 г/м² (чувствительность критерия 76,4 %, специфичность 94,4 %), фракции выброса левого желудочка, ассоциирующейся с диастолической дисфункцией II и III типов, равно 51,8 % или менее (чувствительность 68,5 %, специфичность 94,6 %). Прогностическое значение конечного диастолического объема левого желудочка, ассоциирующегося с диастолической дисфункцией III типа, составляет более 146,1 мл (чувствительность критерия 87,5 %, специфичность 95,2 %), конечного систолического объема левого желудочка — более 61,4 мл (чувствительность 88,2 %, специфичность 92,3 %).

Развитие и прогрессирование ХСН ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка более 124,8 г/м² (чувствительность критерия 74,6 %, специфичность 77,3 %), возрастанием жесткости миокарда левого желудочка более 0,24 мм рт. ст./мл (чувствительность критерия 73,1 %, специфичность 80,0 %).

Гемодинамическим последствием диастолической и систолической дисфункции левого желудочка, а также факторами риска развития диастолической и систолической дисфункции правого желудочка является повышение давления наполнения левого желудочка и развитие посткапиллярной легочной гипертензии.

Литература

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.]. — Eur Heart J, 2016. — Vol. 37. — P. 2129–2200.
2. ASE/EACVI Guidelines and standards. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging/ S. F. Nagueh [et al.]. — J Am Soc Echocardiogr., 2016. — Vol. 29. — P. 277–314.
3. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography, endorsed by European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography/ L. G. Rudski [et al.]. — J Am Soc Echocardiogr., 2010. — Vol. 23, № 7. — P. 685–713.
4. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) / N. Galie [et al.]. — Eur Heart J., 2016. — Vol. 37. — P. 67–119.
5. Клиническая трансторакальная эхокардиография / О. М. Жерко. — Минск : Альфакнига, 2016. — 836 с.

New echocardiographic signs of development and progression of chronic heart failure

Zherko O. M.

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

Structural hemodynamic disorders that determine the formation and progression of chronic heart failure (CHF) are diastolic and systolic dysfunction of the left (LV) and right ventricles, increased stiffness and LV myocardial mass index. The purpose of the study is to develop ultrasound markers for the formation and progression of CHF.

The development and progression of CHF are associated with an increase in the LV mass index of more than 124.8 g/m² (sensitivity 74.6 %, specificity of 77.3 %), LV stiffness more than 0.24 mm Hg/ml (sensitivity 73.1 %, specificity 80.0 %). The hemodynamic consequences of diastolic and systolic LV dysfunction and risk factors for the development of diastolic and systolic dysfunction of the right ventricle are an increase in the LV filling pressure and the development of postcapillary pulmonary hypertension.

Keywords: echocardiography, chronic heart failure.

Поступила 30.09.2019

УДК 616.728.3-007.248-097

Особенности гормонального профиля и иммунологического статуса у пациентов с артропатиями коленного сустава

Полуян О. С., Руденкова Т. В., Костюк С. А.

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

Реферат. Приоритетной задачей в области клинической травматологии на современном этапе развития медицинской науки является разработка новых технологий по раннему выявлению и прогнозированию течения артропатий, являющихся причиной ранней инвалидности, высокой временной нетрудоспособности и, как следствие, серьезных социально-экономических последствий для государства. Особое внимание исследователями уделяется поиску высокоточных и широко доступных лабораторных тестов, обладающих высокой степенью достоверности, позволяющих проводить дифференциальную диагностику артропатий в зависимости от этиологического фактора развития заболевания.

Ключевые слова: 17-ОН-прогестерон, ДГЭА-С, IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β 1, артропатия коленного сустава.

Введение. Анатомическое строение коленного сустава является наиболее сложным среди всех суставов тела человека. Данное обстоятельство обуславливает большое количество патологических процессов, которые могут развиваться как в самом суставе, так и в периартикулярной области. В последние десятилетия в развитых странах количество пациентов с гонартрозом увеличивается в геометрической прогрессии, при этом растет и число операций по эндопротезированию коленного сустава. Однако, по мере накопления опыта, на фоне роста количества ревизионных операций после тотальной артропластики врачи все чаще приходят к выводу о необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту с патологией коленного сустава, важности своевременной диагностики и прогнозирования течения гонартроза [1, 2].

Дегидроэпиандростерон сульфат (далее — ДГЭА-С) является основным стероидным гормоном (С19), продуцируемым преимущественно корой надпочечников (до 95 %) и гонадами (8–10 %) и являющимся предшественником биосинтеза тестостерона и эстрогенов. ДГЭА обладает слабым андрогенным эффектом, является предшественником в системе синтеза половых стероидов — андрогенов (тестостерона и андростендиона) и эстрогенов (эстрадиола и эстрона). В периферических тканях гормон способен превращаться в сильный андроген — тестостерон и дигидротестостерон. В печени и жировой ткани из ДГЭА-С образуется эстрон. При интракринной регуляции ДГЭА в клетках тканей-мишеней трансформируется в биологически активные стероиды — тестостерон и/или эстрадиол, которые осуществляют присущее им действие, не покидая клетки, не попадая в общий кровоток. Концентрация ДГЭА-С изменяется с возрастом. Во время эмбрионального развития надпочечник продуцирует большое количество ДГЭА-С (как предшественника эстрогенов, синтезируемых в плаценте). В течение первого года жизни концентрация гормона уменьшается и как минимум до 5 лет сохраняется на минимальном уровне. С 6 до 7 лет концентрация увеличивается значительно, предшествуя скачку костно-мышечного роста. Максимальный уровень ДГЭА-С наблюдается в период 20–40 лет. Затем с возрастом уровень ДГЭА-С постепенно уменьшается (в промежутке от 20 до 90 лет его уровень падает на 90 %). Уменьшение с возрастом размеров сетчатой зоны коры надпочечников с сохранением ее пучковой зоны приводит к падению секреции надпочечниковых андрогенов. Изменения гормонального баланса ассоциированы с развитием возрастной патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, снижения активности иммунной системы, развитием инсулинрезистентности и ожирения, нарушениями со стороны центральной нервной системы [3].

17-ОН-прогестерон — стероид, продуцирующийся в надпочечниках, половых железах и плаценте, продукт метаболических превращений прогестерона и 17-гидроксипрегненолона. В надпочечниках 17-ОН-прогестерон (при участии 21-гидроксилазы и 11- β -гидроксилазы) далее превращается

в кортизол. Как в надпочечниках, так и в яичниках 17-ОН-прогестерон может также превращаться (при действии 17–20-лиазы) в андростендион — предшественник тестостерона и эстрадиола. Для 17-ОН-прогестерона характерны АКТГ-зависимые суточные колебания. Уровни 17-ОН-прогестерона зависят от возраста: высокие значения наблюдаются в течение фетального периода и сразу после рождения (у недоношенных новорожденных концентрации 17-ОН-прогестерона относительно выше). В течение первой недели жизни уровни 17-ОН-прогестерона падают и остаются постоянно низкими в детстве, прогрессивно повышаются в период половой зрелости, достигая концентрации взрослых. Дефицит ферментов, участвующих в синтезе стероидов (в 90 % случаев это дефицит 21-гидроксилазы), вызывает снижение уровня кортизола и альдостерона и накопление промежуточных продуктов, к которым относится 17-ОН-прогестерон. Снижение уровня кортизола по механизмам обратной связи вызывает усиленную продукцию АКТГ, что, в свою очередь, вызывает усиление продукции молекул предшественников, а также андростендиона, поскольку ход синтеза смещается («шунтируется») в направлении этого, не заблокированного пути метаболизма [4].

В патогенезе артропатий коленного сустава важную роль играют цитокины: интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей α (TNF- α), трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β). TGF- β является плеiotропным фактором роста, который модулирует широкий спектр клеточных процессов, включая клеточную пролиферацию, продукцию экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и другие пути сигналинга, вовлеченные в заживление ран. TGF- β 1 давно считается самым важным белком-регулятором формирования внеклеточного матрикса, так как активирует ген коллагена α 2 (типа I), что приводит к увеличению синтеза коллагена I типа в фибробластах. TGF- β 1 уменьшает продукцию коллагеназ и стимулирует экспрессию тканевых ингибиторов металлопротеиназ, ведущую к чрезмерному накоплению матрицы. IL-6 является цитокином с явным системным эффектом, оказывающим сильное действие на иммунную систему и усиливающим воспалительный ответ организма. Гиперпродукция IL-6 в тканях сустава происходит в ответ на повышение концентрации таких цитокинов, как IL-1 и TNF- α . Повышение концентрации данного интерлейкина положительно коррелирует со степенью интенсивности поражения сустава [4, 5]. Непосредственно в хондроцитах действие данных цитокинов сопровождается повышением синтеза протеаз, снижением синтеза протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, прогрессированием процессов катаболизма в хрящевой ткани и усилением разрушения компонентов хрящевого матрикса. При этом TGF- β 1, являясь противовоспалительным белком цитокинового ряда, обладает иммунодепрессивным эффектом и ингибирует выработку провоспалительных цитокинов (IL-6) в пораженном суставе. В то же время TGF- β 1 обладает хемотаксическими свойствами и способен стимулировать клетки к выработке цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- α [4, 6].

Цель работы — оценка гормональных и иммунологических показателей, характерных для артропатий коленного сустава.

Материалы и методы. В данное исследование было включено 120 пациентов с артропатией коленного сустава, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Минская областная клиническая больница». Все пациенты были разделены на 4 группы: группа 1-я ($n = 37$) — пациенты с посттравматической артропатией на фоне застарелого (более 3 недель с момента травмы) повреждения коленного сустава; группа 2 ($n = 45$) — пациенты с остеоартрозом коленного сустава с преимущественным поражением одного (латерального, медиального, пателло-фemorального) из компартментов; группа 3 ($n = 21$) — пациенты с остеоартрозом коленного сустава с поражением нескольких отделов сустава; группа 4 ($n = 17$) — пациенты с воспалительной артропатией коленного сустава.

Возраст пациентов группы 1 на момент обследования составил Me (Q25/75) 39 (31/50) лет, группы 2 — 45 (33/61) лет, группы 3 — 42 (32/58) года, группы 4 — 36 (28/41) лет. В обследуемых группах пациентов наблюдалась неравномерность гендерного распределения: в группах 1 и 4 преобладали лица мужского пола (в группе 1 удельный вес мужчин составил $83,78 \pm 7,60$ %, в группе 4 — $76,47 \pm 8,16$ %), для групп 2 и 3 удельный вес мужчин составил $57,78 \pm 6,54$ % и $42,86 \pm 6,25$ % соответственно.

Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (36 (30/45) лет), удельный вес мужчин составил $53,85 \pm 6,80$ %, женщин — $46,15 \pm 6,37$ %.

Всем пациентам основной и контрольной групп проводили исследование гормонального профиля (17-ОН-прогестерон, ДГЭА-С) и иммунологического статуса (IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β 1).

В качестве биологического материала для исследования использовали периферическую венозную кровь.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (SPSS Inc.). Все количественные данные имели непараметрическое распределение

и представлены в виде значений медиан (Me) с указанием 25/75 перцентилей: Me (Q25/75). Для относительных показателей определяли 95 % доверительный интервал (ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна – Уитни (*U*-тест). Критическим принят уровень значимости $p < 0,05$ [7].

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных гормональных исследований было установлено, что содержание ДГЭА-С в сыворотке крови пациентов группы 1 составило Me (Q25/75) 3,07 (2,44/3,98) мкмоль/л, для группы 2 – 0,98 (0,69/1,11) мкмоль/л, для группы 3 – 0,87 (0,66/1,14) мкмоль/л, для группы 4 – 1,57 (1,21/2,05) мкмоль/л, для контрольной группы – 3,27 (2,14/4,07) мкмоль/л (рисунок 1).

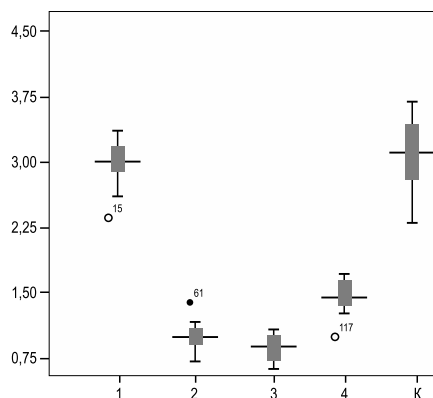


Рисунок 1 — Концентрации ДГЭА-С в сыворотке крови пациентов с артропатией коленного сустава и контрольной группы: 1 — группа 1; 2 — группа 2; 3 — группа 3; 4 — группа 4; К — контрольная группа

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило выявить наличие статистически значимых различий в содержании исследуемого анализа между группами 1–2 ($Z = -6,158$, $p = 0,021$), 1–3 ($Z = -6,520$, $p = 0,011$), 1–4 ($Z = -6,202$, $p = 0,028$), 2–4 ($Z = -6,088$, $p = 0,008$), 2–контроль ($Z = -6,511$, $p = 0,002$), 3–4 ($Z = -5,911$, $p = 0,039$), 3–контроль ($Z = -6,011$, $p = 0,031$), 4–контроль ($Z = -6,329$, $p = 0,024$), за исключением групп 1–контроль ($Z = -1,948$, $p = 0,059$) и 2–3 ($Z = -1,811$, $p = 0,061$).

В ходе проведенных исследований определено содержание 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови указанных групп пациентов: для группы 1 Me (Q25/75) составило 3,12 (2,40/4,29) нмоль/л, для группы 2 – 4,11 (3,61/4,99) нмоль/л, для группы 3 – 4,09 (3,45/5,01) нмоль/л, для группы 4 – 3,54 (2,68/4,32) нмоль/л, для контрольной группы – 4,05 (2,73/5,63) нмоль/л (рисунок 2).

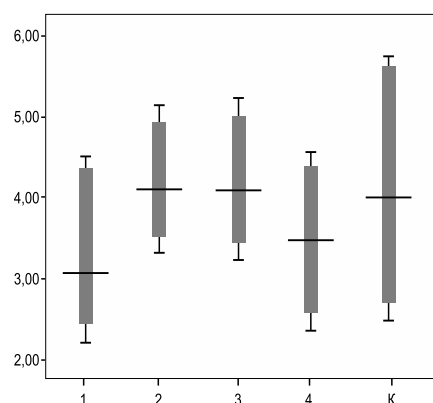


Рисунок 2 — Концентрации 17-ОН-прогестерона в сыворотке крови пациентов с артропатией коленного сустава и контрольной группы: 1 — группа 1; 2 — группа 2; 3 — группа 3; 4 — группа 4; К — контрольная группа

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни показало отсутствие статистически значимых достоверных различий по исследуемому признаку между всеми группами ($p > 0,05$).

На следующем этапе нами были проведены исследования по определению концентраций цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 в сыворотке крови пациентов с артропатией коленного сустава и контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1 — Концентрации (Ме (Q25/75) пг/мл) цитокинов в сыворотке крови обследуемых групп пациентов

Цитокин	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Контрольная группа
IL-1	2,11 (1,56/3,08)	2,94 (2,24/4,07)	3,11 (2,54/3,97)	18,74 (14,63/25,38) ^{1,2}	2,31 (1,87/3,68)
IL-6	0,65 (0,21/1,12) ^{1,2}	15,78 (10,87/21,54) ¹	87,15 (68,34/105,67) ^{1,2}	16,54 (11,32/23,01) ¹	3,54 (2,87/4,09)
TNF- α	4,84 (3,27/6,41)	3,69 (2,58/5,41)	5,16 (4,09/6,20)	28,36 (20,74/41,15) ^{1,2}	4,12 (3,47/5,00)
TGF- β 1	132,15 (95,14/194,66) ^{1,2}	38,54 (29,16/55,11)	41,14 (30,89/56,45)	35,58 (26,47/49,61)	37,51 (28,29/50,79)

¹ различия достоверны по сравнению с контрольной группой;

² различия достоверны между подгруппами.

Количественные уровни исследуемых цитокинов значительно варьировали в зависимости от группы обследуемых пациентов.

Статистически значимое ($p < 0,05$) достоверное увеличение концентрации цитокина IL-1 было выявлено в группе пациентов с воспалительной артропатией коленного сустава. Данный цитокин стимулирует синтез некоторых металлопротеиназ, которые вызывают разрушение соединительной ткани, и ингибирует продукцию протеогликанов и коллагена II типа, тем самым оказывая негативное влияние на суставной хрящ. Кроме того, IL-1 оказывает прямое и косвенное стимулирующее воздействие на процесс созревания остеокластов и, следовательно, участвует в развитии костных эрозий при артропатии коленного сустава воспалительного генеза.

Максимальные значения концентраций IL-6 были выявлены в группе пациентов с остеоартрозом коленного сустава с поражением одновременно нескольких компартментов. Увеличение содержания данного цитокина в сыворотке крови указанной группы пациентов являлось статистически значимым ($p < 0,05$) по сравнению как с контрольной группой, так и с другими группами пациентов с артропатией коленного сустава. Также было выявлено статистически значимое по сравнению с контрольной группой увеличение уровня IL-6 в группе пациентов с остеоартрозом коленного сустава с преимущественным поражением одного компартмента ($Z = -6,480, p = 0,014$) и в группе пациентов с воспалительной артропатией ($Z = -6,502, p = 0,019$). Также обращает на себя внимание статистически значимое ($p < 0,05$) достоверное снижение уровня исследуемого цитокина при посттравматических артропатиях коленного сустава.

Полученные данные по определению уровней провоспалительного цитокина TNF- α указывают на статистически значимое его достоверное увеличение в группе пациентов с воспалительной артропатией коленного сустава. Увеличение содержания данного цитокина является следствием иммунологического ответа макроорганизма на артритогенные возбудители, которые присутствуют в полости сустава пациентов при данной патологии. При этом установлено, что направленность изменений количественных уровней определения TNF- α аналогична таковой для концентрации IL-1 всех обследуемых пациентов основной и контрольной групп.

При посттравматической артропатии коленного сустава наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение содержания TGF- β 1 по сравнению с остальными группами. TGF- β 1 играет важную роль в костном метаболизме, является регулятором остеокласт-остеобластного взаимодействия. Увеличение содержания данного цитокина свидетельствует об усилении процессов, направленных на репарацию тканей после перенесенной травмы. Увеличение содержания TGF- β 1 приводит к усилению пролиферации синовиальных фибробластов, усилению роста новых капилляров в синовиуме и, как следствие, развитию тканевого фиброза.

На основании результатов проведенных исследований установлено, что травматическое поражение коленного сустава сопровождается снижением (нижняя граница нормы) продукции IL-6 и значительным (более, чем в 3 раза по сравнению с контрольной группой) усилением продукции TGF- β 1, что является свидетельством репаративных процессов, происходящих в полости сустава. В случае

артропатии воспалительного генеза наблюдается достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- α по сравнению с контрольной группой. Показатели содержания IL-6 в сыворотке крови пациентов с остеоартрозом варьируют в зависимости количества пораженных отделов: при остеоартрозе коленного сустава с поражением нескольких отделов сустава наблюдается статистически значимое ($p < 0,01$) достоверное увеличение продукции данного цитокина по сравнению как с контрольной группой, так и с группой пациентов с остеоартрозом коленного сустава с преимущественным поражением одного из компартментов.

Заключение. Концентрация ДГЭА-С в сыворотке крови статистически достоверно ($p < 0,05$) снижена при остеоартрозе (вне зависимости от количества пораженных компартментов), тогда как при посттравматической артропатии полученные значения содержания данного анализита не отличаются от контрольной группы. Исследование содержания 17-ОН-прогестерона не выявило статистически значимых различий ($p > 0,05$) между всеми обследуемыми группами.

Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительных ранних тестов установления этиологического фактора артропатий: посттравматическая артропатия характеризуется снижением содержания IL-6 и увеличением содержания TGF- β 1; течение остеоартроза сопровождается увеличением содержания IL-6 (при этом увеличение количества вовлеченных в патологических процесс компартментов приводит к достоверному усилению продукции цитокина), а артропатия воспалительного генеза характеризуется увеличением содержания в сыворотке крови всех исследуемых провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF- α .

Литература

1. Etiopathogenesis of Osteoarthritis / T. Brand [et al.] // Med. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 93. — P. 1–24.
2. Шостак, Н. А. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению / Н. А. Шостак, Н. А. Правдюк // Ревматология. — 2016. — № 22. — С. 1476–1480.
3. Dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone but not estradiol are related to muscle strength and bone microarchitecture in older adults / S. H. Kong [et al.] // Calcif Tissue Int. — 2019. — Jun 4. — DOI: 10.1007/s00223-019-00566-5.
4. Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis / M. Cutolo [et al.] // Ann Rheum Dis. — 2006. — Vol. 65(11). — P. 1438–1443.
5. Suwanabol, P. A. TGF- β and restenosis revisited: A Smad link / P. A. Suwanabol, K. C. Kent, B. Liu // The Journal of Surgical Research. — 2011. — Vol. 2. — P. 287–297.
6. Калиниченко, Л. С. Воздействие интерлейкина-4 на антиоксидантную защиту головного мозга крыс при остром эмоциональном стрессе / Л. С. Калиниченко, С. С. Перцов, Е. В. Коплик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2013. — № 7. — С. 13–16.
7. Наследов, А. Д. SPSS 15 : профессиональный статистический анализ данных. — СПб. : Питер, 2008. — 416 с.

Hormonal profile and immunological status features in patients with knee joint arthropathy

Poluyan O. S., Rudenkova T. V., Kostiuk S. A.

*State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,
Minsk, Republic of Belarus*

The priority tasks in the field of clinical traumatology at the present stage of medical science development is the improvement of new technologies for the early detection and prediction of the arthropathies, which are the cause of early disability, high temporary disability and, as a consequence, serious socio-economic consequences. Particular attention is paid to search the high-precision and widely available laboratory tests with a high degree of reliability for differential diagnosis of arthropathy depending on the etiological factor of the disease.

Keywords: 17-OH-progesterone, DHEA-S, IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β 1, knee joint arthropathy.

Поступила 01.10.2019

УДК 616.1:618.173:616-008

Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузальном периоде с метаболическим синдромом

Митьковская Н. П.¹, Патюк И. В.², Статкевич Т. В.¹, Горбат Т. В.³,
Русак Т. В.³, Терехов В. И.⁴, Шкробнева Э. И.⁵

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

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

³Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь;

⁴Государственное учреждение «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь;

⁵Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В статье проведен анализ структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом и бессимптомной депрессией сегмента ST, выявленной методом суточного мониторирования электрокардиограммы, определены особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Выполнена стратификация кардиоваскулярного риска, выявлено влияние на него региональных особенностей распределения жировой ткани.

Ключевые слова: безболевая ишемия миокарда, постменопаузальный период, метаболический синдром, дефект перфузии, кардиоваскулярный риск.

Введение. Синергизм патогенетических механизмов метаболического синдрома (МС) и ишемической болезни сердца (ИБС) характеризуется изменениями на уровне микроциркуляторного звена и проявляется на ранних этапах заболевания, что определяет скорость развития и тяжесть течения кардиоваскулярных заболеваний. У женщин ведущим фактором в возникновении нарушений при метаболическом синдроме в перименопаузальном периоде является снижение уровня половых гормонов. Половые стероиды находятся в тесной функциональной связи с жировой тканью (нейроэндокринным органом), синтезирующим биологически активные соединения, оказывающие воздействие на метаболизм и сердечно-сосудистую систему. В жировой ткани секретируются проатерогенные факторы: ангиотензин, вызывающий эндотелиальную дисфункцию и образование свободных радикалов; полипептиды и цитокины, тормозящие антиатерогенные эффекты адипонектина. В климактерии дефицит эстрогенов способствует изменению липидного спектра крови, развитию нарушений метаболизма углеводов (развитие инсулинорезистентности) и жиров (формирование андроида типа распределения жировой ткани), которые ведут к значительному повышению риска развития ИБС [1, 2]. Избыточная масса тела — распространенный фактор риска, который является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. Но несмотря на проведенные исследования, дискуссионным остается вопрос: снижение уровня эстрогенов или возраст ассоциированы с повышением риска ИБС у женщин. Аргументом, свидетельствующим о значимости дефицита половых гормонов как фактора кардиоваскулярного риска, может служить особое место среди эстрогендефицитных состояний хирургической менопаузы: развивающиеся расстройства имеют более тяжелое течение по сравнению с таковыми при естественной менопаузе, а взаимосвязь атеросклероза и постовариэктомиического синдрома продемонстрирована в ряде исследований [1, 4, 5].

Распространенность безболевого ишемии миокарда (ББИМ) среди лиц с МС значительно выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. Поражение афферентных висцеральных волокон, иду-

ших от миокарда, приводит не только к формированию сердечно-сосудистых заболеваний, но и к возможному безболевному варианту течения ИБС [3, 5].

Цель работы — выявление особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и проведение стратификации кардиоваскулярного риска у женщин в постменопаузальном периоде с метаболическим синдромом и выявленной методом суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) бессимптомной депрессией сегмента ST.

Материалы и методы. В исследование были включены 66 пациенток в постменопаузальном периоде с метаболическим синдромом и выявленными методом суточного мониторирования ЭКГ эпизодами диагностически значимой бессимптомной депрессии сегмента ST. Все женщины были разделены на две группы в зависимости от способа наступления менопаузы: основную группу (ОГ) составили 30 женщин с постовариектимическим синдромом, группу сравнения (ГС) — 36 женщин с естественной менопаузой. Достоверных различий между показателями возрастного состава, наличия факторов риска развития ИБС у пациенток из групп наблюдения не было. Окружность талии у женщин основной группы составила $92,5 \pm 8,0$ см, у пациенток группы сравнения — $90,0 \pm 6,0$ см.

Инструментальное исследование включало выполнение суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии, тредмил-теста, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (далее — ОФЭКТ) с проведением нагрузочной фармакологической пробы, компьютерной томографической коронарографии (КТ-КАГ).

При анализе результатов суточного мониторирования ЭКГ в качестве ишемических расценивались эпизоды горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST, амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 с от точки *j*, продолжительностью 1 мин и более, с интервалом между эпизодами не менее 1 мин. Эпизоды ишемической депрессии сегмента ST расценивались как безболевые при отсутствии субъективных ощущений согласно дневнику пациента.

В качестве радиофармацевтического препарата (РФП) при выполнении ОФЭКТ миокарда использовался ^{99m}Tc -метоксиизобутил изонитрила (^{99m}Tc -МИБИ). ОФЭКТ миокарда проводилась по двухдневному протоколу в последовательности: проба в покое (*REST*) — исследование в сочетании с фармакологическим стресс-тестом (*STRESS*) с дипиридамолом, вызывающим вазодилатацию и приводящим к коронарной гиперемии.

Данные компьютерной топографической коронарографии (КТ-КАГ) были получены при аксиальном сканировании с проспективной кардиосинхронизацией: 0,6 мм коллимация, ток трубки 60 мА при напряжении 120 кВ, время оборота системы «трубка-детектор» 0,25 мс. Интерпретация изображений: кальциевый индекс (КИ) вычисляли полуавтоматически с использованием лицензированных программных пакетов «Syngo Via Siemens». Эпикардальную жировую ткань (ЭЖТ) измеряли с помощью аксиальных срезов (3,0 мм), выделение контура перикарда производилось вручную на каждом четвертом срезе, начиная на 3 мм краниальнее устья коронарных артерий и до уровня перехода на нижнюю стенку миокарда. Выделение и подсчет объема ткани с жировой плотностью от -190 до -30 единиц Хаунсфилда производилось автоматически.

Результаты и их обсуждение. Согласно результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациенток основной группы значения амплитуды депрессии сегмента ST ($2,3 \pm 0,2$ мм), количества эпизодов (9 (3;13)) и суммарной длительности ишемии за сутки (1900 ± 150 с) больше аналогичных показателей в группе сравнения ($1,2 \pm 0,1$ мм; 4 (3;8) эпизодов; $1220,0 \pm 110$ с, $p < 0,05$). После сопоставления данных дневника и результатов мониторирования выявлено, что в качестве факторов, провоцирующих значимую депрессию конечной части желудочкового комплекса, у пациенток групп наблюдения выявлены физическая нагрузка (ОГ — 68 % эпизодов; ГС — 42 % эпизодов) и эмоциональный стресс (20 % и 22 % эпизодов у женщин с хирургической и естественной менопаузой соответственно). Доля спонтанных эпизодов смещения сегмента ST (возникали в покое, не были связаны с воздействием провоцирующего фактора) больше в группе пациенток с физиологически наступившей менопаузой на 24 % ($p < 0,05$).

В результате анализа результатов тредмил-теста выявлено, что у пациенток с постменопаузальным метаболическим синдромом проведение исследования прекращалось по субъективным причинам более, чем в половине всех проб; характерна высокая доля «незавершенных» проб в структуре результатов (суммарное количество сомнительных и неинформативных проб составляет в ОГ — 80 %, в группе сравнения — 84,6 %) (рисунок 1).

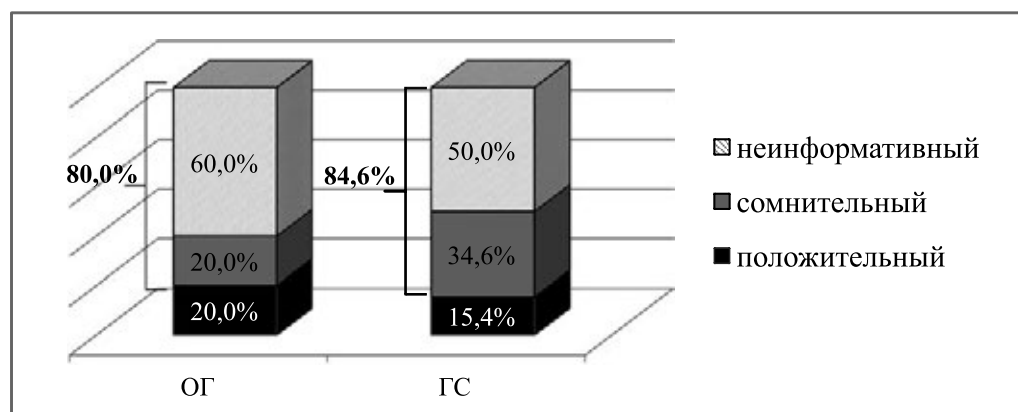


Рисунок 1 — Структура результатов тредмил-теста

Для пациенток с постменопаузальным метаболическим синдромом характерна невысокая толерантность к физической нагрузке (таблица 1).

Таблица 1 — Показатели теста с физической нагрузкой

Показатель	ОГ, n = 20	ГС, n = 26
Ишемическое смещение сегмента ST, % (n)	20 % (4)	15,4 % (4)
Патологические реакции АД, % (n)	10 % (2)	30,8 % (8)
Субъективные симптомы, % (n)	70 % (14)	53,8 % (14)
Выполненная работа, MET, M ± m	5,0 ± 1,5	6,0 ± 0,9

При проведении ОФЭКТ миокарда дефекты перфузии обнаружены у всех пациенток с диагностически значимой депрессией сегмента ST. Анализ показателей, характеризующих распространенность зоны с нарушенной перфузией: величины дефекта перфузии (ВДП) — в виде процента исключенной области от общего размера миокарда ЛЖ (%) и площади перфузионного дефекта ($S_{\text{пд}}$, см²) — достоверных различий при проведении исследования в покое (REST) в группах не выявил. Проведение нагрузочной фармакологической пробы (STRESS) способствовало ухудшению состояния коронарного кровотока у пациенток обеих групп, при этом у женщин с хирургической менопаузой (ОГ) динамика носила выраженный характер, привела к формированию межгрупповых различий: суммарное значение ВДП и площадь перфузионного дефекта больше по сравнению с показателями у пациенток группы сравнения (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты ОФЭКТ миокарда у женщин

Показатель	ОФЭКТ в покое (REST)		ОФЭКТ с нагрузкой (STRESS)	
	ОГ, n = 30	ГС, n = 36	ОГ, n = 28	ГС, n = 30
ΣВДП, %	6,2 (4,0;9,0) **	4,8 (3,0;9,4)	15,0 (8,6;22)*	8,0 (4,0;14)
$S_{\text{пд}}$, см ²	6,0 (4,2;10,0) **	5,0 (3,0;8,2)	16,0 (8;24)*	8,4 (3,8;15,2)
SSS	—	—	8(2;9)	5 (2;8)
Доля лиц со значением SSS более 8, % (абс.)	—	—	46,4 % (13)	16,7 % (5)

Примечание. Достоверность различия при $p < 0,05$: * — при сравнении с показателями группы сравнения, ** — при сравнении в динамике.

Определение суммарного стресс-счета (SSS) используется для стратификации риска коронарных событий. При SSS менее 4 — низкая вероятность ИБС и возможного инфаркта миокарда (ИМ); при SSS от 4 до 8 — высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и низкий риск сердечной смерти; при SSS более 8 — высокая вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти. Показатель SSS в основной группе (у женщин с постоваризектомическим синдромом) составил 8 (2;9) балла

и соответствовал высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития ИМ и сердечной смерти. У пациенток группы сравнения значение показателя *SSS* — 5 (2;8) — соответствует высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития ИМ и низкому риску сердечной смерти. Удельный вес лиц со значением показателя *SSS* более 8 в группах наблюдения составил: в основной группе — 46,4 % и в группе сравнения — 16,7 % (см. таблицу 2). Таким образом, около половины женщин с бессимптомными изменениями на электрокардиограмме, имеющие нарушение эндокринного гомеостаза (постовариэктомический синдром) имеют высокую вероятность ИБС, умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти.

В ряде исследований установлены ассоциации антропометрических показателей и индексов с риском развития сердечно-сосудистых событий: размер окружности талии (ОТ) выступает признаком абдоминального ожирения, предиктором нарушения метаболизма углеводов и коррелирует с секреторной активностью жировой ткани и риском развития сердечно-сосудистых катастроф. Однако у женщин с метаболическим синдромом, включенных в исследование, при сопоставимом в обеих группах значении показателя ОТ, нарушения перфузии миокарда (по данным ОФЭКТ) и выраженность ишемии (по данным СМ-ЭКГ) достоверно отличались. Для изучения влияния регионарных особенностей распределения жировой ткани на сердечно-сосудистый риск выполнена оценка объема ЭЖТ, являющейся метаболически активным субстратом, который участвует в синтезе биологически активных веществ местного и системного действия, задействованных в патогенезе ишемической болезни сердца. По данным КТ-КАГ выявлено значимое различие показателей объема ЭЖТ, который в основной группе составил 149,13 (82,28;227,29) см³, в группе сравнения — 117,14 (51,11;130,21) см³, $p < 0,05$. У женщин с постовариэктомическим синдромом показатель кальциевого индекса, рассчитанный по методике *A. S. Agatston (AJ-130)* составил 115 (34;380) единиц, по методике *Volume-130* — 140 (41;354) мм² и был выше показателей у пациенток группы сравнения: *AJ-130* — 60 (17;100) единиц, *Volume-130* — 68 (14;130) мм², $p < 0,05$ (рисунок 2).

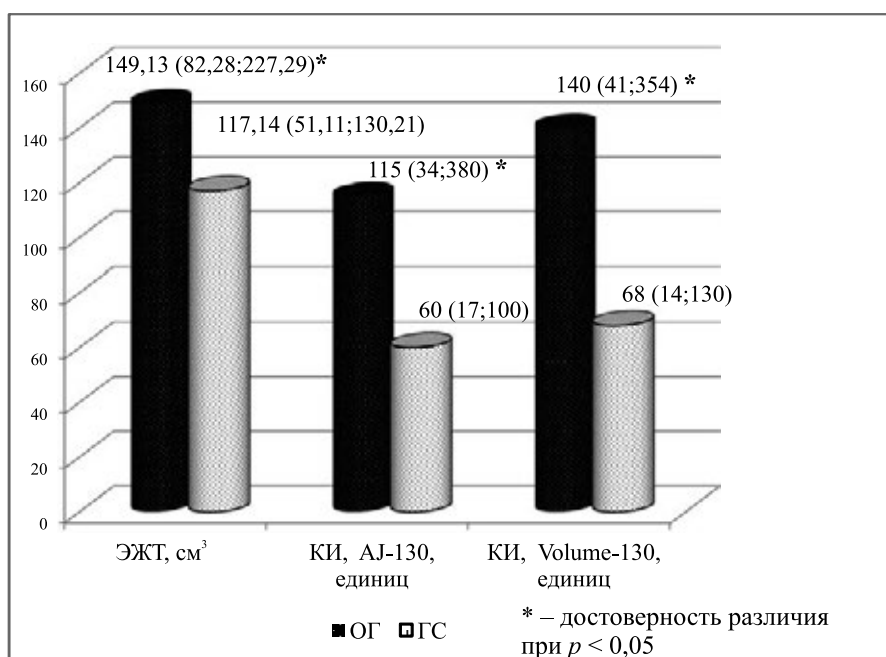


Рисунок 2 — Результаты КТ-КАГ

При анализе результатов эхокардиографического исследования установлено, что среднее значение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациенток основной группы больше, чем в группе сравнения (соответственно: $99,5 \pm 9,5$ г/м²; $88,0 \pm 8,4$ г/м², $p < 0,05$). Среди обследованных лиц гипертрофия миокарда (значение ИММЛЖ более 95 г/м² для женщин) и патологические отклонения геометрической модели левого желудочка встречались достоверно чаще у пациенток с постовариэктомическим синдромом. Удельный вес лиц с гипертрофией миокарда левого желудочка в основной группе составил 53,3 % (16 человек), в группе сравнения — 25 % (9 человек). В структуре нарушений геометрической модели левого желудочка у пациенток после хирургической менопаузы превалирует концентрическая гипертрофия левого желудочка, составляя 50 % от всех случаев ремоделирования (рисунок 3).

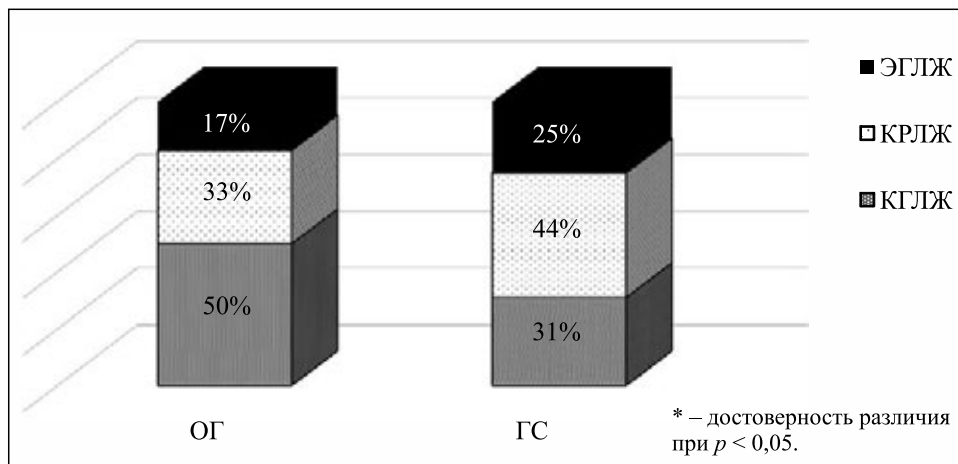


Рисунок 3 — Структура нарушений геометрической модели ЛЖ

При проведении доплерэхокардиографии в импульсном режиме с измерением пиковых скоростей трансмитрального кровотока выполнен анализ диастолической функции левого желудочка. По сравнению с показателями пациентов группы сравнения в основной группе установлено уменьшение скорости потока периода раннего наполнения (пик E), увеличение скорости потока позднего наполнения (пик A) и уменьшение отношения E/A трансмитрального кровотока, свидетельствующее о диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у лиц с постовариктомиическим синдромом (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели диастолической функции левого желудочка

Показатель, Ме (25–75 %)	ОГ, n = 30	ГС, n = 36
Пик E, м/с	56 (54;68) *	70 (60;74)
Пик A, м/с	66 (56;72) *	62 (50;64)
E/A	0,8 (0,8;1,0) *	1,1 (1,0;1,3)
Признак, % (абс.)		
Диастолическая дисфункция ЛЖ	83,3 % (25) *	53,3 % (16)

*достоверность различия при $p < 0,05$.

Заключение. У женщин с метаболическим синдромом после хирургической менопаузы определяются значимое эпикардиальное ожирение и коронарный кальциноз (по данным КТ-КАГ, значения объема эпикардиальной жировой ткани и кальциевого индекса больше соответствующих значений в сравнении с женщинами с естественным прекращением менструальной функции); ишемия миокарда носит более выраженный характер (по данным суточного мониторирования ЭКГ, достоверно больше амплитуда депрессии сегмента ST, значения количества эпизодов и суммарной длительности ишемии за сутки; по результатам ОФЭКТ, стрессиндуцированный прирост суммарного значения ВДП и площади перфузионного дефекта достигли статистически значимого уровня). У женщин с постовариктомиическим синдромом гипертрофия миокарда и ремоделирование левого желудочка сопровождается нарушением его диастолической функции; в структуре нарушений геометрической модели преобладает концентрическая гипертрофия левого желудочка.

Клинически значимым является факт: у женщин с хирургической менопаузой выявлен высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (значение показателя SSS 8 (2;9), доля лиц с высокой вероятностью ИБС, умеренным риском развития ИМ и сердечной смерти (SSS более 8) — 46,4 %).

Литература

1. Сметник, В. П. Менопаузальный метаболический синдром / В. П. Сметник, И. Г. Шестакова // РМЖ. — 2001. — № 2. — С. 56–60.
2. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. — М. : Медицинское информационное агентство, 2005. — 632 с.

3. Cohn, P. F., Fox, K. M., Daly, C. Silent myocardial ischemia // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 12–37.
4. Сердечно-сосудистая система у женщин с безболевым ишемией миокарда в постменопаузальном периоде / И. В. Патеюк [и др.] // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. — 2017. — № 1. — С. 112–116.
5. Безболевая ишемия миокарда у пациентов с метаболическим синдромом: стратификация кардиоваскулярного риска / Н. П. Митьковская, И. В. Патеюк, Т. В. Статкевич, В. И. Терехов, Э. И. Шкробнева // *Новости медико-биологических наук*. — 2015. — Вып. № 3. — С. 39–42.

The features of the structural and functional state of the cardiovascular system in women in postmenopausal period with metabolic syndrome

Mitkovskaya N. P.¹, Pateyuk I. V.², Statkevich T. V.¹, Gorbat T. V.³, Rusak T. V.³, Terechov V. I.⁴, Skrebneva E. I.⁵

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”, Minsk, Republic of Belarus;*

³*State Institution “Republican Scientific & Practical Center “Cardiology”, Minsk, Republic of Belarus;*

⁴*State Institution “Republican Clinical Medical Center” of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

⁵*State Institution “The Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”, Minsk, Republic of Belarus*

The article is devoted to the study of the features of the structural and functional state of the cardiovascular system in women in postmenopausal period with metabolic syndrome.

Keywords: silent myocardial ischemia, postmenopausal period, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

Поступила 19.10.2019

УДК 616-099:340(476)

Острые отравления с летальным исходом в Республике Беларусь в 2018 году

Борисевич С. Н.¹, Грищенко Л. Н.², Боровикова Л. Н.³, Жалейко Г. А.¹

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

²*Государственное учреждение «Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», г. Минск, Республика Беларусь;*

³*Учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье представлены результаты исследования острых экзогенных отравлений с летальным исходом по материалам Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь за 2018 г. Все случаи проанализированы по виду отравляющих веществ. Из 2255

случаев таких отравлений, произошедших в нашей стране за указанный период, причиной 1384 (61,4 %) явился этиловый спирт, 535 (23,7 %) — угарный газ (из них 419 случаев — на фоне алкогольной интоксикации), 113 (5 %) — другие спирты и суррогаты алкоголя, 66 (2,9 %) — лекарственные средства.

Ключевые слова: острое отравление, смерть, токсикант, алкоголь, угарный газ, лекарственные средства.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, отравление является третьей ведущей причиной смерти от непреднамеренных травм в Европейском регионе. По оценкам ВОЗ, в мире непреднамеренные отравления ежегодно приводят к смерти 193 000 человек, при этом основная часть вызывается химическими воздействиями, которые можно было бы предотвратить [1].

Рост числа острых отравлений зарегистрирован во всех странах мира. Предпосылку к росту числа таких отравлений создает широкое использование в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и быту как известных ранее, так и вновь синтезированных химических соединений. По данным Всемирной организации здравоохранения, больные с острыми отравлениями химической этиологии составляют 15–20 % всех лиц, экстренно поступающих на стационарное лечение по неотложным показаниям.

Особую актуальность приобрела проблема острых отравлений в последние десятилетия, вследствие накопления в окружающей современной человека среде огромного количества различных химических соединений, представляющих токсическую опасность.

Структура смертности от отравлений варьирует между странами в зависимости от уровня их социально-экономического развития. В развитых странах существует сильная законодательная и регулирующая практика для контроля производства и хранения токсичных веществ, в то время как в государствах с переходной экономикой не развита инфраструктура для надзора, что позволяет производить такие вещества и расширять их доступность. Преимущества практики регулирования производства и использования токсичных веществ еще предстоит реализовать во многих странах.

В нашей стране в настоящее время около 500 различных токсикантов вызывают наибольшее число острых отравлений. Обычно такие отравления регистрируются как несчастные случаи в быту и на производстве и происходят чаще в крупных городах. Сведения о структуре смертельных отравлений химической этиологии в Республике Беларусь немногочисленны и фрагментарны [2, 3], в то время как постоянный рост заболеваемости и смертности населения в результате острых химических отравлений диктует необходимость в проведении постоянного медико-социального мониторинга токсикологической ситуации в стране.

Самым широкодоступным отравляющим веществом является этиловый спирт, который на протяжении многих лет является бессменным лидером по числу причин отравления не только в Беларуси, но и других странах (около 70 % от общего числа летальных отравлений). Разнообразие и доступность алкогольных напитков, спиртосодержащих лекарственных средств, возможность фальсификации спиртосодержащей продукции и высокий уровень потребления алкоголя населением обуславливают актуальность надлежащего учета случаев смертельного отравления алкоголем и спиртосодержащими жидкостями. Все чаще встает вопрос о судебно-медицинской диагностике комбинированных отравлений этиловым спиртом и другими спиртами, а также угарным газом или лекарственными средствами на фоне алкогольной интоксикации.

Резерв в снижении смертности населения заключается в целенаправленном воздействии на ее предотвратимые причины. Для оценки реального вклада смертельных острых отравлений в социально-демографическую ситуацию и осуществления мер по преодолению негативных последствий необходима своевременная и достоверная информация о масштабах и тенденциях явления.

Цель работы — изучение частоты и структуры смерти от отравлений в регионах Беларуси, г. Минске и в целом по стране в 2018 г.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили архивные данные журналов регистрации умерших, заключения судебно-медицинских экспертов, результаты судебно-химических исследований управлений судебно-медицинских экспертиз по г. Минску и регионам управлений Государственного комитета судебных экспертиз за 2018 г. Метод исследования — статистико-аналитический.

Результаты и их обсуждение. Диагностика отравлений, закончившихся смертельным исходом, представляет собой ответственную и непростую задачу, при решении которой судебно-медицинский эксперт тщательно анализирует следственные данные об обстоятельствах смерти, историю болезни (при ее наличии), результаты судебно-медицинского исследования трупа и лабораторных исследований.

Приоритетная роль в судебно-медицинской диагностике конкретного вида смертельного отравления принадлежит результатам судебно-химического исследования, направленного на выделение, идентификацию и количественное определение токсикологически значимого вещества, которое могло явиться причиной смерти.

Медицинская и химическая составляющие судебно-медицинской токсикологии тесно связаны между собой. Только с помощью современных высокоспецифичных и чувствительных судебно-химических методов можно произвести определение токсикантов в биообъекте или вещественных доказательствах и сделать заключение о причине смерти [4, 5].

В 2018 г. в Республике Беларусь зарегистрировано 20 435 случаев судебно-медицинских аутопсий, из них аутопсии по поводу насильственной смерти составили 38,22 % (7811 случаев). В структуре внешних причин смерти острые экзогенные отравления (2255 случаев, 28,87 %) располагаются на третьем месте после механической травмы (2458 случаев, 31,47 %) и механической асфиксии (2404 случая, 30,78 %).

Распределение наблюдений по видам отравляющих веществ представлено в таблице. Смертельные отравления этиловым спиртом (1384 наблюдения, 61,4 %) существенно опережают все другие виды отравлений и в абсолютном, и в относительном показателях.

Мы рассчитали в соответствии с общепринятой методикой [6, 7] годовой показатель смертности от острых отравлений, который составил 23,78 на 100 тысяч населения, аналогичный показатель смертности от острых отравлений этиловым спиртом — 14,59 на 100 тысяч населения.

Смертность от острого отравления этанолом за последние годы подвергается незначительным колебаниям: в 2013 г. она составила 14,1, в 2017 — 15,8 на 100 тысяч населения. В Соединенных Штатах Америки этот показатель на порядок ниже и лежит в пределах 0,5–0,9 [8].

Нами изучена структура смертельных отравлений в каждой области Республики Беларусь.

Как видно из таблицы, за 2018 г. в Брестской области произведено 324 судебно-медицинских вскрытия лиц с острым отравлением химической этиологии, из них зарегистрировано 219 (67,6 %) случаев отравления этиловым спиртом. Пострадавших от отравления угарным газом — 77 (23,8 %), из которых 60 человек в момент отравления находились в состоянии алкогольного опьянения. Третью позицию в количественном отношении занимают случаи отравления другими спиртами (чаще метанол и этиленгликоль), их зарегистрировано 13 (4 %). Метанол применяется в промышленности как растворитель и в быту — в составе стеклоочистительных средств; этиленгликоль является основным компонентом большинства антифризов, антиобледенителей и тормозных жидкостей.

Кроме названных, в Брестском регионе имели место 3 случая (0,9 %) отравления лекарственными средствами, из них причиной двух явились наркотические средства и психотропные вещества, при этом все отравившиеся лекарствами находились в состоянии алкогольного опьянения. Произошло также по 3 отравления едкими ядами (1 — кислотами, 2 — щелочами), техническими жидкостями и средствами бытовой химии, в ряде случаев — на фоне алкогольной интоксикации (см. таблицу).

В Витебской области в 2018 г. зарегистрировано 374 случая летальных отравлений. Среди причин таких отравлений лидирует этиловый спирт — 224 случая, что составляет 59,9 % от общего числа; в то время как другие спирты и суррогаты алкоголя составили 2,1 % (8 случаев). По причине отравления угарным газом скончались 88 человек (23,5 %), из них 67 при этом находились в состоянии алкогольного опьянения. Третью позицию в Витебской области, в отличие от других регионов Беларуси, занимают отравления лекарственными средствами, их произошло 11 (2,9 %), из которых 4 — это отравления препаратами группы наркотических средств и психотропных веществ, и 2 из них — на фоне алкогольного опьянения. Технические жидкости явились причиной 10 смертельных отравлений, два из которых сопровождалась алкогольной интоксикацией, и едкие яды стали причиной 6 отравлений. Большая группа летальных отравлений в данном регионе (27 случаев) произошла под действием прочих токсикантов, которые объединяют такие вещества, как соли тяжелых металлов, цианиды, стрихнин и другие, при этом почти все случаи отравлений на фоне алкогольного опьянения.

Картина в Гомельской области аналогична таковой в Брестском регионе и в целом по стране. Из 328 случаев смертельных отравлений 220 (67 %) — это отравления этиловым спиртом и 8 (2,4 %) — другими спиртами и суррогатами алкоголя. От отравления угарным газом здесь скончался 61 человек (18,6 %), из них 46 находились в состоянии алкогольного опьянения. Лекарственные средства стали причиной 7 летальных исходов, из которых 2 — на фоне приема алкоголя. В регионе 27 случаев отравлений (8,2 %) произошли под действием токсикантов, объединенных в группу «прочие», причем, больше половины из них — это отравления, сопровождавшиеся алкогольной интоксикацией.

Таблица — Структура острых отравлений с летальным исходом веществами химической этиологии в 2018 г. в регионах Беларуси

№	Токсические вещества	Число отравлений в регионах Республики Беларусь и г. Минске										Всего	
		Брестская область	Витебская область	Гомельская область	Гродненская область	Минская область	Могилевская область	г. Минск					
1	Этиловый спирт	219(67,6 %)/ 219*	224 (59,9 %)/ 224	220 (67 %)/ 220	142 (56,8 %)/ 142	236 (52,7 %)/ 236	200 (63,7 %)/ 200	143 (65,9 %)/ 143					1384 (61,4 %)/ 1384
2	Другие спирты и суррогаты алкоголя	13 (4 %)/3	8/1	8 (2,4 %)/0	18 (7,2 %)/1	29 (6,5 %)/4	15 (4,8 %)/1	22 (10 %)/5					113 (5 %)/15
3	Лекарственные средства, в т. ч. наркотические средства и психотропные вещества, снотворные средства	3(0,9 %)/3 2/2 0	11 (2,9 %)/3 4/2 0	7 (2,1)/2 2/0 0	7 (2,8 %)/2 2/0 1	8 (1,8 %)/2 4/1 1	6 (1,9 %)/1 1/0 2	24 (11,1 %)/10 0 15/8					66 (2,9 %)/23 30/13 4
4	Едкие яды, в т.ч. кислоты, щелочи	3/1 1/0 2/1	6/1 6/1 0	2/1 2/1 0	0 0 0	3/0 2/0 1/0	2/1 2/1 0	4/0 3/0 1/0					20/4 16/3 4/1
5	Средства бытовой химии	3/0	0	0	1/0	1/1	1/0	0					6/1
6	Технические жидкости	3/1	10/2	2/1	2/0	9/0	1/0	1/1					28/5
7	Угарный газ	77 (23,8 %)/ 60	88 (23,5 %)/ 67	61 (18,6 %)/ 46	62 (24,8 %)/ 51	154 (34,4 %)/ 125	79 (25,2 %)/ 62	14 (6,5 %)/ 8					535 (23,7 %)/ 419
8	С/х яды	1/0	0	1/1	1/1	0	1/1	0					4/3
9	ФОС	1	0	0	0	0	0	1					2
10	Прочие	1/0	27 (7,2 %)/26	27 (8,2 %)/18	17 (6,8 %)/5	8/2	9 (2,9 %)/1	8/1					97(4,3 %)/53
	Итого	324/287	374/324	328/289	250/202	448/370	314/267	217/168					2255/1907

*через дробь показано число отравлений, произошедших на фоне алкогольного опьянения.

В Гродненской области в структуре причин смертельных отравлений (всего 250) также ведущее место принадлежит этиловому спирту (142 случая), однако доля отравлений этиловым спиртом (56,8 %) значительно ниже по сравнению с рядом регионов. Отравления угарным газом привели к смерти в 62 (24,8 %) наблюдениях, другими спиртами и суррогатами спирта — в 18 (7,2 %) случаях. Лекарственные средства стали причиной 7 летальных исходов (2,8 %), из которых 2 вызваны приемом препаратов из группы наркотических средств и психотропных веществ, и один — приемом снотворных препаратов. Группа «прочие» токсикантов составила 6,8 % (17 случаев). Как видно из таблицы, и здесь тенденция сохраняется: большая часть отравлений произошла на фоне алкогольной интоксикации.

В Могилевской области ситуация аналогична: из 314 случаев смертельных отравлений 200 (63,7 %) — это отравления этиловым спиртом, 15 (4,8 %) — другими спиртами и суррогатной продукцией, и 79 (25,2 %) — угарным газом. Лекарственные средства стали причиной 6 летальных исходов (1,9 %), из которых 2 вызваны приемом снотворных препаратов, и один — приемом препаратов из группы наркотических средств и психотропных веществ. Отравления прочими токсическими веществами составили 9 случаев (2,9 %). Из таблицы видно, что и в этом регионе страны значительная часть отравлений со смертельным исходом произошла на фоне употребления пострадавшими алкоголя.

В Минской области зарегистрирована наименьшая доля отравлений этанолом среди всех регионов — 52,7 % (236 случаев), однако они по-прежнему занимают лидирующую позицию. Отравления угарным газом отмечены в 154 (34,4 %) случаях, из них 125 — на фоне алкогольной интоксикации. Отравления иными спиртами и суррогатной продукцией зарегистрированы в 29 (6,5 %) наблюдениях. Кроме того, в Минском регионе имели место 8 (1,8 %) случаев отравлений лекарственными средствами, из них причиной 4 явился прием препаратов группы наркотических средств и психотропных веществ, причиной одного — прием снотворных препаратов. Произошло также 3 отравления едкими ядами (2 — кислотами, 1 — щелочами), 9 случаев отравлений техническими жидкостями и средствами бытовой химии.

В Минске структура изучаемых интоксикаций (всего 217) отличается от большинства регионов: ведущее место среди причин гибели от отравлений в столице также занимает этиловый спирт — 143 (65,9 %) случая, но на втором месте располагаются лекарственные средства — 24 (11,1 %) случая, из них 15 наблюдений составляют отравления наркотическими средствами и психотропными веществами. На третьей позиции — другие спирты и суррогаты алкоголя (22 случая, или 10 %). Отравления угарным газом переместились на четвертое место — 14 (6,5 %) случаев. Столь незначительное количество смертельных отравлений угарным газом в столице, вероятно, объясняется особенностями теплоснабжения, повышением доступности и качества оказания неотложной специализированной медицинской помощи, а также усовершенствованием системы мероприятий по профилактике пожаров в быту и на производстве.

Таким образом, из общего числа случаев отравлений с летальным исходом, произошедших в нашей стране в 2018 г. (2255), причиной 1384 (61,4 %) явился этиловый спирт, 535 (23,7 %) — угарный газ (из них 419 — на фоне алкогольной интоксикации), 113 (5 %) — другие спирты и суррогаты алкоголя.

Структура летальных отравлений в Брестской, Гомельской, Гродненской, Могилевской и Минской областях аналогична общей по стране. В Витебской области, в отличие от других регионов, третью позицию среди причин смертельных отравлений после алкоголя и угарного газа занимают отравления лекарственными средствами. В Минске лекарственные средства среди причин смертельных отравлений переместились на второе место. При этом среди отравлений лекарственными средствами преобладают отравления наркотическими, снотворными и психотропными препаратами, действующими преимущественно на нервную систему, и более половины из них — на фоне потенцирующего влияния алкоголя. Третью позицию среди токсикантов, вызвавших летальные отравления в столице, занимают другие спирты (чаще метанол, этиленгликоль) и суррогаты алкоголя.

Заключение. Проведенная работа позволяет сделать следующие выводы:

1. В Республике Беларусь в 2018 г. отмечено 2255 случаев смерти от острых отравлений, что составило 28,87 % случаев смерти от внешних причин. Годовой показатель смертности от острых отравлений составил 23,78 на 100 тысяч населения, аналогичный показатель смертности от острых отравлений этиловым спиртом — 14,59 на 100 тысяч населения.

2. В структуре острых отравлений химическими веществами с летальным исходом в Беларуси первое место (61,4 %) традиционно занимают отравления этиловым спиртом. Второе место (23,7 %) принадлежит угарному газу. Отравления спиртосодержащими напитками (5,0 %) располагаются на третьем месте. Далее следуют отравления лекарственными средствами (2,9 %).

3. Результаты проведенного исследования диктуют необходимость совершенствования системы мониторинга острых отравлений, а также могут служить основой для проведения комплекса профи-

лактических мер (государственные, общественные и медицинские мероприятия при активном межведомственном взаимодействии) с учетом преобладающих видов отравлений.

4. Создание и укрепление токсикологических центров, дальнейшее оснащение токсикологических лабораторий учреждений здравоохранения и судебно-химических лабораторий территориальных органов Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь современным аналитическим оборудованием, соответствующим сегодняшним требованиям к методам анализа, модернизация имеющейся приборной базы, а также совершенствование существующих и разработка новых технологий и методик исследования будет способствовать своевременному выявлению отравляющего вещества и повышению достоверности клинической и судебно-медицинской диагностики.

Литература

1. The public health impact of chemicals: knowns and unknowns. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization 2016. — Mode of access : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206553/WHO_FWC_PHE_EPE_16.01_eng.pdf. — Date of access : 15.10.2019.
2. Мониторинг алкогольной ситуации, медицинского и социально-экономического ущерба, связанного с употреблением алкоголя : методическое руководство / А. С. Медведев [и др.]. — Минск, 2013. — 45 с.
3. Богомолов, А. Н. Острые отравления суррогатами алкоголя: метанолом и этиленгликолем / А. Н. Богомолов [и др.]. — Медицинский журнал. — 2019. — № 3. — С. 43–49.
4. Борисевич, С. Н. Лабораторная диагностика острых отравлений : учеб. пособие / С. Н. Борисевич — Минск : Выш. школа, 2016. — 223 с.
5. Боровикова, Л. Н. Современная лабораторная диагностика состояний интоксикации, вызванных злоупотреблением этиловым спиртом / Л. Н. Боровикова // лаб. Диагностика. Восточная Европа. — 2012. — № 1. — С. 119–126.
6. Среднегодовая численность населения по полу по областям и г. Минску [Электронный ресурс] // Демографический ежегодник Республики Беларусь : стат. сб. / Нац. стат. ком. ; ред.: И. В. едведева [и др.]. — Минск, 2019. — 429 с. — Режим доступа : <http://www.belstat.gov.by/upload/iblock/91b/91b911b6266ed52902eb6f89f5dfab3a.pdf>. — Дата доступа : 25.10.2019.
7. Статистика населения [Электронный ресурс] // Методологические положения/ Нац. стат. ком. — Минск, 2017. — 35 с. — Режим доступа : http://www.belstat.gov.by/upload-belstat/upload-belstat-word/Metod_pologenija/St_naselenijz_07_03_2017.doc. — Дата доступа : 25.10.2019.
8. National Center for Biotechnology Information. Methanol. Pub Chem Compound. — Mode of access : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/887>. — Date of access : 19.01.2018.

Acute poisonings with letal outcome in the Republic of Belarus in 2018

Borisevitch S. N.¹, Grishenkova L. N.², Borovikova L. N.³, Zhaleika H. A.¹

¹Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution “Scientific and Practical Center of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus;

³Health Care Institution “Minsk City Emergency Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The results of a study of fatal acute exogenous poisoning based on the materials of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus for 2018 are discussed. All cases are analyzed by groups of toxic substances. In 2255 cases of such poisonings occurred in our country during that period, ethyl alcohol was the cause of 1384 (61,4 %), carbon monoxide — 535 (23,7 %), in particular 419 of them in alcoholic intoxication, another alcohols and alcohol surrogates — 113 (5 %).

Keywords: acute poisoning, death, toxic substances, alcohol, carbon monoxide, medicines.

Поступила 30.10.2019

УДК 616.716.8-089

Отдаленные результаты применения эндокортикального метода фиксации резорбируемых мембран при оперативных вмешательствах на челюстных костях

Шевела Т. Л., Рачков А. А.,

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

Реферат. Хирургическое лечение корневых кист челюстей, направленное на сохранение причинного зуба, сопровождается формированием костного дефекта, требующего его замещения. Известные способы, призванные стимулировать регенерацию костной ткани, могут быть оптимизированы и применяться в амбулаторной практике.

Ключевые слова: корневые кисты челюстей, рассасывающиеся барьерные мембраны, направленная костная регенерация.

Введение. Важной задачей челюстно-лицевой хирургии является снижение частоты осложнений после оперативных вмешательств на костной ткани челюстей. Регенерация костной ткани (генетический фактор), скорость которой лимитирована в небольших пределах. Известно, что восстановление коллагена требует от 4 до 11 ч, а влияние различных факторов на репаративные процессы ограничено в пределах генотипа [7]. Невозможно повлиять на скорость заживления, но создать оптимальные условия для восстановления костной ткани в кратчайшие сроки возможно. Регенерация традиционно разделяется на физиологическую и репаративную. Физиологическая регенерация — это замещение клеток или тканей после их утраты при нормальном функционировании организма. Классическим примером являются замена эпителиальных клеток кожи, процессы кроветворения. Понятие репаративной регенерации включает восстановление клеток или тканей при травме или болезни [7].

Направленная костная регенерация (НКР) является обоснованным и эффективным методом, применяемым в хирургической стоматологии. Ключевую роль в этой методике играют барьерные мембраны. Резорбируемые мембраны, помещенные в область костной раны изолируют зону костного дефекта и стабилизируют кровяной сгусток, что способствует миграции остеобластов, а также оптимизируют ангиогенный и митотический эффект [6]. Ранняя васкуляризация обеспечивается процессами обмена кровоснабжения слизисто-надкостничного лоскута и капиллярными сосудами костной раны, что позитивно влияет на восстановление кости.

На регенерацию тканей влияют морфология костного дефекта, толщина его стенок и размер. При плотном прилегании остеопластического материала к костной ране ограничивается пространство, необходимое для процесса регенерации и начала ангиогенеза. Поэтому для размещения мембраны в ране существуют определенные требования.

Барьерная мембрана укладывается поверх заполненной трансплантатом полости, тем самым предотвращая его смещение и миграцию эпителиальных клеток вглубь дефекта. По мнению многих авторов, именно барьерная мембрана является ключевым звеном, позволяющим добиться феномена направленной регенерации тканей.

Идеальная мембрана, по данным литературы, должна обладать следующими свойствами: биосовместимостью (отсутствие токсических и иммуногенных свойств, влияние на тканевую интеграцию, прикрепление и пролиферацию клеток); стабилизировать кровяной сгусток; предотвращать инкапсуляцию соединительной ткани; обладать избирательной проницаемостью (ограничивать рост быстро пролиферирующих эпителиальных и соединительнотканых элементов); иметь пространственную стабильность в течение всего периода регенерации; адаптироваться и фиксироваться к тканям; препятствовать микробной контаминации раны.

Первые поколения мембран для НКР изготавливаются из политетрафторэтилена (ПТФЭ, 1986 г.), эфиров целлюлозы и являются нерезорбируемыми (нерассасывающимися). Полученные результаты применения этих материалов позволили сделать вывод об эффективной барьерной функции, о простоте протокола и предсказуемости операции. На сегодняшний день мембраны из ПТФЭ являются золотым стандартом и эталоном при оценке эффективности других мембран [1]. Недостатком нерезорбируемых мембран является то, что они не позволяют избежать формирования костного дефекта, требующего его замещения.

зорбируемых материалов является необходимость повторного хирургического вмешательства с целью извлечения мембраны. Кроме того, характерным осложнением при использовании ПТФЭ мембран является спонтанная перфорация слизистой оболочки, требующая дополнительных вмешательств.

Мембраны второго поколения являются резорбируемыми (рассасывающимися) и не требуют повторных хирургических операций. Одним из основных материалов для таких мембран является коллаген I–III типа [3]. Коллаген имеет ряд преимуществ: стабилизация раны за счет активного участия в образовании кровяного сгустка, а также хемотаксический эффект в отношении фибробластов. Существенным недостатком коллагеновых мембран является непредсказуемость периода, в течение которого они способны выполнять функцию барьера. Для успешного лечения при НКР экспозиция мембраны должна составлять не менее 30 суток. К этому сроку, после заполнения костного дефекта кровяным сгустком, окончания воспалительной фазы регенерации, ангиогенез области костного дефекта завершается и заканчивается формирование трабекулярной сети коллагена [1].

Авторы А. А. Гударьян, Н. Г. Идашкина, С. В. Ширинкин (2014 г.) в своем исследовании проводят сравнительную эффективность использования резорбируемых мембран из полимолочной кислоты и коллагена для регенерации костных дефектов у пациентов, при этом особую актуальность имеют мембраны, которые ограничивают и восстанавливают костный дефект, предотвращая врастание эпителия.

На скорость резорбции мембран влияют сразу несколько факторов: наличие воспалительной реакции, активность протеаз и коллагеназ, состав бактериальной флоры. Совокупность этих процессов может привести к полному растворению мембран в течение 5 суток, неэффективности НКР и необходимости в повторных вмешательствах [4].

Однако такое осложнение, как смещение мембраны в раннем послеоперационном периоде может привести к пролиферации эпителиальных элементов в зону костного дефекта, затрудняя или делая невозможной регенерацию кости. Существующие средства для дополнительной фиксации мембран (шовный материал, титановые винты) приводят к дополнительной травме операционного поля и требуют повторных хирургических вмешательств для их удаления.

Лечение пациентов с кистозными образованиями челюстей является важной и актуальной задачей современной челюстно-лицевой хирургии, так как указанные заболевания наиболее часто встречаются в практике врачей стоматологов-хирургов. Среди кистозных образований наиболее часто встречаются радикулярные кисты челюстей в 48 % случаев (Н. А. Астахова, 2012), 59 % (А. К. Иорданишвили, 2013), 94–96 % (Н. А. Рабухина, 2012). По данным И. В. Иванова (2000), среди кистозных образований челюстей, кроме радикулярных кист, часто встречаются фолликулярные кисты (37 %) и кератокисты (32 %). Непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с такими поражениями до настоящего времени часто остаются неудовлетворительными [2]. Несмотря на разнообразие хирургических методов лечения, частота рецидивов остается высокой и по данным специальной литературы составляет от 45 до 96 % случаев [3].

Причины рецидивов прежде всего связаны с патоморфологическими особенностями кист челюстей, согласно мнению *Malassez*, кистозная оболочка формируется из остаточных островков эпителия зачатка зуба, и при нарушении техники операции и недостаточном удалении оболочки кисты происходит пролиферация клеток в область костной раны. Воспалительный фактор также влияет на заживление костного дефекта, при нарушении целостности кортикальной пластинки челюсти и несостоятельности швов, происходит инвагинация эпителия слизистой оболочки в полость дефекта, с образованием в последующем свища и замещением костной ткани грануляциями [1].

Костные дефекты в челюстях, остающиеся после удаления очагов хронической одонтогенной инфекции, кист, доброкачественных новообразований, секвестров, снижают прочность костной структуры, ухудшают условия функционирования зубов, ведут к нарушению акта жевания, заметно пролонгируют сроки восстановления формы альвеолярных отростков, усложняют, а нередко делают невозможным функциональное протезирование. Заживление костной раны под кровяным сгустком находится в прямой зависимости от характера, формы, размеров дефекта, его локализации и нередко, даже при оптимальном соотношении общих и местных факторов, полностью не заполняется костным регенератом, в связи с этим одной из важных проблем в современной челюстно-лицевой хирургии является замещение дефектов костей лицевого скелета [5]. Несмотря на успехи, достигнутые к настоящему времени в решении этого вопроса, до сих пор не найдено оптимально эффективных заменителей аутокости, способов регуляции остеогенеза и его активации. Костные трансплантационные материалы, для заготовки которых используют ткани человека, являются предметом острого дефи-

цита даже в крупных клинических центрах. После их применения нередко наблюдается развитие осложнений, таких как реакция отторжения, резорбция, остеомиелит [2].

Наиболее частыми в хирургической стоматологии операциями на челюстных костях являются цистэктомия с резекцией верхушки корня и сложное удаление третьих моляров нижней челюсти, дентальная имплантация. Эти операции сопровождаются отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута, что всегда приводит к потере горизонтального объема костной ткани, кератинизированной десны, микробной контаминацией [6]. Для достижения положительных результатов после проведения операций на челюстных костях определяющим фактором является наличие достаточного объема костной ткани (А. А. Кулаков, 2015). Удаление зубов часто приводит к атрофии костной ткани челюстей и снижению высоты альвеолярных отростков, иногда потеря кости достигает 65 %. Негативного последствия удаления зубов можно избежать путем применения остеопластических материалов. В случае удаления зуба или нескольких зубов по причине маргинального периодонтита образуется дефект кости более значительных размеров, что связано с необходимостью ревизии кости в области подвижных зубов и удаления эпителиальных и грануляционных разрастаний.

На современном этапе быстро прогрессирующая атрофия альвеолярных отростков челюстей, наблюдаемая после удаления зубов, существенно затрудняет проведение ортопедического лечения с применением внутрикостных дентальных имплантатов [2].

Следует при этом учитывать, что в клинической практике комплексное обследование пациентов, обращающихся за стоматологической помощью и планирующих реабилитацию с использованием ортопедических конструкций, проводится сравнительно редко. Оценка исходного состояния костной ткани имеет важное значение для прогнозирования результатов проведения цистэктомии. В связи с чем разработка критериев оценки костной ткани на основании определения минеральной плотности кости определяет стратегию применения данного вида реабилитационных мероприятий в стоматологии [5].

В попытках создать благоприятные условия для реабилитации и выздоровления пациента предложены различные методы оперативных вмешательств, применение биоматериалов, назначение антибиотикотерапии и физиотерапевтического лечения. Тем не менее, частыми остаются воспалительные осложнения, которые приводят к образованию выраженных дефектов костной ткани. Известные методы применения резорбируемых мембран не позволяют сочетать комбинацию материалов на основе гидроксиапатита и коллагеновой мембраны без повреждения кровяного сгустка и исключить микробную контаминацию костной раны при несостоятельности швов при наличии костного дефекта более 2,0 см.

Одним из способов обеспечить надежную стабилизацию кровяного сгустка в костной ране является поиск новых методов фиксации барьерных мембран.

Цель работы — определение эффективности эндокортикальной фиксации барьерных мембран при костных дефектах челюстей.

Материалы и методы. Клинические наблюдения были проведены на 60 пациентах по поводу корневых кист челюстей (23 мужчины, 37 женщин). Средний возраст пациентов составил: у мужчин — 37,5 года, женщин — 35,4 года.

Пациентам с диагнозом «корневая киста» верхней или нижней челюсти по показаниям проводилась зубосохраняющая операция цистэктомия с резекцией верхушки корня причинного зуба с использованием остеопластического материала и рассасывающейся мембраны с применением стандартного (I группа, 28 человек) и эндокортикального метода фиксации мембраны (II группа, 32 человек).

Эндокортикальный метод фиксации мембраны заключался в следующем. После цистэктомии и резекции верхушки корня причинного зуба, мембраной, размер которой больше размера созданного операционного дефекта на 10 мм, укрывали корень резецированного зуба, после чего на мембрану наносили крошку из гидроксиапатита помолотом 200–1000 мкм, после этого свободный край мембраны, который выступал за пределы операционного дефекта, подворачивали и укладывали на предварительно перфорированную наружную кортикальную пластинку кости поверх дефекта в основание слизисто-надкостничного лоскута, после этого лоскут укладывали на мембрану и фиксировали швами.

Перед проведением операции пациентам проводили лучевой метод исследования — конусно-лучевую компьютерную томографию (КЛКТ). На основании исследования определяли размер радикулярной кисты и качество эндодонтического лечения корневого канала причинного зуба. Через год

после операции также проводили КЛКТ, где оценивали структуру и плотность костной ткани в области проводимой цистэктомии. Для объективного сравнения результатов применения стандартного и эндокортикального метода фиксации резорбированной мембраны измеряли при помощи компьютерной программы толщину альвеолярного отростка в области проводимого оперативного вмешательства и минеральную плотность кости. Плотность костной ткани челюстей также оценивали при помощи индекса Хаунсфильда по количественной шкале рентгенологической плотности кости: менее 500 ед. — низкая плотность костной ткани, от 500–1000 ед. — средняя плотность костной ткани, более 1000 ед. — высокая плотность костной ткани [4].

Результаты и их обсуждение. В I группе пациентов со стандартной фиксацией мембраны, при проведении КЛКТ до операции толщина альвеолярного отростка составила 1,5 (0,8–1,7) см.

Через год у 18 пациентов сформированный в области костного дефекта регенерат имел мелкоячеистый рисунок по всему объему альвеолярного дефекта практически без разграничения с окружающей костью, толщина альвеолярного отростка составила 1,2 (0,5–1,3) см. Плотность костной ткани в области проведенного оперативного вмешательства определяли на основании индекса Хаунсфильда, который через год составил 520 ед., что соответствовало средней минеральной плотности [4]. Результаты 10 пациентов по данным через год показали, что костный регенерат имел однородную мелкоячеистую структуру, прослеживалась граница между регенератом и костными стенками. Среднее снижение толщины альвеолярного отростка в этой группе констатировало 0,9 (0,9–1,2) см. Значения индекса минеральной плотности соответствовали 380 ед., что соответствовало низкой минеральной плотности челюстных костей [4].

При сравнении результатов лечения пациентов I группы до проведения операции и через год после лечения наблюдается статистически достоверное уменьшение толщины альвеолярного отростка на $0,6 \pm 0,07$ мм ($p < 0,05$). Из 28 пациентов в 50 % случаев регенерация костной ткани в области костного дефекта через год после операции оказалась недостаточной, а толщина альвеолярного отростка уменьшилась на 60 % по сравнению с результатами до операции. Полученные результаты можно объяснить применением стандартного метода фиксации мембраны, и, вероятно, ее смещения из области костного дефекта, что привело к нарушению стабилизации кровяного сгустка в костной ране.

Во II группе пациентов с применением эндокортикального метода фиксации мембраны при проведении КЛКТ до операции толщина альвеолярного отростка составила 1,5 (1,0–1,7) см.

Через год после операции у всех пациентов II группы образованная костная ткань выполняла весь объем костного дефекта, прослеживался ровный контур альвеолярного отростка, толщина которого составила 1,5 (1,0–1,6) см. Индекс Хаунсфильда через год составил 830 ед., что указывало на значение нормы минеральной плотности челюстных костей [4].

При сравнении показателей толщины альвеолярного отростка и значения индекса Хаунсфильда выделенных групп пациентов до и после проведения цистэктомии с применением резорбируемой мембраны констатируется достоверное снижение значений толщины альвеолярного отростка на 70 % и минеральной плотности костной ткани на 54,2 % у пациентов со стандартной фиксацией мембраны по сравнению с результатами пациентов с эндокортикальным методом фиксации резорбируемой мембраны.

При изучении процессов регенерации костной ткани в области костного дефекта у пациентов I группы установлено, что в большинстве наблюдений полностью не происходило заполнение дефекта костной тканью. КЛКТ через год показала лишь частичное восстановление костной ткани в области дефекта (в среднем 58,4 %). В ряде случаев была заметна граница регенерата и стенки альвеолярной кости. В группе пациентов, где применялся заявляемый метод фиксации мембраны, структура костной ткани определялась как крупноячеистая и трабекулярная, восстановление костной ткани составило 95,6 %, высота альвеолярного гребня по сравнению с исходным уровнем снижалась на $0,49 \pm 0,07$ мм, что достоверно ниже, чем в стандартной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, предложенная методика фиксации резорбируемой мембраны на область костного дефекта обеспечивает стабилизацию кровяного сгустка в ране, оптимизирует образование новой кости путем создания пространства для васкуляризации и обеспечивает защиту раны от внешней среды, а также фиксирует мембрану при укладке слизисто-надкостничного лоскута и наложения швов в послеоперационном периоде.

При комбинации материалов, мембрана играет роль барьера, а наружный и внутренние листки мембраны удерживают костный материал или гидроксиапатит в пространстве дефекта и изолируют от окружающих тканей и не нарушают кровяной сгусток.

При создании костного дефекта большого размера (более 2,0 см) приходится накладывать швы с мобилизацией слизисто-надкостничного лоскута местными тканями, что приводит к избыточному натяжению мягких тканей и расхождению швов. Наличие мембраны с подвернутым краем препятствует попаданию в область костного дефекта ротовой жидкости, микроорганизмов, пищи.

В связи с этим возникает необходимость в разработке и научном обосновании различных хирургических методик, которые требуют применения костно-пластических материалов для сохранения или увеличения объема костной ткани альвеолярного отростка. В специальной литературе на сегодняшний день нет всех особенностей использования остеопластических материалов, которые учитывают большинство клинических ситуаций и позволяют гарантировать отсутствие послеоперационных осложнений, что подчеркивает актуальность и значимость данной проблемы. Кроме того, они могут представлять один из ключевых моментов для успешного решения существующих задач по профилактике и лечению воспалительных послеоперационных осложнений.

Заключение. На основании результатов лучевых методов исследования можно сделать вывод о положительном влиянии предложенного метода фиксации резорбируемых мембран при лечении корневых кист челюстей за счет надежной защиты кровяного сгустка, ограничения пролиферации эпителиальных элементов в зону сформированного костного дефекта.

Литература

1. Базиков, И. А. Сравнительное исследование процессов адгезии и пролиферации фибробластов на биорезорбируемых мембранах «кардиоплант» и bio-guide / И. А. Базиков [и др.] // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1, № 1. — С. 16–19.
2. Барон Антонио. Регенеративные технологии в стоматологии : науч-практ. руководство / А. Барон, У. Нанмарк; пер. с англ. / под ред. С. Д. Арутюнова. — М. : Практическая медицина, 2015. — 184 с.
3. Панкратов, А. С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы : руководство для врачей / А. С. Панкратов, М. В. Лекишвили, И. С. Копецкий / под ред. А. С. Панкратова. — М. : БИНОМ, 2011. — 272 с. ; ил.
4. Походенько-Чудакова, И. О. Изменения плотности костной ткани челюстных костей у пациентов в зависимости от наличия системного остеопороза / И. О. Походенько-Чудакова, Т. Л. Шевела // Вестник фонда фундаментальных исследований. — № 4 (82). — 2017. — С. 109–113.
5. Шварц, Ф. Периимплантит: этиология, диагностика, лечение / Ф. Шварц, Ю. Бекер. — Львов: Галдент, 2014. — 300 с.
6. Швырков, М. Б. Стадийность регенерации кости и основы фармакологической коррекции репаративного остеогенеза нижней челюсти / М. Б. Швырков // Стоматология. — 2012. — № 1. — С. 9–12.
7. Щипский, А. В. Причины рецидивов кистозных образований челюстей / А. В. Щипский, И. В. Годунова // Стоматология. — 2016. — № 2. — С. 84–88.

Long-term results of the endocortical method of fixing resorbable membranes during surgery on the jaws

Shevela T. L., Rachkov A. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Surgical treatment of root jaw cysts, aimed at preserving the causative tooth, is accompanied by the formation of a bone defect requiring its replacement. Known methods designed to stimulate bone regeneration can be optimized and used in outpatient practice.

Keywords: jawbone cysts, resorbable barrier membranes, guided bone regeneration.

Поступила 02.09.2019

УДК 616.34-002-06-07

Оценка значимости метода лазерной спекл-оптической диагностики состояния кровотока в пульпе интактных зубов, при кариесе дентина и его осложнениях

Чистякова Г. Г.

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

Реферат. Определение параметров микроциркуляции в пульпе позволяет прогнозировать как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения болезней твердых тканей зубов, выявить изменения гемодинамики на доклиническом этапе развития патологии в пульпе зуба. Работа посвящена исследованию параметров состояния кровотока в пульпе интактных зубов, при кариесе дентина и его осложнениях. Проведен сопоставительный анализ гемодинамики и состояния нервно-рецепторного аппарата в пульпе зуба на этапах лечения кариеса дентина. Дана оценка чувствительности и специфичности разработанного метода лазерной спекл-оптической диагностики состояния регионарного кровотока в пульпе зуба.

Ключевые слова: микроциркуляция, уровень кровотока, интенсивность кровотока, кариес дентина, ROC-анализ.

Введение. Большое значение в сохранении жизнеспособности пульпы имеет состояние ее микроциркуляции и транскапиллярного обмена. Особенностью кровоснабжения пульпы зуба в целом является то, что оно осуществляется в камере с жесткими стенками — полости зуба. Строение вен и наличие в них пульсации обеспечивают высокую скорость венозного оттока в момент пульсовых колебаний артерий и предотвращают застой в пульпе. Анастомозирование микрососудистых комплексов пульпы создает благоприятные условия для поддержания гемодинамического баланса в пределах данной системы кровообращения. При жевании, температурных, химических воздействиях открываются артериовенозные анастомозы, которые обеспечивают отток крови в вены, минуя капилляры, и способствуют выравниванию давления при указанных воздействиях. Особую важность в лечении кариеса дентина имеет точная диагностика. В настоящее время широко известны такие методы, как термодиагностика, электроодонтометрия, рентгенография, трансиллюминация, люминесцентная диагностика. Однако функциональное состояние пульпы зуба определяется состоянием ее микроциркуляторного русла, поэтому при диагностике заболеваний пульпы весьма важной является проблема выявления нарушений ее кровоснабжения [2].

В настоящее время методы ультразвуковой и лазерной доплеровской флоуметрии нашли свое широкое применение в стоматологии, помогают в клинических условиях выявлять нарушения гемомикроциркуляции в пульпе зуба и позволяют следить за динамикой восстановительных процессов. На основании вышеуказанных методов оценки состояния кровотока в пульпе зуба сведения научной периодической печати свидетельствуют, что при глубоком кариесе изменяется функциональное состояние сосудов пульпы и наступает вазоконстрикция (тонус сосудов повышен), что уменьшает просвет в сосудах и снижает пульсовый объем кровенаполнения пульпы. Вследствие этого амплитуда пульсовых колебаний в исследуемом зубе уменьшается в два раза по сравнению с интактным зубом. В немногочисленных источниках специальной литературы указывается динамика изменений в сосудистой системе пульпы зуба в процессе лечения среднего и глубокого кариеса светоотверждаемыми материалами и проведены при этом клинико-функциональные параллели. Установлено, что динамика изменений функционального состояния сосудов пульпы с течением времени неоднозначна: при увеличении времени светополимеризации повышается, либо снижается интенсивность кровотока, что зависит от исходного функционального состояния сосудов пульпы и пародонта [3, 4].

В стоматологической практике применяется реодентография как еще один из методов функциональной диагностики состояния сосудов пульпы зуба. В единичных публикациях методом реодентографии проведена оценка реакции сосудов пульпы на действие различных адгезивных систем, где было установлено, что наличие ацетона в адгезивных системах способно сразу же вызывать констрик-

торную реакцию, которая быстро проходит или же сохраняется еще некоторое время после пломбирования. В связи с тем, что выраженность вазоконстрикторной реакции невелика и эта реакция не вызывает спазма сосудов пульпы (а следовательно, ее ишемии), изменения в пульпе носят обратимый характер. Авторы данного исследования пришли к заключению, что меньше раздражает сосуды пульпы адгезивная система без ацетона [1].

Оценка реакции сосудов пульпы зуба является важным прогностическим критерием при одонтопрепарировании и реставрации коронки зуба современными композитными материалами. Определение параметров микроциркуляции в пульпе позволяет прогнозировать как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения болезней твердых тканей зубов, выявить изменения гемодинамики на доклиническом этапе развития патологии в пульпе зуба, что может служить основой своевременного и адекватного лечения [5].

Бурное внедрение лазерных технологий в медицинскую практику и, в частности, в стоматологию, открыло новые возможности для разработки метода диагностики состояния кровотока микроциркуляторного русла в пульпе зуба, что обусловило актуальность данной работы.

Цель работы — исследование состояния гемодинамики кровотока в пульпе интактных зубов и кариесе дентина с учетом их групповой принадлежности, а также при воспалении пульпы, установление чувствительности и специфичности разработанного метода лазерной спекл-оптической диагностики.

Материалы и методы. На базе ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника» г. Минска на кафедре общей стоматологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» проведена регистрация и оценка параметров микроциркуляции в сосудах пульпы зуба лазерным спекл-оптическим аппаратам «Спеклометр» (номер гос. регистрации Мт-7.1504–0108).

Для достижения поставленной цели была проведена диагностика состояния кровотока в пульпе 330 зубов у 242 пациента (женщин — 147, мужчин — 95) в возрасте от 20 до 40 лет с нейтральным прикусом, интактным периодонтом и без соматической патологии. Оценка регионарного кровотока интактных зубов проведена у группы добровольцев с полными зубными рядами, обязательным акцентом являлось установление равномерной жевательной эффективности или преимущество стороны жевания. Если выявлялось преимущество стороны жевания (рабочая, противоположная нерабочая), то такие добровольцы входили в группу исключения.

Из них группу с 120 интактными зубами составили 52 пациента, 90 зубов с диагнозом средний кариес составили 70 пациентов, 120 зубов в равных долях с диагнозом гиперемия пульпы, острый пульпит, хронический пульпит, глубокий кариес составили 120 пациентов. Лечение проведено в 90 зубах с диагнозом средний кариес в зависимости от групповой принадлежности (резцов, премоляров верхней и нижней челюсти) и детализацией гемомикроциркуляции на этапе адгезивной обработки. Диагноз ставили в соответствии с принятой международной классификацией болезней МКБ 10 на основании данных анамнеза с учетом основных и дополнительных методов исследования. Исследование состояния гемодинамики кровотока в пульпе зуба было выполнено разработанным методом оценки параметров микроциркуляции в сосудах пульпы зуба. Клиническое обследование при диагностике кариеса дентина состояло из выявления жалоб, проведения осмотра и инструментального обследования кариозной полости. В жалобах отмечались реакции на механические, химические и температурные раздражители. После выяснения жалоб проводили осмотр и зондирование кариозной полости. Для дифференциальной диагностики кариозной полости средней глубины и глубокой кариозной полости, а также для дифференциальной диагностики с пульпитом и периодонтитом осуществляли электроодонтометрию (ЭОМ) и лучевые методы исследования.

Для лечения зубов с кариесом дентина использовали разработанный реставрационный комплекс «Мигрофил — Мигробонд» (Беларусь) (государственная регистрация № ИМ-7.96569/1507, № ИМ-7.96568/1507). Оценка параметров микроциркуляции в сосудах пульпы зуба проводили на этапах лечения кариеса дентина и в контрольные сроки наблюдения через 3, 14 суток, 1, 3, 6, 12 месяцев.

Результаты считали хорошими, когда показатели уровня кровотока (мощность спектра) отн. ед — 338 (331–348), интенсивность кровотока (средняя частота) Гц — 271 (268–275) ($p < 0,05$) для среднего кариеса находились в установленных пределах нормы. Удовлетворительными результатами считали, когда показатели уровня кровотока и его интенсивности имели отклонения от нормы.

Методы статистического анализа. Динамика повторяющихся измерений количественных показателей мощности спектра (отн. ед) и средней частоты (Гц) на этапах лечения и в установленные пе-

риоды наблюдения изучалась с помощью модели смешанных эффектов. На основании модели оценивались средние значения, и 95 % доверительные интервалы для средних значений. По полученным данным строились соответствующие графики. Размер эффекта определялся как отношение средних между интересующими точками и представлен в исследовании оценкой среднего эффекта и ее 95 % доверительным интервалом. Качественные характеристики состоятельности реставраций по клиническим критериям представлены частотами и процентами в каждой группе. При сравнении групп по качественным характеристикам использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался, равным 0,05. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.4.

Оценка чувствительности и специфичности метода лазерной спекл-оптической диагностики установлена путем ROC-анализа на основе определения мощности и средней частоты спектров. Информативность оценивалась площадью под кривой (AUC) и ее 95 % доверительным интервалом (ДИ). При расположении 95 % ДИ выше 0,5 соответствующий показатель считался информативным для определения принадлежности к одной из двух тестируемых групп [7].

Результаты и их обсуждение. Результаты средних значений уровня кровотока (мощность) и его интенсивности (средняя частота спекла) в интактных зубах представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты гемомикроциркуляции интактных зубов, среднее, (95 % ДИ)

Исследуемые интактные зубы	Уровень гемодинамики интактных зубов		
	Среднее значение	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ
Резцы центральные	335	333	338
Резцы латеральные	338	336	341
Премоляры ВЧ	333	331	336
Премоляры НЧ	343	341	346
Исследуемые интактные зубы	Интенсивность кровотока интактных зубов		
Резцы центральные	270	268	272
Резцы латеральные	271	269	273
Премоляры ВЧ	269	267	270
Премоляры НЧ	273	271	275

Из сводной таблицы следует, что уровень кровотока у премоляров верхней челюсти выше, чем у резцов центральных, латеральных и премоляров верхней челюсти в 1,02, 1,01 и 1,03 раза соответственно, а их интенсивность соответственно в 1,01, 1,0 и 1,02 раза.

Сравнительный анализ показал, что уровень кровотока премоляров нижней челюсти статистически значимо выше, чем центральных резцов ($p < 0,001$), латеральных резцов ($p = 0,002$) и премоляров верхней челюсти ($p < 0,001$). Также выявлены статистически значимо более высокие ($p = 0,003$) различия уровня кровотока латеральных резцов в сопоставлении с премолярами верхней челюсти. Результаты попарного сравнения уровня кровотока и его интенсивности в зависимости от групповой принадлежности зубов представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2 — Попарное сравнение уровня кровотока в зависимости от групповой принадлежности зубов

Сравнение, <i>p-value</i>	Уровень кровотока в зубах в зависимости от их групповой принадлежности		
	Резцы латеральные	Премоляры ВЧ	Премоляры НЧ
Резцы центральные	0,075	0,209	<0,001
Резцы латеральные	—	0,003	0,002
Премоляры ВЧ	—	—	<0,001

Что касается интенсивности кровотока, то он был статистически значимо выше в группах сравнения латеральных резцов по отношению к премолярам верхней челюсти ($p = 0,046$) и премолярам нижней челюсти с центральными резцами ($p = 0,044$) и премолярами верхней челюсти ($p = 0,002$).

Таблица 3 — Парное сравнение интенсивности кровотока в зависимости от групповой принадлежности зубов

Сравнение, <i>p-value</i>	Интенсивность кровотока в зубах в зависимости от их групповой принадлежности		
	Резцы латеральные	Премоляры ВЧ	Премоляры НЧ
Интенсивность кровотока			
Резцы центральные	0,408	0,241	0,044
Резцы латеральные	—	0,046	0,233
Премоляры ВЧ	—	—	0,002

Таким образом, на основании анализа результатов исследования можно констатировать, что у премоляров верхней челюсти кровотоки в пульпе зуба ниже, чем у резцов верхней челюсти и премоляров нижней челюсти, что также может послужить ранним прогностическим признаком об их наименьшей устойчивости и одним из первых в группе риска в развитии периодонтальной патологии.

По данным лазерной спекл-оптической диагностики (ЛСОД), после препарирования твердых тканей зуба уровень капиллярного кровотока (S) увеличивался более чем в 1,2 раза при кариозной полости средней глубины в премолярах верхней и нижней челюсти и 1,5 раза в резцах верхней челюсти. При этом интенсивность кровотока $\langle f \rangle$ снижалась в премолярах верхней и нижней челюсти в 0,93 и 0,92 раза, в резцах верхней челюсти в 0,91 раза, что свидетельствовало о гиперемии и затрудненном венозном оттоке. Это доказывало, что при кариозной полости средней глубины в ответ на одонтопрепарирование развивается вазоконстрикция, однако в резцах верхней челюсти она имеет более выраженный характер.

После протравливания твердых тканей зуба резцов верхней челюсти и эмали премоляров верхней и нижней челюсти 37 % ортофосфорной кислотой, после протравливания дентина премоляров верхней и нижней челюсти 20 % ортофосфорной кислотой. При кариозной полости средней глубины в премолярах верхней и нижней челюсти, резцах верхней челюсти регистрировали снижение перфузии кровотока в 1,06, 1,02 и 1,00 раза соответственно, на фоне усиления интенсивности кровотока в 1,01, 0,94 и 0,96 раза соответственно, что выявляло состояние гиперемии в микрососудах. Однако имела место тенденция к снижению механизма активной модуляции кровотока из-за сохранения вазоконстрикции и наибольшее ее проявление регистрировалось в резцах верхней челюсти. После обработки твердых тканей коронки зуба адгезивом Мигробонд вне зависимости от их групповой принадлежности уровень капиллярного кровотока снизился в среднем в 0,85–0,87 раза на фоне уменьшения его интенсивности от исходного уровня в 0,85–0,87 раза, что свидетельствовало о снижении кровообращения в пульпе зуба, и было связано с усилением вазоконстрикции, которая имела кратковременный характер. После реставрации (пломбирования) кариозных полостей средней глубины в тестируемых группах зубов композиционным материалом Мигрофил уровень кровотока и его интенсивность повышались в 0,99–1,02 и 1,00–1,04 раза соответственно, что было статистически значимо ($p < 0,05$). Анализ показателей, характеризующих механизмы модуляции тканевого кровотока показал, что фотополимеризация вызывает вазодилатацию микрососудов. На фоне роста уровня кровотока увеличивалась его интенсивность, что свидетельствовало о гиперемии в гемомикроциркуляторном русле. После обработки пломбы (шлифовка, полировка) в исследуемых группах зубов уровень кровотока достоверно увеличивался ($p > 0,05$) на фоне снижения интенсивности кровотока в 0,92 раза в премолярах верхней и нижней челюсти и 0,95 раза в резцах верхней челюсти ($p < 0,05$), что характеризовало вазоконстрикцию в микроциркуляторном русле. Гемодинамика через 3 суток характеризовалась снижением уровня кровотока в 1,06 раза от исходных значений только в резцах верхней челюсти ($p < 0,05$). Однако интенсивность кровотока была повышена во всех исследуемых группах зубов от дебютного значения в 0,93–0,98 раза, что свидетельствовало о снижении застойных явлений в микроциркуляторном русле пульпы зуба. Изменения показателя интенсивности кровотока в пульпе зуба статистически значимы в премолярах верхней и нижней челюсти ($p < 0,05$). Гемодинамика через 14 суток после лечения — отмечали тенденцию снижения уровня кровотока и его интенсивности, что свидетельствовало о восстановлении нормальной гемодинамики ($p < 0,05$). Через месяц, 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев гемодинамика в пульпе зуба имела положительную тенденцию, значения показателей микроциркуляции имели стационарную фазу ($p < 0,05$). В резцах верхней челюсти установленные изменения показателей кровотока в пульпе зуба не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ результатов гемодинамики в пульпе зуба показал, что в ответ на механическое, химическое и световое воздействие при проведении реставрации зубов она резко изменяется (рисунки 1, 2).

Разновекторной была динамика кровотока и в зависимости от групповой принадлежности зуба. Основопологающим фактором являлся объем сошлифованных твердых тканей, который вызывал выраженную вазоконстрикцию микроциркуляторного русла пульпы зуба. На этапе адгезивной обработки, после пломбирования независимо от групповой принадлежности последнего гемодинамические показатели кровотока находились почти в одном ряду, поскольку использовалась рествационная система «Мигрофил — Мигробонд».

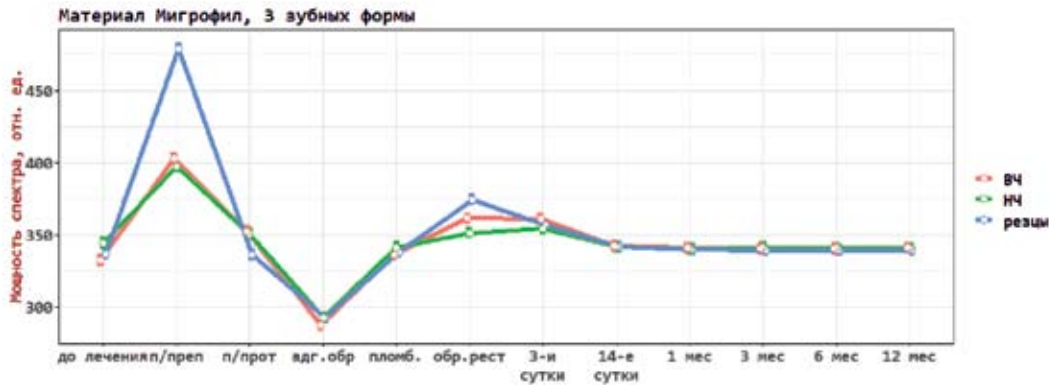


Рисунок 1 — Динамика показателя уровня кровотока в пульпе зуба при лечении кариеса дентина (средний кариес) в зависимости от групповой принадлежности зубов

Однако после обработки реставраций показатели гемомикроциркуляции имели отличительные характеристики. Положительная динамика была отмечена у премоляров нижней челюсти, на фоне уровня кровотока росла его интенсивность ($p < 0,05$), чего не скажешь о других группах зубов. С увеличением уровня кровотока его интенсивность снижалась.

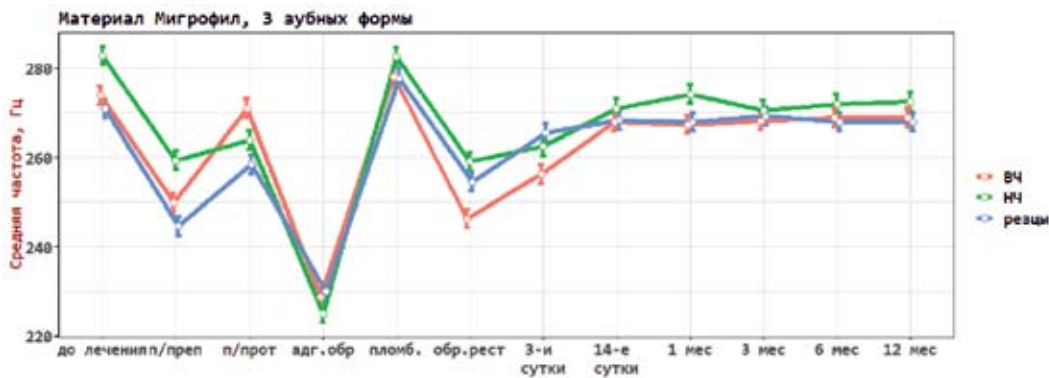


Рисунок 2 — Динамика показателя интенсивности кровотока в пульпе зуба при лечении кариеса дентина (средний кариес) в зависимости от групповой принадлежности зубов

Наибольший уровень кровотока в 1,11 раза и в 0,94 раза его интенсивность от исходного значения зарегистрированы у резцов, поскольку мы, как все практические врачи-стоматологи, уделяем повышенное внимание, моделированию реставраций фронтальных зубов, стремясь получить оптимальный эстетический результат, прибегая к неоправданно обширным иссечениям твердых тканей зубов.

Снижение интенсивности кровотока у премоляров верхней челюсти обусловлено наложением эффекта кровообращения данной функциональной группы. Увеличение же интенсивности кровотока у премоляров нижней челюсти мы объясняем анатомо-функциональными особенностями регионарного кровоснабжения.

Наибольший интерес представляла сравнительная оценка данных ЛСОД и электроодонтометрии (ЭОМ). Анализ динамики изменений показателей ЛСОД и ЭОМ выявил, что не существует четкой корреляционной связи между показателями ЛСОД и данными ЭОМ. Вместе с тем динамика гистограммы, характеризующей интенсивность кровотока, повторяет кривую показателей электровозбуди-

мости пульпы. Обращает на себя внимание и обратная зависимость между значениями ЭОМ и средней частотой, то есть при снижении интенсивности кровотока значения показателей ЭОМ возрастают.

Это позволяет из двух протестированных методов оценки состояния кровотока пульпы избирать наиболее доступный в лечебной практике ЭОМ, используя его не только как индикатор состояния нервно-рецепторного аппарата, но и гемодинамики пульпы. При выборе реставрационного материала в большинстве своем практические врачи-стоматологи обращают внимание на свойства пломбировочных материалов и возможные осложнения после их применения. Действительно справедливым является высказывание Ludek Perinka (2003) о том, что пульпа для лечащего врача и для исследователя является практически недоступной, была и до сих пор остается причиной господства противоречивых мнений: какие материалы и методы вредят пульпе, а какие нет [6].

Нами отмечено снижение электровозбудимости пульпы зуба в 2,27 раза после одонтопрепарирования, что легко объясняется механическим и температурным воздействием в процессе обработки кариозной полости. Формирование полости в зубе в рамках адгезивной техники связано со стремлением усилить микроетенцию за счет создания дополнительных пунктов удержания пломбы, а следовательно, иссечением части здоровых твердых тканей зуба и пролангированным препарированием. Это нашло отражение в изменении гемодинамики в пульпе, что проявляется гиперемией и затрудненным венозным оттоком.

В зависимости от глубины кариозной полости рецепторный аппарат зуба разнохарактерно реагирует на кислотное травление. При кариозной полости средней глубины значения показателей снижаются, порог электровозбудимости повышается. При глубокой кариозной полости порог электровозбудимости снижется, а его значения возрастают. На значения показателей электроодонтометрии влияет и концентрация протравочного геля. Более высокая концентрация вызывает вазоконстрикцию микроциркуляторного русла пульпы, но за счет выхода ионов кальция показатель электроодонтометрии снижается, следовательно, порог чувствительности повышается.

Очевидно, что на восстановительное лечение болезней твердых тканей зубов с использованием светоотверждаемых композиционных материалов влияет большее число факторов, которые необходимо учитывать: одонтопрепарирование, кондиционирование поверхности твердых тканей, воздействие адгезивной системы, физико-химические свойства материалов, применение полимеризационных ламп, шлифовка и полировка реставрации.

Вместе с тем электроодонтометрия простая и достаточно доступная в клиническом применении, однако не позволяет детально отследить особенности течения кариозного процесса и оценить эффективность восстановительного лечения. По нашему мнению, электроодонтометрия, отражая общую картину развития патологии, позволяет только косвенно оценить гемодинамику в пульпе зуба. Полученные результаты показателей электроодонтометрии сведены в таблицу 4 и представлены на рисунке 3.

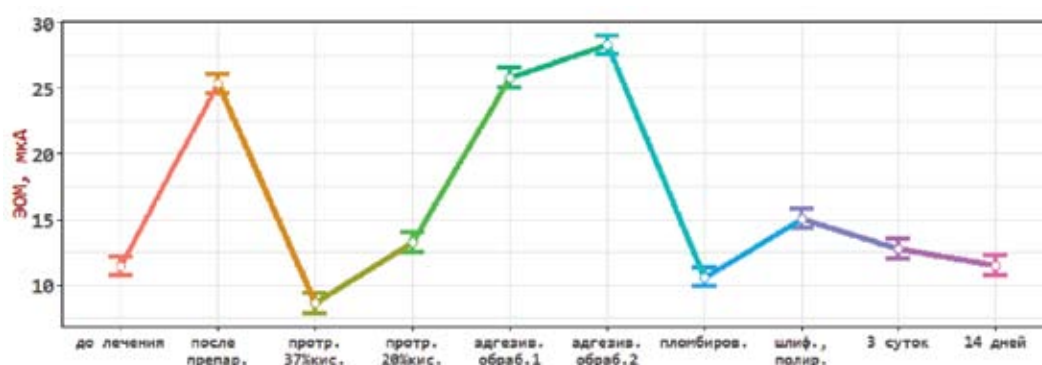


Рисунок 3 — Динамика показателей электроодонтометрии в пульпе зуба при лечении кариеса дентина (средний кариес)

Для анализа характера гемодинамики в пульпе при воздействии адгезивных систем проводили измерения параметров кровотока в зубах ($n = 60$) на этапе лечения после нанесения адгезивных систем и после их «засвечивания». Аттестацию проходила ацетонсодержащая адгезивная система (АЦА) «Мигробонд» ($n = 30$) и этанолсодержащая адгезивная система (ЭТА) «SinglBond 2» ($n = 30$). Экспозиция от момента нанесения адгезивных систем до начала «засвечивания» составляла 20 с.

Таблица 4 — Динамика показателей электроодонтометрии в пульпе зуба резцов верхней челюсти при лечении кариеса дентина (средний кариес), среднее, (95 % ДИ)

Этап лечения и контрольное измерение	Среднее значение	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ	Разы, в среднем	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ	<i>p</i>
Контроль	8,2	7,5	9,1				<0,05
До лечения	11,4	10,7	12,2				
После препар.	25,3	24,6	26,1	2,27	2,13	2,42	<0,05
Протр. 37 % кис.	8,6	7,9	9,4	0,79	0,65	0,94	<0,05
Протр. 20 % кис.	13,3	12,5	14,0	1,21	1,06	1,35	<0,05
Адгезив. обраб. эт.	25,8	25,0	26,5	2,32	2,18	2,47	<0,05
Адгезив. обраб. ац.	28,3	27,5	29,0	2,56	2,42	2,71	<0,05
Пломбиров.	10,6	9,9	11,3	0,95	0,81	1,10	>0,05
Шлиф. полир.	15,1	14,3	15,8	1,37	1,23	1,52	<0,05
3 суток	12,8	12,0	13,5	1,16	1,02	1,30	<0,05
14 дней	11,5	10,7	12,2	1,03	0,89	1,17	>0,05

При нанесении АЦА при кариозной полости средней глубины уровень капиллярного кровотока снизился в 0,82 раза на фоне падения его интенсивности в 0,80 раза от исходного уровня, что свидетельствовало о снижении кровообращения в пульпе зуба и было связано с усилением вазоконстрикции ($p < 0,05$). После нанесения ЭТА уровень капиллярного кровотока снизился в 0,84 раза на фоне падения его интенсивности в 0,81 раза от исходного уровня, что свидетельствовало о снижении кровообращения в пульпе зуба и указывало на вазоконстрикцию микроциркуляторного русла ($p < 0,05$).

После светодиодного «засвечивания» отмечалось увеличение показателей кровотока: при использовании АЦА уровень кровотока и его интенсивность возросли в 0,90 и 0,86 раза, соответственно ($p < 0,05$). С ЭТА уровень кровотока и его интенсивность возросли в 0,88 и 0,84 раза соответственно ($p < 0,05$). Результаты тестирования представлены в таблицах 5, 6.

Таблица 5 — Гемодинамика уровня кровотока в пульпе зуба на этапах лечения кариеса дентина (средний кариес) по данным ЛСОД в зависимости от типа адгезивной системы, среднее, (95 % ДИ)

Этапы лечения	Материал	Среднее значение	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ	Разы, в среднем	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ	<i>p</i>
До лечения	Мигрофил	335	328	342				
П/преп	Мигрофил	430	423	437	1,29	1,26	1,31	<0,05
П/прот	Мигрофил	336	329	343	1,01	0,98	1,03	>0,05
АЦА нанесен.	Мигрофил	275	268	282	0,82	0,80	0,85	<0,05
АЦА засвеч.	Мигрофил	301	294	308	0,90	0,87	0,93	<0,05
ЭТА нанесен.	Мигрофил	282	275	289	0,84	0,82	0,87	<0,05
ЭТА засвеч.	Мигрофил	294	287	301	0,88	0,85	0,91	<0,05

Таблица 6 — Гемодинамика интенсивности кровотока в пульпе зуба на этапах лечения кариеса дентина (средний кариес), по данным ЛСОД, в зависимости от типа адгезивной системы, среднее, (95 % ДИ)

Этапы лечения	Материал	Среднее значение	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ	Разы, в среднем	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ	<i>p</i>
До лечения		269	266	272				
П/преп		235	232	238	0,87	0,86	0,89	<0,05
П/прот		266	263	268	0,99	0,97	1,00	>0,05
АЦА нанесен.	Мигрофил	215	212	218	0,80	0,79	0,81	<0,05
АЦА засвеч.	Мигрофил	231	229	234	0,86	0,85	0,87	<0,05
ЭТА нанесен.	Мигрофил	218	215	221	0,81	0,80	0,82	<0,05
ЭТА засвеч.	Мигрофил	227	224	230	0,84	0,83	0,86	<0,05

Таким образом, адгезивные системы вызывают вазоконстрикцию микрососудов, приводя к снижению уровня и интенсивности кровотока. Однако в зависимости от типа растворителя показатели гемомикроциркуляции различались. На основании полученных результатов исследований имеются основания предположить, что после засвечивания в этанолсодержащих адгезивных системах растворитель не элиминируется, что проявляется более стойкой вазоконстрикцией, чем у ацетонсодержащих.

Вместе с тем это позволяет предполагать, что раздражающее действие адгезивных систем в большей или меньшей степени продолжает сохраняться, раздражая чувствительные нервные волокна через какой-то срок после пломбирования, могут генерировать гиперчувствительность. Лечебные мероприятия по восстановлению анатомической формы зуба не только не позволили вернуться показателям микроциркуляторного статуса пульпы к исходному положению, а, наоборот, существенно изменили их. Восстановление кровотока в пульпе зуба не наблюдается непосредственно после восстановительного лечения, а отсрочено и обусловлено репаративными свойствами этой ткани. Развитие деструктивных процессов в твердых тканях зубов при среднем кариесе сопровождается незначительными нарушениями гемодинамики в пульпе и зависит от формы течения кариеса. Исследования позволили выявить экспрессивность такого показателя, как интенсивности кровотока. При хроническом течении болезни значения данного показателя значимо ниже 268 (266–269) ($p < 0,05$) в сопоставлении с острой формой 274 (272–278) ($p < 0,05$). Значения показателей гемодинамики при лечении среднего кариеса независимо от формы его течения и групповой принадлежности зубов стремятся к исходным значениям только через 14 дней.

Следующий блок исследований включал оценку параметров кровотока в пульпе зуба в зависимости от нозологической формы кариеса и пульпита. Результаты средних значений уровня кровотока (мощность) и его интенсивности (средняя частота спекла) при кариесе дентина и его осложнениях представлены в таблицах 7, 8.

По данным метода лазерной спекл-оптической диагностики, установлены показатели состояния кровотока в пульпе зуба в зависимости от нозологической формы поражения. При кариесе дентина средней глубины полости с хроническим течением уровень кровотока и его интенсивность снижены по сравнению с показателями интактных зубов в 0,96, 0,97 раза соответственно ($p < 0,05$). При глубоком кариесе уровень кровотока значимо выше в сопоставлении со средним кариесом в 1,4 раза, а его интенсивность значимо ниже в 1,1 раза ($p < 0,05$). В зубах с гиперемией пульпы установлено статистически значимое повышение уровня кровотока по сравнению со средним кариесом в 2,4 раза и его интенсивности в 1,5 раза. В зубах с диагнозом острый пульпит показатели кровотока в пульпе были иными. Зарегистрировано снижение уровня кровотока по сравнению с гиперемией пульпы в 1,3 раза, однако в сопоставлении с глубоким кариесом он был повышен в 1,3 раза, интенсивность кровотока снижена по сравнению с глубоким кариесом в 1,5 раза, с гиперемией пульпы в 2,5 раза, что указывало на вазодилатацию и выраженный венозный застой. С диагнозом хронический пульпит зарегистрировано значимое снижение как уровня кровотока, так и его интенсивности.

На основании апостериорного анализа попарных сравнений исследуемых групп с кариесом дентина и его осложнениями установлены статистически значимые различия гемодинамики в пульпе зуба. Результаты попарного сравнения уровня кровотока и его интенсивности в зависимости от нозологической формы кариеса и его осложнений представлены в таблицах 9, 10.

Таким образом, следует отметить, при кариесе дентина с хроническим течением (кариозная полость средней глубины), по данным ЛСОД, уровень кровотока и его интенсивность в пульпе зубов имела сниженные значения, что свидетельствовало о замедлении микрогемодинамики в пульпе зуба. При остром течении, напротив, выявлено как незначительное увеличение уровня кровотока, так и его интенсивности. При кариесе дентина с глубокой полостью отмечалось умеренное снижение интенсивности кровотока и увеличение его уровня, что характеризовало повышение резистентности микрососудов, как компенсаторный механизм регуляции гемодинамики.

Таблица 7 — Результаты уровня гемомикроциркуляции в пульпе зуба от характера патологии, среднее, (95 % ДИ)

Диагноз	Среднее значение	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ
Средний кариес	328	321	334
Глубокий кариес	446	443	448
Гиперемия пульпы	788	739	837
Острый пульпит	585	584	586
Хронический пульпит	122	120	124
$p < 0,05$			

Таблица 8 — Результаты интенсивности гемомикроциркуляции в пульпе зуба от характера патологии, среднее, (95 % ДИ)

Диагноз	Среднее значение	Нижний 95 % ДИ	Верхний 95 % ДИ
Средний кариес	268	266	269
Глубокий кариес	240	238	245
Гиперемия пульпы	408	401	414
Острый пульпит	163	156	172
Хронический пульпит	66	62	73
$p < 0,05$			

Таблица 9 — Попарное сравнение интенсивности кровотока в зависимости от нозологической формы кариеса и пульпита

Диагноз		<i>p</i>
Глубокий кариес	Средний кариес	<0,001
Гиперемия пульпы	Средний кариес	<0,001
Острый пульпит	Средний кариес	<0,001
Хронический пульпит	Средний кариес	<0,001
Гиперемия пульпы	Глубокий кариес	<0,001
Острый пульпит	Глубокий кариес	<0,001
Хронический пульпит	Глубокий кариес	<0,001
Острый пульпит	Гиперемия пульпы	<0,001
Хронический пульпит	Гиперемия пульпы	<0,001
Хронический пульпит	Острый пульпит	<0,001

Таблица 10 — Попарное сравнение интенсивности кровотока в зависимости от нозологической формы кариеса и пульпита

Диагноз		<i>p</i>
Глубокий кариес	Средний кариес	<0,001
Гиперемия пульпы	Средний кариес	<0,001
Острый пульпит	Средний кариес	<0,001
Хронический пульпит	Средний кариес	<0,001
Гиперемия пульпы	Глубокий кариес	<0,001
Острый пульпит	Глубокий кариес	<0,001
Хронический пульпит	Глубокий кариес	<0,001
Острый пульпит	Гиперемия пульпы	<0,001
Хронический пульпит	Гиперемия пульпы	<0,001
Хронический пульпит	Острый пульпит	<0,001

При гиперемии пульпы обращает на себя внимание тот факт, что все показатели кровотока имели выраженный характер повышения, что сопряжено с воспалительными изменениями в пульпе.

Для оценки значимости метода лазерной спекл-оптической диагностики состояния кровотока в пульпе зуба был проведен ROC-анализ по оценке чувствительности и специфичности метода.

Чувствительность — показатель частоты получения положительных результатов у пациентов, имеющих данное заболевание, который отражает истинно положительный результат. Применительно к нашему методу по оценке состояния кровотока в пульпе зуба чувствительность — способность установить нарушения регионарного кровотока в пульпе зуба.

Специфичность — показатель частоты получения отрицательных результатов у пациентов, не имеющих данное заболевание. Иными словами — это способность констатировать об отсутствии гемодинамических нарушений в пульпе зуба.

Результаты ROC-анализа (чувствительности, специфичности) для среднего и глубокого кариеса, гиперемии пульпы представлены в таблицах 11, 12, 13 и гистограммах рисунков 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Таблица 11 — Чувствительность, специфичность и информативность метода ЛСОД при среднем кариесе

Параметры кровотока	Уровень разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC (95 % ДИ AUC)
Мощность спектра	330	75	53	0,6 (0,46–0,74)
Средняя частота	270	47	83	0,54 (0,39–0,69)

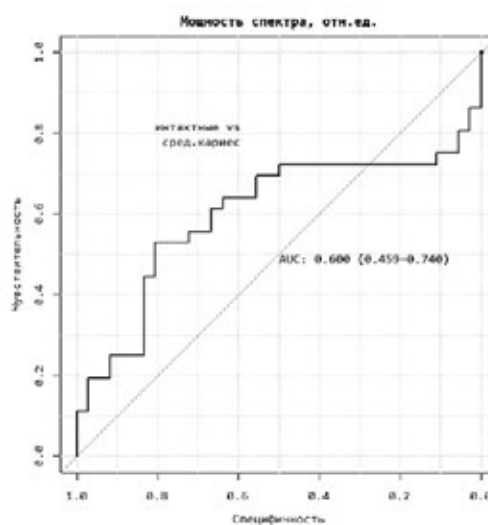


Рисунок 4 — Чувствительность и специфичность метода ЛСОД при среднем кариесе по уровню кровотока

Из данных, представленных в таблице 11 и гистограммах рисунков 4, 5, следует, что метод ЛСОД имеет низкую информативность состояния кровотока в диагностике между средним кариесом и интактными зубами — это объясняется отсутствием выраженных морфофункциональных изменений в пульпе.

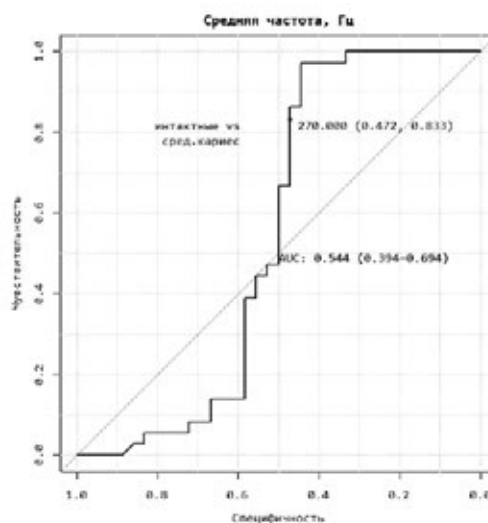


Рисунок 5 — Чувствительность и специфичность метода ЛСОД при среднем кариесе по интенсивности кровотока

Таблица 12 — Чувствительность, специфичность и информативность метода ЛСОД при глубоком кариесе

Параметр кровотока	Уровень разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC (95 % ДИ AUC)
Мощность спектра	400	100	100	1 (1–1)
Средняя частота	250	100	100	1 (1–1)

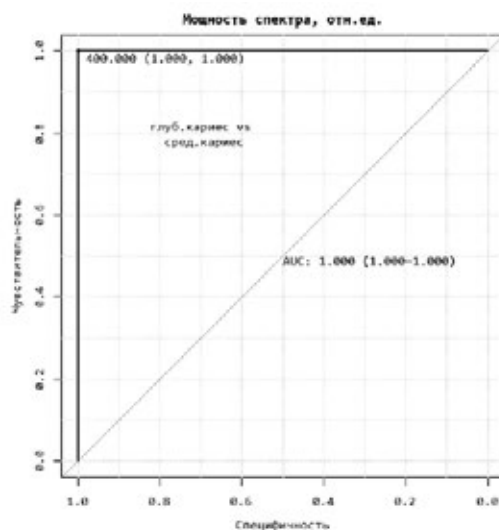


Рисунок 6 — Чувствительность и специфичность метода ЛСОД при глубоком кариесе по уровню кровотока

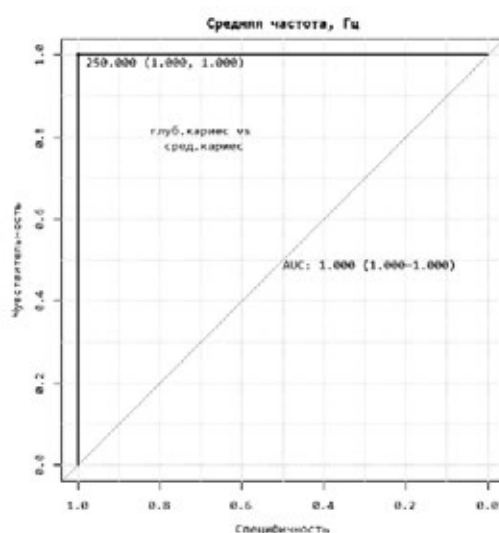


Рисунок 7 — Чувствительность и специфичность метода ЛСОД при глубоком кариесе по интенсивности кровотока

Таблица 13 — Чувствительность, специфичность и информативность метода ЛСОД при гиперемии пульпы

Параметр кровотока	Уровень разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC (95 % ДИ AUC)
Мощность спектра	530	100	100	1 (1–1)
Средняя частота	320	100	100	1 (1–1)

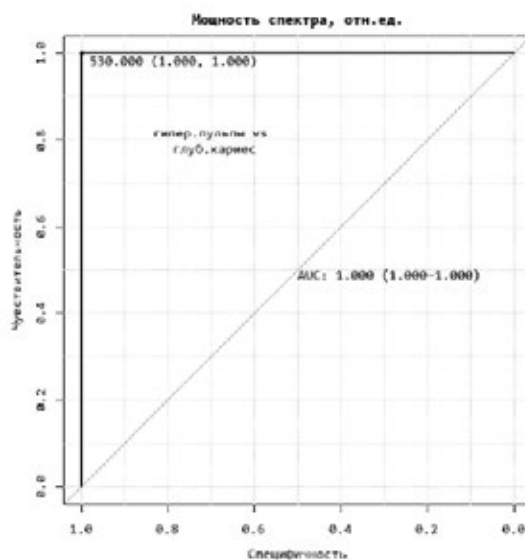


Рисунок 8 — Чувствительность и специфичность метода ЛСОД при гиперемии пульпы по уровню кровотока

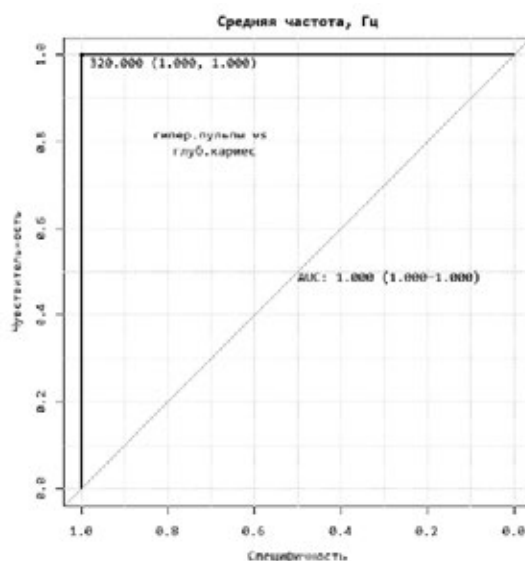


Рисунок 9 — Чувствительность и специфичность метода ЛСОД при гиперемии пульпы по интенсивности кровотока

Из данных, представленных в таблицах 12, 13 и гистограммах 6, 7, 8, 9, следует, что метод ЛСОД имеет высокую информативность состояния кровотока в диагностике между средним и глубоким кариесом, между глубоким кариесом и гиперемией пульпы — это объясняется гемодинамическими изменениями в пульпе зуба при глубоком кариесе и гиперемии пульпы.

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Уровень кровотока и его интенсивность в пульпе премоляров нижней челюсти статистически значимо выше, чем центральных резцов, латеральных резцов и премоляров верхней челюсти ($p < 0,05$).

2. Анализ параметров микроциркуляции в сосудах пульпы зуба позволил выявить изменения гемодинамики в ответ на воздействие комплекса раздражителей одонтопрепарирования, кондиционирования, фотополимеризации, используемой адгезивной системы, шлифовки и полирования реставрации при лечении кариеса дентина.

3. Анализ динамики изменений показателей ЛСОД и ЭОД выявил, что не существует четкой корреляционной связи между показателями ЛСОД и данными ЭОМ. Однако обращает на себя внимание обратная зависимость между значениями ЭОМ и средней частотой, т. е. при снижении интенсивности кровотока значения показателей ЭОМ возрастают.

4. После засвечивания этанолсодержащие адгезивные системы вызывают значимо большую вазоконстрикцию микрососудов пульпы зуба, чем ацетонсодержащие адгезивные системы.

5. Значения показателей гемодинамики при лечении среднего кариеса независимо от формы его течения и групповой принадлежности зубов стремятся к исходным значениям только через 14 дней.

6. Чувствительность и специфичность метода лазерной спекл-оптической диагностики (ЛСОД) при глубоком кариесе и его осложнениях составляет 100 %.

Литература

1. Макеева, И. М., Панина, Т. М., Аманатиди, Г. Е., Погабало, И. В. Исследование реакции сосудов пульпы на применение различных адгезивных систем // *Стоматология*. — 2002. — № 6. — С. 20–23.
2. Логинова, Н. К. Кровоснабжение пульпы зуба // *Стоматология*. — 1970. — № 5. — С. 94–98.
3. Логинова, Н. К., Троицкая Т. В. Лазерная доплеровская флоуметрия пульпы зуба. Часть 2 // *Институт стоматологии*. — Спб., 2007. — № 2. — С. 72–73.
4. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки гемодинамики пульпы зуба / Е. И. Уткина [и др.] // *Dental Forum*. — 2014. — № 1. — С. 27–31.
5. Орехова, Л. Ю., Кучумова, Е. Д., Стюф, Я. В. Кровоснабжение пульпы зуба. Методы исследования состояния пульпы зуба. Часть 1 // *Пародонтология*. — 2006. — № 4. — С. 12–15.
6. Перинка, Л. Подкладывать или не подкладывать / Л. Перинка // *Новое в стоматологии*. — 2003. — № 4. — С. 28–33.
7. DeLong, E. R., DeLong, D. M., Clarke-Pearson, D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. — 1988. — Т. 44, № 3. — С. 837–845.

Assessment of the significance of the method of laser speckle-optical diagnosis of the state of blood flow in the pulp of intact teeth, with caries of dentin and its complications

Chistyakova G. G.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The determination of the parameters of microcirculation in the pulp allows us to predict both immediate and long-term results of treatment of diseases of hard tissues of the teeth, to identify changes in hemodynamics at the preclinical stage of the development of pathology in the tooth pulp. The work is devoted to the study of the parameters of the state of blood flow in the pulp of intact teeth, with caries of dentin and its complications. A comparative analysis of hemodynamics and the state of the neuro-receptor apparatus in the pulp of the tooth at the stages of treatment of dentin caries was carried out. The sensitivity and specificity of the developed method of laser speckle-optical diagnostics of the state of regional blood flow in the tooth pulp are evaluated.

Keywords: microcirculation, blood flow level, blood flow intensity, dentin caries, ROC analysis.

Поступила 01.10.2019

УДК 617.7-007.681-07-08

Оценка эффективности нейропротекторного действия цитиколина у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией

Качан Т. В., Марченко Л. Н., Далидович А. А., Джумова М. Ф.

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

Реферат. Для сравнения эффективности внутривенного и субтенонового способа введения цитиколина у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией (далее — ГОН) наблюдали 39 глаз, получавших цитиколин внутривенно, 38 глаз с субтеноновой доставкой препарата и 41 глаз, в схему лечения которых цитиколин не был включен. Оценивали периметрические индексы *MD* и *PSD*, остроту зрения и субъективную оценку качества зрения. Количество глаз с улучшением исследуемых показателей в группах, получавших цитиколин, оказалось значимо больше по сравнению с группой пациентов, не получавших препарат. Число глаз с улучшением остроты зрения на >2 линии таблицы Сивцева, индекса *MD* на >5*dB*, индекса *PSD* на >2*dB*, субъективной оценкой качества зрения, как «значительное улучшение» оказалось значимо больше у пациентов, которым цитиколин вводился в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом. Таким образом, выявлено нейропротекторное действие цитиколина при ГОН, которое более выражено при его введении в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом доставки.

Ключевые слова: цитиколин, глаукомная оптиконеуропатия, нейропротекторная терапия, субтеноновое введение препарата.

Введение. Цитиколин является объектом повышенного интереса как ноотропный препарат, относящийся к группе непрямых нейропротекторов. В офтальмологии используются его ретинопротекторные и нейрометаболические свойства при различных заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. На кафедре глазных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» он внедрен в клиническую практику и широко используется в лечении оптиконеуропатий различного генеза. Результаты его применения были неоднократно доложены на офтальмологических конференциях и опубликованы в периодических изданиях [1, 2]. Цитиколин обладает широким спектром действия, влияет на многие патологические звенья развития апоптоза ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Он стимулирует биосинтез фосфатидилхолина — одного из структурных элементов клеточных мембран и ингибирует активность фосфолипазы A₂, что тормозит процесс разрушения мембран ишемизированных нейронов [3]. Данный препарат нормализует энергетику митохондрий, восстанавливает функционирование Na⁺/K⁺-АТФазы, повышает уровень АТФ в ткани головного мозга, улучшает энергетические процессы в нейронах [4]. Цитиколин снижает окислительный стресс после ишемии/реперфузии, стимулирует синтез глутатиона — неферментного фактора внутриклеточной антиоксидантной защиты и повышает активность фермента глутатионредуктазы [3]. Он предотвращает гибель нейронов путем подавления экспрессии белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии [5, 6]. Анализ нейропротекторного воздействия цитиколина на различные виды оптиконеуропатий при внутривенном введении выявил его больший эффект при глаукоматозной оптиконеуропатии (ГОН) по сравнению с ишемической, но меньший, чем при невритической оптиконеуропатии [2]. При ГОН, когда патологические изменения касаются преимущественно заднего отдела глазного яблока, возникает проблема создания пролонгированной и достаточной концентрации лекарственных препаратов в очаге поражения. Традиционные методы введения лекарственных веществ, применяемые в офтальмологии (субконъюнктивальный, парабульбарный, внутривенный), не позволяют надолго создать оптимальную концентрацию препарата в пораженных тканях. В результате ряда проведенных исследований было установлено, что препараты целесообразнее вводить в пространство между склерой и теноновой капсулой (субтеноновое пространство) [7]. *In vitro* при введении в субтеноновое пространство цитиколин практически не метаболизируется. Лекарственное средство сохраняется в субтеноновом пространстве в виде интактной липосомальной молекулы и является более активным, чем при парентеральном введении, когда молекула цитиколина более восприимчива к трансформации в печени с об-

разованием холина и цитидина. Кроме того, при введении таким способом лекарственные вещества достаточно длительное время удерживаются в максимальной близости к сетчатке теноновой капсулой, и их терапевтическая концентрация сохраняется более длительное время.

Цель работы — сравнение эффективности применения цитиколина в лечении пациентов с глаукомной оптиконеуропатией при его внутривенном и субтеноновом способе введения.

Материал и методы. В основной группе 1 наблюдали 22 пациента (39 глаз) с ГОН (9 мужчин, 13 женщин) в возрасте 65,5 (59,0–75,0) лет (Me (25–75%)). Развитая стадия заболевания определена в 21 глазу, далеко зашедшая — в 18 глазах. Факторами включения были: компенсированное внутриглазное давление, прозрачные среды; отсутствие сопутствующей оптикоретинальной патологии. Пациентам основной группы 1 вводился цитиколин внутривенно по 1000 мг 1 раз в день в течение 10 дней. В основную группу 2 включен 21 человек (38 глаз) с ГОН (10 мужчин, 11 женщин, в возрасте 63,9 (57,0–74,0) лет. Основная группа 2 была сопоставима с основной группой 1 по возрасту и полу и имела те же факторы включения. Пациентам данной группы вводился цитиколин в субтеноновое пространство (2 мл: 1 мл в верхний свод, 1 мл в нижний свод от 6 до 10 инъекций). В группу сравнения вошло 25 лиц (41 глаз) с глаукомной оптиконеуропатией и аналогичными критериями включения, соответствующие основным группам по возрасту и полу, в схему лечения которых цитиколин включен не был.

Для оценки офтальмологического статуса были использованы стандартные методики, включающие определение остроты зрения (ОЗ) по таблице Сивцева — Головина, световую биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, гониоскопию. Всем пациентам проводилась автоматизированная компьютерная периметрия на анализаторе полей зрения *Humphrey Field Analyzer, Model 745 (Carl Zeiss Meditec)*. Были оценены периметрические индексы: *MD (mean deviation)*, характеризующий среднее отклонение светочувствительности сетчатки и *PSD (pattern standard deviation)*, характеризующий стандартное отклонение светочувствительности сетчатки. Показатель субъективной оценки качества зрения (СОКЗ) определялся по результату опроса; 1) зрение значительно улучшилось (2 балла), 2) качество зрения заметно улучшилось (1 балл), 3) качество зрения практически не изменилось (0 баллов). При сравнении исследуемых функциональных показателей основных группы и группы сравнения использовали критерии χ^2 и Фишера.

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 приведены результаты сравнения исследуемых показателей основных групп и группы сравнения (% , абс.).

Динамика исследуемых показателей в основной группе 1 и группе сравнения у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией представлена в таблице 1 а, б.

Таблица 1 — Распределение глаз исследуемых групп в зависимости от значения исследуемого показателя у пациентов основных групп и группы сравнения (% , абс.)

а) основной группы 1 и группы сравнения (% , абс.)

Улучшение показателя	Основная группа 1, %, (абс), n = 39	Группа сравнения %, (абс), n = 41	Статистическая значимость различий
ОЗ	43,6(17)	19,5(8)	$\chi^2 = 5,4, p < 0,05$
Из них			
на >5			
линий таблицы	10,3 (4)	0,0 (0)	$F = 0,1, p < 0,05$
1 линия таблицы	33,3 (13)	19,5(8)	—
<i>MD (dB)</i>	48,7 (19)	22,0 (9)	$\chi^2 = 6,3, p < 0,05$
Из них			
на >5	28,2 (11)	0,0 (0)	$F = 0,2, p < 0,05$
до 5	20,5 (8)	22,0 (9)	—
<i>PSD (dB)</i>	56,4 (22)	24,4 (10)	$\chi^2 = 8,6, p < 0,05$
Из них			
на >2			$F = 0,1, p < 0,01$
до 2	18,0 (7)	0,0 (0)	—
СОКЗ	74,4 (29)	36,6 (15)	$\chi^2 = 11,5, p < 0,05$
Из них			
2 балла	23,1 (9)	2,4 (1)	$F = 0,1, p < 0,01$
1 балл	51,3 (20)	34,2 (14)	—

в) основной группы 2 и группы сравнения (% , абс.)

Улучшение показателя	Основная группа 2, %, (абс), <i>n</i> = 38	Группа сравнения %, (абс), <i>n</i> = 41	Статистическая значимость различий
ОЗ	50,0 (19)	19,5 (8)	$\chi^2 = 8,2, p < 0,05$
Из них			
>2 линий таблицы	29,0 (11)	0,0 (0)	$F = 0,1, p < 0,05$
1 линия таблицы	21,1(8)	19,5 (8)	—
<i>MD</i> (<i>dB</i>)	60,5 (23)	22,0 (9)	$\chi^2 = 12,2, p < 0,05$
Из них			
на >5	50,0 (19)	0,0 (0)	$F = 0,3, p < 0,05$
до 5	10,5 (4)	22,0 (9)	—
<i>PSD</i>	65,8 (25)	24,4 (10)	$\chi^2 = 13,7, p < 0,05$
Из них			
на >2 (<i>dB</i>)	50,00 (15)	0,0 (0)	$F = 0,3, p < 0,05$
до 2	15,8 (10)	24,4 (10)	—
СОКЗ	81,6 (31)	36,6(15)	$\chi^2 = 16,4, p < 0,05$
Из них			
2 балла	44,7 (17)	2,4 (1)	$F = 0,3, p < 0,05$
1 балл	36,8 (14)	34,2 (14)	—

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что количество глаз пациентов с ГОН, в которых выявлена разная степень улучшения исследуемых показателей, было значимо больше в группах, получавших цитиколин, по сравнению с группой пациентов без его включения в схему лечения.

Мы сравнили эффективность нейропротекторной терапии в основных группах, в схему лечения которых был добавлен цитиколин с различными способами доставки. Результаты сравнения исследуемых показателей приведены в таблицах 2–5.

Таблица 2 — Распределение глаз исследуемых групп в зависимости от значения остроты зрения у пациентов (% , абс.)

ОЗ	Основная группа 1 %, (абс), <i>n</i> = 39	Основная группа 2 %, (абс), <i>n</i> = 38	Статистическая значимость различий
С улучшением	43,6(17)	50,0 (19)	$\chi^2 = 0,3, p > 0,05$
≥ 2 линий таблицы	10,3 (4)	29,0 (11)	$F = 0,1, p < 0,05$
1 линия таблицы	33,3 (13)	21,1 (8)	—
Без изменений	56,4(22)	50,0 (19)	$\chi^2 = 0,3, p > 0,05$

Таблица 3 — Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от значения периметрического индекса *MD* (*dB*) (% , абс.)

<i>MD</i> (<i>dB</i>)	Основная группа 1 %, (абс), <i>n</i> = 39	Основная группа 2 %, (абс), <i>n</i> = 38	Статистическая значимость различий
Улучшение показателя, из них:	48,7(19)	60,5(23)	$\chi^2 = 1,1, p > 0,05$
на >5	28,2 (11)	50,0 (19)	$\chi^2 = 3,8, p < 0,05$
до 5	20,5 (8)	10,5(4)	—
Без изменений	51,3(20)	39,4 (15)	—

Таким образом, при сравнении внутривенного и субтенонового способа доставки препарата, несмотря на отсутствие значимой разницы по количеству глаз, улучшивших исследуемые показатели, выявлены значимые отличия по степени их выраженности между основной группой и группой сравнения. Число глаз с улучшением остроты зрения на >2 линии таблицы Сивцева, показателя *MD* на >5*dB*, показателя *PSD* на >2*dB*, субъективной оценкой качества зрения, как «значительное улучшение», оказалось значимо больше у пациентов, которым цитиколин вводился в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом.

Таблица 4 — Распределение глаз пациентов исследуемых групп в зависимости от значения периметрического индекса PSD (dB) (% , абс.)

PSD (dB)	Основная группа 1 %, (абс), n = 39	Основная группа 2 %, (абс), n = 38	Статистическая значимость различий
Уменьшение показателя, из них:	56,4(22)	65,8 (25)	$\chi^2 = 0,7, p > 0,05$
на >2	18,0 (7)	50,00 (15)	$\chi^2 = 4,3, p < 0,05$
до 2	38,5 (15)	15,8 (10)	—
Без изменений	43,6 (17)	34,2 (13)	—

Таблица 5 — Распределение глаз исследуемых групп в зависимости от субъективной оценки качества зрения у пациентов с глаукомной оптиконеуропатией (% , абс.)

СОКЗ (баллы)	Основная группа 1 %, (абс), n = 39	Основная группа 2 %, (абс), n = 38	Статистическая значимость различий
Улучшение качества зрения	74,4 (29)	81,6 (31)	$\chi^2 = 0,6, p > 0,05$
2 балла	23,1 (9)	44,7(17)	$\chi^2 = 4,0, p < 0,05$
1 балл	51,3 (20)	36,8(14)	—
0 баллов	25,6 (10)	0,0 (0)	—

Заключение. Проведенная работа позволяет сделать следующие выводы:

1. Цитиколин обладает выраженным нейропротекторным действием при глаукомной оптиконеуропатии, повышает визометрические и периметрические функциональные показатели и субъективную оценку качества зрения пациентов.
2. Более выраженный нейропротекторный эффект препарат оказывает при его введении в субтеноновое пространство по сравнению с внутривенным способом применения.
3. В ряде случаев назначение цитиколина приводит к субъективному улучшению качества зрения у пациентов с оптиконеуропатиями при отсутствии положительной динамики визометрических и периметрических показателей.

Литература

1. Джумова, М. Ф., Фролов, М. А., Джумова, А. А., Марченко, Л. Н. Влияние комбинированной нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии на структурные характеристики зрительного анализатора у больных первичной открытоугольной глаукомой // Глаукома. — 2012. — № 1. — С. 53–57.
2. Марченко, Л. Н., Качан, Т. В., Далидович, А. А. Усовершенствованная нейропротекторная терапия при оптиконеуропатиях // Офтальмология. Восточная Европа.— 2016. — Т. 6, № 3. — С. 392–401.
3. Adibhatla, R., Hatcher, J., Dempsey, R. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 80, no 1. — P. 12–23.
4. Farooqui, A., Horrocks, L., Farooqui, T. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders // Chem. Phys. Lipids. — 2000. — Vol. 106, no 1. — P. 1–29.
5. Mir, C., Clotet, J., Aledo, R. CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // J. Mol. Neurosci. — 2003. — Vol. 20, no 1. — P. 53–60.
6. Secades, J., Alvarez-Sabido, J., Rubio, F. Trial Investigators. Citicoline in intracerebral haemorrhage: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study // Cerebrovasc. Dis. — 2006. — Vol. 21, no 5–6. — P. 380–385.
7. Нестеров, А. П., Егоров, Е. А., Егоров, А. Е. Новый путь введения лекарственных веществ при заболеваниях заднего отрезка глаза и использование его для лечения глаукомной оптической нейропатии // Клиническая офтальмология. — 2000. — № 2.— С. 39–41.

Improving the effectiveness of the neuroprotective effect of citicoline in patients with glaucomatous optic neuropathy

Kachan T. V., Marchanka L. N., Dalidovich A. A., Dzhumova M. F.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

In order to compare the efficacy of the intravenous and subtenon methods of injection administering citicoline in patients with glaucoma optic neuropathy (GON), 39 eyes were observed who received citicoline intravenously, 38 eyes with subtenon delivery of the drug, and 41 eyes in which citicoline was not included in the treatment regimen. Perimetric indices MD and PSD, visual acuity and subjective assessment of visual quality were evaluated. The number of eyes with an improvement in the studied parameters in the groups receiving citicoline turned out to be significantly more compared to the group of patients who did not receive the drug. The number of eyes with an improvement in visual acuity on 2 lines of the Sivtsev table and $>$, an MD index of 5 and $>$, a PSD index of 2 and $>$, a subjective assessment of the quality of vision as a "significant improvement" turned out to be significantly more in patients for whom citicoline was introduced into the subtenon space compared intravenously. Thus, the neuroprotective effect of citicoline in GON was revealed, which is more expressed when it is introduced into the subtenon space compared to the intravenous method.

Keywords: citicoline, glaucomatous optical neuropathy, neuroprotective therapy, subtenon drug administration.

Поступила 30.10.2019

УДК 616.858-089.843

Оценка эффективности проведения клеточной терапии пациентам с болезнью Паркинсона с использованием различных путей трансплантации клеток

*Пономарев В. В.¹, Бойко А. В.¹, Зафранская М. М.¹,
Нижегородова Д. Б.¹, Алейникова Н. Е.¹, Чижик В. А.¹, Шмарловский Р. П.²,
Барановский А. Е.², Жуковская С. С.²*

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

²Учреждение здравоохранения «5-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Лечение пациентов с болезнью Паркинсона с использованием мезенхимальных стволовых клеток — перспективный метод воздействия на многие звенья патогенеза заболевания. В то же время это сложный и пока малоизученный процесс. Нами была выполнена трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток восьми пациентам с болезнью Паркинсона. Проведена оценка ближайших результатов эффективности комбинированного и внутривенного путей введения мезенхимальных стволовых клеток на моторные симптомы у данных пациентов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мезенхимальные стволовые клетки, интраназальная трансплантация, внутривенная трансплантация, комбинированная трансплантация

Введение. Болезнь Паркинсона является хроническим неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к выраженным двигательным нарушениям, социально-бытовой дезадаптации и снижению качества жизни пациентов. Текущая стратегия лечения болезни Паркинсона в настоящее время в основном симптоматическая и направлена на уменьшение двига-

тельных и немоторных проявлений болезни. Вместе с тем долгосрочные последствия современной заместительной или симптоматической медикаментозной терапии нередко приводят к моторным флуктуациям и лекарственным дискинезиям, при этом, к сожалению, не изменяя течение болезни Паркинсона [1]. Эти обстоятельства обосновывают необходимость поиска новых стратегий терапии болезни Паркинсона, направленной на замедление или остановку прогрессирования заболевания — терапии, изменяющей течение заболевания [2].

Существующие к настоящему времени стратегии лечения болезни Паркинсона условно можно разделить на следующие группы:

- 1) проверка существующих лекарственных средств;
- 2) терапия генных нарушений;
- 3) использование дофаминергических трофических факторов;
- 4) воздействие на альфа-синкулеин;
- 5) клеточная терапия [2].

В настоящее время одним из наиболее перспективных способов терапии болезни Паркинсона является направление, основанное на использовании клеточных технологий.

Клеточная терапия при болезни Паркинсона впервые была применена в 1979 г. Однако за последнее время, благодаря развитию биотехнологий, клеточная терапия стремительно развивается как вариант лечения, в перспективе изменяющего течение болезни.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях терапии болезни Паркинсона применяют дофамин-секретирующие клетки различного происхождения, клетки фетального мезенцефалона, эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, стволовые клетки костного мозга (гемопоэтические и мезенхимальные), стволовые клетки из прочих источников, генетически модифицированные клетки [3]. Среди них использование мезенхимальных стволовых клеток является одним из перспективных направлений клеточной терапии многих неврологических расстройств по следующим причинам:

- их легко получить из различных тканей;
- они способны самостоятельно мигрировать в зону повреждения при введении в организм человека любым путем;
- они секретируют различные биологические факторы;
- они могут дифференцироваться в нейронные фенотипы при надлежащих условиях;
- их применение не сопровождается этическими проблемами, такими как использование эмбриональных или фетальных клеток.

За последнее время интерес к мезенхимальным стволовым клеткам в научных и клинических исследованиях возрастает в геометрической прогрессии [4]. Клинические испытания продемонстрировали возможность безопасной трансплантации аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при мозговом инсульте, рассеянном склерозе, детском церебральном параличе, амиотрофическом боковом склерозе. При болезни Паркинсона получены данные о возможности введения мезенхимальных стволовых клеток внутримозговым и внутриартериальным, интратекальным, внутривенным путем. Эффективность мезенхимальных стволовых клеток оценивали на моделях паркинсонизма у лабораторных животных.

В конце 2018 г. в Республике Беларусь нами успешно завершён доклинический этап исследований в рамках выполнения научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ по заданию 19.17 «Разработать и внедрить метод терапии болезни Паркинсона с использованием клеточных технологий» подпрограммы «Трансплантация клеток, органов и тканей» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» (№ госрегистрации 20171292) на базе научно-исследовательской лаборатории государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и Института физиологии Национальной академии наук Беларуси [5]. В ноябре 2018 г. начат клинический этап данного исследования на базе учреждения здравоохранения «5-я городская клиническая больница». К августу 2019 г. накоплены первые результаты применения клеточной терапии у 8 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, с использованием различных путей введения мезенхимальных стволовых клеток.

Цель работы — оценка ближайших результатов эффективности комбинированного и внутривенного путей введения мезенхимальных стволовых клеток на моторные симптомы у пациентов с болезнью Паркинсона.

Материалы и методы. Клиническое обследование пациентов на этапе отбора включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, неврологический осмотр, проведение нейровизуализации (спиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии 1,5Тл).

Уточняли возраст, в котором проявилась болезнь Паркинсона, его продолжительность и тип течения, семейный анамнез по болезни Паркинсона, наличие немоторных проявлений, хронические воспалительные заболевания, значимые стрессовые ситуации, работа с гербицидами в анамнезе. Выясняли длительность применения противопаркинсонических средств, схему назначения, наличие побочных эффектов, применение другой терапии. Диагноз болезни Паркинсона устанавливали в соответствии с критериями Банка мозга Общества болезни Паркинсона Соединенного королевства (Великобритания). Клиническую стадию заболевания указывали в диагнозе в соответствии со шкалой Хён – Яр в модификации *Lindvall* и соавторов (1998 г.). До проведения интраназальной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток проводили повторный неврологический осмотр, осмотр оториноларинголога, повторно выполняли магнитно-резонансную томографию по стандартным программам. Перед проведением внутривенного введения мезенхимальных стволовых клеток проводили повторный неврологический осмотр.

Забор клеточного материала у пациентов с болезнью Паркинсона, которым в последующем планировали провести трансплантацию мезенхимальных стволовых клеток, осуществляли из задне-верхнего гребня подвздошной кости по стандартной методике.

Выделение и культивирование аутологичных мезенхимальных стволовых клеток выполнялось согласно инструкции по применению «Лечение фармакорезистентных форм рассеянного склероза с применением аутологичной трансплантации мезенхимальных и гемопоэтических стволовых клеток» от 11 февраля 2011 г. № 003-0111.

Неврологический осмотр с оценкой моторных функций проводили в утреннее время после 12 (24)-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов (*of period*), затем через час после их приема (*on period*). Выраженность моторных симптомов болезни Паркинсона объективизировали с помощью III раздела унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений — *Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS)* (2008 г.) — официальная переводная версия. Подобная оценка повторно проведена через месяц после проведения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. Динамику вычисляли по разнице показателей на этих этапах лечения.

В январе 2019 г. на базе нейрохирургического отделения 5-й городской клинической больницы г. Минска двум пациентам с болезнью Паркинсона впервые в Республике Беларусь была осуществлена трансплантация мезенхимальных стволовых клеток.

Основываясь на литературных данных и имеющемся собственном опыте на экспериментальных животных, нами был выбран интраназальный путь введения. В ходе выполнения трансплантации первому пациенту после предварительной гигиены полости носа и носоглотки, подготовки слизистой носа турундами с раствором нафтизина внутрислизисто в область верхнего носового хода введено 10,0 млн клеток в объеме 5,5 мл клеточной суспензии, в равных количествах с двух сторон. Контроль введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток осуществляли с помощью эндоскопической ассистенции (эндоскопическая стойка *Karl Storz*). Для премедикации использовали раствор диазепама 2,0 мл внутримышечно, раствор атропина 1 мг и раствор фентанила 0,1 мг внутривенно. Анестезиологическое пособие осуществляли с помощью пропофола и эсмерона. Длительность анестезии составила 1 ч 45 мин. Непосредственная продолжительность введения стволовых клеток составила 20 мин. Пластика мест инъекций мезенхимальных стволовых клеток осуществлена пластиной Тахокомб. После чего пациенту выполнена передняя тампонада носа с обеих сторон и наложена пращевидная повязка. Для профилактики возможных постоперационных инфекционных осложнений назначен раствор цефтриаксона 1,0 мл внутримышечно за 30 мин до процедуры и затем по 2,0 мл внутривенно ежедневно № 8.

Тактика проведения интраназальной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток второму и последующим пациентам была сходной. Продолжительность проведения трансплантации составляла в среднем 20 мин. Ведение пациентов в послеоперационном периоде также не имело значимых отличий.

Дополнительно для достижения оптимальной терапевтической суммарной дозы мезенхимальных стволовых клеток было решено проводить внутривенное введение аутологичных мезенхимальных стволовых клеток. Таким образом, нами был разработан комбинированный путь введения мезенхимальных стволовых клеток: интраназальный+внутривенный, который в дальнейшем был применен еще у троих пациентов.

У части пациентов был использован только внутривенный путь введения мезенхимальных стволовых клеток. Суммарную дозу вводили в три этапа с интервалом 7 дней. При этом мы стремились

к достижению сходной суммарной терапевтической дозы мезенхимальных стволовых клеток для всех пациентов (0,5–2,0 млн/кг массы тела), что позволяет провести сравнение эффективности комбинированного и внутривенного путей введения.

Результаты и их обсуждение. На данный момент под наблюдением находятся 8 пациентов с болезнью Паркинсона (6 мужчин и 3 женщины) после трансплантации мезенхимальных стволовых клеток. Возраст пациентов от 29 до 69 лет (средний возраст $50,37 \pm 11,63$ лет). У всех пациентов подтвержден диагноз «идиопатическая болезнь Паркинсона», из них 2–2,5-й стадии по Хён – Яру – 6 человек, 3-й стадии – 2 человека. Длительность заболевания составляет от 4 до 7 лет.

Пациенты отмечали значимый психологический дискомфорт, связанный с внешними проявлениями дрожания и брадикинезии. Все пациенты отмечали прогрессирование симптомов болезни Паркинсона, несмотря на комбинированную медикаментозную терапию. Стандартная терапия пациентов себя исчерпала, и дальнейшая тактика могла включать либо добавление препаратов других групп либо нейрохирургическое лечение — стимуляцию глубоких структур головного мозга. При всей своей возможной первоначальной эффективности эти методы лечения, как уже сказано выше, являются симптоматическими и не влияют на патогенетический процесс, приведший к развитию и прогрессированию болезни Паркинсона. Основываясь на вышеизложенном, мы считаем применение клеточной терапии у данных пациентов этически оправданным.

Комбинированный метод введения мезенхимальных стволовых клеток был осуществлен у 5 пациентов (у 3 мужчин, 2 женщин), внутривенный — у 3 (2 мужчин, 1 женщины).

Показания к проведению клеточной терапии определялись индивидуально с учетом ожидаемой пользы и потенциального риска.

Динамика показателей моторной функции по III части UPDRS до и через месяц после проведения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в обеих группах пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Динамика показателей моторной функции по III части UPDRS до и через месяц после проведения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при комбинированном и внутривенном путях введения, Me (0,25; 0,75)

Оценка по UPDRS	III ч. UPDRS off (баллы)			
	Комбинированная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (n = 5)		Внутривенная трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (n = 3)	
	Off-период	On-период	Off-период	On-период
До трансплантации	27(25;35)	16(15;21)	40(39;39.5)	31(25.5;29.63)
Через месяц после трансплантации	23(14;31)	13(12;15)	38(37;37.75)	34(30;33)

Из таблицы 1 следует, что за указанный период наблюдения у пациентов с комбинированным путем проведения клеточной терапии выявляется положительная динамика по общему баллу III части шкалы UPDRS как в *of-*, так и в *on-period*, в то время как у пациентов с внутривенной трансплантацией мезенхимальных стволовых клеток положительная динамика по общему баллу III части шкалы UPDRS четко прослеживалась лишь в *of-period*, а в *on-period* улучшение наблюдалось у одного пациента из трех, а в двух случаях имело место небольшое снижение общего балла.

Таким образом, в краткосрочном периоде наблюдения клинический терапевтический эффект при проведении комбинированной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток был сопоставим с таковым при внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток и даже превышал его.

Нельзя не отметить, что за истекший период наблюдения одна пациентка из группы с внутривенной трансплантацией мезенхимальных стволовых клеток перенесла острое респираторное заболевание, сопровождавшееся повышением температуры до фебрильных значений, после чего она стала отмечать насильственные движения в шее через час после приема утренней дозы мадопара (250 мг). Данное явление было расценено нами как дискинезия пика дозы, рекомендован более дробный прием препарата и снижение общей суточной дозы мадопара на 62,5 мг ($\frac{1}{4}$ таблетки).

У 7 пациентов дозировка и схема приема медикаментозной терапии за время наблюдения не изменялась.

Серьезных осложнений, связанных с процедурой проведения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток, не отмечено. В первые дни после интраназальной трансплантации мезенхимальных

стволовых клеток у пациентов наблюдались проходящая отечность лица, особенно выраженная в области носа, периорбитальной области и чувство сухости носоглотки.

Безусловно, для нас как для врачей-исследователей главным является вопрос: как можно попытаться объяснить полученные результаты? На сегодняшний день на экспериментальных моделях грызунов показано, что при интраназальном пути введения мезенхимальные стволовые клетки мигрируют в головной мозг уже в первые сутки после введения и присутствуют в очаге поражения до трех недель и более [7]. Сложно представить наличие прямого заместительного эффекта стволовых клеток в ранние сроки после трансплантации, при котором они дифференцируются в зрелые нейроны, встраиваются в нейрональную сеть и начинают продуцировать дофамин. В исследованиях показан выраженный трофический эффект стволовых клеток. Продуцируя нейротрофические факторы, мезенхимальные стволовые клетки поддерживают структурную организацию как отдельных клеток головного мозга, так и нейрональной сети в целом способствуют повышению выживаемости нейронов и олигодендроцитов в условиях нейродеструкции. Кроме того, оказывая иммунорегуляторное воздействие как на местном, так и на системном уровне, можно предположить уменьшение воспалительного ответа со стороны микроглиальных клеток и тем самым восстановление функциональной активности нейронов в очаге нейродеструкции и нейровоспаления.

В исследованиях с использованием внутривенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на экспериментальных моделях грызунов также был показан их значимый терапевтический эффект, повышающийся с увеличением дозы. Установлено, что терапевтический потенциал мезенхимальных стволовых клеток при внутривенном введении также заключается в эффектах иммуномодуляции и нейропротекции, а самые последние исследования зафиксировали возможность мезенхимальных стволовых клеток увеличивать способность к аутофагии других клеток, в том числе иммунокомпетентных.

На данном этапе проведения исследования, учитывая короткий послеоперационный катамнез, мы не можем исключить влияние возможного эффекта плацебо, который наиболее часто имеет место на ранних этапах открытых исследований. Оценка пациентов по унифицированным шкалам и длительный период посттрансплантационного наблюдения поможет разрешить этот вопрос.

Несомненно, полученные данные имеют только предварительный характер и нуждаются в более детальном и продолжительном изучении. В дальнейшем планируется дополнительный набор практического и теоретического материала, проведение большего числа трансплантаций мезенхимальных стволовых клеток. В связи с тем, что время жизни мезенхимальных стволовых клеток в организме ограничено несколькими неделями, актуально изучение отдаленных результатов их использования при болезни Паркинсона, эффективности повторных (курсовых) реинфузий и временных интервалов, через которые они должны проводиться.

Заключение. Лечение пациентов с болезнью Паркинсона с использованием трансплантации мезенхимальных стволовых клеток — перспективный метод воздействия на многие звенья патогенеза болезни Паркинсона, способный модифицировать течение заболевания и обеспечить контроль над проявлением моторных симптомов болезни. Проведение клеточной терапии может осуществляться различными методами введения мезенхимальных стволовых клеток. В то же время применение этого метода лечения при болезни Паркинсона — сложный и пока малоизученный процесс как на этапе отбора подходящих кандидатов, проведения процедуры трансплантации, так и в процессе динамического наблюдения пациентов.

Литература

1. Connolly, B. S. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. / B. S. Connolly, A. E. Lang // JAMA. — 2014 — Vol. 311. — P. 1670–1683.
2. Бойко, А. В. Терапия, изменяющая течение болезни Паркинсона / А. В. Бойко // Медицинские новости. — 2019. — № 1. — С. 42–45.
3. Yan Shen. A Compendium of Preparation and Application of Stem Cells in Parkinson's Disease: Current Status and Future Prospects. / Yan Shen [et al.] // Front Aging Neurosci. — 2016. — № 8. — P. 117.
4. Imran Ullah. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective / Imran Ullah, Raghavendra Bageundi Subbarao, Gyu Jin Rho // Biosci Rep. — 2015. — Vol. 35(2). — P. 00191.
5. Алейникова, Н. Е. Получение токсической хронической модели синдрома паркинсонизма у крыс / Н. Е. Алейникова [и др.] // Вестник ВГМУ. — 2018. — № 17(6). — С. 92–99.

6. Стукач, Ю. П. Технология доставки мезенхимальных стволовых клеток к различным отделам головного мозга в передней или задней черепных ямках / Ю. П. Стукач [и др.] // Медэлектроника — 2016. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. IX Международная научно-техническая конференция. — Минск 8–9 дек. 2016 г. / Белорус. гос. ун-т информатики и радиоэлектроники; редкол. : Л. М. Лыньков (гл. ред.) [и др.]. — Минск, 2016. — С. 21–124.

Assessment of cell therapy effectiveness in patients with parkinson's disease using different cell transplantation routes

Ponomarev V. V.¹, Boyko A. V.¹, Zafranskaya M. M.¹, Nizhegorodova D. B.¹, Aleynikova N. E.¹, Chyzhyk V. A.¹, Shmarlovskiy R. P.², Baranovskiy A. E.², Zhukovskaya S. S.²

¹State Educational Institution "The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Republic of Belarus;

²Health Care Institution "5th Municipal Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus

Treatment of patients with Parkinson disease using mesenchymal stem cells is a perspective method to influence on the pathogenesis of the disease. At the same time, this is a complex and still insufficiently explored process. Autologous mesenchymal stem cells were transplanted to eight patients with Parkinson's disease. The immediate results of the effectiveness of the combined and intravenous routes of mesenchymal stem cells administration on the motor symptoms in these patients were evaluated.

Keywords: Parkinson disease, mesenchymal stem cells, intranasal transplantation, intravenous transplantation, combined transplantation

Поступила 16.10.2019

УДК 616.12-008.331-053.81-07

Патологические гемодинамические фенотипы у практически здоровых молодых людей: особенности показателей суточного мониторирования артериального давления

Хурса Р. В.

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

Реферат. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проведено 126 практически здоровым людям возраста 22 (21–24) лет и 49 пациентам с впервые установленной артериальной гипертензией (АГ) возраста 30 (26–38) лет до начала лечения. Гемодинамические фенотипы определялись путем линейной регрессии систолического артериального давления (АД) по пульсовому и применения к полученным индивидуальным коэффициентам регрессии номограммы, созданной при помощи одного из алгоритмов *Data mining*. Анализировались традиционные показатели СМАД в зависимости от фенотипа.

Установлено, что оптимальное гармоническое кровообращение — класс Н2 имели только 58,7 % молодых нормотензивных лиц, у остальных были различные варианты патологических фенотипов: ДД-тип — 10,3 %; СД-тип — 6,3 %, класс Н3 — 10,3 %, класс Н0 (квази-

АГ) — 13,5 %. Гемодинамика нормотензивных лиц патологических фенотипов по многим традиционным показателям СМАД, характерным для АГ, занимает промежуточное положение между таковыми у нормотензивных лиц и у пациентов с АГ. При всех патологических фенотипах была повышена вариабельность АД и отмечались отсутствие или низкая «нагрузка гипотензий». Кроме этого у лиц классов Н0 и Н3 было повышенное АД за все периоды наблюдения, «нагрузка гипертензией», степень ночного снижения САД и ДАД и некоторые другие; у лиц типа ДД — увеличенная частота сердечных сокращений и показатели, свидетельствующие о повышенной сосудистой жесткости (РТТ2, Ssys и др.), чрезмерное снижение диастолического АД ночью (*overdipper*) и др.; у типа СД — «сосудистые» показатели, свидетельствующие о склонности к спазмированию сосудов и др. Данные показатели не выходили за пределы нормы, но уже статистически значимо отличались от этих показателей у лиц класса Н2 и не отличались от таковых при АГ.

Предложенный подход к функциональной диагностике кровообращения открывает новые возможности выявления клинически латентных патологических состояний и применим к обычным измерениям АД ручными тонометрами. Нормотензивных пациентов патологических фенотипов следует рассматривать как группу повышенного риска АГ, требующую динамического наблюдения с обязательным контролем АД.

Ключевые слова: артериальное давление, линейная регрессия, доклинические гемодинамические нарушения.

Введение. Для успешной борьбы с артериальной гипертензией (АГ) необходимо своевременное выявление не только стойко повышенных величин артериального давления (АД), но и клинически латентных гемодинамических нарушений, поскольку АГ как хроническое заболевание не возникает внезапно. Даже при кажущейся простоте диагностики АГ (выявление повышенных цифр АД при обычных измерениях с последующим уточнением сердечно-сосудистого риска), заболевание распознается у значительного числа пациентов уже при наличии поражения органов-мишеней или тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Такая поздняя диагностика препятствует успешной вторичной профилактике при этом заболевании и указывает на необходимость своевременного выявления лиц, нуждающихся в целенаправленной первичной профилактике. В этой связи актуален поиск наиболее информативных предвестников развития АГ у лиц с еще нормальным АД. К доклиническим предикторам АГ относятся известные факторы риска (анамнестические, антропометрические и др.), а также отклонения функциональных показателей, всегда в той или иной степени сопровождающие АГ: повышенную вариабельность АД в течение суток; увеличение сосудистой жесткости; изменение параметров центральной гемодинамики и др. Однако выявление таких нарушений требует использования специальных инструментальных методик, что в широкой медицинской практике проводится только по обоснованным показаниям.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) стандартизованными аппаратными средствами позволило лучше выявлять АГ и выделять различные ее варианты, отличающиеся в прогностическом аспекте: «истинную гипертензию» (*true hypertension*); «гипертензию белого халата» (*white coat hypertension*); «скрытую (маскированную) гипертензию» (*masked hypertension*). В проспективных исследованиях показано, что относительный риск сердечно-сосудистой смерти или инсульта у лиц с «истинной» и «скрытой» гипертензией (нормальное АД при традиционных измерениях, но повышенное при СМАД) достоверно выше, чем у «истинно нормотензивных» людей [6, 7].

Несмотря на несколько десятилетий клинического использования СМАД, применение этого метода по-прежнему имеет определенные ограничения и нерешенные вопросы: требования к качеству аппаратуры и ее унификации, продолжительность мониторирования (обсуждается, в частности, целесообразность 48-часового исследования), учет влияния на результаты СМАД образа жизни пациента и др.

Имеются также вопросы к оценке результатов исследования. На основе получаемого при СМАД ряда величин АД предложено большое количество различных расчетных индексов, но многие из них не имеют международных унифицированных нормативов, нечетко определены диагностическая и прогностическая значимость многих индексов, нет единых стандартов формулировки заключений по результатам СМАД и др.

Традиционные (наиболее употребляемые) показатели АГ при СМАД, при изолированном применении имеют низкую информативность, особенно для ранних стадий АГ, а интерпретация результатов исследования у конкретного пациента нередко вызывает трудности из-за часто выявляемых отклонений от нормы отдельных параметров, хотя при групповом анализе большин-

ство используемых показателей достоверно различаются у пациентов с АГ и у нормотензивных людей. Кроме того, СМАД — не рутинный метод диагностики, и он не всегда хорошо переносится пациентами.

Таким образом, необходимы надежные скрининговые методы диагностики доклинических нарушений, основанные на простых методиках, доступных широкому использованию в условиях первичной медицинской помощи.

В данном направлении большой потенциал имеет разработанный нами метод определения гемодинамического фенотипа по параметрам АД, названный КАСПАД (количественный анализ связей параметров АД), а также дальнейшее развитие этого метода, итогом которого стало создание диагностической карты (номограммы) гемодинамических классов, как расширенной характеристики фенотипа [1, 4]. В основе КАСПАД лежит индивидуальный ряд величин АД пациента (желательно, не менее 20–25 величин), полученных обычными бескровными методами измерения ручными тонометрами (оптимально — в течение 5–10 дней) или аппаратными средствами для СМАД. Данный ряд используется для построения линейной регрессии систолического АД (САД) по пульсовому давлению (ПАД), которое вычисляется как разница между САД и диастолическим давлением (ДАД), с помощью электронной таблицы Excel или любых иных компьютерных программ — *Statistica, Matlab* и др. [2].

В общем виде уравнение регрессии выглядит как $САД = Q + a \cdot ПАД$, причем коэффициенты — Q (свободный член) и a (угловой, при ПАД), имеют индивидуальные численные значения и конкретный физиологический смысл. Коэффициент a характеризует взаимодействие сердца и «периферии» (сосуды, мышцы) в процессе продвижения крови, поэтому по его значению определяется гемодинамический тип.

Гармоническому типу (Г) соответствует нахождение коэффициента a в границах $0 < a < 1$; при $1 < a$ диагностируется диастолический дисфункциональный тип (ДД), указывающий на «гипертрофированную» роль сократительной силы миокарда при недостаточном участии «периферии» в продвижении крови; при $a < 0$ — систолический дисфункциональный тип (СД), означающий «гипертрофированную» роль «периферии» при сниженном участии миокарда.

Эти варианты организации кровообращения являются фенотипической характеристикой индивидуума и сопровождаются разными значениями коэффициента Q . Он характеризует давление крови в области прекращения пульсации (при ПАД = 0), предположительно в конечной части артериол, где кровоток становится непьюсирующим, и косвенно отражает согласованность регуляции кровообращения [4].

На основе совокупного учета обоих коэффициентов индивидуальной регрессии САД по ПАД с помощью SVM-алгоритма (*support vector machine*) интеллектуального анализа данных (*Data mining*), разработаны номограммы, причем дифференцированно для дневного, ночного и суточного периодов СМАД, подходящие и для измерений АД ручными тонометрами (обычно в дневное время) [1]. Номограмма отражает фенотип по КАСПАД и клинические состояния нормотензии, гипотензии или гипертензии (таблица 1, рисунок 1).

Номограммы позволяют выявить 9 гемодинамических классов трех указанных фенотипов, как расширенную их характеристику. За дневной период наблюдения выявлен дополнительный новый класс — Н0 (квази-АГ), присущий только данному периоду наблюдения и имеющий важное клиническое значение. В эту область попадает часть пациентов как с нормотензией, так и с АГ, что указывает на их гемодинамическое сходство.

Таким образом, номограмма позволяет дифференцировать 10 гемодинамических классов:

- артериальная гипотензия гармонического (Н1) или дисфункциональных типов (диастолического — D1 или систолического — S1);
- гемодинамика гармонического типа у нормотензивных лиц (Н2);
- дисфункциональные типы у нормотензивных лиц — диастолический и систолический (D2 и S2 соответственно);

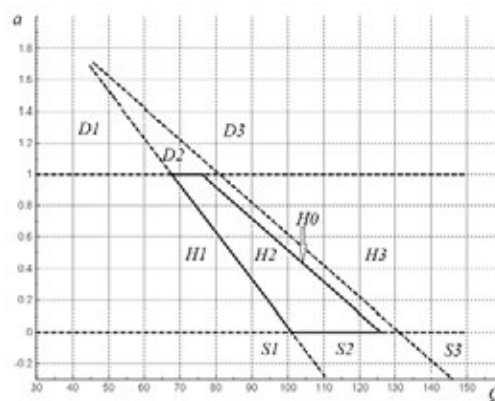


Рисунок 1 — Диагностическая номограмма для дневного периода измерений АД

Таблица 1 — Разделяющие функции между состояниями артериальной нормотензии, гипотензии и гипертензии по SVM-классификатору

Период наблюдения	Разграничиваемые гемодинамические состояния		
	Нормотензия/гипотензия	Нормотензия/АГ	Нормотензия/скрытая АГ
День	$a = -0,03Q + 3,03$	$a = -0,02Q + 2,62$	$a = -0,02Q + 2,52$
Ночь	$a = -0,03Q + 2,60$	$a = -0,02Q + 2,52$	—
Сутки	$a = -0,03Q + 2,70$	$a = -0,02Q + 2,52$	—

— квази-АГ («подобный гипертензии») — класс Н0 (только за дневной период);
 — артериальная гипертензия гармонического (НЗ) или дисфункциональных типов (диастолического — DЗ, систолического — SЗ соответственно).

Для практического применения номограммы в функциональной диагностике кровообращения необходимо построить линейную регрессию САД по ПАД по временному ряду индивидуальных величин АД и нанести на номограмму параметры полученной регрессии: a (по вертикальной оси) и Q (по горизонтальной). Гемодинамический класс определяется по локализации точки пересечения на номограмме (см. рисунок 1). Можно использовать также определение класса с помощью компьютера, произведя промежуточные расчеты согласно установленным границам (см. таблицу 1).

Патологический характер дисфункциональных фенотипов — ДД (наиболее частого из дисфункциональных) и СД (очень редкого), встречающихся у практически здоровых молодых людей, теоретически обоснован и клинически подтвержден нашими предыдущими исследованиями [5], однако анализ и сопоставление традиционных параметров СМАД у нормотензивных людей в зависимости от гемодинамических классов, в том числе патологических, не проводились.

Цель работы — определение особенностей традиционных показателей СМАД у практически здоровых нормотензивных людей молодого возраста разных гемодинамических классов, выявляемых с помощью линейной регрессии параметров АД и SVM-классификации по номограмме.

Материалы и методы исследования. СМАД с помощью портативных регистраторов серии *BPLab* (Россия) было проведено амбулаторно 2-м группам пациентов: 126 практически здоровых нормотензивных людей (группы диспансерного наблюдения Д1 и Д2) возраста 22 (21–24) лет составили группу 1, 49 пациентов с впервые установленной АГ 1–2-й степени, риск 1–3 в возрасте 30 (26–38) лет до начала медикаментозного лечения — группу 2. Гемодинамические классы каждого пациента определялись по индивидуальным коэффициентам линейной регрессии параметров АД и по номограмме [1]. Для определения классов использован дневной период СМАД, так как только он позволяет выявлять класс Н0 (квази-АГ). Анализировались параметры СМАД (согласно рекомендациям А. Н. Рогозы [3]) в зависимости от гемодинамических классов и сопоставлялись с оптимумом нормы (класс Н2 группы 1) и с группой 2 в целом.

Соответствие вида распределения признаков закону нормального распределения проводилось согласно критериям Шапиро — Уилка, Колмогорова — Смирнова и Лиллиефорса. Количественные параметры представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{25}–Q_{75}$ %) или среднего и стандартной ошибки ($M \pm m$). Анализ статистической значимости различий количественных признаков проводился по U -критерию Манна — Уитни или t -критерию Стьюдента; для относительных величин — по критериям Пирсона (χ^2 и $\chi_{\text{и}}^2$ — с поправкой Йетса для сравнения нескольких групп). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Традиционные показатели СМАД в группе 1 по подавляющему большинству параметров соответствовали принятым нормам и с высокой достоверностью отличались от таковых у пациентов с АГ. Не выявлено значимых отличий групп по величине частоты сердечных сокращений (ЧСС), ВУП (величине утреннего подъема) САД и ДАД, СУП (скорости утреннего подъема) САД и ДАД, вариабельности ДАД (днем), по степени ночного снижения (СНС) САД, а также по некоторым расчетным «сосудистым показателям» — индексу ригидности артерий (ASI) за дневной и суточный периоды, индексу жесткости (AASI), максимальной скорости нарастания АД (dP/dt_{max}) за все периоды. Это может быть связано с достаточно молодым возрастом и невысокой в основном степенью АГ у пациентов группы 2.

Результаты SVM-классификации (фенотипирования), по данным СМАД, представлены в таблице 2.

В группе 1 гармонический нормотензивный класс Н2 (оптимум нормы) имели только 58,7 % (95 % ДИ 50,1–67,3 %), у одной пациентки был условно нормальный класс Н1 (гармонический гипотензивный), поэтому в дальнейшем анализе она присоединена к классу Н2. У остальных пациентов этой группы были различные варианты патологического кровообращения: нормотензивные классы ДД- и СД-типов, гипертензивные классы Г- и ДД-типов, а также квази-АГ (класс Н0). В группе 2

также имелись разные гемодинамические классы, но преобладающее большинство пациентов относилось к классу АГ гармонического типа (Н3).

Таблица 2 — Гемодинамические фенотипы пациентов групп наблюдения за дневной период СМАД, доля лиц, % (абс.)

Группа	Гемодинамические типы и классы по SVM									
	Диастолический дисфункциональный тип, классы D1–D3			Гармонический тип, классы Н1–Н3			Гармонический тип, класс Н0	Систолический дисфункциональный тип, классы S1–S3		
1, n = 126	1,6 % (2)	7,1 % (9)	1,6 % (2)	0,8 % (1)	58,7 % (74)	10,3 % (13)	13,5 % (17)	—	6,3 % (8)	—
2, n = 49	2,0 % (1)	—	16,3 % (8)	2,0 % (1)	—	67,3 % (33)	6,1 % (3)	—	4,0 % (2)	2,0 % (1)

У нормотензивных лиц патологических гемодинамических классов средние значения параметров СМАД также не выходили за верхний предел принятых для них норм, но ряд из них имели статистически значимые различия с классом Н2 и демонстрировали отсутствие различий с группой 2 при наличии таковых у класса Н2. Сравнительные характеристики некоторых наиболее важных традиционных параметров СМАД у пациентов из группы 1 классов Н2 (норма), Н0 (квази-АГ), Н3 (гармоническая гипертензивная гемодинамика) и у пациентов с АГ (группа 2 в целом), а также статистически значимые критерии различий этих показателей приведены в таблицах 3–4.

Таблица 3 — Некоторые традиционные показатели СМАД у пациентов группы 1 с разными гемодинамическими классами гармонического типа (дневной период СМАД) и у пациентов группы 2 (Ме, Q25–Q75 %)

Показатель СМАД, период наблюдения	Группа 1, гемодинамические классы по SVM			Группа 2 в целом, n = 49
	Класс Н2, n = 75	Класс Н0, n = 17	Класс Н3, n = 13	
САД, мм рт. ст., сут	115 (110–119) ^	124 (124–128) *^	124 (120–127) *^	134 (130–141)
ДАД, мм рт. ст., сут	68 (65–70)^	73 (69–77)*^	77 (74–78)*^	84 (80–90)
СрАД, мм рт. ст., сут	83 (80–85)^	88 (87–91)*^	92 (89–95)*^	100 (95–105)
ПАД, мм рт. ст., сут	45 (42–53)^	52 (50–56)*	48 (46–51)	51 (45–54)
ЧСС, уд/мин, сут	70 (65–77)	75 (68–83)	81 (75–85)*^	74 (69–79)
РТТ ₂ , мс, сут	127 (121–135)^	129 (119–138)^	118 (112–129)*	115 (101–123)
dP/dt _{max} , сут	652 (578–779)	782 (764–815)*^	706 (628–765)	713 (578–778)
Ssys, %, сут	47 (44–50)^	48 (46–51)	51 (49–53)*	51 (48–54)
ИПСАД, %, сут	0 (0–3)^	11 (5–23)*^	13 (7–27)*^	65 (29–144)
ИПДАД, %, сут	0 (0–1)^	2 (0–11)*^	7 (3–17)*^	56 (24–117)
ГИПСАД, %, сут	0 (0–3)^	0 (0–0)*	0 (0–0)*	0 (0–0)
ГИПДАД, %, сут	4 (1–12)^	1 (0–4)*^	0 (0–2)*	0 (0–0)
Var САД, мм рт. ст., день	9 (7–11)^	11 (9–12)*	10 (9–12)*	11 (9–13)
Var ДАД, мм рт. ст., день	8 (7–10)^	10 (8–11)*	9 (8–10)	9 (8–11)
СНС САД, %	11 (8–16)	17 (13–18)*	17 (14–19)*^	12 (9–16)
СНС ДАД, %	17 (11–23)	21 (16–28)*	23 (19–29)*^	15,5 (12–22)
ВУП САД, мм рт. ст.	32 (24–41)^	38 (23,5–49)	40 (18–53,5)	37,5 (29–47)

Примечания. САД, ДАД, СрАД, ПАД — систолическое, диастолическое, среднее гемодинамическое, пульсовое АД; ИПСАД, ИПДАД — индексы площади гипертензии САД и ДАД; ГИПСАД, ГИПДАД — индексы площади гипотензии САД и ДАД; VarСАД, VarДАД — вариабельность САД и ДАД; СНС САД, СНС ДАД — степень ночного снижения; ВУП САД, ВУП ДАД — величина утреннего подъема АД; РТТ₂ — показатель времени распространения пульсовой волны; dP/dt_{max} — максимальная скорость нарастания АД; Ssys — систолический индекс площади.

* — p < 0,05 с классом Н2 своей группы;

^ — p < 0,05 с группой 2 в целом.

Как видно из таблицы 3, оба потенциально гипертензивных класса — Н0 и Н3 у практически здоровых людей имели следующие статистически значимые отличия от класса Н2 своей группы: более высокие показатели АД (САД, ДАД, СрАД) за все периоды наблюдения; «нагрузки гипертензией» (индексы площади, времени, измерений САД и ДАД) за дневной и суточный периоды; вариабельности САД днем; степени ночного снижения САД и ДАД; отсутствие или низкие показатели «нагрузки гипотензией» (индексы площади, времени, измерений) по САД и ДАД. Иначе говоря, эпизоды значительного снижения АД (менее 100/60 мм рт. ст. днем и 85/48 мм рт. ст. ночью), наблюдающиеся у части здоровых лиц класса Н2, у лиц с АГ не встречались, а у пациентов из категорий Н0 и Н3 они были крайне редки и кратковременны.

Таблица 4 — Статистически значимые критерии различий основных показателей СМАД (таблица 3) между разными гемодинамическими классами гармонического типа и группой 2

Показатель СМАД	Класс Н2 с группой 2	Класс Н0 с классом Н2	Класс Н0 с группой 2	Класс Н3 с классом Н2	Класс Н3 с группой 2
САД, мм рт. ст., сут	$U = 83,0;$ $p < 0,001$	$U = 2967;$ $p < 0,001$	$U = 105,0;$ $p < 0,001$	$U = 169,5;$ $p < 0,001$	$U = 81,0;$ $p < 0,001$
ДАД, мм рт. ст., сут	$U = 7,5;$ $p < 0,001$	$U = 3082,0;$ $p < 0,001$	$U = 37,5;$ $p < 0,001$	$U = 113,0;$ $p < 0,001$	$U = 76,5;$ $p < 0,001$
СрАД, мм рт. ст., сут	$U = 0,5;$ $p < 0,001$	$U = 2971,0;$ $p < 0,001$	$U = 35,0;$ $p < 0,001$	$U = 101,5;$ $p < 0,001$	$U = 85,0;$ $p < 0,001$
ПАД, мм рт. ст., сут	$U = 1277,0;$ $p = 0,004$	$U = 3163,0;$ $p = 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ЧСС, уд/мин, сут	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$U = 206,0;$ $p = 0,001$	$U = 183,0;$ $p = 0,019$
РТТ ₂ , мс, сут	$U = 796,5;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$	$U = 191,5;$ $p = 0,001$	$U = 306,0;$ $p = 0,048$	$p > 0,05$
dP/dt_{max} , сут	$p > 0,05$	$U = 3178,0;$ $p = 0,002$	$U = 238,5;$ $p = 0,009$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
S_{sys} , %, сут	$U = 1022,5;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$U = 175,0;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
ИПСАД, %, сут	$U = 162,0;$ $p < 0,001$	$U = 3087,0;$ $p < 0,001$	$U = 94,0;$ $p < 0,001$	$U = 160,0;$ $p < 0,001$	$U = 94,0;$ $p < 0,001$
ИПДАД, %, сут	$U = 51,0;$ $p < 0,001$	$U = 3091,5;$ $p = 0,01$	$U = 54,0;$ $p < 0,001$	$U = 108,0;$ $p < 0,001$	$U = 75,5;$ $p < 0,001$
ГИПСАД, %, сутки	$U = 931,0;$ $p < 0,001$	$U = 3745,5;$ $p = 0,01$		$U = 266,5;$ $p = 0,014$	$p > 0,05$
ГИПДАД, %, сут	$U = 1249,5;$ $p < 0,001$	$U = 3745,0;$ $p = 0,009$	$U = 194,0;$ $p = 0,001$	$U = 186,5;$ $p = 0,001$	$p > 0,05$
Вар САД, мм рт. ст., день	$U = 1154,0;$ $p < 0,001$	$U = 3278,0;$ $p = 0,035$	$p > 0,05$	$U = 296,5$ $p = 0,036;$	$p > 0,05$
Вар ДАД, мм рт. ст., день	$U = 1424,5;$ $p = 0,034$	$U = 3282,0;$ $p = 0,039$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
СНС САД, %	$p > 0,05$	$U = 3263,0;$ $p = 0,024$	$p > 0,05$	$U = 206,0;$ $p = 0,001$	$U = 177,5;$ $p = 0,018$
СНС ДАД, %	$p > 0,05$	$U = 3291,0;$ $p = 0,048$		$U = 237,0;$ $p = 0,005$	$U = 145,5;$ $p = 0,003$
ВУП САД, мм рт. ст.	$U = 1210,0;$ $p = 0,018$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Кроме того, класс Н3 отличался от класса Н2 более высокой ЧСС и основными «сосудистыми» показателями, характерными для гипертензии: систолический индекс площади (S_{sys}) за все периоды наблюдения (он был выше), время распространения пульсовой волны РТТ₂ (*pulse transit time*, — более

низкие значения, свидетельствующие об увеличении сосудистой жесткости). Класс Н0 также имел статистически значимые отличия от класса Н2, кроме вышеперечисленных: более высокие значения ПАД и максимальной скорости прироста АД (dp/dt_{max}) за все периоды наблюдения; вариабельности АД (не только САД, но и ДАД) в дневной период (см. таблицы 3–4).

Оба класса Н0 и Н3 не показали значимых отличий от пациентов с АГ по ряду показателей СМАД, достоверно отличающихся от АГ у нормотензивных лиц класса Н2, а именно: ПАД, S_{sys} , ГИПСАД, вариабельность САД и ДАД за все периоды наблюдения, а также величина утреннего подъема САД. Кроме того, класс Н3 не отличался значимо от пациентов с АГ по РТТ2 и ГИПДАД, а Н0 — по степени ночного снижения САД и ДАД (см. таблицу 4).

Таким образом, лица из класса Н3 демонстрируют максимальную приближенность к АГ по ряду характерных для АГ показателей, а из класса Н0 — признаки функциональных нарушений в виде высокой лабильности АД, возможно, обусловленной вегетативной дисфункцией. Поэтому пациенты, имеющие данные гемодинамические фенотипы, нуждаются в целенаправленном дообследовании и динамическом наблюдении с контролем АД.

Пациентов с классами ДД-типа (D1, D2, D3) среди нормотензивных лиц было мало, поэтому проведен анализ различий между типом ДД, однозначно не соответствующем нормальной физиологии кровообращения, и оптимально нормальной гемодинамикой (класс Н2), согласно фенотипам по дневному периоду СМАД (таблица 5).

Таблица 5 — Различия показателей СМАД у пациентов фенотипа ДД (классы D1, D2, D3) и класса Н2 группы 1 и группой 2 в целом, $M \pm m$ или Me (Q25–Q75 %)

Показатель СМАД	Группа 1, ДД-тип	Группа 1, Класс Н2	Различия: тип ДД и класс Н2	Группа 2	Различия: группа 2 и класс Н2	Различия: группа 2 и тип ДД
ЧСС сут, уд/мин	79 (68–82)	70 (65–77)	$U = 319;$ $p = 0,038$	74 (69–79)	$U = 796,5;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
ЧСС н, уд/мин	65 (59,5–69)	58 (54–64)	$U = 281,5;$ $p = 0,017$	63,5 (58,5–67,5)	$U = 1197,0;$ $p = 0,002$	$p > 0,05$
ДАД д, мм рт.ст.	73 (72–75)	71 (68–73)	$(U = 300,5;$ $p = 0,028)$	88 (85–93)	$U = 84;$ $p < 0,001$	$U = 19;$ $p < 0,001$
ИПДАД н	0,5 (0–1)	0 (0–1)	$U = 284,5;$ $p = 0,047$	12 (4,5–40)	$U = 155,5;$ $p < 0,001$	$U = 31,5;$ $p < 0,001$
ГИПДАД сут	1 (0–8)	4 (1–12)	$U = 319;$ $p = 0,048$	0 (0–2)	$U = 319,0;$ $p = 0,048$	$U = 166;$ $p = 0,004$
ГИПДАД д	0 (0–3)	3 (1–9)	$U = 280,5;$ $p = 0,015$	0 (0–2)	$U = 280,5;$ $p = 0,015$	$U = 192,5;$ $p = 0,029$
ГИИДАД д	2,0 (0,0–10,0)	8 (4–16)	$U = 304;$ $p = 0,031$	0 (0–0)	$U = 304,0;$ $p = 0,031$	$p > 0,05$
ГИВДАД д	2,0 (0,0–10,0)	7 (3–18)	$U = 294,5;$ $p = 0,023$	0 (0–0)	$U = 294,5;$ $p = 0,023$	$U = 153;$ $p = 0,004$
ВарСАД д, мм рт.ст.	11 (9–13)	9 (7–11)	$p > 0,05$	11(9–13)	$U = 1154,0;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
ВарДАД д, мм рт.ст.	$7,9 \pm 0,74$	$8,6 \pm 0,45$	$p > 0,05$	$9,4 \pm 0,34$	$t = -2,21;$ $p = 0,022$	$p > 0,05$
ВарДАД н, мм рт.ст.	$7,0 \pm 0,49$	$6,0 \pm 0,42$	$p > 0,05$	$8,4 \pm 0,36$	$t = -4,21;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
ВУП САД, мм рт.ст.	$37,5 \pm 3,04$	$32,6 \pm 2,62$	$p > 0,05$	$37,7 \pm 1,77$	$t = 2,0;$ $p = 0,047$	$p > 0,05$
РТТ ₂ сут, мс	$121,0 \pm 5,4$	$128,5 \pm 3,29$	$p > 0,05$	$112,8 \pm 2,1$	$t = 6,30;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
РТТ ₂ д, мс	$114,8 \pm 4,59$	$123,0 \pm 3,33$	$t = -2,01;$ $p = 0,047$	$108,2 \pm 1,97$	$t = 6,03;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
РТТ ₂ н, мс	$133,7 \pm 5,92$	$142,6 \pm 4,46$	$p > 0,05$	$123,6 \pm 2,95$	$t = 5,27;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$

Окончание табл. 5

Показатель СМАД	Группа 1, ДД-тип	Группа 1, Класс Н2	Различия: тип ДД и класс Н2	Группа 2	Различия: группа 2 и класс Н2	Различия: группа 2 и тип ДД
S_{sys} сут. %	49,9 ± 1,04	47,2 ± 0,83	$t = 2,45;$ $p = 0,014$	50,7 ± 0,63	$p > 0,05$	$p > 0,05$
S_{sys} д, %	50,6 ± 1,04	48,1 ± 0,85	$t = 2,29;$ $p = 0,024$	51,3 ± 0,63	$t = -4,37;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
S_{sys} н, %	47,8 ± 1,27	44,7 ± 1,16	$p > 0,05$	48,9 ± 0,79	$t = -4,26;$ $p < 0,001$	$p > 0,05$
AIx %, сут	-52 (-60...-48)	-53 (-58...-47)	$p > 0,05$	-47 (-58...-29)	$U = 1425;$ $p = 0,035$	$p > 0,05$
AIx %, д	-53 (-59...-45)	-54 (-58...-45)	$p > 0,05$	-46 (-58...-29)	$U = 1392,5;$ $p = 0,023$	$p > 0,05$
AIx %, н	-58 (-63,5...- 49,5)	-52 (-61...-43)	$p > 0,05$	-47,5 (-57...-24)	$U = 1349,5;$ $p = 0,02$	$p > 0,05$
ASI сут, отн.ед	130 (119-142)	128 (120-143)	$p > 0,05$	133 (127-145)	$U = 1422,0;$ $p = 0,034$	$p > 0,05$
ASI н, отн.ед	120,5 (117-148)	124 (114-140)	$p > 0,05$	135 (125-150)	$U = 1271,5;$ $p = 0,006$	$p > 0,05$
dP/dt_{max} сут, мм рт.ст./с	548 (541-654)	659 (578-779)	$U = 284;$ $p = 0,017$	731 (578-778)	$P > 0,05$	$U = 180;$ $p = 0,017$

Примечание. ИПДАД — индекс площади гипертензии для ДАД; ГИПДАД, ГИИДАД и ГИВДАД — «гипотензивные» индекс площади, измерений и времени по ДАД; ВарСАД и ВарДАД — вариабельность АД; ВУП САД — величина утреннего подъема САД; PTT_2 — время распространения пульсовой волны; S_{sys} — систолический индекс площади; AIx % — индекс аугментации; ASI — индекс ригидности артерий; dP/dt_{max} — максимальная скорость нарастания АД.

Как видно из таблицы 5, нормотензивные лица ДД-типа имели несколько более высокие показатели вариабельности САД днем, ДАД ночью, величины утреннего подъема САД, чем лица этой группы класса Н2 ($p > 0,05$), и эти показатели не отличались статистически значимо от таковых у пациентов с АГ, тогда как лица с фенотипом Н2 — отличались ($p < 0,05$). По сравнению с Н2 классом пациенты фенотипа ДД имели также значимо более высокое ДАД за дневной период (хотя и в пределах принятой нормы), более высокий индекс нагрузки гипертензией по ДАД ночью и более низкие показатели «нагрузки гипотензией», $p < 0,05$.

Кроме того, лица фенотипа ДД по «сосудистым» показателям СМАД не отличались от пациентов с АГ (при наличии статистически значимых отличий данных показателей у лиц класса Н2), а по индексам PTT_2 , S_{sys} и dP/dt_{max} уже значимо отличались от класса Н2, что подтверждает увеличение жесткости сосудов при ДД-типе.

Таким образом, нормотензивные лица фенотипа ДД демонстрируют приближенность по ряду важных показателей СМАД к пациентам с АГ и отличаются от лиц своей группы с оптимальным фенотипом Н2 по функциональным сосудистым показателям, имеют более высокую ЧСС и повышенное ДАД днем. Эти данные подтверждают патологический характер фенотипа ДД и указывают на необходимость дальнейшего наблюдения за такими лицами, как контингентом повышенного риска развития АГ.

Фенотип СД группы 1, несмотря на малочисленность таких пациентов, также показал различия с пациентами класса Н2 своей группы и отсутствие значимых отличий с группой пациентов с АГ по ряду параметров СМАД, по которым класс Н2 имел такие различия с пациентами группы 2 (см. таблицу 6). Принципиальные отличия типа СД от класса Н2 и от всей группы пациентов с АГ касались параметров, характеризующих, главным образом, эластичность/жесткость артерий: $AAAI$, СУП САД и нормированный (приведенный к АД 120/80 мм рт. ст.) показатель времени распространения пульсовой волны (PTT_2 д*), причем в противоположную сторону, чем фенотип ДД. Данный факт согласуется с теоретически обоснованной трактовкой фенотипа СД как антипода фенотипа ДД, и тоже не

соответствующего оптимальному кровообращению. Иначе говоря, лица с данным фенотипом имеют эластичные сосуды, но склонные к спазмированию.

СМАД показал достаточно большую распространенность различных нарушений ночного снижения АД, особенно по ДАД, как у лиц с АГ, так и у нормотензивных, причем без значимых отличий между группами ($p > 0,05$). Так различные нарушения СНС по САД имели 33,3 % (42 чел.) группы 1 и 34,7 % (17 чел.) группы 2, по ДАД — 53,23 % (67 чел.) и 44,9 % (22 чел.) соответственно. Анализ нарушений СНС по фенотипам Г, ДД и СД приведен в таблице 7.

Самым частным нарушением СНС был тип *Overdipper* по ДАД (чрезмерное снижение ДАД ночью). При этом в группе 1 частота такого нарушения у лиц фенотипа ДД была статистически значимо большей, чем у лиц фенотипа Г этой группы — 63,2 и 36,9 %, ($\chi^2 = 4,58$; $p = 0,032$), а встречаемость нарушения СНС типа *Nondipper* по САД (недостаточное снижение) — значимо меньшей: 5,3 и 30,1 % соответственно ($F = 0,042$; $p = 0,016$). Таким образом, больше половины нормотензивных лиц фенотипа ДД имеют чрезмерное снижение ДАД ночью, а такой тип СНС считается патологическим, так как часто приводит к чрезмерному утреннему подъему АД.

Таблица 6 — Различия показателей СМАД у пациентов фенотипа СД (классы S2 и S3) и классом Н2 группы 1 и группой 2 в целом, Ме (Q25–Q75 %)

Показатель СМАД	Группа 1, СД-тип	Группа 1, Класс Н2	Различия: тип СД и класс Н2	Группа 2	Различия: группа 2 и класс Н2	Различия: группа 2 и тип СД
ПАД сут, мм рт. ст.	50 (44,5–55)	45 (42–53)	$p > 0,05$	51 (45–54)	$U = 1277,0$; $p = 0,004$	$p > 0,05$
ПАД д, мм рт. ст.	50,5 (44,5–55,5)	46 (42–58)	$p > 0,05$	51 (46–56)	$U = 1290,5$; $p = 0,005$	$p > 0,05$
ПАД н, мм рт. ст.	47,5 (45–51)	44 (41–58)	$p > 0,05$	48 (43–52)	$U = 1355,5$; $p = 0,021$	$p > 0,05$
ЧССн, уд/мин	62,5 (58,5–68)	58 (54–64)	$p > 0,05$	63,5 (58,5–67,5)	$U = 1197,0$; $p = 0,002$	$p > 0,05$
ГИПСАД сут	0 (0–1)	0 (0–1)	$p > 0,05$	12 (4,5–40)	$U = 155,5$; $p < 0,001$	$p > 0,05$
ГИВСАД сут	0 (0–2)	4 (1–12)	$p > 0,05$	0 (0–2)	$U = 735,0$; $p < 0,001$	$U = 166$; $p = 0,004$
ГИПДАД н	0 (0–3,5)	3 (1–9)	$p > 0,05$	0 (0–2)	$U = 1152,0$; $p < 0,001$	$p > 0,05$
ВарДАД н, мм рт. ст.	7 (5,5–9)	9 (7–11)	$p > 0,05$	8 (7–10)	$U = 962,0$; $p < 0,001$	$p > 0,05$
СУП САД, мм рт.ст.	7 (6–11)	13 (10–19)	$U = 103,5$; $p = 0,011$	13 (9–18)	$p > 0,05$	$U = 75,0$; $p = 0,025$
РТТ ₂ д*, мс	172,5 (148–174)	145 (132–157)	$U = 147,5$; $p = 0,019$	142 (126–155)	$p > 0,05$	$U = 50,5$; $p = 0,001$
AIx %, сут	–55 (–62...–50)	–53 (–58...–47)	$p > 0,05$	–47 (–58...–29)	$U = 1425$; $p = 0,035$	$p > 0,05$
AIx %, д	–52 (–62...–48,5)	–54 (–58...–45)	$p > 0,05$	–46 (–58...–29)	$U = 1392,5$; $p = 0,023$	$p > 0,05$
ASI сут, отн. ед.	138 (125–164)	128 (120–143)	$p > 0,05$	133 (127–145)	$U = 1422,0$; $p = 0,034$	$p > 0,05$
ASI д, отн. ед.	137 (126,5–160,5)	124 (114–140)	$p > 0,05$	135 (125–150)	$U = 1271,5$; $p = 0,006$	$p > 0,05$
AASI сут, отн. ед.	0 (0–0,2)	0,4 (0,3–0,5)	$U = 39,5$; $p < 0,001$	0,3 (0,2–0,5)	$p > 0,05$	$U = 40,0$; $p < 0,001$

Таблица 7 — Типы ночного снижения артериального давления в группах наблюдения в целом и по фенотипам Г, ДД и СД (суточный период СМАД), доля лиц, % (абс.)

Группа, в том числе фенотип	Тип СНС по САД				Тип СНС по ДАД			
	<i>Dipp</i>	<i>Nondipp</i>	<i>Nightpeak</i>	<i>Overdipp</i>	<i>Dipp</i>	<i>Nondipp</i>	<i>Nightpeak</i>	<i>Overdipp</i>
1, <i>n</i> = 126	66,7 (84)	27,0 (34)	1,6 (2)	4,8 (6)	46,8 (59)	9,5 (12)	3,2 (4)	40,5 (51)
ДД, <i>n</i> = 19	78,9 (15)	5,3* (1)	—	15,8 (3)	36,8 (7)	—	—	63,2* (12)
Г, <i>n</i> = 103	67,0 (67)	30,1 (31)	1,9 (2)	2,9 (3)	47,6 (49)	11,7 (12)	3,9 (4)	36,9 (38)
СД, <i>n</i> = 4	(2)	(2)	—	—	(3)	—	—	(1)
2, <i>n</i> = 49	65,3 (32)	28,6 (14)	—	6,1 (3)	55,1 (27)	12,2 (6)	—	32,7 (16)
ДД, <i>n</i> = 17	64,7 (11)	17,6 (3)	—	17,6 (3)	41,2 (7)	23,5 (4)	—	35,3 (6)
Г, <i>n</i> = 32	65,6 (21)	34,4 (11)	—	—	62,5 (20)	6,3 (2)	—	31,3 (10)

Примечание. Обозначения: *Dipp* — *Dipper* (нормальное снижение АД); *Nondip* — *Nondipper* (недостаточное снижение АД); *Nightpeak* — *Nightpeaker* (повышение АД ночью); *Overdip* — *Overdipper* (чрезмерное снижение АД).

* — $p < 0,05$ с гармоническим типом (Г) своей группы.

Заключение. Предложенный подход к функциональной диагностике кровообращения и разработанная номограмма гемодинамических состояний (фенотипических классов) открывают новые возможности выявления клинически латентных патологических состояний, определяя контингент лиц, нуждающихся в дообследовании и динамическом наблюдении, а также индивидуальных гемодинамических особенностей у пациентов с АГ и гипотензией, что может стать основой персонализации лечения. Данный подход применим к рядам АД (оптимально — 20–25 величин), полученным при обычных измерениях ручными тонометрами в желаемом интервале времени.

В группе из 126 практически здоровых нормотензивных людей молодого возраста при СМАД гармоническое нормотензивное кровообращение — класс Н2 (оптимум нормы) имели только 58,7 % лиц, у одной пациентки был условно нормальный гипотензивный гармонический тип Н1 (0,8 %). У остальных были различные варианты патологического кровообращения: ДД-тип классов *D1* и *D3* по 1,6 %, *D2* — 7,1 %; СД-тип класса *S2* — 6,3 %, а также гипертензивный класс гармонического типа Н3 — 10,3 % и квази-АГ (класс Н0) — 13,5 %.

Гемодинамика нормотензивных лиц, отнесенная исключительно на основе коэффициентов линейной регрессии параметров АД к классам Н3 (гипертензия), Н0 (квази-АГ) и к дисфункциональным фенотипам ДД и СД, по значениям традиционных показателей СМАД, принятых в качестве диагностических признаков АГ, занимает промежуточное положение между таковыми у нормотензивных лиц и у пациентов с АГ. Данные показатели не выходят за пределы принятых для них «норм», но уже статистически значимо отличаются от этих показателей у нормотензивных лиц класса Н2, и по ряду из них не отличаются от таковых при АГ.

Для классов Н0 и Н3 такими показателями являются: повышенные величины АД за все периоды наблюдения; «нагрузка гипертензией» (индексы площади, времени, измерений САД и ДАД) за дневной и суточный периоды; вариабельность САД днем; степень ночного снижения САД и ДАД; отсутствие «нагрузки гипотензией» (индексы площади, времени, измерений) по САД и низкая нагрузка — по ДАД и некоторые другие. Для типа ДД (классы *D1*, *D2* и *D3*) — «сосудистые» показатели PTT_2 , S_{sys} и dP/dt_{max} , свидетельствующие о повышенной сосудистой жесткости; повышенные ДАД, вариабельность АД и ЧСС; отсутствие или низкая «нагрузка гипотензий» и др. Для типа СД — «сосудистые» показатели PTT_2 , $AASI$, AIx %, свидетельствующие об эластичных сосудах, склонных к спазмированию; повышенная вариабельность САД; отсутствие или низкие индексы «нагрузки гипотензий» и другие. Тип ДД отличается также высокой распространенностью чрезмерного снижения ДАД ночью (*overdipper*) — 63,2 % (в классе Н2 — 36,9 %, $\chi^2 = 4,58$; $p = 0,032$).

Таким образом, фенотипы СД, ДД и классы Н0 и Н3 у нормотензивных лиц являются патологическими, поэтому таких пациентов следует рассматривать как группу повышенного риска АГ, требующую дообследования и динамического наблюдения с обязательным контролем АД.

Литература

1. Войтикова, М. В. Применение интеллектуального анализа данных для классификации гемодинамических состояний / М. В. Войтикова, А. П. Войтович, Р. В. Хурса // Врач и информационные технологии. — 2013. — № 1. — С. 32–41.
2. Метод определения гемодинамического фенотипа : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2018, регистр № 171–1218 [Электронный ресурс] / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Н. М. Еремина, М. В. Войтикова; учреждения-разработчики: УО «БГМУ», институт физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси. — Минск, 2018. — 13 с. — Режим доступа : <https://www.bsnu.by/page/8/4184/>. — Дата доступа : 01.10.2019.
3. Рогоза, А. Н. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы) / А. Н. Рогоза [и др.]. — М., 1997.
4. Хурса, Р. В. Пульсовое давление крови: роль в гемодинамике и прикладные возможности в функциональной диагностике / Р. В. Хурса // Мед. новости. — 2013. — № 4. — С. 13–19; Артериальная гипертензия. — 2014. — № 5(37). — С. 21–28.
5. Хурса, Р. В. Функциональное состояние сосудов у практически здоровых лиц с патологическими гемодинамическими типами (по данным линейной регрессии параметров артериального давления) / Р. В. Хурса // Медицинская панорама. — 2014. — № 7. — С. 5–9; Артериальная гипертензия. — 2014. — № 6 (38). — С. 39–45.
6. Pickering, T. G., Davidson, K., Gerin, W., Schwartz, J. E. Masked Hypertension // Hypertension. — 2002; 40. — P. 795–796.
7. Sega, R., Trocino, G., Lanzarotti, A. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertensions: data from general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study) // Circulation. — 2001; 104. — P. 1385–1392.

Pathological hemodynamic phenotypes in practically healthy young people: features of indices of 24-hour arterial blood pressure monitoring

Khursa R. V.

*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus*

The 24-hour ABPM was made in 126 healthy people aged 22 (21–24) years old and in 49 hypertensive patients aged 30 (26–38) years old. Hemodynamic phenotypes were determined by linear regression of blood pressure (BP) parameters. The traditional parameters of ABPM were analyzed depending on the phenotypes.

Only 58.7 % of normotensive individuals had optimal blood circulation — class H2, the other ones had various pathological circulation types: DD-type — 10.3 %; SD-type — 6.3 %, class H3 — 10.3 %, class H0 (quasi-hypertension) — 13.5 %. The hemodynamics of normotensive individuals in pathological classes H3, H0, and in types DD and SD was in an intermediate position between the norm and hypertension on the traditional indicators of hypertension at ABPM. Pathological phenotypes are characterized by increased variability of BP and by the absence or low “hypotension load”, as well as increased BP, “hypertension load”, and some others (for classes H0 and H3); increased heart rate and increased vascular stiffness, of BP circadian rhythm “overdipper” (for DD type) etc. These indicators were in norm borders, but differ significantly from those in class H2 individuals, and don't differ from those in hypertensive patients.

The proposed approach to the functional diagnosis of blood circulation opens up new possibilities for identifying clinically latent pathological conditions.

Keywords: blood pressure, linear regression, preclinical hemodynamic disturbances

Поступила 03.10.2019

УДК 616.61-089.843-06:616.1

Повышение уровня эритропоэтина в крови как фактор кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки

Смолякова М. В.

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Анемия является общим патогенетическим компонентом при прогрессировании болезней почек и сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение синтеза эндогенного эритропоэтина приводит к падению уровня гемоглобина, что влечет за собой необходимость введения экзогенного эритропоэтина. В статье рассмотрена динамика маркеров анемии на различных этапах почечно-заместительной терапии и их влияние на прогрессирование кардиоваскулярной патологии у реципиентов трансплантата почки.

Ключевые слова: эритропоэтин, анемия, кардиоваскулярный риск, трансплантация почки.

Введение. Единство патогенетических процессов поражения сердечно-сосудистой системы и почек образуют целостный механизм взаимного влияния нарушений, именуемый кардиоренальный континуум. Одним из значимых компонентов этого порочного круга у пациентов с хроническими заболеваниями почек является хроническая анемия, которая патофизиологически связана с дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью, системным воспалением, оксидативным стрессом, увеличением риска инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, снижением физической активности и качества жизни пациентов, развитием депрессий, учащением госпитализаций, уменьшением продолжительности жизни и увеличением риска внезапной смерти у данной группы пациентов [1].

Анемия у пациентов с хроническими заболеваниями почек является многофакторным механизмом, объединяющим дефицит железа, фолатов и витамина В12 в организме, снижение продолжительности жизни эритроцитов и подавление их синтеза в уремической среде. Однако ведущим фактором является снижение выработки эритропоэтина перитубулярными интерстициальными клетками глубокого коркового и наружного мозгового вещества почек, развивающееся вследствие прогрессирующих гипоксии и нефросклероза.

В прошлом пациенты, имеющие пятую стадию хронической болезни почек, с целью коррекции анемии получали лишь терапию препаратами железа и испытывали необходимость в частых переливаниях донорских эритроцитов, что создавало дополнительный риск инфекций и иммунологических реакций. В настоящее время препаратами, используемыми для достижения целевого уровня гемоглобина у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, являются человеческие рекомбинантные эритропоэтины. Оказывая наиболее выраженный положительный эффект на синтез эритроцитов и снижение числа гемотрансфузий, эти препараты несут и негативное воздействие, такое как рост риска тромбоза артериовенозной фистулы, прогрессирование артериальной гипертензии, снижение клиренса диализаторов [2]. Пациенты, имеющие низкую чувствительность к этой группе препаратов, имеют более высокий риск внезапной сердечной смерти из-за необходимости в более высоких дозах для достижения целевого значения гемоглобина.

Японскими учеными была проанализирована взаимосвязь уровня гемоглобина с общей смертностью пациентов, получающих почечно-заместительную терапию методом программного гемодиализа, при наличии или отсутствии сочетанной кардиоваскулярной патологии. У пациентов, имевших сердечно-сосудистые заболевания, наблюдалась U-образная картина риска смертности, возраставшего при снижении концентрации гемоглобина ниже 100 г/л или увеличением выше 130 г/л. У пациентов, не имевших сопутствующей кардиоваскулярной патологии, риск смертности увеличивался при снижении гемоглобина ниже 110 г/л [3].

Посттрансплантационная анемия диагностируется при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. Ее частота велика, по разным данным, колеблется от 20 до 57 %. Согласно

исследованию, проведенному греческими учеными, по изучению изменений эндогенной секреции эритропоэтина в раннем периоде после трансплантации донорской почки, наблюдается два пика уровня эндогенного эритропоэтина, синтезируемого донорским органом: спустя двое суток и через 2–4 недели после операции. При адекватном функционировании трансплантата уровень эритропоэтина в сыворотке повышается уже в раннем послеоперационном периоде, обеспечивая тем самым коррекцию анемии с достижением оптимальных показателей к трем месяцам послеоперационного периода. Недостаточный синтез эндогенного эритропоэтина ассоциируется с отсроченной функцией трансплантата, длительным периодом холодовой ишемии трансплантата и применением циклоспорина в раннем послеоперационном периоде. При оценке динамики лабораторных показателей наблюдается повышение уровня эритропоэтина вслед за снижением уровня креатинина в крови [4].

В отчетах моноцентровых исследований описано отрицательное влияние женского пола, возраста реципиента и донора, наличия вредных привычек, продолжительности предтрансплантационного диализа на количество эритроцитов в крови, снижение уровня гемоглобина вследствие нарушения гомеостаза железа под влиянием иммуносупрессивной терапии, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина.

По результатам исследования, проведенного японскими учеными, низкий уровень гемоглобина являлся независимым фактором риска смерти и потери трансплантата у реципиентов после трансплантации почки от живого донора, причем у мужчин прогностическая значимость этого показателя была выше, чем у женщин [5]. В одном из британских исследований было показано, что пациенты, получавшие препараты эритропоэтина после трансплантации для достижения целевого уровня 115–130 г/л, имели более высокие показатели качества жизни, чем пациенты, не получавшие лечение экзогенным гормоном, на фоне сопоставимого качества функционирования трансплантата [6]. Трехлетнее исследование другой группы японских ученых показало, что уровень гемоглобина, поддерживаемый на целевом уровне 125–135 г/л при помощи препаратов стимулятора эритропоэза, снижает прогрессирование дисфункции трансплантата и уменьшает риск возврата на диализ. У обеих групп пациентов случалось сопоставимое количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [7]. С другой стороны, в соответствии с международными рекомендациями KDIGO, повышение уровня гемоглобина с 115 до 130 г/л у реципиентов трансплантата почки оказывает отрицательное влияние на функцию трансплантата и общую выживаемость по сравнению с группой пациентов с целевыми показателями 105–115 г/л [2, 7].

Таким образом, проблема анемии у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, остается дискуссионной и содержит ряд нерешенных вопросов.

Цель работы — изучение влияния уровня эритропоэтина в крови на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у реципиентов трансплантата почки.

Материалы и методы. В ходе исследования было обследовано 54 пациента (по 27 (50 %) мужчин и женщин) с хроническими заболеваниями почек, которым была выполнена трансплантация донорской почки в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». На момент пересадки возраст пациентов в среднем равнялся 44,6 (22,6; 66,8). У 63,0 % (34) пациентов хроническое нарушение функции почек развилось вследствие прогрессирования хронического гломерулонефрита. Медиана длительности хронического заболевания почек к моменту операции составляла 14,7 (7,1; 22,6) лет, из которых продолжительность почечно-заместительной терапии — 3,6 (0,2; 15,3) года. Группа сравнения была сформирована из 15 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и основным факторам сердечно-сосудистого риска, не имеющих хронических заболеваний почек в анамнезе.

Исследование включало анализ анамнеза, клинических данных и комплекса лабораторно-инструментальных обследований с использованием статистического пакета *SPSS Statistics 17.0*. Период наблюдения составил шесть месяцев после трансплантации. Забор крови для анализа проводился натощак (после 8-часового голодания), из локтевой вены руки, не имеющей фистулы. Исследование общего анализа крови выполнялось на анализаторе *CELL-DYN RUBY (Abbott, США)*, биохимический — на анализаторе *AU680 (Beckman Counter)*, иммуноферментный анализ — *Stat Fax 3200 (США)*.

Результаты и их обсуждение. При оценке основных факторов сердечно-сосудистого риска группы исследования установлено, что 14,8 % (8) пациентов были подвержены курению, 61,1 % (33) страдали артериальной гипертензией, у 53,7 % (29) индекс массы тела превышал 25, у 51,5 % (7) семейный анамнез был отягощен наличием сердечно-сосудистого заболевания в раннем возрасте, у 70,4 % (38) выявлена гиперхолестеролемия, у 72,2 % (39) — гипертриглицеролемия, у 55,6 % (30) диагностирована гипергликемия.

Жалобы на состояние сердечно-сосудистой системы, выявленные при осмотре и с использованием опросника Роуза, сохранялись во время всего периода наблюдения и отражены в таблице 1.

Таблица 1 — Жалобы реципиентов трансплантата почки

Показатель, % (n)	Предоперационный период	Ранний послеоперационный период	Отдаленный послеоперационный период
Боли за грудиной	27,8 (15)	24,1 (13)	31,5 (17)
Перебои в работе сердце	42,6 (23)	38,9 (21)	33,3 (18)
Повышение АД	61,1 (33)	68,5 (37)	66,7 (36)
Падение АД	40,7 (22)	1,9 (1)**	3,7 (2)**

** — достоверность различия показателей при $p < 0,05$.

Уменьшение количества пациентов, страдающих от гипотонии, связано с устранением процедуры программного гемодиализа и вызванного ей колебания объема циркулирующей крови.

В соответствии с клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Беларусь с целью профилактики анемии у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию, диализными центрами осуществляется ежемесячный контроль уровня гемоглобина. Целевым показателем у данной группы пациентов является 110 г/л. Стойкое снижение уровня гемоглобина ниже 100 г/л, а гематокрита — ниже 30 % является показанием для назначения рекомбинантного эритропоэтина.

На диализном этапе лечения 77,8 % (42) пациентов группы исследования получали препараты рекомбинантного эритропоэтина человека в дозировках, коррегируемых на основе концентрации гемоглобина в крови. У 16,7 % (9) реципиентов продолжали получать препараты эритропоэтина в раннем послеоперационном периоде в связи с анемией средней и тяжелой степени. В отдаленном послеоперационном периоде пациенты группы исследования не получали препараты эритропоэтина для коррекции анемии.

Степени анемии у реципиентов трансплантата почки изменялись в динамике в предоперационном (1), раннем послеоперационном (2) и отдаленном послеоперационном периоде (3) в соответствии с рисунком.

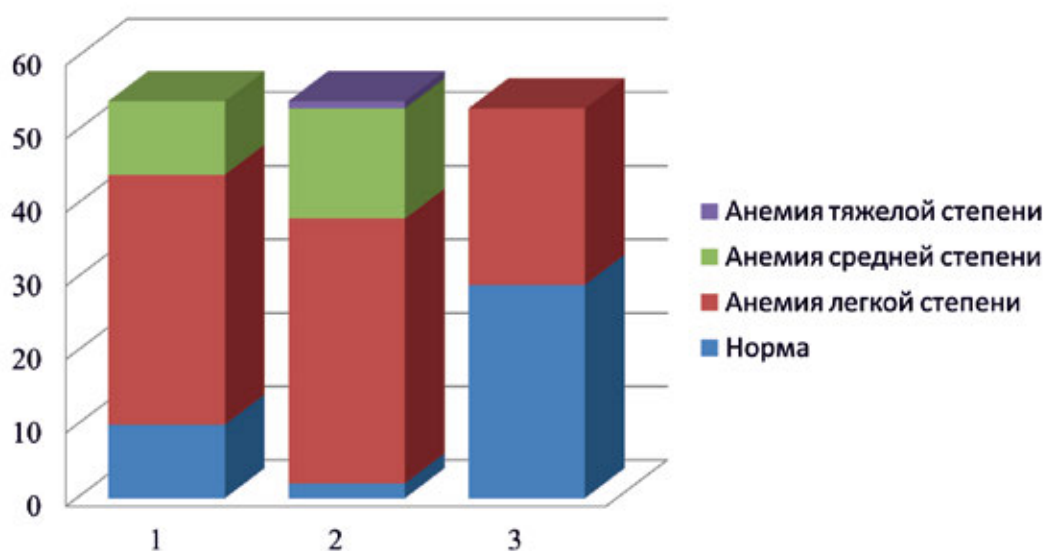


Рисунок — Степени анемии у реципиентов трансплантата почки

Таким образом, существует тенденция к усугублению тяжести и увеличению числа пациентов с анемией в раннем послеоперационном периоде — 96,3 % ($n = 52$) против 81,5 % ($n = 44$) ($\chi^2 = 6,0$, $p < 0,05$) и нормализации показателей в отдаленном послеоперационном периоде в сравнении с предоперационным и ранним послеоперационным этапом — 45,3 % ($n = 24$) против 81,5 %

($n = 44$) и 96,3 % ($n = 52$) ($\chi^2 = 15,1, p < 0,001$; $\chi^2 = 33,8, p < 0,001$ соответственно). В контрольной группе у лишь одного пациента (6,7 %) диагностирована анемия легкой степени тяжести. Полученные результаты позволяют предположить, что частота встречаемости анемии у пациентов с хроническими заболеваниями почек выше на любом этапе почечно-заместительной терапии, чем у пациентов без заболевания почек — 81,5 % ($n = 44$), 96,3 % ($n = 52$), 45,3 % ($n = 24$) против 6,7 % ($n = 1$) ($\chi^2 = 29,0, p < 0,001$; $\chi^2 = 52,9, p < 0,001$; $\chi^2 = 7,5, p < 0,01$ соответственно).

В ходе исследования был проведен общий анализ крови и иммуноферментный анализ для определения концентрации эритропоэтина в сыворотке крови. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Показатели анемии у реципиентов трансплантата почки

Показатель $M \pm m$	Предоперационный период	Ранний послеоперационный период	Отдаленный послеоперационный период	Группа контроля
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,66 \pm 0,10$	$3,40 \pm 0,09^*$	$4,35 \pm 0,09^{*,**}$	$4,89 \pm 0,10$
Гемоглобин, г/л	$108 \pm 2^*$	$98 \pm 2^{* \bullet}$	$126 \pm 3^{*,** \bullet}$	144 ± 3
Эритропоэтин, мМЕ/мл	$24,0 \pm 2,4$	$28,2 \pm 2,5$	$19,0 \pm 1,6^{*,**}$	$15,5 \pm 6,8$

* — достоверность различия показателей при сравнении с предоперационным периодом при $p < 0,05$;

** — достоверность различия показателей при сравнении с ранним послеоперационным периодом при $p < 0,05$;

• — достоверность различия показателей при сравнении с группой контроля при $p < 0,05$.

Содержание эритроцитов в крови у реципиентов трансплантата почки в отдаленном послеоперационном периоде выше, чем во время диализной терапии ($4,35 \pm 0,09 \cdot 10^{12}/л$ против $3,66 \pm 0,10 \cdot 10^{12}/л$, $p < 0,001$) и не отличаются от пациентов без хронических заболеваний почек. Концентрация гемоглобина в отдаленном послеоперационном периоде выше, чем на предоперационном этапе (126 ± 3 г/л против 108 ± 2 г/л, $p < 0,001$) и ниже, чем у пациентов контрольной группы на всех этапах наблюдения (108 ± 2 г/л, 98 ± 2 г/л, 126 ± 3 г/л против 144 ± 3 г/л, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$ соответственно). Выявлено снижение уровня эритропоэтина через 6 месяцев после трансплантации — $19,0 \pm 1,6$ мМЕ/мл против $24,0 \pm 2,4$ мМЕ/мл, $p < 0,01$.

Биохимический анализ крови показал, что содержание железа в крови не отличалось на всех этапах наблюдения у реципиентов трансплантата почки — $17,2 \pm 11,6$, $14,9 \pm 5,3$, $15,4 \pm 5,8$ мкмоль/л соответственно. При определении концентрации ферритина установлено, что через 6 месяцев после трансплантации происходит повышение уровня по сравнению с предоперационным этапом — $187,6$ ($137,8$; $202,7$) нг/мл против $181,8$ ($165,3$; $216,8$) нг/мл, $p < 0,01$, однако этот показатель становится ниже, чем в раннем послеоперационном периоде — $187,6$ ($137,8$; $202,7$) нг/мл против $190,5$ ($171,3$; $227,0$) нг/мл, $p < 0,01$. Концентрация трансферрина в отдаленном послеоперационном периоде была выше, чем в раннем послеоперационном периоде — $2,1$ ($1,8$; $3,0$) г/л против $1,8$ ($1,6$; $2,3$) г/л, $p < 0,01$, но не отличалась от предоперационной — $2,0$ ($1,6$; $2,6$) г/л.

Анализ корреляционных взаимоотношений продемонстрировал взаимосвязь низкого уровня гемоглобина на диализном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде с молодым возрастом пациентов ($r = 0,28$ и $r = 0,30$ соответственно, $p < 0,05$). Уровень гемоглобина в отдаленном послеоперационном периоде зависел от показателей функционирования трансплантата ($r = 0,38$, $p < 0,01$). Увеличение уровня эритропоэтина в сыворотке крови у диализных пациентов ассоциировалось с активацией системного воспалительного ответа: ростом концентрации С-реактивного белка и интерлейкина-6 ($r = 0,34$, $p < 0,05$ и $r = 0,43$, $p < 0,01$ соответственно). Та же тенденция сохранялась и в раннем послеоперационном периоде ($r = 0,37$ и $r = 0,43$ соответственно, $p < 0,01$).

С целью оценки частоты встречаемости прогрессирования кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими заболеваниями почек в ходе исследования к понятию «неблагоприятный исход» отнесены следующие нозологические формы: острый коронарный синдром (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, фибрилляция желудочков), приступ стенокардии напряжения или гипертонический криз, потребовавшие обращения за медицинской помощью. За время раннего послеоперационного периода у 24,1 % (13) пациентов диагностированы неблагоприятные

кардиоваскулярные изменения и у 33,3 % (18) пациентов за период наблюдения. С целью определения предикторов кардиоваскулярной патологии была изучена сопряженность возникновения неблагоприятных исходов с теми или иными факторами с использованием теста χ^2 , точного критерия Фишера.

Пациенты, в крови которых на предоперационном этапе лечения диагностировано избыточное количество эритропоэтина, более подвержены прогрессированию кардиоваскулярной патологии в раннем послеоперационном периоде, чем пациенты, чьи показатели не превышали верхнюю границу нормы (42,86 %, 12,12 %, $\chi^2 = 6,6, p < 0,05$). Уровень эритропоэтина в крови пациентов, имевших послеоперационные кардиоваскулярные события, был выше, чем у пациентов, не имевших таковых осложнений (37 (20; 187) мМЕ/мл против 17 (10; 42) мМЕ/мл, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, превышение максимально допустимой концентрации эритропоэтина в крови на диализном этапе лечения способствует прогрессированию кардиоваскулярных нарушений в раннем послеоперационном периоде у реципиентов трансплантата почки. Проведение трансплантации донорской почки оказывает благоприятное влияние по устранению анемического синдрома у пациентов, получающих почечно-заместительную терапию.

Литература

1. Anemia as a risk factor for all-cause mortality: obscure synergic effect of chronic kidney disease / Y. Sato [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. — 2018. — Vol. 22(2). — P. 388–394.
2. National Kidney Foundation KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target *American Journal of Kidney Diseases*. — 2007. — Vol. 50. — P. 471–530.
3. Haemoglobin concentration and survival of haemodialysis patients before and after experiencing cardiovascular disease: a cohort study from Japanese dialysis outcomes and practice pattern study (J-DOPPS) / R. Kido [et al.] // *BMJ Open*. — 2019. — Vol. 9(9).
4. Parameters influencing blood erythropoietin levels of renal transplant recipients during the early post-transplantation period / M. Kalantzi [et al.] // *Transplantation Proceedings*. — 2014. — Vol. 46(9). — P. 3179–3182.
5. Post-transplant anemia has strong influences on renal and patient outcomes in living kidney transplant patients / N. Ichimaru [et al.] // *Transplantation Proceedings*. — 2016. — Vol. 48 (3). — P. 878–883.
6. Treating posttransplant anemia with erythropoietin improves quality of life but does not affect progression of chronic kidney disease / T. Pile [et al.] // *Experimental and clinical transplantation*. — 2019. — Vol. 10.
7. The effect of maintaining high hemoglobin levels on long-term kidney function in kidney transplant recipients: a randomized controlled trial / M. Tsujita [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 2019. — Vol. 34. — P. 1409–1416.

Hight erythropoethin level as a cardiovascular risk factor in renal transplant recipients

Smaliakova M. V.

State Institution “The Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”, Minsk, Republic of Belarus

Anemia is a common pathogenetic component in the progression of kidney disease and cardiovascular disease. A decrease in the synthesis of endogenous erythropoietin leads to a decrease in hemoglobin level. It entails the need for the introduction of exogenous erythropoietin. This article presents information about the dynamics of anemia indicators at different stages of renal replacement therapy and their effect on the progression of cardiovascular disease in renal transplant recipients.

Keywords: erythropoietin, anemia, cardiovascular risk, kidney transplant.

Поступила 04.10.2019

УДК 616.314-089.843-039.76

Реабилитация пациентов после операции дентальной имплантации

Шевела Т. Л.

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

Реферат. Статья посвящена повышению эффективности реабилитации пациентов после дентальной имплантации с целью профилактики развития воспалительных осложнений в области установленных имплантатов. Проведен анализ результатов обследования 230 пациентов через 6 месяцев после операции, находящихся на диспансерном наблюдении.

Ключевые слова: диспансеризация, имплантация, периимплантит, профилактика.

Введение. В настоящее время отмечается тенденция все более широкого распространения и внедрения метода дентальной имплантации во многие области стоматологической практики (хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ортопедической стоматологии, ортодонтии).

Имплантат, введенный в костную ткань, нарушает гомеостаз полости рта и провоцирует реакцию организма на его восстановление. Система имплантат — костная ткань функционирует в сложных условиях и не может адекватно обеспечить перераспределение жевательного давления, так как в ней отсутствует естественная амортизирующая единица — периодонт. После создания указанной не физиологичной системы имплантат — кость в организме развивается ответная реакция с комплексом компенсаторных механизмов, запас которых не бесконечен, что неизбежно приводит к возникновению патологических процессов, как правило, не замеченных врачом на начальной стадии и активно проявляющийся клинически через некоторый период времени [4].

Несмотря на достигнутые успехи внедрения метода дентальной имплантации, по-прежнему актуальными остаются вопросы, связанные с изменениями состояния тканей, окружающих имплантат и ортопедическую конструкцию с опорой на него [2]. Известно, что в области установленного имплантата слизистая оболочка десны является защитным барьером на пути проникновения инфекционного агента в костную ткань. Для остеоинтеграции и длительного успешного функционирования имплантата необходимо динамическое наблюдение за состоянием тканей, находящихся в непосредственной близости к нему. В связи с этим необходима разработка общих тестов и критериев прогнозирования развития мукозита и периимплантита и определение возможности эффективной доклинической диагностики указанных осложнений.

В последние годы многочисленными исследованиями установлена роль микрофлоры в развитии воспалительных явлений у пациентов после операции дентальной имплантации, в том числе в возникновении и развитии периимплантита [5]. В отдельных работах определен микробиологический состав возбудителей, характерный для патологических зубодесневых карманов. При этом следует помнить, что развитие воспалительного процесса в области имплантата по патологическому типу течения предполагает определяющую роль микрофлоры полости рта, способной проникать в рану в момент операции и формировать биопленки на поверхности имплантата и прилежащих к нему тканях, что служит причиной резорбции костной ткани и «срыву» процессов остеоинтеграции [2]. Этот факт в определенной мере может быть обусловлен как резистентностью микрофлоры к антибиотикам, так и ее видовым составом.

При этом известно, что значительную часть инфекционно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области определяют анаэробные представители микроорганизмов, одним из которых является *Helicobacter pylori* (далее — *HP*). В настоящее время в амбулаторной практике применяется иммунохроматографический тест, предназначенный для быстрого и качественного определения антител к *HP*. Он прост, легковоспроизводим в нем используется сочетание частиц, покрытых антигеном *HP*, и антител к человеческому IgG для качественного и селективного определения антител к *HP* в цельной крови, сыворотке и ротовой жидкости.

Четкие диагностические критерии периимплантита, его стадии, характеризующие клиническое течение, представлены на текущий момент весьма дискуссионными вопросами. В то же время

определено, что периимплантит — воспалительный процесс в тканях, окружающих имплантат, сопровождающийся потерей костной ткани, следует четко дифференцировать физиологическую убыль кости в процессе первого года использования ортопедической конструкции с опорой на дентальный имплантат. По данным С. Ренверт, Ж. Л. Джованьоли (2013), З. И. Гараева и соавторов (2014), одним из критериев периимплантига является убыль костной ткани челюсти в области дентального имплантата [1, 4].

Метод ультразвуковой диагностики позволяет объективно регистрировать нарушения в структуре костной ткани, получать информацию о ее плотности, выявлять изменения при отсутствии клинических проявлений [3]. Скорость прохождения ультразвука отражает многие качества костной ткани, что позволяет рассматривать ее, как комплексный показатель. Данный метод чувствителен и обладает значительными преимуществами перед рентгенологическим исследованием, позволяющим выявить начальные признаки остеопороза, когда деминерализация кости составляет 30 % и более, ультразвуковая остеометрия обнаруживает изменения уже при 3 % потери минерального компонента.

В ранние сроки после операции развиваются признаки воспалительной реакции в тканях. В динамике послеоперационные симптомы постепенно снижаются и через 14 суток пациенты не предъявляют жалоб. Жалобы после операции на выраженные боли, длительное сохранение отека мягких тканей, гиперемии и кровоточивости в области установленных имплантатов необходимо дифференцировать с ранним развитием деструктивных изменений периимплантига. В связи с этим возникает необходимость разработки критериев качества установки и интеграции дентальных имплантатов в ранние послеоперационные сроки (до 30 суток).

Учитывая анализ показателей стандартных индексов (десневого и периодонтального) можно заключить, что данные индексы не выявляют ложно отрицательный результат, т. е. показывают наличие признаков воспалительного процесса там, где отсутствуют воспалительные осложнения. Разработанный индекс периимплантига позволяет на основании доступных клинических признаков в ранние сроки после установки дентального имплантата определить пациентов, предрасположенных к развитию воспалительных осложнений, что, в свою очередь, предоставляет возможность своевременно корректировать ситуацию путем использования адекватных лечебно-реабилитационных мероприятий [7].

Для диагностики устойчивости имплантатов имеет значение неинвазивное исследование. Метод определения коэффициента стабильности имплантата с помощью аппарата является удобным, с минимальным риском нарушения процесса остеоинтеграции. Полученные значения коэффициента при установке дентального имплантата позволяют специалисту решить вопрос об его установке большего диаметра и заранее и более точно спрогнозировать сроки второго этапа операции. Измерение коэффициента стабильности имплантата (КСИ) дает врачу возможность максимально точно оценить каждую конкретную клиническую ситуацию. Сравнение первичной и вторичной стабильности имплантата предоставляет клинически значимую информацию об особенностях процесса заживления и остеоинтеграции. Подобный подход в значительной мере увеличивает шансы на успех имплантации, в том числе у лиц группы риска. Это, в свою очередь, является основой для усовершенствования известных и разработки новых тестов прогнозирования процессов остеоинтеграции.

В опубликованных статьях об опыте работы с использованием дентальных имплантатов говорится в основном об эффективности применения той или иной имплантационной системы, проводятся результаты статистического анализа данных, описываются новые технологии, позволяющие расширить показания к использованию метода, анализируется эффективность применяемых ортопедических конструкций с опорой на дентальные имплантаты [5]. Вместе с этим недостаточно подробно освещены вопросы организации диспансеризации пациентов после операции дентальной имплантации, методы объективного наблюдения пациентов и профилактики послеоперационных осложнений. Недооценка правильной организации данного вида помощи приводит к отрицательным результатам реабилитации пациентов этой категории в целом. Сведения об эффективности организации имплантологической помощи в стоматологических учреждениях в периодической специальной литературе являются единичными или отсутствуют [6].

Учитывая приведенные факты в данной работе, предлагается проведение дифференцированной схемы наблюдения пациентов после операции дентальной имплантации, а при необходимости и дифференцированного подхода к лечебным мероприятиям на основании Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 96 от 12.08.2016 г. «Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации», критерии следующие: «Диспансерное наблюдение — периодический диспансерный медицинский осмотр, медицинское наблюдение за состоянием здоровья пациента в динамике в зависимости от группы диспансерного наблюдения».

Цель работы — повышение эффективности реабилитации пациентов после дентальной имплантации с целью профилактики развития воспалительных осложнений в области установленных дентальных имплантатов.

Материалы и методы. С целью организации диспансеризации пациентов после операции дентальной имплантации были разработаны группы наблюдений на основании детального анализа и систематического наблюдения за пациентами на протяжении 6 лет, что подтвердило необходимость проведения периодических осмотров пациентов с целью профилактики развития периимплантита.

Применяли следующие методы: диагностический иммунохроматографический мембранный метод тест-кассеты, позволяющий выявить присутствие антител к *HP* в ротовой жидкости и определение индекса периимплантита, в соответствии с авторской методикой [7].

Периодичность этапов наблюдения определяли в соответствии со сроками репаративной регенерации костной ткани и факторов риска при остеоинтеграции дентальных имплантатов.

I этап диспансеризации — перед операцией проводили контроль гигиены полости рта на основании индекса Грина — Вермиллиона ОНI-S, лучевые методы исследования, иммунохроматографический тест на наличие антител к *Helicobacter pylori* в ротовой жидкости, при необходимости назначение антибактериальной терапии.

II этап — ранний послеоперационный период — формирование костной ткани в области имплантата (на 30 сутки). Осуществляли контроль гигиены полости рта, определение индекса периимплантита: болевые ощущения в области послеоперационной раны, наличие отека окружающих мягких тканей, гиперемии и кровоточивости слизистой оболочки в области имплантатов. Исследовали зону установки имплантата ультразвуковым методом в режиме энергетической доплерографии.

На III этапе диспансеризации, через 4 месяца в период установки формирователя десневой манжетки, когда имеется риск развития патологического кармана в области имплантата. Дополнительно к оценке гигиены полости рта, индекса периимплантита, иммунохроматографического теста, метода ультразвукового исследования зоны установки имплантата энергетической доплерографии определяли коэффициент стабильности дентальных имплантатов аппаратом *MEGA-ISQ*.

IV этап включал период ортопедического лечения (через 6 месяцев и затем каждые 12 месяцев), где учитывалось функциональное состояние имплантата, наличие фактора риска при жевательной нагрузке на имплантаты и измеряли глубину борозды прикрепления слизистой оболочки десны в области имплантата. С целью сравнения с предыдущими значениями и заключения об успешной остеоинтеграции дентальных имплантатов в динамике определяли коэффициент стабильности имплантатов, а также структуру костной ткани на основании лучевых методов исследования.

Результаты и их обсуждение. Отдаленные результаты наблюдений показали, что не все функционирующие имплантаты имеют хорошую остеоинтеграцию. При наличии на установленных имплантатах ортопедических конструкций важную роль играет воздействие окклюзионной нагрузки на костную ткань. Через 6 лет доля имплантатов с полной интеграцией составила 58 % наблюдений.

В процессе проведения исследования было установлено 418 имплантатов, из них 71,2 % были остеоинтегрированы и имплантаты выполняли функциональную нагрузку. У 38,8 % наблюдались осложнения: мукозит был констатирован у 16,9 %, периимплантит — у 21,9 %. При этом дезинтеграция имплантатов из данного числа осложнений составила 4,2 %.

Дифференцированное распределение по периодам развития воспалительно-деструктивных процессов в костной ткани, окружающей дентальный имплантат, позволило систематизировать развитие периимплантита по периодам течения воспалительного процесса:

- 1) доклиническое развитие периимплантита;
- 2) мукозит;
- 3) периимплантит I стадии (индекс периимплантита равен 1,5, имплантат неподвижен, отсутствие патологического кармана, по данным УЗИ — в области имплантата визуализируется гипоехогенный участок костной ткани с нечеткими контурами, размером от 2 до 10 мм; в режиме энергетической доплерографии отмечается усиление локального кровотока);
- 4) периимплантит II стадии (дополнительно диагностируется наличие патологического кармана между слизистой оболочкой десны и имплантатом);
- 5) периимплантит III стадии характеризуется подвижностью имплантата.

На основании взаимосвязи клинических признаков, дополнительных методов исследования и оценки факторов риска развития периимплантита были выявлены группы диспансерного наблюдения пациентов с риском:

- 1-я — развития мукозита;
- 2-я — развития периимплантита;
- 3-я — удаления имплантата.

Таким образом, выбор метода лечения состоит в необходимости применения научно обоснованного плана реабилитации в зависимости от стадии регенерации костной ткани и задачами диспансеризации, включающее:

- 1) периодичность наблюдений (установление сроков проведения лечебно-профилактических мероприятий);
- 2) дифференцированный подход (прогнозирования осложнений);
- 3) приоритетность (выбор ведущего звена в лечебном комплексе индивидуально);
- 4) системный подход

Лечение любого заболевания зависит от его стадии и степени его развития. В связи с этим актуальным является дифференцированный подход реабилитационных мероприятий. Стадия развития периимплантита — это период заболевания, который начинается в доклинической, бессимптомной форме и развивается впоследствии согласно клинической картине по степени или тяжести развития. Комплекс проводимого лечения зависит от причинного фактора и стадии развития периимплантита.

При наличии периимплантита важно определить тактику по отношению к имплантату: удаление имплантата или его сохранение, которое включает консервативную терапию и хирургический этап. Решение принимается на основании комплексной диагностики, которая состоит из определения подвижности имплантата, значения индекса периимплантита, результатов энергетической доплерографии и лучевых методов исследования.

Анализ результатов обследования пациентов через 6 месяцев после операции показал следующие: в группе без диспансерного наблюдения, где проводили стандартный послеоперационный комплекс, гигиена полости рта была неудовлетворительной, что соответствовало значению упрощенного индекса Грина — Вермиллиона ОНІ-S 3,0 (2–3,5) баллов. Клинически определялась гиперемия слизистой оболочки в области установленных имплантатов, сохранялась целостность десневой борозды, значения индекса периимплантита достоверно составило 1,5 (0–1,5) балла. При проведении иммунохроматографического теста антитела к *Helicobacter pylori* определялись у 8 человек. Развитие периимплантита было констатировано у 11 пациентов (17 %).

В группе диспансерного наблюдения через 6 месяцев гигиена полости рта была удовлетворительной, что соответствовало значению упрощенного индекса Грина — Вермиллиона ОНІ-S 1,0 (1,0–2,5) баллов, слизистая оболочка в области установленных имплантатов была без признаков воспалительных явлений, сохранялась целостность десневой борозды, значения индекса периимплантита достоверно составило 0 (0–0,5) баллов. При проведении иммунохроматографического теста антитела к *Helicobacter pylori* отсутствовали. Развитие периимплантита было констатировано у 3 человек (4,5 %).

Метод диспансерного наблюдения за пациентами позволил снизить развитие осложнений на 12,5 % и уменьшить число отторжений дентальных имплантатов в 3,6 раза по отношению к стандартному лечебно-реабилитационному комплексу.

Важное значение имеет выбор ведущего звена из общего комплекса лечебно-профилактических мероприятий, при этом особое внимание должно уделяться тем мероприятиям, которые при данной клинической ситуации в полости рта являются решающими (гигиенический уход, хирургическая коррекция десны или мягких тканей, назначение противомикробной терапии).

Заключение. Анализ развития осложнений после операции дентальной имплантации показал, что одной из основных причин является отсутствие единого комплекса профилактических мероприятий по прогнозированию, предупреждению и лечению данных осложнений. В связи с этим в исследуемых группах была разработана схема комплексной профилактики, позволяющая повысить эффективность стоматологической имплантации.

Диспансеризация пациентов с дентальными имплантатами — это комплекс профилактических и лечебных мероприятий, направленных на прогнозирование и раннюю диагностику развития воспалительных явлений в тканях, окружающих имплантат.

Литература

1. Гараев, З. И. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации / З. И. Гараев, Р. А. Джавадов, Х. Б. Насирова // Современная стоматология. — № 4. — 2014. — С. 74–76.
2. Добровольская, О. В. Критерии эффективности в дентальной имплантации / О. В. Добровольская, В. В. Рубаненко // Вісник Української мед. стомат. академії. — 2006 — Т. 6, Вып. 4. — С. 13–15.

3. Колдырин, С. В. Оценка минеральной плотности альвеолярных отделов челюстей методом ультразвуковой остеометрии / С. В. Колдырин, М. А. Белоусова, С. Н. Ермольев // Рос. стоматология. — 2014. — № 7 (1). — С. 16–19.
4. Организация диспансеризации пациентов после дентальной имплантации и профилактика периимплантита в раннем дофункциональном периоде / С.В. Сирак [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 9. — С. 481–485.
5. Роль средств и методов гигиены полости рта в развитии пато- и саногенетических механизмов у пациентов с дентальными имплантатами / Н. А. Хачикян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 6. — С. 63–65.
6. Шевела, Т. Л. Ранняя диагностика периимплантита / Т. Л. Шевела, И. О. Походенько-Чудаква, Т. П. Павлович // Стоматолог. — 2018. — № 1(28). — С. 54–57.
7. Шушпанова, О. В. Оценка частоты распространения *Helicobacter pylori* в ротовой жидкости / О. В. Шушпанова, В. Ю. Никольский, Е. П. Колеватых // Вят. мед. вестн. — 2015. — № 4. — С. 28–31.

Rehabilitation of patients after dental implantation

Shevela T. L.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article is devoted to improve the efficiency of patient’s rehabilitation after dental implantation in order to prevent the development of inflammatory complications in the field of installed implants. In 6 months after surgery 230 patients, who are under medical observation, were examined.

Keywords: clinical examination, implantation, peri-implantitis, prevention.

Поступила 28.08.2019

УДК 616.36-089.843-06:616.1

Синдром повышенного артериального давления и ремоделирование сердца у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде

Григоренко Е. А.¹, Руммо О. О.², Митьковская Н. П.¹

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

²*Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Целью исследования являлось определение изменений показателей артериального давления и ремоделирования сердца у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени до и после проведения трансплантации печени.

Проведено проспективное одноцентровое когортное исследование, в которое были включены 250 пациентов. Длительность наблюдения составила $5,4 \pm 3,29$ года.

Установлено, что у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось повышение уровня среднесуточных и средненочных показателей САД, увеличение вариабельности САД ($p < 0,01$), временных индексов САД и ДАД при оценке средних значений как за сутки в целом, так и по дневным и ночным показателям в отдельности ($p < 0,01$). У реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с метаболическим синдромом (22,1 % и 45,0 %

соответственно, $p < 0,01$) и ишемической болезнью сердца (19,5 % и 40,0 % соответственно, $p < 0,01$) была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка, в структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы.

Развитие у реципиентов трансплантатов печени в течение пяти лет послеоперационного периода синдрома повышенного артериального давления и ремоделирования сердца свидетельствует о более неблагоприятных показателях, определяющих суммарный сердечно-сосудистый риск у данной категории пациентов по сравнению с представителями общей популяции того же возраста и пола.

Ключевые слова: трансплантация печени, синдром повышенного артериального давления, ремоделирование сердца.

Введение. Наличие кардиоваскулярных факторов риска в общей популяции и у пациентов, нуждающихся в трансплантации органов и тканей, может оказывать различное по интенсивности влияние на отдаленный прогноз. Своевременное выявление факторов риска, их суммарная адекватная оценка, превентивные мероприятия на этапе ожидания трансплантации и патогенетическая терапия кардиоваскулярных заболеваний у реципиентов солидных органов имеют неоспоримую новизну, научно-практическую, социальную и экономическую значимость.

Анализ утвержденных протоколов трансплантации органов и тканей отражает разнообразный спектр послеоперационных осложнений, профилактика и лечение которых отнимают достаточно большое количество времени и средств, вызывая порой неблагоприятные исходы, несмотря на проведенное инновационное хирургическое вмешательство [1–3].

Артериальная гипертензия и метаболический синдром представляют собой растущую проблему отдаленного послеоперационного периода в лечении реципиентов трансплантатов печени. Клинические проявления метаболического синдрома, особенно сахарный диабет 2-го типа, ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия по отдельности или в сочетании, вносят неоспоримый вклад в послеоперационную заболеваемость и смертность. Распространенность метаболического синдрома у реципиентов трансплантатов печени составляет 50–60 % [4–7]. Сахарный диабет диагностируется у 10–64 % пациентов после трансплантации печени (далее — ТП), ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) — у 24–64 %, дислипидемия — у 40–66 %, артериальная гипертензия — у 40–85 % [7, 8].

Учитывая высокую распространенность метаболического синдрома и его клинических проявлений, у пациентов, перенесших ТП, значительно повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти по сравнению с представителями общей популяции того же возраста и пола [9–11]. По данным нескольких публикаций, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний колеблется от 10 % в первые 5 лет до 25 % через 10 лет после ТП [9]. Таким образом, на сердечно-сосудистые заболевания гипотетически приходится 1/4 всех смертей в долгосрочных исходах ТП [10].

Цель работы — определение изменений показателей артериального давления и ремоделирования сердца при проспективном наблюдении за пациентами с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП) до и после проведения ортотопической трансплантации печени.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, частью которого являлась оценка динамики артериального давления и структурно-функционального состояния сердца у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени. В соответствии с разработанным дизайном исследования из реципиентов трансплантатов печени была сформирована исследуемая субкогорта пациентов ($n = 150$). Контрольная субкогорта была сформирована из пациентов с ХТЗП из листа ожидания, не получивших печеночный трансплантат за период наблюдения ($n = 100$).

Обследование пациентов, включавшее опрос, сбор анамнеза, клинический осмотр, выполнение лабораторно-инструментальных исследований проводилось при постановке в лист ожидания (визит 1 — день 0 ± 7 дней) и в отдаленном послеоперационном периоде через год (визит 2 — день 365 ± 30 дней) и 5 лет (визит 3 — 5 лет ± 30 дней) после проведенной ортотопической трансплантации печени.

Среди 150 трансплантированных реципиентов было 72 мужчин и 78 женщин, средний возраст 41,8 ± 7,29 (28–56) лет, средний балл по шкале MELD 18,9 ± 3,18 (6–35). У 100 пациентов с ХТЗП за период наблюдения не получили печеночный трансплантат: 54 мужчины и 46 женщин, средний возраст которых составил 41,5 ± 4,26 лет, средний балл по шкале MELD — 17,2 ± 5,17 (4–36). Смертность в листе ожидания составила 18,0 %, средний балл MELD среди умерших лиц — 26,4 ± 3,72 (16–36). Среди причин летального исхода некардиального характера были отмечены печеночная недостаточность ($n = 11$), гепаторенальный синдром ($n = 5$), кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка ($n = 2$).

Перечень и частота встречаемости основных заболеваний, приведших к развитию печеночной недостаточности и включению исследуемых пациентов в лист ожидания, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показания для включения обследуемых пациентов в лист ожидания трансплантации печени

Признак, % (абс.)	Реципиенты трансплантатов печени, подверженные воздействию изучаемого фактора, $n = 150$	Пациенты с ХТЗП, не получившие печеночный трансплантат за период наблюдения, $n = 100$
Цирроз печени вирусной этиологии	30,7 % (46)	32,0 % (32)
Криптогенный цирроз печени	22,0 % (33)	23,0 % (23)
Первичный билиарный цирроз печени	26,0 % (39)	28,0 % (28)
Болезнь Вильсона	13,3 % (20)	11,0 % (11)
Прочие заболевания печени	8,0 % (12)	6,0 % (6)

Иммуносупрессивная терапия реципиентам трансплантатов печени в исследуемой субкогорте проводилась по протоколу № 1 (клинический протокол трансплантации печени, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6 (приложение 6) с учетом изменений, внесенных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2012 № 1540), назначение которого подразумевало использование базисного лекарственного средства такролимус. Через 12 часов после операции такролимус в дозе 0,05–0,1 мг/кг/сут назначался перорально ($n = 22$) или в виде внутривенной 24-часовой инфузии ($n = 128$).

В течение 1-го месяца после ТП доза такролимуса составляла 0,2–0,3 мг/кг/сут перорально с поддержанием его концентрации в диапазоне 10–15 нг/мл, со 2-го месяца — 0,1–0,2 мг/кг/сут с поддержанием концентрации 5–10 нг/мл. При наличии почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде ($n = 98$) назначение такролимуса было отсрочено либо иммуносупрессивная терапия проводилась при поддержании минимально допустимой концентрации лекарственного средства.

Первое введение даклизумаба проводилось внутривенно перед зашиванием раны или в палате отделения реанимации и интенсивной терапии в дозе 1 мг/кг, повторное ведение — на 7-е сутки после операции. Схема использования глюкокортикостероидов по протоколу № 1 представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Схема назначения глюкокортикостероидов в исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени

Лекарственное средство	Время применения	Дозы и путь введения
Метилпреднизолон	В агепатический период	500–1000 мг внутривенно
	0 сутки после операции	250 мг внутривенно
Преднизолон	1–3 сутки после операции	1 мг/кг
	4 сутки после операции	0,5 мг/кг
	5–7 сутки после операции	0,4 мг/кг
	8–14 сутки после операции	0,25 мг/кг
	15–21 сутки после операции	0,2 мг/кг
	22–28 сутки после операции	10 мг/сут
	29–42 сутки после операции	7,5 мг/сут
	48–56 сутки после операции	2,5 мг/сут

При трансплантации печени реципиентам, инфицированным вирусами гепатита В или С ($n = 36$) после первой внутривенной дозы 500–1000 мг глюкокортикостероиды отменялись.

Микофенолата мофетил назначался с 3–4-х суток в дозе 1000 мг/сут, разделенной на два приема в 10 часов утра и в 22 часа вечера в течение 3 месяцев. Если количество лейкоцитов снижалось менее $2,0 \times 10^9$ /л, данное лекарственное средство отменяли.

Антибиотикотерапия и противогрибковые лекарственные средства у пациентов, включенных в исследование, назначались с целью деконтаминации кишечника, профилактики и/или лечения инфекционных и грибковых осложнений, защиты инвазивных процедур в соответствии с рекомендациями клинического протокола в дооперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном периодах. Профилактика пневмоцистной пневмонии осуществлялась Ко-тримоксазолом (80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола) ежедневно по 1 таблетке пожизненно.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции (СМVI) после трансплантации печени проводилась пациентом высокого риска (трансплантация от СМVI положительного донора СМVI отрицательному или СМVI положительному реципиенту; трансфузия более 10 доз препаратов крови) путем назначения ганцикловира внутривенно в дозе 5 мг/кг при нормальной функции почек в течение 14 дней и далее вальганцикловира 2 раза по 450 мг в сутки при нормальной функции почек в течение 3 месяцев.

Нефракционированный гепарин 5000 ЕД в сутки под контролем АЧТВ назначался реципиентам трансплантатов печени в течение первых 5 суток послеоперационного периода, при отсутствии тромботических осложнений с 6 суток вводился низкомолекулярный гепарин (эноксапарин 0,4 мл в сутки или надропарин по 0,3 мл 2 раза в сутки), с 15 суток осуществлялся переход на ацетилсалициловую кислоту по 75 мг в сутки.

Послеоперационные осложнения в исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени были представлены инфекционными осложнениями (пневмония, бактериемия, $n = 64$), развитием стриктуры билиарного анастомоза ($n = 2$), стенозом анастомоза печеночной артерии ($n = 1$), желудочно-кишечными кровотечениями ($n = 3$), дисфункцией почек ($n = 98$), неанастомотическими стриктурами желчных протоков ($n = 24$). Данные осложнения были ликвидированы на этапе раннего послеоперационного периода, что позволило реципиентам трансплантатов печени продолжить участие в исследовании.

Сформированы две группы сравнения из пациентов, сопоставимых с реципиентами трансплантатов печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска, имеющих метаболический синдром (группа сравнения I), хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) и метаболический синдром (группа сравнения II).

Средний возраст реципиентов трансплантатов печени составил $41,8 \pm 7,29$ года, в подгруппе реципиентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом — $46,95 \pm 3,12$ года. Возрастной состав был следующим: 20–29 лет — 4,4 % ($n = 11$), 30–39 лет — 19,2 % ($n = 48$), 40–49 лет — 43,2 % ($n = 108$), 50–59 лет — 28,4 % ($n = 71$), 60 и более лет — 4,8 % ($n = 12$).

Группа сравнения I имела следующий возрастной состав: 20–29 лет — 5 %, 30–39 лет — 20 %, 40–49 лет — 40 %, 50–59 лет — 30 %, 60 и более лет — 5 %. Возрастной состав группы сравнения II: 30–39 лет — 5 %, 40–49 лет — 15 %, 50–59 лет — 65 %, 60 и более лет — 15 %.

Все обследуемые реципиенты трансплантатов органов на момент включения в исследование не имели ишемической болезни сердца. Среди факторов риска развития ИБС в исследуемой когорте встречались: курение — у 9,6 %; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет) — у 40,4 %; абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин) — у 64,7 %. Артериальная гипертензия в анамнезе была выявлена у 53,2 % пациентов с ХТЗП, и длительность артериальной гипертензии составляла 2,81 (2;3,93) года.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось при наличии показаний с помощью системы мониторинга «Кардиан-МД» производства УП «Кардиан» (Республика Беларусь) по стандартной методике в условиях свободного двигательного режима на фоне плановой антигипертензивной терапии у лиц с АГ. Мониторирование продолжалось не менее 24 часов, измерение артериального давления осуществлялось осциллометрическим методом. Интервалы измерений АД днем составляли 30 мин, ночью — 60 мин. В течение исследования пациенты вели дневник, в котором отмечали изменения самочувствия, эпизоды физической или психоэмоциональной нагрузки, время приема лекарственных средств, время приема пищи, период сна. С помощью компьютерной программы, сопровождающей монитор «Кардиан-МД», анализировали суточный профиль АД. Оценивали средние дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД. Нормальные показатели считались при уровне АД $< 135/85$ мм рт. ст. в дневное время (во время бодрствования) и $< 120/70$ мм рт. ст. в ночное время (период сна).

Проводилась детальная работа с протоколом суточного мониторирования АД с анализом показателей, полученных в результате автоматической обработки. Учитывались следующие показатели: среднесуточное систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), рассчитанные как средние значения всех САД и ДАД, зафиксированных прибором за сутки; среднедневное САД и ДАД — среднее значение всех САД и ДАД за период бодрствования; средненочное САД и ДАД — среднее АД за период сна; среднесуточное, среднедневное и средненочное пульсовое артериальное давление (ПАД), рассчитанное как разница между средними значениями САД и ДАД за исследуемый период времени; среднесуточное, среднедневное и средненочное ЧСС, рассчитанное как среднее значение всех измерений ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность АД — естественные физиологические колебания АД в течение суток. Рассчитывалась как стандартное отклонение от среднего значения АД отдельно для САД и ДАД за сутки, а также в дневное и ночное

время. Повышение показателей вариабельности расценивалось как признак повышения тонуса симпатического отдела нервной системы.

Расчитывали суточный индекс систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы, выраженный в процентах, по формуле

$$СИ = 100 \% \cdot ((АДд - АДн) / АДд),$$

где АДд — среднее АД в период бодрствования, АДн — среднее АД в период сна.

Определяли вариабельность АД (среднеквадратическое отклонение показателей АД от средних значений за день и ночь). Нормальными значениями считали вариабельность систолического АД 15 мм рт. ст. днем и ночью, вариабельность диастолического АД 14 мм рт. ст. днем, 12 мм рт. ст. ночью.

Оценивали индекс времени (нагрузка давлением, временной индекс, ВИ) — процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем — 135/85 мм рт. ст., ночью — 120/70 мм рт. ст.) за соответствующий временной период (сутки, день, ночь).

В исследование включались протоколы СМАД с процентом успешных измерений более восьмидесяти.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии М-, В-модальном и цветном доплеровском режимах с использованием спектрального тканевого доплера на аппарате Vivid-7 производства General Electric (США). Исследование проводилось по стандартной методике ультразвукового датчика с частотой сканирования 3,5 МГц. Допустимая погрешность измерений в М-режиме — 2 %, в В-режиме — 5 %, в доплеровском режиме — 4–10 %. Все формулы для расчета объемов и индексов были интегрированы в пакет программного обеспечения эхокардиографа, сразу после вычисления результаты измерений представлялись на мониторе прибора и фиксировались в индивидуальной карте обследованных пациентов.

Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) и индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС). ИММЛЖ рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) к площади поверхности тела. ММЛЖ вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek

$$ММЛЖ = 0,8 \cdot 1,04 \cdot [(КДД + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)^3 - КДД^3] + 0,6,$$

где КДД — конечный диастолический размер ЛЖ, ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывали по формуле

$$ППТ = 0,007184 \cdot h^{0,725} \cdot m^{0,425},$$

где *m* — масса тела, кг, *h* — рост, см.

Согласно обновленным рекомендациям ASE по измерению камер сердца в М-режиме верхней границей нормы считали ИММЛЖ > 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин.

Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ в диастолу вычисляли по формуле

$$ИОТС = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДД.$$

Индекс конечного диастолического объема левого желудочка рассчитывали по формуле

$$Индекс КДО ЛЖ = КДО ЛЖ / ППТ.$$

По сочетанию показателей ИММЛЖ (вертикальная ось), КДО ЛЖ (горизонтальная ось) и ИОТС устанавливался тип ремоделирования левого желудочка. Классическое описание геометрии левого желудочка, использовавшееся при анализе показателей обследованных пациентов, представлено в таблице 3.

Таблица 3 — Критерии определения геометрии левого желудочка по измерениям, выполненным в М-режиме

Геометрия левого желудочка	Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	ИММЛЖ, г/м ²	ИОТС
Нормальная	≤75	≤115 г/м ² (мужчины) ≤95 г/м ² (женщины)	0,32–0,42
Физиологическая гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	0,32–0,42

Окончание табл. 3

Геометрия левого желудочка	Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	ИММЛЖ, г/м ²	ИОТС
Концентрическая гипертрофия	≤75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	>0,42
Эксцентрическая гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	<0,32
Дилатационная гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	0,32–0,42
Смешанная гипертрофия	>75	>115 г/м ² (мужчины) >95 г/м ² (женщины)	>0,42
Концентрическое ремоделирование	≤75	≤115 г/м ² (мужчины) ≤95 г/м ² (женщины)	>0,42
Эксцентрическое ремоделирование	>75	≤115 г/м ² (мужчины) ≤95 г/м ² (женщины)	<0,32

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов *Statistica* (версия 8.0), *Excel*. Данные были представлены в виде среднего значения (M), ошибки репрезентативности (m). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось при помощи критерия t -Стьюдента. Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони. Для внутригруппового анализа качественных признаков на этапах исследования применялся тест Мак – Немара. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Статистическая значимость различий групп проверялась с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением по критерию Манна – Уитни – Вилкосона. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$). Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Использовалась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста χ^2 (метод Пирсона, метод максимального правдоподобия).

Результаты и их обсуждение. Во время включения пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени в лист ожидания, а также через год и пять лет после трансплантации печени реципиентам печеночного трансплантата проводилось СМАД. Зарегистрировано статистически значимое повышение среднесуточного уровня САД и ДАД через год после ТП, САД, ДАД и ПАД — через 5 лет после оперативного вмешательства. Показатели СМАД на различных сроках после ТП представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Динамика показателей СМАД у реципиентов трансплантатов печени на различных этапах исследования, сравнение с исходными данными $M \pm m$; Me (25–75 %)

Показатель	Исходные данные (визит 1: включение в лист ожидания), $n = 96$	Визит 2 (день 365 ± 30 дней), $n = 54$	P^*	Визит 3 (5 лет ± 30 дней), $n = 45$	P^*
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	115 (93;140)	145 (133;159)	$p < 0,01$	157 (147;168)	$p < 0,01$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	72 (60;88)	82 (71;101)	$p < 0,05$	92 (79;119)	$p < 0,01$
Среднесуточное ПАД, мм рт. ст.	59 (54;68)	63 (55;72)	0,07	69 (60;82)	$p < 0,05$
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	89 (82;114)	84 (78;102)	0,08	82 (72;104)	0,06
24-SD САД, %	14 (12;19)	15 (13;18)	0,14	18 (14;22)	$p < 0,01$
24-SD ДАД, %	11 (10;13)	11 (9;13)	0,09	13 (10;16)	0,06
24-SD ЧСС, %	8 (6;10)	7 (5;10)	0,35	7 (5;9)	0,31
СИ САД, %	4 (1;8)	6 (2;11)	0,69	6 (1;9)	0,28

Окончание табл. 4

Показатель	Исходные данные (визит 1: включение в лист ожидания), <i>n</i> = 96	Визит 2 (день 365 ± 30 дней), <i>n</i> = 54	<i>P</i> *	Визит 3 (5 лет ± 30 дней), <i>n</i> = 45	<i>P</i> *
СИ САД, %	11 (4;15)	12 (5;19)	1,0	12 (6;17)	0,70
ВИ САД, %	24,9 ± 7,02	71,6 ± 26,12	<i>p</i> < 0,01	87,5 ± 13,14	<i>p</i> < 0,01
ВИ ДАД, %	28,6 ± 8,19	40,0 ± 13,14	0,07	54,6 ± 9,63	<i>p</i> < 0,05
Среднедневное САД, мм рт. ст.	118 (91;144)	149 (135;160)	<i>p</i> < 0,01	160 (151;174)	<i>p</i> < 0,01
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	78 (64;92)	85 (75;96)	0,06	94 (81;103)	<i>p</i> < 0,05
Среднедневное ПАД, мм рт. ст.	58 (54;70)	60 (54;72)	0,34	69 (64;78)	<i>p</i> < 0,05
Среднедневная ЧСС, уд/мин	96 (84;119)	88 (72;109)	0,09	84 (71;114)	0,08
SD САД день, %	15 (12;19)	15 (13;17)	0,10	17 (13;20)	<i>p</i> < 0,05
SD ДАД день, %	10 (8;12)	11 (9;12)	0,74	11 (9;15)	0,63
SD ЧСС день, %	7 (5;9)	6 (5;9)	0,24	6 (4;9)	0,71
ВИ САД день, %	28,4 ± 6,31	56,6 ± 12,04	<i>p</i> < 0,05	83,5 ± 18,37	<i>p</i> < 0,01
ВИ ДАД день, %	21,4 ± 5,12	40,2 ± 14,63	<i>p</i> < 0,05	54,7 ± 15,53	<i>p</i> < 0,01
Средненочное САД, мм рт. ст.	93 (87;115)	137 (126;152)	<i>p</i> < 0,01	150 (138;159)	<i>p</i> < 0,01
Средненочное ДАД, мм рт. ст.	74 (65;84)	75 (64;83)	0,71	80 (71;91)	<i>p</i> < 0,05
Средненочное ПАД, мм рт. ст.	53 (46;78)	64 (52;76)	0,32	68 (59;77)	0,07
Средненочная ЧСС, уд/мин	79 (72;108)	68 (57;94)	0,17	69 (52;96)	0,36
SD САД ночь, %	13 (10;16)	13 (11;18)	1,0	15 (11;17)	0,17
SD ДАД ночь, %	9 (7;10)	9 (8;10)	0,57	10 (8;11)	0,07
SD ЧСС ночь, %	4 (3;6)	4 (3;5)	0,07	4 (3;5)	0,57
ВИ САД ночь, %	17,3 ± 4,12	80,1 ± 16,12	<i>p</i> < 0,01	93,2 ± 15,64	<i>p</i> < 0,01
ВИ ДАД ночь, %	11,3 ± 2,18	41,3 ± 15,92	<i>p</i> < 0,01	51,7 ± 16,13	<i>p</i> < 0,01

Примечание. 24-САД – среднесуточное систолическое артериальное давление; 24-ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление; 24-ПАД – среднее пульсовое артериальное давление; 24-ЧСС – среднесуточная частота сердечных сокращений; 24-SD САД – вариабельность систолического артериального давления за сутки; 24-SD ДАД – вариабельность диастолического артериального давления за сутки; 24-SD ЧСС – вариабельность частоты сердечных сокращений за сутки; СИ – суточный индекс; ВИ – временной индекс.

* – достоверность различия при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей пациентов исследуемой субкогорты.

У реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось повышение уровней среднедневных и средненочных показателей САД на всех сроках наблюдения. Через пять лет после ТП было выявлено статистически значимое увеличение вариабельности САД (*p* < 0,01). Временной индекс повышался для САД и ДАД при оценке средних значений как за сутки в целом, так и по дневным и ночным показателям в отдельности (*p* < 0,01). Показатели суточного индекса и частоты сердечных сокращений во время визитов 1, 2 и 3 не отличались (*p* > 0,05).

В соответствии с консенсусом, принятым Международным форумом по ремоделированию сердца, ремоделирование миокарда может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции левого желудочка после его повреждения. Ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) часто рассматривают как абсолютно неспецифический, независимый от природы основного заболевания или кластера заболеваний процесс. Подобный подход, противоречащий теории мультимодальной реакции

миокарда, во многом зависящей от характера и времени действия инициирующего фактора, а также современным представлениям о типах ремоделирования ЛЖ и делении последних на адаптивные и дезадаптивные формы, стал предметом обоснованной критики.

Геометрическая модель левого желудочка определялась в исследуемых группах по сочетанию показателей: ИММЛЖ (вертикальная ось), КДО ЛЖ (горизонтальная ось) и ИОТС, измеренных в М-режиме. Описание типов ремоделирования и частоты их встречаемости у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом и/или ишемической болезнью сердца в отдаленном послеоперационном периоде (визит 3) представлено в таблице 5.

Таблица 5 — Частота встречаемости различных типов ремоделирования левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде

Признак, % (абс.)	Реципиенты трансплантатов печени (МС), <i>n</i> = 109	Реципиенты трансплантатов печени (МС+ИБС), <i>n</i> = 41	Группа сравнения I, <i>n</i> = 40	Группа сравнения II, <i>n</i> = 40
Доля лиц с нормальной геометрией ЛЖ	22,1 % (24)**	19,5 % (8)●●	45,0 % (18)	40,0 % (16)
Доля лиц с физиологической гипертрофией ЛЖ	17,4 % (19)	4,9 % (2)	17,5 % (7)	5,0 % (2)
Доля лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ	10,1 % (11)	17,1 % (7)	12,5 % (5)	17,5 % (7)
Доля лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ	15,6 % (17)	24,4 % (10)	20,0 % (8)	20,0 % (8)
Доля лиц с дилатационной гипертрофией ЛЖ	5,5 % (6)*	21,9 % (9)●●	0 % (0)	2,5 % (1)
Доля лиц со смешанной гипертрофией ЛЖ	7,3 % (8)*	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Доля лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ	13,8 % (15)*	2,4 % (1)●●	5,0 % (2)	12,5 % (5)
Доля лиц с эксцентрическим ремоделированием ЛЖ	8,2 % (9)*	9,8 % (4)●●	0 % (0)	2,5 % (1)

* — достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения I показателей реципиентов трансплантатов печени с МС при $p < 0,05$,

** — при $p < 0,01$,

● — достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения II показателей реципиентов трансплантатов печени с ИБС и МС при $p < 0,05$,

●● — при $p < 0,01$.

В исследуемой субкогорте реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами с МС и/или ИБС из общей популяции была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка. В структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: доля реципиентов трансплантатов печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования миокарда ЛЖ, составила 50,4 % против 25,0 % в группе сравнения I ($p < 0,01$), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ишемической болезни сердца — 58,5 % против 37,5 % в группе сравнения II ($p < 0,05$). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование ($p < 0,01$), с ишемической болезнью сердца — эксцентрическая и дилатационная ($p < 0,01$) гипертрофия ЛЖ (рисунок).

Заключение. Согласно результатам исследования установлено, что у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось повышение уровней среднесуточных и средненочных показателей САД. Через пять лет после ТП было выявлено статистически значимое увеличение вариабельности САД ($p < 0,01$). Временной индекс повышался для САД и ДАД при оценке средних значений как за сутки в целом, так и по дневным и ночным показателям в отдельности ($p < 0,01$). Показатели суточного индекса и частоты сердечных сокращений во время визитов 1, 2 и 3 не отличались ($p > 0,05$).



Рисунок — Частота встречаемости дезадаптивных форм ремоделирования левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде

Среди реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с МС (22,1 % и 45,0 % соответственно, $p < 0,01$) и ИБС (19,5 % и 40,0 % соответственно, $p < 0,01$) была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка. В структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: доля реципиентов трансплантатов печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования миокарда ЛЖ, составила 50,4 % против 25,0 % в группе сравнения I ($p < 0,01$), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ишемической болезни сердца — 58,5 % против 37,5 % в группе сравнения II ($p < 0,05$). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование ($p < 0,01$), с ишемической болезнью сердца — эксцентрическая и дилатационная ($p < 0,01$) гипертрофия левого желудочка.

Литература

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. — 2010. — Vol. 53, no 3. — P. 397–417. — DOI: 10.1016/j.jhep.2010.05.004. Epub 2010 Jun 1.
2. Ivashkin, V. T. Bolezni pecheni i zhelchevyvodyaschich putey : rukovodstvo dlya vrachev [Liver and biliary diseases. Manual for physicians]. — Izd. 2-e. — M. : M-Vesti, 2002. — 546 s. (in Russian).
3. Moller, S., Henriksen, J. H. Cirrhotic cardiomyopathy. J Hepatol. — 2010. — Vol. 53, no 1. — P. 179–190. — DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.023. Epub 2010 Mar 31.
4. Alqahtani, S. A., Fouad, T. R., Lee, S. S. Cirrhotic cardiomyopathy. Semin Liver Dis, 2012. — Vol. 28, no 1. — P. 59–69. — DOI: 10.1055/s-2008-1040321.
5. Yilmaz, Y. Kurt, R., Yonal, O., Polat, N. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. Atherosclerosis. — 2010. — Vol. 211, no 1. — P. 182–186. — DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.049. Epub 2010 Feb 7.
6. Moller, S., Henriksen, J. H. Cardiovascular complications of cirrhosis. — Gut. — 2008. — Vol. 57, no 2. — P. 268–278.
7. Raval, Z., Harinstein, M. E., Skaro, A. I. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. J Am Coll Cardiol. — 2011. — Vol. 58, no 3. — P. 223–231. — DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.026.

8. Ocel, J. J., Edwards, W. D., Tazelaar, H. D. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* — 2004. — Vol. 79, no 4. — P. 492–501.

9. Torregrosa, M., Aguade, S., Dos, L. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation. *J Hepatol.* — 2005. — Vol. 42, no 1. — P. 68–74.

10. Naschitz, J. E., Slobodin G., Lewis, R. J. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J.* — 2000. — Vol. 140, no 1. — P. 111–120.

11. Mitkovskaya, N. P., Rummo, O. O., Grigorenko, E. A. Stratifikaciya riska vnezapnoj serdechnoj smerti u recipientov transplantatov pecheni i pochki vlyuchennyh v aktivnyj list ozhidaniya [Stratification of Sudden Death Risk in Liver and Kidney Transplant Recipients on the Active Waiting List]. *Kardiologiya v Belarusi.* — 2014. — № 3(34). — P. 27–33. (in Russian).

Hypertension syndrome and heart remodelling in liver transplant recipients in the long-term postoperative period

Grigorenko E. A.¹, Rummo O. O.², Mitkovskaya N. P.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*State Institution “The Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology”, Minsk, Republic of Belarus*

The research objective was determination of changes of blood pressure indices and heart remodelling indices in patients with chronic terminal liver diseases before and after liver transplantation. A prospective one-centered cohort study was conducted, which included 250 patients. The observing time was 5.4 ± 3.29 years. It was ascertained that in liver transplant recipients in the long-term postoperative period was registered an elevation of levels of the average day and average night figures of SBP and DBP, increase in SBP variability ($p < 0.01$), increase in temporary figures of SBP and DBP in assessment of average values for 24 hours on the whole and of day and night figures separately ($p < 0.01$). In liver transplant recipients in the long-term postoperative period by comparison with patients from the general population with metabolic syndrome (22.1 % and 45.0 % respectively, $p < 0.01$) and with ischemic heart disease (19.5 % and 40.0 % respectively, $p < 0.01$) it was discovered that fewer patients had a normal geometry of the left ventricle, and disadaptive forms prevailed in the structure of remodelling. The development of hypertension syndrome and heart remodelling in liver transplant recipients in the course of five postoperative years testify to more unfavorable indices which determine a total cardio-vascular risk in the patients of this category by comparison with representatives of the general population of the same age and gender.

Keywords: liver transplantation, hypertension syndrome, heart remodeling.

Поступила 04.07.2019

УДК 616.43:577.171.5

Сопоставление выраженности стресс-протекторного эффекта тироксина и гидрокортизона

Гусакова Е. А., Городецкая И. В.

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

Реферат. В опытах на 180 белых беспородных крысах-самцах массой 220–240 г установлено, что введение *L*-тироксина в малых дозах (1-я неделя — 1,5 мкг/кг, 2-я — 2 мкг/кг, 3-я — 2,5 мкг/кг, 4-я — 3 мкг/кг) и гидрокортизона (50 мг/кг однократно) повышает устой-

чивость организма к эмоциональному стрессу (ограничивает изменение относительной массы надпочечников, селезенки и тимуса, уровня кортикостероидов и инсулина в крови, поведения и физической выносливости животных, поражение слизистой оболочки желудка. Выраженность защитного эффекта *L*-тироксина больше, чем гидрокортизона, чему соответствует более высокая концентрация йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови крыс, подвергнутых стрессу после получения малых доз *L*-тироксина, по сравнению с таковой у животных, перенесших стресс после введения гидрокортизона.

Ключевые слова: йодсодержащие тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, стресс.

Введение. Стрессовые состояния провоцируют появление широкого спектра заболеваний [1], что определяет интерес к поиску факторов, ограничивающих развитие стресс-реакции. Перспективным в этом плане является изучение эндогенных факторов, особенно гормонов, обеспечивающих пролонгированные реакции на действие стрессоров. Известен антистрессорный эффект *L*-тироксина в малых дозах [2] и глюкокортикоидов [3]. Установлена функциональная взаимосвязь гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем [4]. Однако ее реализация в условиях стресса до сих пор не исследована.

Цель работы — сопоставление выраженности защитного действия *L*-тироксина в малых дозах и гидрокортизона при эмоциональном стрессе.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 180 белых беспородных крысах-самцах массой 220–240 г. Эмоциональный стресс моделировали по методике «дефицита времени» [5]. *L*-тироксин (*Berlin-Chemie*, Германия) вводили внутривенно в течение 28 дней (1-я неделя — 1,5 мкг/кг, 2-я — 2 мкг/кг, 3-я — 2,5 мкг/кг, 4-я — 3 мкг/кг). Гидрокортизон (*Sigma*) вводили внутривенно в дозе 50 мкг/кг, растворяя в пропиленгликоле, за час до стресса. Контрольные животные, а также подвергнутые стрессу, получали 1%-ный крахмальный клейстер в течение 28 дней. Напряженность общего адаптационного синдрома характеризовали по изменениям относительной массы надпочечников, тимуса и селезенки (мг/г), состоянию слизистой оболочки желудка, концентрации кортикостероидов (нмоль/л) и инсулина (мкМЕ/мл) в крови, физической выносливости и поведению животных. Тиреоидный статус оценивали по сывороточному уровню йодсодержащих тиреоидных гормонов (трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4)) (нмоль/л), их свободных фракций (T_3 св и T_4 св) (пмоль/л) и тиреотропного гормона (ТТГ) (мкМЕ/мл). Содержание гормонов в крови определяли иммуноферментным методом. Применяли наборы реактивов «ДС-ИФА-Тироид-Т3общий», «ДС-ИФА-Тироид-Т4общий», «ДС-ИФА-Тироид-Т3свободный», «ДС-ИФА-Тироид-Т4свободный», «ДС-ИФА-ТИРОИД-ТТГ», ДС-ИФА-Стероид-Кортизол» (НПО Диагностические системы, Россия), *Insulin Test System (Monobind Inc. Accu-Bind, California USA)*. Измерения проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (Беларусь). Поражение слизистой оболочки желудка изучали по частоте (соотношение числа животных, имевших кровоизлияния в слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в %) и тяжести (в баллах: 0 — отсутствие кровоизлияний; 0,5 — гиперемия; 1 — единичные (1 или 2) точечные кровоизлияния; 2 — множественные (более 3) незначительные (около 1 мм²) кровоизлияния; 3 — множественные значительные (более 1 мм²) кровоизлияния; 4 — массивные кровоизлияния, охватывающие практически всю поверхность слизистой (6 в нашей модификации). Индекс поражения рассчитывали как произведение частоты и средней тяжести поражения в группе, деленное на 100.

Физическую выносливость изучали по времени нахождения животных (сек) на валике ротарода LE 8300, вращающемся со скоростью 30–35 об/мин.

Поведение крыс изучали в тесте «открытое поле» в течение 3 мин в затемненной комнате с использованием видеосистемы *SMART* и программного обеспечения *SMART 3.0 (Panlab Harvard Apparatus)*. Горизонтальную двигательную активность животных оценивали по общей дистанции перемещения (м), таковой в периферической и центральной зонах (%), максимальной скорости движения (см/с); вертикальную — по количеству стоек, сделанных крысами за время теста. Исследовательскую активность животных определяли по соотношению продолжительности их пребывания и замирания в центре и на периферии «открытого поля» (%), общей длительности замирания (%), числу входов в центр, латентному периоду входа в него (сек), параллельному индексу (угол пути между текущим и предыдущим направлением движения животного; чем ближе к –1, тем интенсивнее исследовательские реакции).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы *Statistica 10.0 (StatSoftinc., STA999K347156-W)*, используя непараметрические методы. Критическим уровнем значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У контрольных животных содержание T_3 в крови составило 1,60 (1,44; 1,71) нмоль/л, T_4 49,08 (43,08; 51,68) нмоль/л, T_3 св 3,24 (3,04; 3,45) пмоль/л, T_4 св 12,46 (11,75;

13,21) пмоль/л, ТТГ 0,17 (0,13; 0,18) мкМЕ/мл; величина относительной массы надпочечников 0,18 (0,17; 0,20) мг/г, тимуса 2,17 (2,01; 2,28) мг/г, селезенки 4,03 (3,92; 4,24) мг/г. Концентрация кортикостероидов в крови была равна 21,37 (19,18; 24,26) нмоль/л, инсулина 1,30 (1,19; 1,44) мкМЕ/мл. Соотношение сыровоточных уровней указанных гормонов (К/И коэффициент), отражающий напряженность компенсаторных механизмов, в контроле принимали за 1,0.

Время удерживания крыс на вращающемся валике ротарода составило 8,5 (5,0; 9,0) с; общая дистанция перемещения 14,18 (12,66; 16,12) м, в периферической зоне 81,30 (73,19; 86,07) %, в центральной 18,71 (13,93; 26,81) %, максимальная скорость перемещения — 57,62 (45,44; 90,27) см/с; количество стоек 11,5 (9,0; 14,0); соотношение продолжительности пребывания в периферической и центральной зонах 85,89 (78,97; 93,25) % и 14,11 (6,75; 21,03) % соответственно, общая длительность замирания 43,63 (35,70; 49,29) %, из них в периферической зоне 38,60 (34,67; 49,19) %, в центральной 1,86 (1,03; 8,28) %; число входов в центр 12,5 (9,0; 18,0), латентный период входа 9,81 (4,85; 11,48) с; параллельный индекс -0,16 (-0,34; -0,11).

Стресс вызвал повышение концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови, особенно, их свободных фракций: T_3 на 18 % ($p < 0,01$), T_4 на 22 % ($p < 0,01$), T_3 св на 30 % ($p < 0,01$), T_4 св на 32 % ($p < 0,01$). В ответ на это сыровоточный уровень ТТГ снижался на 36 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о сохранении нормальных регуляторных отношений в системе гипофиз-щитовидная железа.

У животных, подвергнутых стрессу, относительная масса надпочечников увеличивалась на 31 % ($p < 0,01$), тимуса и селезенки снижалась на 26 и 14 % ($p < 0,01$). Уровень кортикостероидов в крови возрастал на 43 %, инсулина, напротив, уменьшался на 19 % ($p < 0,01$), вследствие чего К/И коэффициент повышался в 1,82 раза.

У 80 % животных развивалось поражение слизистой оболочки желудка, характеризующееся тяжестью 1 балл у 20 % крыс, 2 или 3 балла у оставшихся 60 % в соотношении 1:1, индексом поражения 1,36.

Физическая выносливость животных после стресса увеличивалась на 35 % ($p < 0,01$), как и горизонтальная двигательная активность: общая дистанция перемещения крыс возрастала на 29 % ($p < 0,01$). Однако вертикальная двигательная активность уменьшалась на 43 % ($p < 0,05$). При этом структура поведения не изменялась.

Исследовательская активность животных снижалась: латентный период входа в центр увеличивался на 48 % ($p < 0,05$). Общая длительность замирания также повышалась — на 49 % ($p < 0,05$) за счет возрастания времени неподвижности в периферической зоне, которое возрастало на 65 % ($p < 0,01$). Параллельный индекс составил 0,03.

Введение *L*-тироксина не изменяло изученные показатели ($p > 0,05$), кроме физической выносливости крыс (время нахождения на вращающемся валике ротарода возросло на 24 %, $p < 0,05$) и их поведения — как двигательная (горизонтальная и вертикальная), так и исследовательская активность повышались: общая дистанция перемещения увеличилась на 46 % ($p < 0,01$), количество вертикальных стоек на 35 % ($p < 0,05$), расстояние и продолжительность пребывания в периферической зоне поля уменьшались на 31 % ($p < 0,05$) и 36 % ($p < 0,01$), в центральной, напротив, значительно возрастали — на 133 % ($p < 0,05$) и 217 % ($p < 0,01$). Параллельный индекс приобретал более отрицательное значение, чем у животных контрольной группы (-0,40).

После стресса у крыс, получавших *L*-тироксин, концентрация йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови (за исключением T_3 общего) увеличивалась, но в меньшей степени, чем у животных, подвергнутых стрессу без *L*-тироксина: по отношению к группе «*L*-тироксин» концентрация T_4 на 13 % ($p < 0,05$), T_3 св на 15 % ($p < 0,01$), T_4 св на 18 % ($p < 0,01$). Сыровоточный уровень ТТГ снижался также менее существенно, чем в группе «Стресс», — на 21 % ($p < 0,05$). Поэтому по сравнению с ее величиной в контроле концентрация йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови была выше: T_3 на 13 % ($p < 0,01$), T_4 на 14 % ($p < 0,05$), T_3 св на 17 % ($p < 0,01$), T_4 на 20 % ($p < 0,05$), ТТГ, напротив, ниже — на 27 % ($p < 0,01$). По отношению к значению этих показателей в группе «Стресс» сыровоточный уровень йодсодержащих тиреоидных гормонов был незначительно меньше: T_3 на 5 % ($p < 0,05$), T_4 на 8 % ($p < 0,05$), T_3 св на 13 % ($p < 0,01$), T_4 на 12 % ($p < 0,01$), содержание ТТГ было таким же ($p > 0,05$).

Относительная масса стресс-сенситивных органов изменялась в меньшей степени, чем у животных, перенесших стресс без *L*-тироксина: по отношению к группе «*L*-тироксин» таковая надпочечников повышалась на 14 % ($p < 0,05$), тимуса и селезенки уменьшалась на 13 и 8 % ($p < 0,05$). Уровень кортикостероидов в крови увеличивался, а инсулина снижался также менее существенно — только на 19 и 9 % ($p < 0,01$). Поэтому величина К/И коэффициента возрастала всего в 1,40 раза. Повреждение слизистой оболочки желудка наблюдалось у 30 % животных, при этом его тяжесть (1 балл у 20 % крыс, 2 у 10 %) не отличалась от таковой в группе «*L*-тироксин» ($p > 0,05$). Индекс поражения составил 0,12.

Вследствие описанных изменений по отношению к контролю относительная масса надпочечников была выше только на 20 % ($p < 0,05$), концентрация кортикостероидов в крови на 21 % ($p < 0,01$), тогда как относительная масса тимуса и селезенки была ниже на 10 и 6 % ($p < 0,05$), как и уровень инсулина — на 11 % ($p < 0,05$).

По сравнению с подвергнутыми стрессу эутиреоидными животными относительная масса надпочечников была меньше на 11 % ($p < 0,05$), тимуса и селезенки напротив выше — на 16 % ($p < 0,01$) и 8 % ($p < 0,05$). Сывороточный уровень кортикостероидов был ниже на 22 % ($p < 0,01$), инсулина — больше на 8 % ($p < 0,01$). Поэтому величина К/И коэффициента была меньше в 1,30 раза, что свидетельствует о меньшей напряженности общего адаптационного синдрома. Тяжесть поражения слизистой оболочки желудка также была меньшей ($p < 0,05$), как и частота — на 50 % ($p < 0,01$), и индекс поражения — в 11,3 раза.

Физическая выносливость и локомоторная активность после стресса у животных, получавших *L*-тироксин, не повышалась, как у перенесших его без данного препарата, поэтому характеризующие их показатели были такими же, как в группе «*L*-тироксин» ($p > 0,05$). Возможно, это связано с их изначально более высоким уровнем. Количество вертикальных стоек и исследовательская активность в отличие от крыс, подвергнутых стрессу без *L*-тироксина, не уменьшались. Как и в указанной группе сравнения, структура поведения животных не изменялась. Значение параллельного индекса $(-0,30)$ указывает на высокую интенсивность исследовательских реакций.

В результате описанных изменений по сравнению с их значениями у контрольных крыс были выше: время удержания на вращающемся барабане ротарода на 29 % ($p < 0,05$), общая дистанция перемещения на 39 % ($p < 0,05$), пройденное расстояние и продолжительность пребывания крыс в центральной зоне на 143 и 183 % ($p < 0,01$), длительность замирания в центре в 9,66 раз ($p < 0,05$). Дистанция перемещения и продолжительность пребывания крыс на периферии поля были, наоборот, меньше на 33 и 30 % ($p < 0,01$). Максимальная скорость движения, количество вертикальных стоек, общая длительность замирания и время неподвижности на периферии, число входов в центральную зону, параллельный индекс были такими же, как в группе «Контроль» ($p > 0,05$), как и латентный период входа в центр «открытого поля» ($0,05 < p < 0,1$).

По отношению к их значению в группе «Стресс» были меньшими показатели периферической горизонтальной двигательной активности: дистанция перемещения, продолжительность пребывания крыс и длительность их замирания — на 34 % ($p < 0,01$), 33 % ($p < 0,01$) и 81 % ($p < 0,05$). Количество вертикальных стоек, напротив, было больше — на 30 % ($p < 0,05$), как и параметры центральной локомоторной активности: дистанция перемещения и продолжительность нахождения животных в центре — на 147 % ($p < 0,05$) и 201 % ($p < 0,01$), длительность замирания в этой зоне — в 14,72 раза ($p < 0,05$). Показатели, характеризующие исследовательские реакции крыс, также были более высокими: число входов в центральную зону было на 64 % ($p < 0,05$) больше, латентный период входа в нее и параллельный индекс меньше на 101 % ($p < 0,01$) и 0,33 ($p < 0,05$). Физическая выносливость животных, общая дистанция перемещения, максимальная скорость и общая длительность замирания были такими же, как в группе «Стресс» ($p > 0,05$).

Введение гидрокортизона незначительно снизило сывороточную концентрацию свободных фракций йодсодержащих тиреоидных гормонов (T_3 св на 17 % ($p < 0,01$), T_4 св на 22 % ($p < 0,05$)) и повысило таковую кортикостероидов до верхних границ контрольной группы ($0,05 < p < 0,1$), что может быть связано с описанным в литературе ингибирующим эффектом глюкокортикоидов на секрецию ТТГ [7], подтверждаемым и нашими результатами: сывороточное содержание указанного гормона имело тенденцию к снижению ($0,05 < p < 0,1$). Уровень инсулина в крови несколько возрастал — на 15 % ($p < 0,05$). Величина К/И коэффициента составила 0,98.

Относительная масса изученных нами стресс-сенситивных органов, параметры, характеризующие локомоторную активность и исследовательское поведение животных, за исключением горизонтальной двигательной активности, которая повышалась на 43 % ($p < 0,01$), были такими же, как у животных группы «Контроль» ($p > 0,05$). Параллельный индекс составил 0,10.

После стресса у животных, которым вводили гидрокортизон, в отличие от аналогичного воздействия у крыс, не получавших указанный препарат, сывороточная концентрация йодсодержащих гормонов щитовидной железы не возрастала, а уменьшалась: по отношению к группе «Гидрокортизон» T_3 на 14 % ($p < 0,01$), T_4 на 11 % ($p < 0,05$), T_3 св на 14 % ($p < 0,01$), T_4 св на 6 % ($p < 0,05$). Несмотря на это, содержание ТТГ в крови также снижалось — на 21 % ($p < 0,05$). Супрессия сывороточного уровня йодсодержащих тиреоидных гормонов в данных условиях, с нашей точки зрения, объясняется уже отмеченным выше угнетающим воздействием глюкокортикоидов на секрецию ТТГ. В результате по

отношению к ее величине в группах «Контроль» и «Стресс» концентрация йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови была меньше: T_3 на 22 % и 40 %, T_4 на 23 % и 45 %, T_3 св на 31 % и 61 %, T_4 св на 28 % на 60 % ($p < 0,01$ во всех случаях). Содержание ТТГ в крови было ниже только по сравнению с контрольной группой — на 42 % ($p < 0,01$), поскольку в группе «Стресс» также наблюдалось его уменьшение (в ответ на повышение концентрации йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови).

Относительная масса стресс-сенситивных органов изменялась в меньшей степени, чем у животных, подвергнутых стрессу без введения гидрокортизона: по отношению к группе «Гидрокортизон» относительная масса надпочечников возрастала на 17 % ($p < 0,01$), таковая тимуса и селезенки снижалась на 8 и 10 % ($p < 0,01$). Уровень кортикостероидов в крови повышался в такой же степени — на 46 % ($p < 0,05$), инсулина — не уменьшался, как в группе «Стресс», а имел лишь тенденцию к снижению ($0,05 < p < 0,1$). В результате наблюдался менее значительный рост К/И коэффициента (1,61). Повреждение слизистой оболочки желудка также наблюдалось у меньшего количества животных — у 60 % и имело менее существенные тяжесть — 1 балл у 60 % крыс ($p < 0,05$) и индекс поражения — 0,36.

По сравнению с группой «Контроль» относительная масса надпочечников была выше на 23 % ($p < 0,05$), таковая тимуса и селезенки ниже на 10 % ($p < 0,05$) и 9 % ($p < 0,01$). Сывороточное содержание кортикостероидов превышало контроль на 60 % ($p < 0,01$), инсулина было таким же ($p > 0,05$).

По отношению к аналогичным показателям у животных, перенесших стресс и не получавших гидрокортизон, относительная масса надпочечников была меньше на 8 % ($p < 0,05$), тимуса — выше на 16 % ($p < 0,05$), селезенки — такой же ($p > 0,05$). Концентрация инсулина в крови была больше на 25 % ($p < 0,01$). Вследствие этого значение К/И коэффициента было меньше в 1,13 раза, что указывает на меньшую интенсивность стресс-реакции. Тяжесть поражения слизистой оболочки желудка также была менее существенной ($p < 0,05$), как и индекс поражения — в 3,8 раза.

Вместе с тем физическая выносливость и горизонтальная двигательная активность после стресса у крыс, которым вводили гидрокортизон и подвергали стрессу, не возрастали, как это имело место после стресса у животных, не получавших указанный препарат. Более того, общая дистанция перемещения снижалась на 29 % ($p < 0,01$). Вертикальная локомоторная активность изменялась также, как и у животных, подвергнутых стрессу без введения гидрокортизона, — количество стоек уменьшалось на 48 % ($p < 0,05$). Соотношение дистанций перемещения крыс и продолжительности их пребывания в периферической и центральной зонах «открытого поля», как и в группе «Стресс», не изменялись ($p > 0,05$).

Исследовательская активность животных, получавших гидрокортизон и перенесших стресс, не снижалась, как после стресса у крыс, которым не вводили указанный препарат: параллельный индекс составил $-0,15$ ($p > 0,05$).

В результате по отношению к их величинам в группе «Контроль» общая длительность замирания животных и таковая в периферической зоне были больше на 58 % ($p < 0,05$) и 55 % ($p < 0,01$), количество вертикальных стоек, напротив, ниже — на 52 % ($p < 0,01$). Остальные показатели, характеризующие поведение крыс, были такими же ($p > 0,05$).

По отношению к группе «Стресс» из всех параметров локомоторной и исследовательской активности животных была меньше только общая дистанция перемещения — на 15 % ($p < 0,05$).

Заключение. Примененное нами воздействие (стресс «дефицита времени») активирует функцию щитовидной железы и вызывает появление классических признаков стресс-реакции: увеличение относительной массы надпочечников, тимико-лимфатическую инволюцию, повреждение слизистой оболочки желудка, сдвиги уровня кортикостероидов и инсулина в крови. Вместе с тем стресс «дефицита времени» увеличивает горизонтальную двигательную активность и физическую выносливость животных, и напротив снижает их вертикальную локомоторную активность и исследовательское поведение.

Введение *L*-тироксина минимизирует изменение уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови при стрессе за счет более эффективного срабатывания обратной связи в гипофизарно-тиреоидной системе и, вместе с тем, ограничивает возрастание относительной массы надпочечников и снижение таковой селезенки и тимуса, поражение слизистой оболочки желудка, изменение концентрации кортикостероидов и инсулина в крови, устраняя угнетение исследовательской активности животных и ограничивая повышение их двигательной активности и физической выносливости в этих условиях.

Введение гидрокортизона также минимизирует вызванное стрессом изменение относительной массы надпочечников и тимуса, поражение слизистой оболочки желудка, снижение интенсивности исследовательского поведения, как и введение малых доз *L*-тироксина. При этом выраженность защитного эффекта последнего несколько больше: частота поражения слизистой обо-

лочки желудка после стресса у животных, получавших *L*-тироксин, была меньше на 30 %, индекс поражения в 3 раза, напротив, были большими показатели, характеризующие исследовательскую и двигательную активность: общая дистанция перемещения животных на 25 % ($p < 0,05$), дистанция и продолжительность пребывания в центральной зоне на 169 % ($p < 0,01$) и 233 % ($p < 0,05$), число входов в нее на 60 % ($p < 0,05$), количество вертикальных стоек на 43 % ($p < 0,05$). Дистанция перемещения, продолжительность пребывания и время неподвижности крыс в периферической зоне поля, напротив, были меньшими — на 37 % ($p < 0,01$), 36 % ($p < 0,05$) и 71 % ($p < 0,05$), как и латентный период входа в центр — на 98 % ($p < 0,05$). При этом уровень йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови животных группы «*L*-тироксин+стресс» был выше, чем у крыс подвергнутых стрессу на фоне введения гидрокортизона: T_3 на 35 %, T_4 на 37 %, T_3 св на 48 %, T_4 св на 48 % ($p < 0,01$ во всех случаях). Более значительное по отношению к таковому у животных, перенесших стресс после введения *L*-тироксина (1,40), возрастание К/И коэффициента у крыс, подвергнутых стрессу после получения гидрокортизона (1,61), указывает на то, что адаптация в этих условиях осуществлялась за счет большего напряжения компенсаторных механизмов, т. е. «цена» ее была выше. Это указывает на разные механизмы участия йодсодержащих тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов в формировании адаптационной модификации организма.

Литература

1. Bereavement, multimorbidity and mortality: a population-based study using bereavement as an indicator of mental stress / A. Prior [et al.] // *Psychol. Med.* — 2018. — Vol. 48, № 9. — P. 1437–1443.
2. Gorodetskaya, I. V. The effects of thyroid status on the proteolysis system in stress / I. V. Gorodetskaya, E. A. Gusakova // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2015. — Vol. 45, № 6. — P. 693–700.
3. Удут, В. В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях / В. В. Удут, Г. А. Попова, Е. В. Бородулина // *Бюл. эксперим. биол.* — 2006. — Т. 141, № 11. — С. 528–531.
4. Надольник, Л. И. Стресс и щитовидная железа / Л. И. Надольник // *Биомед. химия.* — 2010. — Т. 56, № 4. — С. 443–456.
5. Гусакова, Е. А. Способ моделирования эмоционального стресса «дефицита времени». / Е. А. Гусакова, И. В. Городецкая // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* — 2019. — Т. 105, № 4. — P. 520–530.
6. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / А. Н. Миронов — М. : Гриф и К, 2012. — С. 212.
7. Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus / A. Alkemade [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2005. — Vol. 90, № 1. — P. 323–327.

Comparison of stress-protective effect of small doses of the l-thyroxine and hydrocortisone

Gusakova E. A., Gorodetskaya I. V.

Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”, Vitebsk, Republic of Belarus

In the experiment on 180 white outbred male rats weighing 220–240 g, it was determined that the injection of *L*-thyroxine in small doses (1.5–3 µg / kg 28 days) and hydrocortisone (50 mg / kg once) increases the body’s resistance to emotional stress (limits the change in the relative weights of the adrenal glands, spleen and thymus, the corticosteroids and insulin levels in the blood, behavior and physical endurance of rats, damage of the gastric mucosa). The intensity of the protective effect of *L*-thyroxine under stress is greater than hydrocortisone, which corresponds to a higher concentration of iodine-containing thyroid hormones in the blood of rats subjected to stress after receiving small doses of *L*-thyroxin, compared with that in animals that have undergone stress after the introduction of hydrocortisone.

Keywords: iodine-containing thyroid hormones, glucocorticoids, stress.

Поступила 09.09.2019

УДК 616.711-002:616.24-002

Функциональное состояние позвоночника, активность и стадия болезни у пациентов со спондилоартритами и поражением легких

Федорович С. Е.

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

Реферат. Поражения легких при спондилоартритах могут затрагивать многие компоненты дыхательной системы. Целью работы послужило оценить функциональное состояние позвоночника, активность и стадию болезни у пациентов со спондилоартритами и различными вариантами поражения легких. В исследовании приняли участие 70 пациентов со спондилоартритами. Обнаружено, что характер поражения легких у пациентов со спондилоартритами зависит от активности и стадии спондилоартрита, а также от величины дыхательной экскурсии грудной клетки.

Ключевые слова: спондилоартрит, поражения легких, подвижность позвоночника, активность, стадия болезни.

Введение. Вовлечение в воспалительный процесс позвоночника у пациентов со спондилоартритами (СПА) сопровождается нарушением его функции. Согласно рекомендациям международного общества по изучению СПА (*Assessment of SpondyloArthritis international Society, ASAS*) и Европейской антиревматической лиги (*European League Against Rheumatism, EULAR*) функциональное состояние позвоночника оценивают с помощью проведения тестов на подвижность позвоночника, в частности, путем измерения расстояния «козелок уха — стена», измерения дыхательной экскурсии грудной клетки (ДЭГК), проведения теста на поясничное сгибание. Снижение подвижности позвоночника может приводить к нарушению легочной вентиляции и к появлению изменений в легочной ткани. Сегодня известно, что поражения легких у пациентов со СПА носят различный характер и могут затрагивать многие компоненты дыхательной системы [1]. Однако в современной литературе практически отсутствуют данные о влиянии функционального состояния позвоночника, а также активности и стадии болезни на характер поражения легких у пациентов со СПА. Все вышеперечисленное явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель работы — оценка функционального состояния позвоночника, активности и стадии болезни у пациентов со СПА и с различными вариантами поражения легких.

Материалы и методы. В исследование были включены 70 пациентов со СПА в возрасте от 18 до 68 лет (53 мужчины и 17 женщин). Соотношение мужчин и женщин равнялось 3,1:1. Средний возраст участников составлял $41,4 \pm 1,5$ лет, длительность заболевания была $11,6 \pm 1,0$ лет. Группа пациентов со СПА включала 44 пациента с анкилозирующим спондилитом (63 %), 16 пациентов с псориатическим спондилоартритом (23 %) и 10 пациентов с недифференцированным спондилоартритом (14 %). Среди всех пациентов со СПА курящими в прошлом или на момент исследования оказались 23 человека (33 %), профессиональные ингаляционные вредности в прошлом имели 4 человека (6 %), на перенесенную в прошлом пневмонию указали 20 человек (29 %).

Наличие поражений легких определяли путем проведения мультиспиральной компьютерной томографии легких (МСКТ). По результатам МСКТ выделяли следующие патологические состояния и рентгенологические симптомы поражения легких: локальное или диффузное усиление легочного рисунка, эмфизему легких, рентгенологический симптом «матового стекла», паренхиматозные узелки неосложненные или осложненные распадом, варианты интерстициального поражения легких, уплотнение стенок бронхов, бронхоэктазы, фиброзные тяжи в легких, плевральные наложения, утолщения плевры.

Оценку функционального состояния позвоночника проводили с использованием тестов на подвижность позвоночника, рекомендованные международным обществом по изучению СПА (*Assessment of Spondylo Arthritis international Society, ASAS*) и Европейской антиревматической лигой

(*European League Against Rheumatism, EULAR*) [2, 3, 4]. Определяли подвижность в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника путем выполнения модифицированного теста Форестье, измерения ДЭГК, выполнения модифицированного теста Шобера. Результаты измерений представляли в сантиметрах.

Оценку активности СпА проводили с использованием индекса *BASDAI* (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), рекомендованного *ASAS* и *EULAR* [5, 6]. Выделяли низкую, умеренную и высокую активность болезни. Стадию СпА выставляли с использованием рентгенологических критериев Келлгрена [7]. Согласно этим критериям выделяли первую, вторую, третью, четвертую рентгенологическую стадию спондилита. Из числа обследованных пациентов со СпА низкую степень активности болезни имели 6 человек (8 %), умеренную степень активности — 20 человек (29 %) и высокую степень активности болезни — 44 человека (63 %). У 13 человек (19 %) была определена вторая рентгенологическая стадия заболевания, у 32 пациентов (46 %) имелась третья рентгенологическая стадия процесса и 25 человек (35 %) из числа обследованных пациентов со СпА имели четвертую стадию болезни.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. При нормальном распределении количественных признаков результаты представляли в виде средних значений и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). При распределении количественных признаков, отличном от нормального, результаты представляли в виде медиан и межквартильных интервалов 25 и 75 ($Me (Q_1-Q_3)$). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критериев Стьюдента и Манна – Уитни. При сравнении двух и более групп по качественному признаку применяли построение и анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным МСКТ, поражения легких были выявлены у 76 % пациентов со СпА (53 человека из 70). У пациентов со СпА были обнаружены рентгенологические признаки локального или диффузного изменения легочного рисунка, эмфизема легких, плотности по типу «матовое стекло», паренхиматозные узелки неосложненные или осложненные распадом, интерстициальное поражение легких, уплотнение стенок бронхов, бронхоэктазы, фиброзные тяжи в легких, плевральные наложения, утолщения плевры. Частота обнаружения различных вариантов поражений легких у пациентов со СпА представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Частота вариантов поражений легких у пациентов со спондилоартритами

Патология	СпА (n = 70)	
	Кол-во случаев	%
Локальное изменение легочного рисунка	10	14
Диффузное изменение легочного рисунка	7	10
Эмфизема	7	10
Паренхиматозные узелки неосложненные	10	14
Узелки, осложненные распадом	0	0
Плотности по типу «матовое стекло»	7	10
Интерстициальное поражение легких	0	0
Уплотнение стенок бронхов	2	3
Бронхоэктазы	1	1
Паренхиматозные фиброзные тяжи	10	14
Плевропульмональные тяжи	24	34
Плевральные наложения	16	23
Утолщение плевры	9	13

Как следует из таблицы 1, частота обнаружения многих вариантов поражения легких, которые учитывались при проведении МСКТ, у пациентов со СпА не превышала 20 %. Например, такие варианты поражения легких, как локальное и диффузное усиление легочного рисунка, были обнаружены у 14 и 10 % пациентов соответственно. В 10 % случаев были обнаружены эмфизема легких и плотности по типу «матовое стекло», в 14 % случаев — изменения в паренхиме легких в виде узелков и фиброзных тяжей. Исключение составили только варианты изменений плевры, такие как плевральные наложения (обнаружены в 23 %

случаев) и плевропульмональные тяжи (обнаружены в 34 % случаев). Среди пациентов со СПА не было обнаружено ни одного случая интерстициального поражения легких или полостей распада в легких.

Функциональное состояние позвоночника у пациентов со СПА оценивалось путем проведения тестов на подвижность в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника. У всех пациентов со СПА определялись различия по рентгенологическим стадиям и активности болезни в зависимости от варианта поражения легких.

Результаты модифицированного теста Форестье, ДЭГК, модифицированного теста Шобера у пациентов со СПА приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Результаты модифицированного теста Форестье, дыхательной экскурсии грудной клетки, модифицированного теста Шобера у пациентов со спондилоартритами и поражением легких

Поражение легких	Модифицированный тест Форестье, см Me (Q_1-Q_3), p	ДЭГК, см Me (Q_1-Q_3), p	Модифицированный тест Шобера, см $M \pm m$, p
Локальное изменение легочного рисунка ($n = 10$)	13,0 (11,5–16,0) vs 14,0 (12,0–15,0); $p = 0,872$	1,0 (1,0–2,0) vs 2,0 (2,0–3,0); $p = 0,011^*$	$2,8 \pm 0,8$ vs $3,2 \pm 0,3$; $p = 0,611$
Диффузное изменение легочного рисунка ($n = 7$)	15,5 (13,0–21,5) vs 14,0 (12,0–15,0); $p = 0,205$	2,0 (2,0–2,5) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,868$	$5,0 \pm 1,2$ vs $2,9 \pm 0,2$; $p = 0,025^*$
Эмфизема ($n = 7$)	13,5 (12,0–16,0) vs 14,0 (12,0–15,0); $p = 0,975$	1,5 (1,0–2,0) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,069$	$4,2 \pm 0,9$ vs $3,0 \pm 0,3$; $p = 0,100$
Паренхиматозные узелки неосложненные ($n = 10$)	16,5 (13,0–18,5) vs 13,5 (12,0–15,0); $p = 0,240$	2,0 (1,0–2,5) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,314$	$2,1 \pm 0,7$ vs $3,2 \pm 0,3$; $p = 0,255$
Узелки, осложненные распадом ($n = 0$)	—	—	—
Плотности по типу «матовое стекло» ($n = 7$)	14,0 (11,0–14,0) vs 14,0 (12,0–16,0); $p = 0,655$	1,0 (1,0–2,0) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,295$	$3,0 \pm 1,2$ vs $3,1 \pm 0,3$; $p = 0,915$
Интерстициальное поражение легких ($n = 0$)	—	—	—
Уплотнение стенок бронхов ($n = 2$)	15,0 (14,0–16,0) vs 13,5 (12,0–15,0); $p = 0,409$	2,0 (1,0–2,0) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,417$	$2,8 \pm 0,8$ vs $3,1 \pm 0,3$; $p = 0,775$
Бронхоэктазы ($n = 1$)	—	—	—
Паренхиматозные фиброзные тяжи ($n = 10$)	15,0 (10,0–17,0) vs 13,0 (12,0–15,0); $p = 0,559$	2,0 (1,0–3,0) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,650$	$2,6 \pm 0,3$ vs $3,2 \pm 0,3$; $p = 0,397$
Плевропульмональные тяжи ($n = 24$)	13,0 (12,0–15,0) vs 14,0 (11,5–16,0); $p = 0,966$	2,0 (2,0–2,0) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,506$	$3,4 \pm 0,4$ vs $3,0 \pm 0,3$; $p = 0,410$
Плевральные наложения ($n = 16$)	12,0 (10,0–14,0) vs 14,0 (12,0–16,0); $p = 0,104$	2,0 (1,0–3,0) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,898$	$3,3 \pm 0,4$ vs $3,1 \pm 0,3$; $p = 0,709$
Утолщение плевры ($n = 9$)	14,0 (10,0–15,0) vs 14,0 (12,0–16,0); $p = 0,726$	2,0 (1,0–3,0) vs 2,0 (1,0–3,0); $p = 0,708$	$2,9 \pm 0,3$ vs $3,1 \pm 0,3$; $p = 0,778$

* — статистически значимые различия в сравнении с остальными вариантами поражений легких.

Как следует из таблицы 2, ДЭГК значимо меньше [1,0 (1,0–2,0) vs 2,0 (2,0–3,0); $p = 0,011$], а показатель поясничного сгибания больше ($5,0 \pm 1,2$ vs $2,9 \pm 0,2$; $p = 0,025$) у пациентов со СПА и с локальными и диффузными изменениями легочного рисунка. У пациентов со СПА и с другими вариантами поражений легких значимых различий в функциональном состоянии позвоночника получено не было.

Результаты анализа характера поражений легких в зависимости от активности болезни приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Анализ характера поражений легких в зависимости от степени активности болезни у пациентов со спондилоартритами

Поражение легких	Степень активности, кол-во случаев, <i>n</i>		
	низкая	умеренная	высокая
Локальное изменение легочного рисунка (<i>n</i> = 10)	0	3	7
Диффузное изменение легочного рисунка (<i>n</i> = 7)	0	2	5
Эмфизема (<i>n</i> = 7)	2*	3	2
Паренхиматозные узелки неосложненные (<i>n</i> = 10)	0	4	6
Узелки, осложненные распадом (<i>n</i> = 0)	—	—	—
Плотности по типу «матового стекла» (<i>n</i> = 7)	1	2	4
Интерстициальное поражение легких (<i>n</i> = 0)	—	—	—
Уплотнение стенок бронхов (<i>n</i> = 2)	0	1	1
Бронхоэктазы (<i>n</i> = 1)	—	—	—
Паренхиматозные фиброзные тяжи (<i>n</i> = 10)	0	1	9
Плевропюльмональные тяжи (<i>n</i> = 24)	3	6	15
Плевральные наложения (<i>n</i> = 16)	2	4	10
Утолщение плевры (<i>n</i> = 9)	1	3	5

* — статистически значимые различия в сравнении с остальными вариантами поражений легких.

Анализ групп пациентов со СпА и с различными вариантами поражений легких в зависимости от степени активности болезни обнаружил значимые различия у пациентов со СпА и с эмфиземой легких ($\chi^2 = 6,74$; $p = 0,034$). Оказалось, что в сравнении с остальными вариантами поражений легких у пациентов со СпА и эмфиземой легких преобладает низкая (первая) степень активности ($F = 3,43$; $p = 0,049$).

Результаты анализа характера поражений легких в зависимости от рентгенологической стадии болезни приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Анализ характера поражений легких в зависимости от рентгенологической стадии болезни у пациентов со спондилоартритами

Поражение легких	Рентгенологическая стадия болезни, кол-во случаев, <i>n</i>		
	вторая	третья	четвертая
Локальное изменение легочного рисунка (<i>n</i> = 10)	1	6	3
Диффузное изменение легочного рисунка (<i>n</i> = 7)	1	5	1
Эмфизема (<i>n</i> = 7)	1	2	4
Паренхиматозные узелки неосложненные (<i>n</i> = 10)	2	6	2
Узелки, осложненные распадом (<i>n</i> = 0)	—	—	—
Плотности по типу «матовое стекло» (<i>n</i> = 7)	3	3	1
Интерстициальное поражение легких (<i>n</i> = 0)	—	—	—
Уплотнение стенок бронхов (<i>n</i> = 2)	0	1	1
Бронхоэктазы (<i>n</i> = 1)	—	—	—
Паренхиматозные фиброзные тяжи (<i>n</i> = 10)	1	5	4
Плевропюльмональные тяжи (<i>n</i> = 24)	9	10*	5
Плевральные наложения (<i>n</i> = 16)	3	10	3
Утолщение плевры (<i>n</i> = 9)	1	7	1

* — статистически значимые различия в сравнении с остальными вариантами поражений легких.

При анализе групп пациентов со СпА и с поражениями легких в зависимости от рентгенологической стадии болезни были получены значимые различия у пациентов с плевропульмональными фиброзными тяжами и СпА ($\chi^2 = 8,47$; $p = 0,015$). Было обнаружено, что в сравнении с остальными вариантами поражений легких у пациентов со СпА и плевральными фиброзными тяжами преобладает вторая стадия СпА ($F = 6,13$; $p = 0,009$).

Заключение. Таким образом, анализ функционального состояния позвоночника, активности и стадии болезни у пациентов со СпА и с поражениями легких позволил сделать следующие выводы:

1. Дыхательная экскурсия грудной клетки значимо меньше у пациентов со СпА и с локальным усилением легочного рисунка в сравнении с другими вариантами поражений легких, что может свидетельствовать о связи между подвижностью грудного отдела позвоночника и характером изменений легочной ткани у пациентов со СпА.

2. У пациентов со СпА и с эмфиземой легких преобладает низкая степень активности в сравнении с другими вариантами поражения легких у пациентов со СпА.

3. У пациентов со СпА и с плевропульмональными тяжами вторая рентгенологическая стадия болезни встречается чаще, чем у пациентов со СпА и другими вариантами поражения легких.

Литература

1. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications / A. E. Maghraoui [et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2011. — Vol. 22, no 6. — P. 554–560.

2. Рудой, А. С. Современные подходы к диагностике и лечению спондилоартритов : учеб. пособие / А. С. Рудой, Т. А. Нехайчик, А. А. Бова. — Минск : БГМУ, 2015. — 105 с.

3. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index / A. Calin [et al.] // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 2281–2285.

4. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) / S. Garrett [et al.] // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 1. — P. 2286–2291.

5. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? / A. Calin [et al.] // Rheumatology. — 1999. — Vol. 38. — P. 878–882.

6. Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis / M. I. D. Cawley [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 1972. — Vol. 31. — P. 345.

Spine mobility, activity and disease stage in patients with spondylarthritides and pulmonary involvement

Fedorovich S. E

Educational establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Pulmonary involvement in patients with spondylarthritides can affect many components of the respiratory system. The aim of the study is to assess the spine mobility, activity and disease stage in patients with spondylarthritides and different types of pulmonary involvement. Seventy patients with spondylarthritides participated in the study. The revealed data show that the nature of lung involvement in patients with spondylarthritides depends on the activity and stage of spondylarthritides as well as thoracic excursion.

Keywords: spondylarthritides, pulmonary involvement, spine mobility, activity, disease stage.

Поступила 19.09.2019

УДК 618.2:616-055.2-056.253-06:616.1

Частота нарушений ритма и проводимости сердца у женщин с дефицитом массы тела в третьем триместре беременности

Хисамо С. А.¹, Пристром А. М.¹, Маслинская Л. Н.¹, Гайшун Е. И.²,
Пацев С. В.², Примакова А. М.²

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

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

Реферат. Статья посвящена изучению нарушений ритма и проводимости сердца у беременных в третьем триместре беременности. Приведены данные собственных исследований. Изучены распространенность нарушений ритма и проводимости сердца у беременных женщин с дефицитом массы тела (индекс массы тела <18,5) в сравнении с беременными женщинами с нормальным индексом массы тела. В исследуемой группе ($n = 62$) достоверно чаще, чем в группе сравнения ($n = 48$) регистрировались: желудочковая экстрасистолия (38,0 % против 8,0 %, $p < 0,05$), наджелудочковая экстрасистолия (80,6 % против 25,0 %, $p < 0,05$), наджелудочковая тахикардия (48,3 % против 10,4 %, $p < 0,05$), миграция водителя ритма по предсердиям (48,3 % против 14,5 %, $p < 0,05$).

Ключевые слова: дефицит массы тела у беременных, нарушения ритма сердца, аритмия, нарушение проводимости сердца

Введение. Беременность является физиологическим состоянием и характеризуется развитием целого ряда изменений в организме женщины. В течение гестационного периода наблюдается повышение уровня прогестерона и эстрадиола. Отмечаются выраженные изменения гемодинамики, обусловленные увеличением объема циркулирующей крови и возрастающей ролью фетоплацентарного кровообращения. Также в организме беременной женщины происходят различные метаболические изменения, которые зачастую носят адаптивный характер. Это характерно для женщин с нормальным индексом массы тела и отсутствием заболеваний, связанных с нарушением углеводного и жирового обмена. В то же время метаболические изменения в организме беременной женщины с избыточной массой тела или с дефицитом массы тела способны спровоцировать развитие различных патологических состояний, в том числе нарушений ритма и проводимости сердца [1].

В целом частота встречаемости нарушений ритма сердца при беременности составляет, по данным разных авторов, от 20 до 40 %. В структуре нарушений ритма сердца при беременности наиболее часто встречаются синусовая аритмия и тахикардия, нередко выявляются наджелудочковые и желудочковые экстрасистолии. Достаточно редко у беременных регистрируются наджелудочковая и желудочковая тахикардии. Нарушения проводимости сердца встречаются значительно реже нарушений ритма и составляют 0,03–3 %. Среди нарушений проводимости сердца при беременности наиболее часто регистрируются атриовентрикулярные и синоатриальные блокады [2].

Несмотря на отсутствие четко изученных механизмов развития нарушений ритма и проводимости сердца при беременности, к изменению основных свойств миокарда у беременных могут приводить такие факторы, как изменение гемодинамики (увеличение объема гемодинамики, ударного объема и сердечного выброса), повышение чувствительности адренергических рецепторов, повышение уровня катехоламинов в плазме крови, изменение гормонального фона (повышение уровня прогестерона, эстрогенов, ренина, ангиотензиногена, простагландинов). Период беременности сопровождается повышением активности ренин-, ангиотензин-альдостероновой системы, что характеризуется увеличением объема циркулирующей крови и ударного объема. По мере нарастания ударного объема возрастает минутный объем сердца, достигающий максимума к 26–32 неделе беременности. Также при беременности возникает физиологическая тахикардия и снижается общее периферическое сопротивление сосудов. Эти вышеописанные изме-

нения могут провоцировать развитие аритмий у беременных женщин, имеющих органическую патологию сердечно-сосудистой системы. Одним из важных факторов адаптации сердечно-сосудистой системы является системная вазодилатация, которая характеризуется не только усилением секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов, но и повышением уровня прогестерона и эстрогенов, которые повышают чувствительность адренорецепторов к гормонам симпатoadреналовой системы. Во время гестации происходит увеличение активности β -адренорецепторов и снижение активности α -адренорецепторов, что является необходимым фактором снижения сократительной активности матки для вынашивания беременности. Под действием прогестерона увеличивается плотность β -адренорецепторов в миометрии и может провоцировать развитие аритмий. По данным некоторых авторов, причины возникновения так называемых идиопатических аритмий, обусловлены проаритмогенным эффектом симпатoadреналовой системы, состояние которой изменяется под действием женских половых гормонов [3].

По данным Т. Шабала, нарушения ритма при беременности встречается в 15,7 % случаев, при этом более 40 % данных нарушений носят функциональный характер и не сопровождаются органическими поражениями сердца. Таким образом, аритмии при беременности не всегда требуют назначения лечения. В то же время у беременных женщин с аритмией чаще развиваются такие осложнения, как невынашивание беременности, гипоксия плода, гестозы, слабость родовой деятельности, нарушение сократительной деятельности матки, маточные кровотечения [4]. Кроме того, нарушения ритма сердца, способствуя гемодинамической нестабильности, могут ухудшать состояние плода, вызывать задержку внутриутробного развития, приводить к нарушениям центральной нервной системы у новорожденного [5].

Представленные в литературе данные о распространенности нарушений ритма и проводимости сердца при беременности касаются в основном женщин с нормальной либо избыточной массой тела, при этом практически отсутствуют данные о состоянии сердечно-сосудистой системы у беременных с дефицитом массы тела. В то же время имеется ряд исследований, доказывающих прямую связь дефицита массы тела у беременных с развитием железодефицитной и фолиеводефицитной анемией, преэклампсией, внутриутробной гипоксией и гипотрофией плода [6]. Известно, что частота встречаемости дефицита массы тела (индекс массы тела $<18,5$) среди женщин репродуктивного возраста, по данным разных авторов, составляет от 15 до 20 %. Наиболее часто дефицит массы тела встречается у женщин в возрасте 20–29 лет и достигает 10,5 % в данной возрастной категории. Именно в этом возрасте женщины чаще всего наступает беременность [7]. Это, безусловно, определяет актуальность изучения состояния сердечно-сосудистой системы у беременных женщин с дефицитом массы тела.

Цель работы — изучение частоты встречаемости и характера нарушений ритма и проводимости сердца у беременных с дефицитом массы тела в третьем триместре беременности.

Материал и методы. В исследование включены 110 беременных женщин, наблюдавшихся в женских консультациях г. Минска. В исследуемую группу (группа 1) вошли 62 беременные женщины с дефицитом массы тела (ИМТ $<18,5$). Группу сравнения (группа 2) составили 48 беременных женщин с нормальной массой тела (ИМТ 18,6–24,9). Медиана возраста пациенток, включенных в исследуемую группу, составила $27,4 \pm 1,2$ года, в группе сравнения медиана возраста составила — $26,8 \pm 1,9$ года. Критериями включения пациентов в группу исследования явились: наличие беременности в сроке гестации более 12 недель; дефицит массы тела (ИМТ $<18,5$) до момента наступления беременности; возраст старше 18 лет; подписанное информированное согласие. Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет; наличие патологии желудочно-кишечного тракта, способной повлиять на результаты исследования (оценивается гастроэнтерологом); наличие эндокринной патологии; наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации; наличие активного онкопроцесса; наличие психических заболеваний и выраженных когнитивных нарушений; прием психотропных препаратов; нежелание подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациенткам, включенным в исследование, были выполнены стандартные клинико-лабораторные исследования, включающие, в том числе, анализ на электролиты (калий, натрий) и гормоны щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4 и антиТПО), холтеровское мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиан» (КР-01, Республика Беларусь), эхокардиография на аппарате *Siemens Acuson S 2000* (2016 г. выпуска, Германия).

Во время холтеровского мониторирования ЭКГ определяли такие параметры, как основной водитель ритма, средняя частота сердечных сокращений, количество наджелудочковых экстрасистол, количество желудочковых экстрасистол. Класс желудочковых экстрасистол оценивали по классификации *Lown B.* и *Wolff N.* В модификации Райана – Кенна.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSS v 23.0 с использованием методов описательной статистики, непараметрических методов для сравнения двух независимых выборок (Манн – Уитни). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Из 110 пациенток, включенных в исследование, 89 отрицали наличие каких-либо вредных привычек. У 21 пациентки имелся стаж табакокурения, количество сигарет в сутки варьировало от 1 до 10, среднее значение пачка/лет составило $5,1 \pm 0,9$. У 64 % пациенток наследственностьотягощена по сердечно-сосудистым заболеваниям, эндокринной патологии (сахарный диабет, патология щитовидной железы). Преобладали женщины со второй беременностью (78,1 %), при этом 25 пациенток с дефицитом массы тела имели в анамнезе самопроизвольный аборт на ранних сроках беременности. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе в группе 1 составило 46,7 % против 14,5 % в группе 2. До наступления настоящей беременности жалобы на перебои в работе сердца, сердцебиение регистрировались у 13 женщин (21 %) из группы 1 против 3 женщин (6,25 %) в группе 2.

По данным эхокардиографии, пролапс митрального клапана был выявлен у 57 (91,9 %) беременных женщин с дефицитом массы тела и у 15 (31,2 %) беременных женщин из группы сравнения. У беременных с дефицитом массы тела чаще чем в группе сравнения регистрировалась митральная регургитация 1-й степени (35,6 % против 17,8 %, $p < 0,05$) и 2-й степени (48,9 % против 8,9 %, $p < 0,05$).

Пролапс митрального клапана имеет высокую частоту встречаемости в популяции. Повышение эктопической активности у пациенток с пролапсом митрального клапана связывают с вегетативной дисфункцией. Симптомы вегетативной дисфункции в виде гиперсимпатикотонии могут развиваться при беременности и у практических здоровых женщин, но на фоне пролапса митрального клапана данные изменения будут носить более выраженный характер.

Частота и структура нарушений ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ отражены в таблице 1.

Таблица 1 — Характеристика нарушений ритма сердца у беременных исследуемой группы и группы сравнения

Вид нарушения ритма	Группа 1 ($n = 62$)	Группа 2 ($n = 48$)
Желудочковая экстрасистолия	38,0 %	8,0 %
Желудочковая тахикардия	11,3 %	0,0 %
Наджелудочковая экстрасистолия	80,6 %	25,0 %
Наджелудочковая тахикардия	48,3 %	10,4 %

По представленным данным, в первой группе достоверно чаще регистрировалась желудочковая экстрасистолия (38,0 % против 8,0 %, $p < 0,05$). Количество желудочковых экстрасистол в первой группе за сутки колебалось от 200 до 5000, у части пациенток ($n = 8$) были зарегистрированы куплеты 11–70 за сутки и триплеты ($n = 5$) 3–110 в сутки. Эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (1–5 за сутки) регистрировались у 7 (11,3 %) беременных первой группы, в то время как во второй группе данные эпизоды не наблюдались.

В группе пациенток с дефицитом массы тела наджелудочковая экстрасистолия встречалась достоверно чаще, чем в группе сравнения (80,6 % ($n = 50$) против 25,0 % ($n = 12$), $p < 0,05$) и эпизоды наджелудочковой тахикардии (48,3 % ($n = 30$) против 10,4 % ($n = 5$) $p < 0,05$). В первой группе чаще наблюдалась частая наджелудочковая экстрасистолия (48,0 %), групповая наджелудочковая экстрасистолия (12,0 %). В то время как в группе сравнения преобладала редкая наджелудочковая экстрасистолия (91,6 %).

Миграция водителя ритма по предсердиям регистрировалась у 30 пациенток (48,4 %) первой группы, что значимо чаще, чем во второй группе — 7 (14,5 %) соответственно ($p < 0,05$). Предсердный ритм регистрировался у 4 пациенток с дефицитом массы тела (6,4 %), в группе сравнения у 1 (2,0 %) ($p > 0,05$).

Частота и структура нарушений проводимости сердца, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ, в обеих группах представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Характеристика нарушений проводимости сердца у беременных исследуемой группы и группы сравнения

Вид нарушения проводимости сердца	Группа 1 ($n = 62$)	Группа 2 ($n = 48$)
Миграция водителя ритма	48,4 %	14,5 %
Предсердный ритм	6,4 %	2,0 %
Атриовентрикулярная блокада	8,0 %	4,1 %
Блокада правой ножки пучка Гиса	29,0 %	2,0 %

Как видно из полученных данных, атриовентрикулярная блокада выявлена у 5 (8,0 %) пациенток исследуемой группы, в то время как в группе сравнения у 2 (4,1 %), $p < 0,05$. Атриовентрикулярная блокада 2-й степени достоверно чаще встречалась у беременных с дефицитом массы тела (3 (4,8 %)). Блокада правой ножки пучка Гиса чаще регистрировалась у 7 (29,0 %) пациенток исследуемой группы, чем в группе сравнения (1 (2,0 %)).

Исходя из полученных в ходе исследования данных, очевидно, что дефицит массы тела у беременных женщин имеет прямую корреляцию с частотой встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца. Данный факт подтверждает влияние дефицита массы тела на течение беременности. В то же время патогенез нарушений ритма и проводимости сердца у беременных с дефицитом массы тела в настоящее время не имеет достоверного объяснения, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Несмотря на то что в группе беременных пациенток с нормальной массой тела также встречались такие нарушения ритма и проводимости, как желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия, миграция водителя ритма, предсердный ритм, атриовентрикулярная блокада, блокада правой ножки пучка Гиса, в группе беременных пациенток с дефицитом массы тела (ИМТ $< 18,5$) все перечисленные нарушения встречались чаще с достоверностью $p < 0,05$. Кроме того, в группе беременных с дефицитом массы тела достоверно чаще регистрировался пролапс митрального клапана с регургитацией первой и второй степени соответственно ($p < 0,05$).

Дефицит массы тела, находящийся в прямой зависимости от количества жировой ткани в организме, приводит, вероятно, к значительным изменениям функционирования эндокринных механизмов регулирования беременности. В то же время механизм выявленных нарушений ритма и проводимости сердца у беременных с дефицитом массы тела на сегодняшний день изучен недостаточно. Вероятно, более высокая частота встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца, а также пролапса митрального клапана у данной категории беременных обусловлена несостоятельными компенсаторными механизмами на фоне физиологических изменений, происходящих в организме женщины в период гестации.

Заключение. Из полученных результатов следует, что дефицит массы тела у беременных (ИМТ $< 18,5$) является достоверным фактором риска развития нарушений ритма и проводимости сердца, а также развития пролапса митрального клапана с регургитацией различной степени.

Полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод о том, что между дефицитом массы тела и риском развития нарушений ритма и проводимости сердца у беременных имеется четкая корреляция.

С целью снижения риска развития вероятных неблагоприятных последствий для матери и плода считаем целесообразным проведение коррекции дефицита массы тела женщинам как этапе планирования беременности, так и в период гестации. Также всем беременным женщинам с дефицитом массы тела необходимо оценивать состояние сердечно-сосудистой системы путем холтеровского мониторирования и эхокардиографии.

Учитывая выявленную корреляцию между дефицитом массы тела и риском развития нарушений ритма и проводимости сердца у беременных, возрастает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, особенно в аспекте патогенетических механизмов развития нарушений и поиска возможных способов их коррекции.

Литература

- 1 Абдрахманова, А. И., Маянская, С. Д., Сердюк, И. Л. Нарушение сердечного ритма у беременных // Практическая медицина. — 2012. — № 9. — С. 45–51.

- 2 Ермакова, Е. А., Матюшин, Г. В. Частота нарушений ритма и проводимости у женщин в третьем триместре беременности / Е.А. Ермакова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2013. — № 1. — С. 49–52.
- 3 Мравян, С. Р., Петрухин, В. А., Федорова, С. И. Нарушения ритма сердца и проводимости у беременных. — М. : МИКЛОШ, 2011. — 128 с.
- 4 Шабала, Т. В. О дифференцированном подходе к диагностике сердечных аритмий у беременных / Т. В. Шабала // Педиатрия, акуш. и гинек. — 1989. — № 6. — С. 48–49.
- 5 Стрюк, Р. И., Шоикиемова, Д. У., Борисов, И. В. Аритмии при беременности: возможные причины и механизмы развития // Лечебное дело. — 2016. — № 2. — С. 28–32.
- 6 Сурина, М. Н., Чванова, Е. А. Течение беременности и ее исходы у пациенток с дефицитом массы тела // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2018. — № 3. — С. 65–70.
- 7 Щепин, О. П. Роль профилактических мероприятий в укреплении здоровья населения России / О. П. Щепин, Р. В. Коротких, Ю. Г. Трегубов, Д. В. Голикова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2010. — № 4. — С. 3–7.

Frequency of rhythmic disorders and heart conductivity disorders in women with underweight in the third trimester of pregnancy

*Hisamo S. A.¹, Prystrom A. M.¹, Maslinsky L. N.¹, Gaishun, E. I.²,
Pateev S. V.², Primakova A. M.²*

*¹State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”;
Minsk, Republic of Belarus;*

²Health Care Institution “1st Municipal Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

The aim of research is to study study frequency of rhythmic disorders and heart conductivity disorders in women with underweight in the third trimester of pregnancy.

In the study were included 62 pregnant women with underweight (BMI < 18,5) (group 1). In comparison group ($n = 48$) were included pregnant women with normal body mass (group 2). Median age in group 1 was $27,4 \pm 1,2$ years, median age in group 2 was $26,8 \pm 1,9$ years. During the study all patients underwent echocardiography, 24-hours ECG Holter monitoring.

According to the results of ECG monitoring, ventricular premature beats were significantly more frequently recorded in pregnant patients with a body weight deficit in comparison with group 2 (38,0 % vs 8,0 %, $p < 0,05$). In the group of patients with underweight, more patients with supraventricular extrasystoles (80,6 % vs 25,0 %, $p < 0,05$) and episodes of supraventricular tachycardia (48,3 % vs 10,4 %, $p < 0,05$) were identified.

In pregnant patients with a deficiency of body weight ventricular and supraventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia were significantly more common.

Keywords: Underweight, deficiency of body weight, rhythmic disorders, heart conductivity disorders.

Поступила 30.10.2019



**Профилактическая
медицина**

**Preventive
medicine**

УДК 613.95/.96

Адаптационный потенциал как показатель оценки риска развития заболеваний детей и подростков

Волох Е. В., Борисова Т. С.

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

Реферат. Материалы статьи затрагивают проблему состояния здоровья современных детей и подростков и прогностической значимости исследования адаптации как явления, характеризующего особенности донозологического состояния растущего организма и ресурс управления их здоровьем. В результате комплексного анализа состояния здоровья школьников установлена распространенность хронической патологии и функциональных расстройств в данной возрастной группе, определены показатели адаптационного потенциала в зависимости от групп их здоровья. Определен вклад неудовлетворительной адаптации, количественно выраженной показателем отношения шансов, в формирование наиболее распространенных заболеваний у детей.

Ключевые слова: здоровье, школьники, адаптационный потенциал, профилактика.

Введение. Стремительные преобразования экопатогенных и психосоциальных факторов среды обитания, которые происходят в течение второго десятилетия, отражаются на всех аспектах жизнедеятельности населения и, прежде всего, наиболее уязвимых его групп, к которым относятся подростки. Подростковый возраст, по определению ВОЗ, является периодом онтогенеза, который в хронологическом аспекте следует после детства и продолжается до достижения зрелого возраста (с 10 до 19 лет). Однако, несмотря на небольшой временной отрезок времени, для данного этапа жизненного цикла организма характерны достаточно бурные физиологические изменения, что делает его наиболее чувствительным к любым негативным воздействиям и определяет как один из критических периодов онтогенеза, весьма важным для создания основ прочного здоровья во взрослом состоянии [1].

К сожалению, в начале XX в. самыми неблагоприятными тенденциями состояния здоровья характеризуется именно подростковая группа населения. Согласно данным медицинских осмотров школьников, доля лиц, относящихся к I и II группам здоровья (здоровые и имеющие функциональные отклонения), в 2007 г. по сравнению с 1995-м уменьшилась на 11,3 %, в то же время удельный вес учащихся с хроническими заболеваниями (III–IV группы здоровья) вырос с 13,9 до 15,85 % [2]. За последнее десятилетие врачи-специалисты констатируют, что и сегодня в подростковой среде приходится решать проблемы, связанные с нарушениями не только соматического, но и психического, физического и репродуктивного здоровья [3]. В современных условиях можно выделить отдельные классы болезней и нозологии, по которым отмечается рост заболеваемости подростков. В структуре хронической патологии данной возрастной группы сохраняется высокий удельный вес эндокринных заболеваний, патологии органов пищеварения, мочеполовой, костно-мышечной, сердечно-сосудистой и нервной систем [4]. Неблагоприятная динамика показателей здоровья подростков диктует необходимость поиска научно обоснованных стратегий профилактики, оздоровления и внедрения действенных мер пополнения ресурса здоровья, что обуславливает необходимость усиления мер первичной и вторичной профилактики, ориентированных как на предупреждение возникновения заболеваний, так и на предотвращение обострений уже имеющихся. Одним из перспективных направлений в решении данной проблемы является оценка донозологических состояний, позволяющая выявить отклонения в состоянии здоровья еще на стадии предпатологии и своевременно провести их коррекцию, пополнив ресурсы здоровья [5].

В рамках донозологической диагностики снижение адаптационных возможностей организма рассматривается в качестве ведущей причины возникновения и развития болезни. При этом естественный возрастной процесс снижения адаптационного потенциала организма может значительно ускоряться под воздействием разнообразных внешних и внутренних факторов риска, отдельные из которых при их кратковременном резком усилении могут становиться причинными факторами различных расстройств, нарушений и патологических состояний. Однако каждая болезнь имеет свой причинный фактор, а снижение адаптационных возможностей по отношению к конкретным заболеваниям является одним из факторов риска. Такая двойственная природа одного из важнейших

показателей здоровья — адаптационных возможностей организма вполне закономерна и обусловлена переходом количественных изменений в качественные. Чем выше адаптационные возможности организма, тем больше ресурсы здоровья и меньше риск возникновения болезни, что обеспечивается надежностью защитных механизмов [6]. Следовательно, изучение адаптационного потенциала организма и его своевременную коррекцию следует рассматривать как базис управления здоровьем подрастающего поколения.

Цель работы — анализ состояния здоровья и адаптационного потенциала организма современных школьников как ресурс управления их здоровьем.

Материалы и методы. Выборка исследования представлена 87 учащимися 5-го класса учреждения общего среднего образования г. Минска в возрасте 10–13 лет, из которых 50 (57,5%) мальчиков и 37 (42,5%) девочек.

В рамках исследования изучались антропометрические показатели школьников (рост, масса тела) и показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы в покое (частота сердечных сокращений, артериальное давление) в соответствии с общепринятыми методиками. Для оценки процесса адаптации использован показатель адаптационного потенциала (АП), расчет и анализ которого производился по Р. М. Баевскому [6,7]. Данные о состоянии здоровья школьников получены путем выкопировки из медицинской документации. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием табличного редактора *Microsoft Office Excel* и пакета прикладных программ *Statistica, 9.0*. Для проверки статистической значимости различий использован расчет критерия Фишера — различия считались значимыми при достижении 95 % уровня ($p \leq 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Одним из наиболее объективных показателей, характеризующих состояние здоровья детей и подростков, является заболеваемость. Комплексная оценка состояния здоровья и анализ полученных материалов позволили констатировать, что среди обследованных пятиклассников практически здоровым является только каждый седьмой из них (16,1 % лиц I группы здоровья). Преобладающее большинство учащихся 5-х классов общеобразовательных учреждений (55,2 %) имеет те или иные морфофункциональные отклонения и относится ко II группе здоровья. Причем, находясь еще на старте подросткового периода, дети уже характеризуются наличием полисистемных отклонений. Сочетанные функциональные отклонения в двух и более системах организма отмечаются у 51,7 % обследованных учащихся. Практически у каждого третьего диагностировано хроническое заболевание, при этом у 25,3 % из общей выборки — в стадии компенсации (III группа) и у 3,4 % — субкомпенсированные состояния (IV группа здоровья).

В структуре хронической патологии школьников лидируют болезни органов зрения (42,5 % подростков), на втором месте — заболевания сердечно-сосудистой системы (26,4 %), далее следуют нарушения осанки и патология органов дыхания (18,4 % и 16,1 % соответственно), патология стопы (9,2 %), кожи (6,25 %) и по 3,4 % респондентов имеют заболевания суставов, эндокринной и мочевыводящей систем. Структура хронической патологии имеет некоторые отличия при ее анализе с учетом гендерного распределения.

Гендерные особенности структуры патологии представлены на рисунках 1, 2.

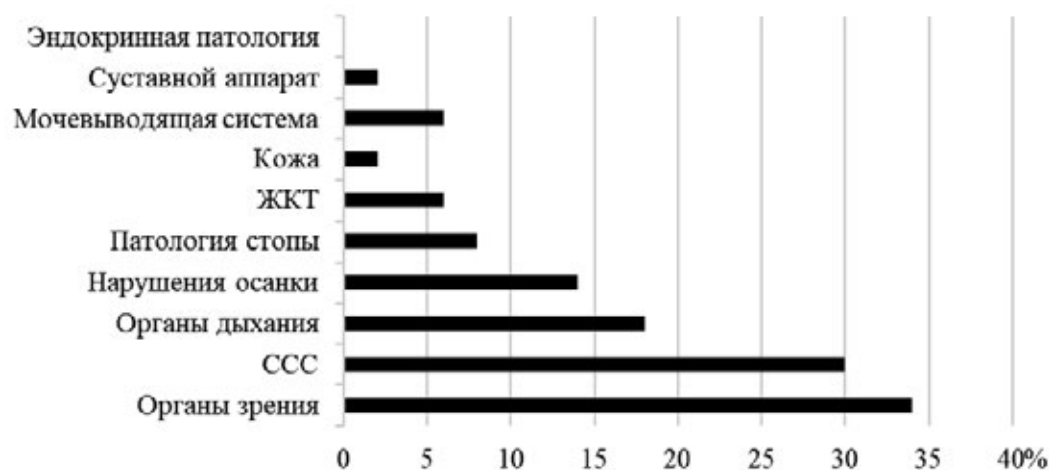


Рисунок 1 — Распространенность патологии среди респондентов мужского пола

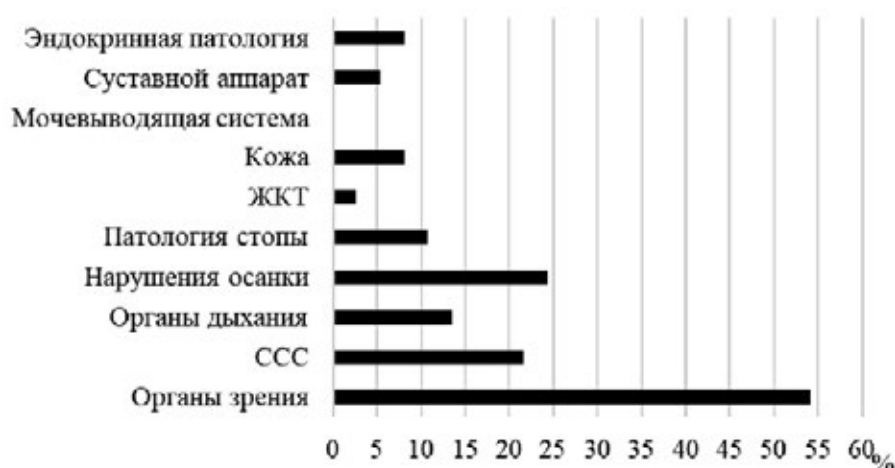


Рисунок 2 — Распространенность патологии среди респондентов женского пола

При анализе состояния здоровья индивидуума следует понимать, что состояние полного здоровья и болезни разделены интервалом времени, в течение которого вероятность развития болезни постепенно возрастает. Этот временной период называется стадией рискогенеза заболеваний. Риск имеет свою природу и свои проявления, воздействуя на которые можно снижать его степень, тем самым предотвращая развитие заболевания. Одним из таких предикторов риска является снижение адаптационного потенциала организма. Формированию патологического процесса предшествует смена нормальных адаптивных реакций компенсаторными, которые, по сути, являются маркерами предпатологии. Затем наступает фаза обратимых альтераций и только после нее возникают органические повреждения структур. Установление донозологического напряжения, его причин и своевременная коррекция рассогласованных функций позволит избежать болезни. Переход от состояния здоровья к болезни претерпевает несколько стадий, на которых организм пытается приспособиться к новым условиям его существования путем изменения уровня функционирования и напряжения регуляторных механизмов, т. е. адаптации. Выделяют разные типы адаптационных реакций: нормальная (физиологическая) адаптация, определяемая как «здоровье»; неустойчивая адаптация, протекающая на фоне повышенного напряжения регуляторных систем — «донозологическое состояние»; неудовлетворительная адаптация, связанная с перенапряжением регуляции и подключением компенсаторных механизмов — предболезнь, «преморбидное состояние» и срыв адаптации — болезнь.

Охарактеризовать стадию адаптации можно тремя параметрами: 1) уровнем функционирования системы; 2) ее физиологическим резервом; 3) степенью напряжения управленческих механизмов. Изменения, возникающие в организме, чаще всего выявляют путем исследования состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку она является самым тонким их индикатором. При массовых обследованиях применяют достаточно простой способ донозологической диагностики, позволяющий оценить тип адаптационной реакции и уровень здоровья по так называемому адаптационному потенциалу (АП) системы кровообращения.

Анализ показателей адаптационного потенциала пятиклассников г. Минска свидетельствует о наличии срыва адаптации у каждого десятого из них (10,3 %). Неудовлетворительная адаптация отмечена у 15 % обследованных школьников, напряжение механизмов адаптации — у каждого пятого (19,5 %). Только у половины школьников (55,2 %) адаптационные возможности организма являются удовлетворительными (рисунок 3).

Истощение адаптационных резервов организма ведет к той или иной патологии, и поэтому логично было бы предположить, что у лиц, имеющих хроническую патологию адаптационный потенциал должен быть ниже. Однако на практике не всегда это подтверждается, так как у ряда «практически» здоровых лиц может быть скрытая не диагностированная патология, что и подтвердилось результатами данного исследования (таблица 1).

Изучение частоты встречаемости различных уровней адаптационного потенциала у подростков определенных групп здоровья показало закономерное увеличение количества лиц, имеющих срыв адаптации, по мере ухудшения группы здоровья. Среди всей когорты обследованных с удовлетворительной адаптацией преобладают подростки I группы здоровья ($F = 0,0029$, $p < 0,05$). Наблюдающаяся некоторая рассогласованность в распределении лиц с неудовлетворительной адаптацией и напря-

жением ее механизмов, при этом имеющих II и III группы здоровья, указывает на необходимость проведения более углубленного обследования школьников II группы здоровья, что и определяет их как группу риска формирования неинфекционной патологии. Все это подтверждает важность использования показателя адаптационного потенциала как критерия диагностики донозологических состояний растущего организма и ресурс управления их здоровьем.

Таблица 1 — Распределение подростков с учетом их групп здоровья и уровня АП

Группа здоровья	Уровень адаптационного потенциала обследованных определенной группы здоровья, %			
	Нормальная (удовлетворительная) адаптация	Напряжение механизмов адаптации	Неудовлетворительная адаптация	Срыв адаптации
I группа	64,4	14,3	14,3	7,0
II группа	50,0	25,0	16,7	8,3
III группа	63,6	13,6	9,2	13,6
IV группа	33,3	—	33,3	33,4

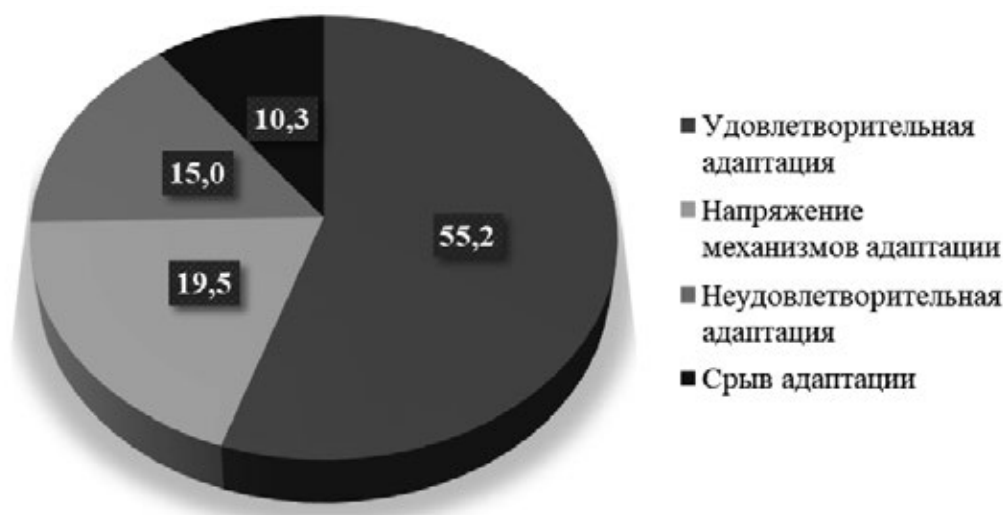


Рисунок 3 — Структура распределения учащихся 5-х классов учреждения общего среднего образования г. Минска в зависимости от уровня их адаптации, %

Актуальность использования адаптационного потенциала как прогностического показателя оценки риска развития патологии у школьников была подтверждена на примере расчета шансов формирования заболеваний органов кровообращения. Ходом исследования установлено, что при наличии неудовлетворительных адаптационных возможностей растущего организма риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы возрастает в 1,88 раза, по сравнению со школьниками, имеющими удовлетворительную адаптацию. А у подростков с напряжением механизмов адаптации вероятность патологии органов кровообращения возрастает в 1,25 раза.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования позволили выявить особенности формирования здоровья современных подростков:

1) полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком уровне их заболеваемости: абсолютно здоровые школьники (I группа здоровья) составляют всего лишь 16,1%, преобладающее количество обследованных (55,2 %) — со II группой здоровья, т. е. имеют те или иные функциональные нарушения и отклонения, причем с полиморфным характером поражения;

2) каждый третий подросток (28,7 %) с хронической патологией, при этом ведущие позиции в структуре хронической заболеваемости занимают болезни органов зрения (42,5 %), сердечно-сосудистой системы (26,4 %) и нарушения осанки (18,4 %);

3) каждый четвертый школьник (25,3 %) имеет неудовлетворительный адаптационный потенциал или его срыв, каждый пятый — его явное напряжение (19,5 %).

Изучение частоты встречаемости различных уровней адаптационного потенциала у подростков определенных групп здоровья позволило выявить группу риска развития заболеваний. Углубленный анализ сопряженности отклонений адаптационного потенциала и риска формирования сердечно-сосудистой патологии показал, что вероятность её возникновения у школьников, имеющих напряженный и неудовлетворительный уровни адаптации, возрастает в 1,88 и 1,25 раза соответственно.

Выявленные закономерности и тенденции состояния здоровья пятиклассников требуют проведения комплекса профилактических и коррекционных мероприятий, в первую очередь нацеленных на более углубленное обследование, своевременную и качественную диагностику заболеваний и функциональных отклонений, а также осуществление оздоровительных мероприятий, направленных на повышение адаптационных ресурсов организма школьника как средства первичной профилактики основных неинфекционных заболеваний населения.

Литература

1. Здоровье подростков мира: второй шанс во втором десятилетии [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. — Режим доступа : https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/second-decade/ru/. — Дата доступа : 07.09.2019.
2. Неверо, Е. Г. Центры, дружественные подросткам : руководство для врачей и организаторов здравоохранения / Е. Г. Неверо, И. Э. Бовбель, В. А. Лозюк; под общ. ред. Е. Г. Неверо. — Минск : Альтиора-Живые краски, 2010. — 68 с.
3. Польша, Н. С. Актуализация и конкретизация разработки целевой программы сохранения и укрепления здоровья школьников / Н. С. Польша, А. Г. Платонова, Н. Я. Яцковская, Е. С. Шкарбан, Г. М. Саенко // Здоровьесбережение детей: проблемы, перспективы решения и потенциал реализации : сб. материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Минск, 6 дек. 2018 г.) / редкол.: Д. М. Ниткин [и др]. — М. : БелМАПО, 2018. — С. 163–169.
4. Дети и молодежь Республики Беларусь : статист. сб. / Нац. стат. комитет Респ. Беларусь. — Минск, 2018. — 133 с.
5. Солтан, М. М. Донозологическая диагностика и профилактика дисбиотических нарушений : учеб.-метод. пособие / М. М. Солтан. — Минск : БГМУ, 2016. — 36 с.
6. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А. П. Берсенева. — М. : Медицина, 1997. — 236 с.
7. Гигиенические требования к устройству, содержанию и режиму деятельности санаторно-курортных организаций для детей и детей с родителями : санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — 2011. — Режим доступа : https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_gig_det/stud/2013-2/1/ss3.pdf. — Дата доступа : 07.09.2019.

Adaptation possibility as an indicator of risk assessment for children and adolescents

Volokh E. V., Borisova T. S.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The materials of the article focuses on the problem of the state of health of modern children and adolescents and the prognostic significance of the study of adaptation as a phenomenon characterizing the peculiarities of the donosological state of a growing organism and the resource of their health management. As a result of a comprehensive analysis of the state of health of schoolchildren, the prevalence of chronic pathology and functional disorders in this age group of children has been determined, and indicators of adaptation potential have been determined depending on their health groups. The contribution of unsatisfactory adaptation, quantified by the probability ratio, to the formation of the most common diseases in children has been determined.

Keywords: health, schoolchildren, adaptation possibility, prevention.

Поступила 30.10.2019

УДК 613.644:614.872.5

К вопросу о гигиеническом нормировании общей вибрации на рабочих местах водителей подъемного автотранспорта

Кравцов А. В., Сычик С. И., Соловьева И. В., Арбузов И. В.

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В статье отражены результаты оценки психофизиологического состояния исследованных групп водителей подъемного автотранспорта, работающих в условиях комбинированного воздействия транспортной и транспортно-технологической вибрации, в сравнении с водителями, подвергающимися воздействию только транспортной или только транспортно-технологической вибрации. Выявлены достоверные различия адаптационных механизмов систем организма водителей подъемного автотранспорта по отношению к водителям грузового автотранспорта или водителям, подвергающимся воздействию только транспортно-технологической вибрации.

Ключевые слова: общая транспортная вибрация, общая транспортно-технологическая вибрация, водители подъемного автотранспорта, комбинированное воздействие, психофизиологическое состояние.

Введение. Известно, что одним из ведущих факторов риска нарушения здоровья являются неблагоприятные условия труда и несоблюдение гигиенических нормативных требований, что является причиной высокого уровня травматизма и производственно-обусловленных заболеваний, а для водителей также риска совершения дорожно-транспортных происшествий [1]. Трудовая деятельность водителей характеризуется высокой информационной нагрузкой, значительной длительностью сосредоточенного внимания, вынужденной рабочей позой, личным риском, ответственностью за жизнь других участников движения, опасностью аварии, что обуславливает повышенную нервно-эмоциональную нагрузку в их трудовой деятельности [2]. Кроме того, на водителей воздействуют физические факторы, сопутствующие трудовому процессу, которые при высоких уровнях негативно влияют на производительность труда и здоровье самих работников. [3]. Одним из этих факторов является вибрация, воздействие которой приобретает важное социальное и экономическое значение в связи со значительным контингентом работающих и серьезностью вибрационных нарушений [1, 4]. Неблагоприятное воздействие общей вибрации вызвано тем, что органы и отдельные части человеческого тела представляют собой механические системы, имеющие различные сосредоточенные массы, соединенные между собой упругими связями, при этом большинство внутренних органов имеют собственные частоты колебаний в диапазоне 4–9 Гц и при воздействии на человека внешних колебаний с такими частотами возникают резонансные колебания внутренних органов, что приводит к аномальным режимам их функционирования [5]. Нарушения функционирования внутренних органов приводят к развитию застойного возбуждения с последующим стойким изменением как в рецепторном аппарате, так и в различных отделах нервной системы и опосредованно через центральную нервную систему в тканях, системах и органах человека [1].

Водители подъемного автотранспорта в течение рабочей смены подвергаются воздействию транспортной вибрации при передвижении и транспортно-технологической вибрации — при выполнении технологических операций. До настоящего времени не изучен механизм комбинированного воздействия на организм работающих транспортной и транспортно-технологической вибрации и не разработаны гигиенический норматив и способ гигиенической оценки комбинированного воздействия транспортной и транспортно-технологической вибрации в Республике Беларусь, что не позволяет обеспечить соблюдение безопасных условий труда для данной категории водителей.

В рамках программы «Здоровье и среда обитания» в республиканском унитарном предприятии «Научно-практический центр гигиены» были проведены физиолого-гигиенические исследования особенностей комбинированного воздействия транспортной и транспортно-технологической вибрации на организм работающих в сравнении с воздействием только транспортной и только транспортно-технологической вибрацией.

Материалы, представленные в настоящей статье, отражают результаты физиолого-гигиенических исследований психофизиологического состояния работающих в условиях комбинированного воздействия общей транспортной и транспортно-технологической вибрации (экспонируемая группа), водителей грузового автотранспорта, работающих в условиях воздействия только общей транспортной вибрации (1-я контрольная группа), и водителей, подвергающихся воздействию только транспортно-технологической вибрации (2-я контрольная группа).

Цель работы — изучение особенности психофизиологического состояния водителей подъемного автотранспорта, подвергающихся комбинированному воздействию общей транспортной и общей транспортно-технологической вибрации, и сравнение с аналогичными показателями психофизиологического состояния водителей грузового автотранспорта, подвергающихся воздействию только транспортной вибрации, и водителей, подвергающихся воздействию только транспортно-технологической вибрации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 105 водителей (35 водителей в каждой группе), работающих на предприятиях г. Минска. Возраст исследованных водителей экспонируемой группы составлял 42 [36; 48] лет, водителей 1-й контрольной группы — 41 [32; 51] лет и водителей 2-й контрольной группы — 38 [33; 46] лет. Достоверных отличий между экспонируемой группой и двумя контрольными группами по возрасту выявлено не было. Предметом исследований являлся психофизиологическое состояние водителей исследованных групп.

Психофизиологическое состояние работников оценивалось до начала и после окончания рабочей смены с использованием следующих методик аппаратно-программного комплекса «НС-Психотест»:

- определение скорости сенсомоторной реакции и критериев, отражающих разные стороны текущего функционального состояния центральной нервной системы (далее — ЦНС): функциональный уровень системы, устойчивость реакции и уровень функциональных возможностей. Функциональный уровень системы — величина, определяемая положением вариационной кривой относительно абсциссы, т. е. абсолютными значениями времени сенсорно-моторной реакции. Устойчивость реакции — это показатель, определяющий рассеивание времени сенсорно-моторной реакции. Уровень функциональных возможностей — это показатель способности минимизировать время сенсорно-моторной реакции (методика «Простая зрительно-моторная реакция»);

- измерение уравновешенности нервных процессов, т. е. степени сбалансированности процессов возбуждения и торможения (методика «Реакция на движущийся объект»);

- оценка общей работоспособности водителей-операторов, предназначенная для диагностики силы нервных процессов путем измерения динамики темпа движений кисти и отражающая общую работоспособность человека (экспресс-методика «Теппинг-тест»);

- оценка подвижности нервных процессов в корковом отделе зрительного анализатора, определяемая по скорости возникновения и исчезновения возбуждения и торможения и характеризующая процесс утомления функционального состояния ЦНС (методика «Критическая частота слияния световых мельканий»);

- изучение внимания по определению времени реакции на сигналы в условиях помех (методика «Помехоустойчивость»);

- измерение точности управления движениями при решении двигательных задач по оценке статического и динамического тремора (методики «Контактная треморометрия» и «Контактная координациометрия по профилю»);

- определение подвижности нервных процессов в зрительном анализаторе, то есть способность глаза воспринимать низкочастотные периодические прерывания светового раздражителя (методика «Критическая частота слияния световых мельканий»);

- выявление типологических особенностей нервной системы, функциональной моторной асимметрии, величины вегетативных сдвигов на изометрическую нагрузку по определению силы и выносливости мышц рук (методика «Оценка мышечной выносливости» или «Динамометрия»).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета программ *Statistica 10.0*. Для анализируемых случаев распределение некоторых данных не подчинялось закону нормального распределения, поэтому при сравнении исследуемую группу водителей подъемного автотранспорта с каждой из контрольных групп по изучаемым признакам применялся *U*-критерий Манна — Уитни. Исходя из полученных сведений, по каждой из исследуемых групп рассчитыва-

лись Me (медиана), Q25 (25-й процентиль), Q75 (75-й процентиль). Уровень доверительной вероятности $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Сравнительная оценка результатов исследований психофизиологического состояния водителей экспонируемой и 1-й контрольной групп показала, что показатели критической частоты световых мельканий у водителей экспонируемой группы не отличались от данных показателей у водителей 1-й контрольной группы. В результате сравнения данных показателей у водителей экспонируемой группы, как до рабочей смены Me = 44,7 [40,7, 48,0] Гц, так и после ее окончания Me = 42,7 [38,0, 46,7] Гц реакция в ответ на убывающие сигналы достоверно ниже при $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно, чем у водителей 2-й контрольной группы, которые составляли Me = 46,7 [44,7, 49,3] Гц и Me = 46,0 [45,3, 48,3] Гц. Кроме того, у водителей экспонируемой группы отмечалось снижение ($p = 0,02$) уровня реакции по усредненному показателю после рабочей смены Me = 41,7 [39,5, 44,0] Гц по сравнению с данным показателем у водителей 2-й контрольной группы Me = 44,3 [41,7, 46,0] Гц. По уровню реакции на возрастающие дискретные световые сигналы и усредненному показателю критической частоты световых мельканий различий не установлено.

Лабильность нервной системы по Теппинг-тесту у водителей 1-й контрольной группы выше лабильности нервной системы водителей экспонируемой группы как до рабочей смены, так после ее окончания при $p = 0,01$. Кроме того у водителей экспонируемой группы общее число ударов, выносливость и лабильность нервной системы достоверно ниже данных показателей, чем у водителей 2-й контрольной группы как до рабочей смены, так и после ее окончания при $p < 0,01$ для каждого из показателей. Отмечалось уменьшение различий проанализированных показателей после рабочей смены. Результаты исследований в цифровых выражениях представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Показатели исследований, определенные по Теппинг-тесту, у водителей до и после рабочей смены

Показатель	Величины показателей Me [Q25; Q75]		
	Экспонируемая группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
Общее число ударов до работы	173,00[155,00; 195,00]	186,00[171,00; 196,00]	200,23[192,00; 216,00]**
Уровень лабильности до работы	3,00[2,00; 6,00]	5,46[5,00; 6,00]*	6,31[6,00; 7,00]**
Уровень выносливости до работы	5,40[4,00; 8,00]	7,00[5,00; 8,00]	8,00[7,00; 10,00]**
Общее число ударов после работы	182,00[149,00; 194,00]	190,00[166,00; 210,00]	195,00[176,00; 213,00]**
Уровень лабильности после работы	4,09[3,00; 5,00]	5,40[4,00; 7,00]*	6,00[5,00; 7,00]**
Уровень выносливости после работы	6,00[3,00; 7,00]	7,00[6,00; 9,00]	8,00[6,00; 10,00]**

*имеются статистически значимые различия между экспонируемой группой водителей и 1-й контрольной группой;

**имеются статистически значимые различия между экспонируемой группы водителей и 2-й контрольной группой.

В результате сравнительного анализа показателей простой зрительно-моторной реакции определено, что усредненный показатель реакции водителей экспонируемой группы после рабочей смены значительно выше ($p = 0,04$), чем у водителей 1-й контрольной группы, у водителей 2-й контрольной группы данный показатель ниже как до рабочей смены ($p < 0,01$), так и после ее окончания ($p < 0,01$).

Анализ дополнительных показателей, определяемых по результатам теста простой зрительно-моторной реакции, определил, что уровень функциональных возможностей статистически достоверно после рабочей смены выше как у водителей 1-й контрольной группы ($p = 0,04$), так и у водителей 2-й контрольной группы ($p < 0,01$) по сравнению с водителями экспонируемой группы. Также после

рабочей смены у водителей экспонируемой группы функциональный уровень системы ($p < 0,05$) и уровень реакции ($p = 0,02$) ниже данных показателей у водителей 2-й контрольной группы. До рабочей смены достоверных различий дополнительных показателей по тесту «Простой зрительной моторной реакции» не установлено.

Таблица 2 — Показатели исследований, определенные по результатам теста простой зрительно-моторной реакции, у водителей до и после рабочей смены

Показатель	Величины показателей Me [Q25; Q75]		
	Экспонируемая группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
Среднее значение до работы, мс	235,00[203,00; 295,00]	218,00[207,00; 252,00]	210,99[194,12; 221,67]**
Стандартное отклонение до работы, мс	73,00[45,00; 114,00]	61,00[37,00; 97,00]	46,57[36,80; 96,93]
Функциональный уровень системы до работы	4,42[3,85; 4,77]	4,36[4,17; 4,94]	4,65[4,33; 4,85]
Устойчивость реакции до работы	1,96[1,25; 2,44]	1,89[1,64; 2,36]	1,97[1,81; 2,45]
Уровень функциональных возможностей до работы	3,56[2,83; 4,17]	3,62[3,32; 4,03]	3,57[3,41; 4,13]
Среднее значение после работы, мс	241,00[208,00; 290,00]	210,00[191,00; 241,00]*	201,80[189,35; 243,39]**
Стандартное отклонение после работы, мс	73,00[45,00; 97,00]	52,00[38,00; 151,00]	54,36[40,23; 81,96]
Функциональный уровень системы после работы	4,32[4,08; 4,72]	4,60[4,30; 4,81]	4,67[4,36; 4,96]**
Устойчивость реакции после работы	1,85[1,57; 2,28]	1,98[1,70; 2,51]	2,10[1,80; 2,60]**
Уровень функциональных возможностей после работы	3,39[3,01; 3,85]	3,55[3,38; 4,17]*	3,94 [3,42; 4,24]**

*имеются статистически значимые различия у водителей экспонируемой группы и 1-й контрольной группы;

**имеются статистически значимые различия у водителей экспонируемой группы и 2-й контрольной группы.

Анализ теста реакции на движущийся объект показал, что реакций опережения как до рабочей смены ($p = 0,02$), так и после рабочей смены ($p < 0,01$) у водителей экспонируемой группы больше, чем у водителей 1-й контрольной группы. Реакций запаздывания после рабочей смены больше ($p < 0,01$) у водителей 1-й контрольной группы, по сравнению с данным показателем у водителей экспонируемой группы после рабочей смены. Число реакций запаздывания до рабочей смены статистически не отличаются у двух сравниваемых групп. Точные реакции у водителей экспонируемой группы до и после рабочей смены не отличались или незначительно отличались от данных показателей у водителей 1-й контрольной группы. При сравнительном анализе показателей точных и запаздывающих реакций у водителей экспонируемой и 2-й контрольной групп установлено, что данные показатели достоверно меньше у водителей экспонируемой группы, чем у водителей 2-й контрольной группы как до рабочей смены ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно), так и после ее окончания ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно), число реакций опережения достоверно больше до и после рабочей смены при $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно. Показатели энтропии между тремя группами сравнения статистически не отличались.

Данные исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатели исследований, определенные по тесту реакции на движущийся объект, у водителей до и после рабочей смены

Показатель	Величины показателей Me [Q25; Q75]		
	Экспонируемая группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
Число точных реакций до работы	16[10; 23]	19[15;25]	23,00[19; 27]**
Число опережений до работы	21[13; 31]	16[6; 22]*	14,00[9; 20]**

Окончание табл. 3

Показатель	Величины показателей Me [Q25; Q75]		
	Экспонируемая группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
Число запаздываний до работы	8[4; 14]	13[5; 19]	11,00[9; 14]**
Энтропия до работы	2,72[2,66; 3,04]	2,82[2,67; 2,96]	2,91[2,63; 3,04]
Число точных реакций после работы	15[10; 23]	22[14; 28]	22,00[18; 27]**
Число опережений после работы	30[21; 37]	10 [5; 19]*	15,00[7; 21]**
Число запаздываний после работы	6[4,00; 8,00]	12[7; 22]*	10,00[7; 15]**
Энтропия после работы	2,72[2,63; 2,95]	2,86[2,63; 2,97]	2,83[2,66; 2,94]

*имеются статистически значимые различия между водителями экспонируемой и 1-й контрольной групп;

**имеются статистически значимые различия между водителями экспонируемой и 2-й контрольной групп.

Среднее значение времени реакции при оценке помехоустойчивости у водителей экспонируемой группы до и после рабочей смены ниже, чем у водителей 1-й контрольной группы и водителей 2-й контрольной группы. Также следует отметить, что функциональный уровень системы, устойчивость реакции и уровень функциональных возможностей до и после рабочей смены выше у водителей экспонируемой группы, чем у водителей двух контрольных групп.

Таблица 4 — Показатели исследований, определенные при оценке помехоустойчивости, у водителей до и после рабочей смены.

Показатель	Величины показателей Me [Q25; Q75]		
	Экспонируемая группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
Среднее значение времени реакции до работы	378,00[356; 439]	365,00[345; 401]	340,50[328,50; 371,40]
Функциональный уровень системы до работы	3,20[3,00; 4,00]	3,20[2,90; 3,60]	3,30[3,20; 3,60]
Устойчивость реакции до работы	1,10[0,53; 1,60]	0,80[0,40; 1,50]	0,90[0,70; 1,40]
Уровень функциональных возможностей до работы	1,90[1,60; 3,20]	1,80[1,30; 2,60]	2,10[1,80; 2,60]
Среднее значение времени реакции после работы	370[358; 395]	355[335; 387]	352,50[327,20; 393,60]
Функциональный уровень системы после работы	3,20[2,90; 3,50]	3,20[2,90; 3,50]	3,40[3,20; 3,60]
Устойчивость реакции после работы	0,70[0,30; 1,20]	0,80[0,30; 1,10]	0,80[0,60; 1,30]
Уровень функциональных возможностей после работы	1,70[1,30; 2,30]	1,90[1,50; 2,30]	2,00[1,70; 2,50]

*имеются статистически значимые различия между водителями экспонируемой и 1-й контрольной групп;

**имеются статистически значимые различия между водителями экспонируемой и 2-й контрольной групп.

Анализ результатов теста оценки вестибулярного анализатора показал, что у водителей экспонируемой группы до рабочей смены количество касаний, общая длительность касаний, частота касаний в пробе «5 мм» меньше ($p < 0,01$) для каждого из показателей, чем у водителей 1-й контрольной группы, но время координации и средний период двигательного цикла больше ($p < 0,01$) для каждого из показателей, чем у водителей 1-й контрольной группы. У водителей 1-й контрольной группы после рабочей смены в пробе «5 мм» для правой руки отмечались более высокие показатели количества касаний, общей длительности касаний и частоты касаний ($p < 0,05$) для каждого из показателей, при этом время координации и средний период двигательного цикла меньше ($p < 0,05$) для каждого из показателей, чем у водителей экспонируемой группы. При оценке показателей для левой руки в пробе «5 мм» и «6 мм», а также для правой руки в пробе «6 мм» по всем исследованным показателям,

определенным по методике «Контактной координациометрии» не отмечалось статистических различий. По результатам анализа теста «Координационной треморометрии» у водителей экспонируемой группы и водителей 2-й контрольной группы установлено, что до рабочей смены количество касаний, общая длительность касаний, частота касаний в пробе «5 мм» для правой руки ($p < 0,01$) для каждого из показателей водителей экспонируемой группы меньше, чем у водителей 2-й контрольной группы. Время координации до рабочей смены в пробе «5 мм» меньше у водителей 2-й контрольной группы, по сравнению с данным показателем у водителей экспонируемой группы ($p < 0,01$). Средний период двигательного цикла в пробе «5 мм» для правой руки у водителей подъемного автотранспорта ($p < 0,01$) больше, чем у водителей 3-й экспонируемой группы. Также отмечалось, что в пробе «6 мм» для правой руки общая длительность касаний ($p = 0,04$) в течение пробы у водителей 2-й контрольной группы меньше, чем у водителей экспонируемой группы. Время координации до рабочей смены в пробе «6 мм» для правой руки достоверно ($p = 0,04$) выше у водителей 2-й контрольной группы, по сравнению с данным показателем у водителей экспонируемой группы. По количеству касаний пластины в пробе, общей длительности касаний в течение пробы, времени координации, частоте касаний, средней длительности одного касания, среднему периоду двигательного цикла до и после рабочей смены для левой руки в пробе «5 мм» и «6 мм» отличий между исследованными группами не установлено.

Таблица 5 — Показатели исследований, определенные по статической треморометрии, у водителей до и после рабочей смены.

Показатель		Величины показателей Me [Q_{25} ; Q_{75}]		
		Экспонируемая группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
1	2	3	4	5
Проба «5 мм» — правая рука до работы	Количество касаний пластины в пробе	26,00[13,00; 32,40]	67,00[38,00; 97,00]*	56,00 [33,00; 77,00]**
	Общая длительность касаний в течение пробы, сек	0,70[0,50; 1,30]	2,10[1,10; 2,80]*	1,90[1,00; 2,40]**
	Время координации, с	39,40 [38,70; 39,60]	37,90[37,20; 38,90]*	38,10[37,60; 39,00]**
	Частота касаний, Гц	0,73[0,35; 1,15]	1,68[0,95; 2,43]*	1,40[0,83; 1,93]**
	Средняя длительность одного касания, с	0,03[0,02; 0,03]	0,03[0,02; 0,04]*	0,03[0,03; 0,04]**
	Средний период двигательного цикла, с	1,46[0,83; 2,65]	0,57[0,38; 1,01]*	0,67[0,49; 1,16]**
Проба «6 мм» — правая рука до работы	Количество касаний пластины в пробе	15,00[4,00; 34,00]	8,00[2,00; 23,00]	5,00[1,00; 14,00]**
	Общая длительность касаний в течение пробы, сек	0,60[0,20; 1,50]	0,20[0,00; 0,80]	0,10[0,00; 0,50]**
	Время координации, с	39,70[38,50; 39,90]	39,80[39,20; 40,00]	39,90[39,50; 40,00]
	Частота касаний, Гц	0,28[0,10; 1,45]	0,20[0,05; 0,58]	0,13[0,03; 0,35]
	Средняя длительность одного касания, с	0,03[0,02; 0,03]	0,02[0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,03]
	Средний период двигательного цикла, с	3,31[0,65; 7,97]	4,43[1,64; 13,32]	6,66[2,63; 19,99]
Проба «5 мм» — левая рука до работы	Количество касаний пластины в пробе	71,00[50,00; 109,00]	94,00[54,00; 166,00]	83,00[54,00; 127,00]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	1,80[1,40; 3,20]	2,90[1,60; 5,40]	2,90[1,60; 4,90]
	Время координации, с	38,20[36,80; 38,60]	37,10[34,60; 38,40]	37,10[35,10; 38,50]
	Частота касаний, Гц	1,78[1,25; 2,73]	2,35[1,35; 4,15]	2,08[1,35; 3,18]
	Средняя длительность одного касания, с	0,03[0,02; 0,04]	0,03[0,03; 0,04]	0,03[0,03; 0,04]
	Средний период двигательного цикла, с	0,53[0,34; 0,75]	0,39 [0,21; 0,70]	0,44[0,27; 0,70]

Окончание табл. 5

1	2	3	4	5
Проба «6 мм» — левая рука до работы	Количество касаний пластины в пробе	14,00[7,00; 35,00]	22,00[4,00; 52,00]	7,00[3,00; 49,00]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	0,30[0,20; 0,90]	0,70[0,10; 1,50]	0,20[0,10; 1,80]
	Время координации, с	39,70[39,10; 39,80]	39,30[38,50; 39,90]	39,80[38,20; 39,90]
	Частота касаний, Гц	0,35[0,18; 0,88]	0,55[0,10; 1,30]	0,18[0,08; 1,23]
	Средняя длительность одного касания, с	0,02[0,02; 0,04]	0,03[0,02; 0,03]	0,03[0,02; 0,03]
	Средний период двигательного цикла, с	2,65[1,09; 4,94]	1,71[0,73; 7,98]	4,97[0,76; 9,98]
Проба «5 мм» — правая рука после работы	Количество касаний пластины в пробе	35,00[19,00; 69,00]	61,00[35,00; 108,00]*	60,00[29,00; 77,00]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	1,10[0,70; 1,90]	1,70[1,00; 2,80]*	1,60[0,90; 2,80]
	Время координации, с	38,90[38,10; 39,30]	38,30[37,20; 39,00]*	38,40[37,20; 39,10]
	Частота касаний, Гц	0,88[0,53; 1,73]	1,53 [0,88; 2,70]*	1,50[0,73; 1,93]
	Средняя длительность одного касания, с	0,03[0,02; 0,03]	0,03[0,02; 0,04]*	0,03[0,02; 0,04]
	Средний период двигательного цикла, с	1,09[0,54; 1,78]	0,61[0,34; 1,09]	0,64[0,48; 1,31]
Проба «6 мм» — правая рука после работы	Количество касаний пластины в пробе	15,00[5,00; 34,00]	7,00[3,00; 23,00]	5,00[3,00; 34,00]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	0,50[0,10; 1,00]	0,20[0,00; 0,60]	0,20[0,00; 1,10]
	Время координации, с	39,50[39,00; 39,90]	39,80[39,40; 40,00]	39,80[38,90; 40,00]
	Частота касаний, Гц	0,38[0,13; 0,85]	0,18[0,08; 0,58]	0,13[0,08; 0,85]
	Средняя длительность одного касания, с	0,03[0,02; 0,03]	0,02[0,01; 0,03]	0,03[0,01; 0,04]
	Средний период двигательного цикла, с	2,46[1,11; 6,63]	4,99[1,64; 9,99]	6,61[1,11; 9,99]
Проба «5 мм» — левая рука после работы	Количество касаний пластины в пробе	92,00[54,00; 125,00]	69,00[48,00; 109,00]	69,00[40,00; 92,00]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	2,90[1,60; 3,30]	2,50[1,40; 3,40]	2,10[1,30; 3,40]
	Время координации, с	37,10[36,70; 38,40]	37,50[36,60; 38,60]	37,90[36,60; 38,70]
	Частота касаний, Гц	2,30[1,35; 3,13]	1,73[1,20; 2,73]	1,73[1,00; 2,30]
	Средняя длительность одного касания, с	0,03[0,03; 0,03]	0,03[0,03; 0,04]	0,04[0,03; 0,04]
	Средний период двигательного цикла, с	0,40[0,27; 0,70]	0,52[0,33; 0,79]	0,53[0,40; 0,93]
Проба «6 мм» — левая рука после работы	Количество касаний пластины в пробе	17,00[8,00; 51,00]	11,00[5,00; 37,00]	21,00[5,00; 58,00]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	0,50[0,20; 1,20]	0,30[0,10; 1,20]	0,60[0,20; 1,50]
	Время координации, с	39,50[38,80; 39,80]	39,80[38,80; 39,90]	39,40[38,50; 39,80]
	Частота касаний, Гц	0,43[0,20; 1,28]	0,28[0,13; 0,93]	0,53[0,13; 1,45]
	Средняя длительность одного касания, с	0,02[0,02; 0,03]	0,02[0,02; 0,03]	0,03[0,02; 0,03]
	Средний период двигательного цикла, с	2,20[0,74; 4,38]	3,31[1,02; 6,64]	1,79[0,65; 6,64]

* имеются статистически значимые различия между экспонируемой группой и 1-й контрольной группой;

** имеются статистически значимые различия между экспонируемой группой и 2-й контрольной группой.

При оценке результатов проведенных исследований динамической треморометрии не отмечалось различий между показателями у водителей экспонируемой и 1-й контрольной групп.

Полученные результаты теста «Контактной координациометрии по профилю» свидетельствуют о том, что продолжительность пробы и время координации у водителей экспонируемой группы до рабочей смены для левой и правой руки ниже ($p < 0,01$) для каждого из показателей, чем у водителей 2-й контрольной группы. Частота касаний до рабочей смены для обеих рук у водителей экспонируемой группы выше ($p < 0,01$) для каждого из показателей, чем у водителей 2-й контрольной группы. После рабочей смены у водителей экспонируемой группы продолжительность проб для правой руки ($p = 0,04$) и общая длительность касаний ($p = 0,04$) длительней, чем у водителей 2-й контрольной группы.

Таблица 6 — Показатели исследований, определенные по тесту «Контактной координациометрии по профилю», у водителей до и после рабочей смены

Показатель		Величины показателей Me [Q25; Q75]		
		Экспонируемая группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
Правая рука до работы	Количество касаний пластины в пробе	16,00 [11,10; 21,70]	13,30[11,00; 28,30]	23,10[19,80; 32,90]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	64,00[48,00; 91,00]	68,00[54,00; 80,00]	62,00[49,00; 75,00]
	Время координации, с	2,10[1,40; 3,60]	2,80[1,80; 3,90]*	2,70[1,80; 3,20]
	Частота касаний, Гц	13,00[9,60; 17,00]	11,30[8,30; 22,20]	21,80[17,80; 30,30]**
	Средняя длительность одного касания, с	4,60[2,60; 5,90]	4,40[2,80; 6,40]	2,70[2,00; 3,60]
Левая рука до работы	Количество касаний пластины в пробе	14,60[12,50; 21,50]	15,50[13,30; 21,80]	23,20[19,60; 26,90]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	85,00[64,00; 100,00]	91,00[73,00; 111,00]	86,00[57,00; 104,00]
	Время координации, с	3,00[2,10; 3,70]	3,50[2,40; 5,40]	3,30[2,00; 4,00]
	Частота касаний, Гц	12,30[10,10; 18,50]	12,50[8,30; 19,30]	20,40[16,20; 23,50]
	Средняя длительность одного касания, с	5,50[3,00; 7,00]	6,20[3,60; 7,30]	4,10[2,30; 5,10]
Правая рука после работы	Количество касаний пластины в пробе	27,10[17,70; 30,10]	24,00[14,00; 34,00]	21,30[15,50; 27,20]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	64,00[52,00; 103,00]	64,00[47,00; 84,00]	68,00[55,00; 76,00]**
	Время координации, с	3,00[1,80; 3,90]	2,10[1,70; 3,00]	2,00[1,70; 2,70]
	Частота касаний, Гц	22,90[15,70; 26,20]	22,20[10,80; 29,70]	18,90[13,20; 23,00]
	Средняя длительность одного касания, с	2,70[2,00; 4,10]	2,90[2,00; 5,10]	2,90[2,20; 4,50]
Левая рука после работы	Количество касаний пластины в пробе	22,50[15,60; 26,90]	22,50[15,10; 29,30]	21,90[16,30; 23,90]
	Общая длительность касаний в течение пробы, с	80,00[64,00; 112,00]	74,00[62,00; 99,00]	85,00[69,00; 107,00]
	Время координации, с	2,90[2,10; 3,30]	3,10[2,40; 4,00]	3,20[2,60; 3,70]
	Частота касаний, Гц	18,50[14,40; 24,70]	19,90[12,20; 26,00]	18,80[12,20; 21,10]
	Средняя длительность одного касания, с	3,50[2,60; 5,50]	3,20[2,30; 6,20]	4,10[3,10; 5,80]

* имеются статистически значимые различия между экспонируемой группой и 1-й контрольной группой;

** имеются статистически значимые различия между экспонируемой группой и 2-й контрольной группой.

При оценке результатов силы и выносливости рук статистически значимые различия не отмечались, кроме выносливости левой руки до рабочей смены. Выносливость левой руки у водителей экс-

понируемой группы до рабочей смены меньше ($p = 0,02$), чем у водителей 1-й контрольной группы. При оценке результатов силы и выносливости рук статистически значимых различий не отмечалось, кроме выносливости правой руки до и после рабочей смены. Выносливость правой руки у водителей экспонируемой группы до и после рабочей смены достоверно меньше ($p < 0,05$ и $p = 0,03$ соответственно), чем у водителей 2-й контрольной группы.

Заключение. По результатам оценки психофизиологического состояния водителей подъемного автотранспорта, работающих в условиях комбинированного воздействия общей транспортной и транспортно-технологической вибрации, в сравнении с двумя группами водителей, подвергающихся воздействию только транспортной или только транспортно-технологической вибрации, определены достоверные различия психофизиологических показателей систем организма водителей подъемного автотранспорта по отношению к обеим контрольным группам водителей. В связи с этим представляется некорректным гигиеническое нормирование общей вибрации на рабочих местах водителей подъемного автотранспорта предельно допустимыми уровнями общей транспортной вибрации или общей транспортно-технологической вибрации.

Литература

1. Измеров, Н. Ф. Физические факторы производственной и природной среды. Гигиеническая оценка и контроль / Н. Ф. Измеров, Г. А. Суворов, — М. : Медицина, 2003. — 560 с.
2. Захаров, С. В. Анализ условий труда водителей автомобильного транспорта / С. В. Захаров, Д. Н. Легусова — Безопасность труда. — 2012. — 1. — С. 46–82.
3. Профессиональный риск для здоровья работников : руководство / под ред. Н. Ф. Измерова и Э. И. Денисова. — М. : Тривант, 2003. — 430 с.
4. Действие вибрации на организм человека [Электронный ресурс]. — Режим доступа : https://studwood.ru/2544556/bzhd/deystvie_vibratsii_organizm_cheloveka. — Дата доступа : 23.11.2018).
5. Muscle Vibration and Spatial Orientation During Stepping in Place in Humans / M. Bove [et al.]. — J. Neurophysiol. — 2002. — Vol. 88, no 5. — P. 2232–2241.

To the question about the hygienic regulation of vibration at workstations of drivers of lifting vehicles

Kravtsov A. V., Sychik S. I., Solozjewa I. V., Arbuzov I. V.

*Republican Unitary Enterprise “Scientific and Practical Center of Hygiene”,
Minsk, Republic of Belarus*

The article reflects the results of assessing the psychophysiological state of the studied groups of drivers of hoisting vehicles operating under the combined effects of transport and transport-technological vibration, in comparison with drivers exposed to only transport or only transport-technological vibration. Significant differences in the adaptive mechanisms of the bodies systems of the drivers of lifting vehicles in relation to drivers of freight vehicles or drivers exposed to only transport and technological vibration are revealed.

Keywords: General transport vibration, General transport-technological vibration, drivers, lifting transport, combined effect, physiological status.

Поступила 20.09.2019

УДК613:614:612.68(476)

Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни при рождении в Республике Беларусь

Павлович Т. П., Черевко А. Н., Куницкая С. В.

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

Реферат. Изучена ожидаемая продолжительность предстоящей жизни (далее — ОППЖ) при рождении в Республике Беларусь с 2000 по 2018 г. Уровень ОППЖ у городского населения выше, чем у сельского. По прогнозу на 2020 г. целевой уровень ОППЖ по Республике Беларусь будет превзойден, за счет высокого значения этого показателя у городских жителей, а у сельских целевой уровень достигнут не будет. Между ОППЖ у сельских и городских жителей существует тесная корреляционная связь. Это значит, что факторы, определяющие динамику показателя, в обеих группах имеют одну зависимость. Для достижения целевого значения ОППЖ у сельского населения необходимо обеспечить более быстрое воздействие факторов, оказывающих позитивное влияние на этот показатель, чем в городе.

Ключевые слова: заболеваемость, ожидаемая продолжительность предстоящей жизни при рождении, динамика, население.

Введение. Ожидаемую продолжительность жизни при рождении относят к важнейшим показателям, которые позволяют судить не только о состоянии здоровья населения, но и об уровне социально-экономического развития региона и страны в целом. О его высокой информативности свидетельствует использование ОППЖ при расчете Индекса развития человеческого потенциала [1].

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении — это величина, показывающая, сколько в среднем проживут люди, родившиеся в данном году, если смертность в каждой возрастной группе будет оставаться той же, что и в год их рождения.

В соответствии с важнейшими направлениями Национальной стратегии устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь до 2020 г., реализуется Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь», целью которой являются стабилизация численности населения и увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Целевое значение ожидаемой продолжительности жизни, определенное Государственной программой, составляет 75,3 года.

Рост ОППЖ при рождении обычно связывают с влиянием социально-экономических факторов и, прежде всего, с увеличением расходов на здравоохранение, ростом доходов и уровня образования населения, а также его приверженности к здоровому образу жизни [2]. Однако темп увеличения этого показателя в большинстве экономически развитых стран существенно замедлился, а в 2015 г. ожидаемая продолжительность жизни при рождении в целом по странам Европейского сообщества в сравнении с 2014 г. снизилась на 0,4 % и составила 80,6 года. В 2016 г. ожидаемая продолжительность жизни снова стала расти и по сравнению с предыдущим годом увеличилась на 0,5 % (0,4 года) [3, 4].

Изучение изменений ОППЖ в Республике Беларусь и ее регионах за достаточно длительный период времени позволит спрогнозировать дальнейшую динамику этого показателя и, сравнивая его с целевым уровнем, намеченным Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь», своевременно скорректировать проводимые мероприятия.

Цель работы — оценка ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении и ее динамики для населения Республики Беларусь и ее регионов, прогнозирование значений показателя на 2020 г.

Материал и методы. Материалом для исследования явились данные официальной статистической отчетности Республики Беларусь, содержащие информацию об ожидаемой продолжительности жизни сельского и городского населения Беларуси, ее областей и г. Минска за период с 2000 по 2018 г. [5].

Определена средняя многолетняя тенденция динамики ожидаемой продолжительности жизни при рождении населения республики с 2000 по 2018 г.

Проведено сравнение ожидаемой продолжительности жизни по регионам Республики Беларусь, а также для сельских и городских жителей. Статистическую значимость разности определяли с помощью критерия Манна — Уитни, при проведении множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Прогнозные значения вычисляли на основании уравнения регрессии (полинома второго порядка). Корреляционный анализ проводили методом рангов Спирмена.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения *Microsoft Excel* и *Statistica 10 (Windows 2015)*.

Результаты и их обсуждение. За период с 2000 по 2018 г. ожидаемая продолжительность предстоящей жизни при рождении выросла на 5,5 года, что составило 8 % от исходного уровня. При этом, за первое десятилетие (с 2000 по 2010 г.) рост составил 1,4 года, а за последующие 9 лет — 4,1 года.

Динамика ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении населения Республики Беларусь с 2000 по 2018 г. представлена на рисунке 1.

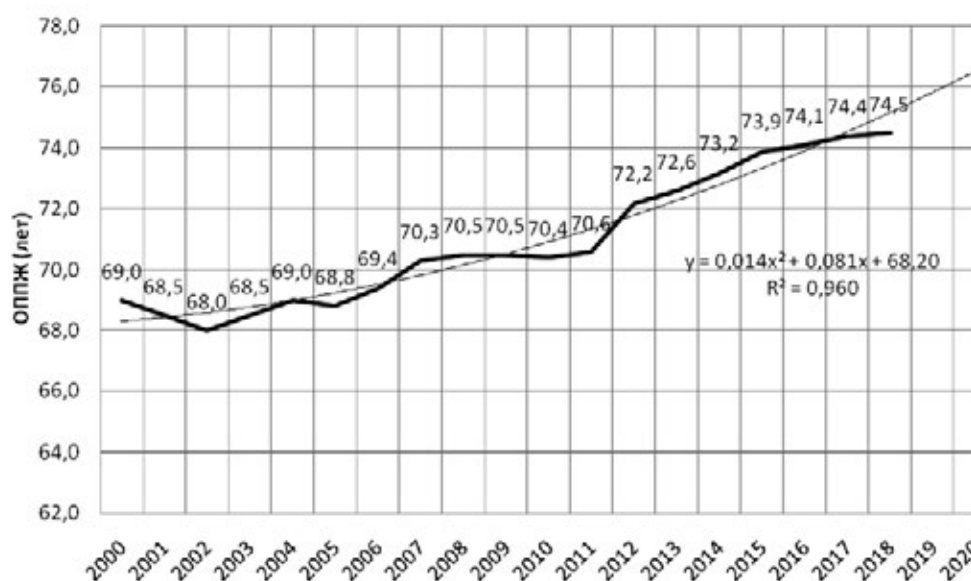


Рисунок 1 — Динамика ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении населения Республики Беларусь с 2000 по 2018 г.

За представленный период только на трех временных отрезках отмечалось снижение ОППЖ. В 2001 и 2002 гг. показатель снижался ежегодно на 0,5 года и составил 68 лет по сравнению с 69 годами в 2000 г. Это было самое заметное снижение ожидаемой продолжительности жизни и произошло оно в основном за счет сельского населения, для которого показатель уменьшился на 1,7 года, в то время как для городского — только на 0,6 года (рисунок 2). В 2005 г. снижение было меньшим и составило 0,2 года, но и тут вклад сельского населения был более существенным — 0,5 у жителей села против 0,1 у жителей города. В отличие от городского, у сельского населения снижение ОППЖ имело место еще и в 2009 и 2010 гг., что в 2010 г. привело к снижению показателя по республике в целом.

Рассчитанная на основании уравнения параболы второго порядка (рисунок 1) с вероятностью безошибочного прогноза 95,0 % ожидаемая продолжительность предстоящей жизни для всего населения Республики Беларусь, при сохранении имеющейся тенденции, в 2020 г. составит 76,1 (75,12–78,08) года. Из этого следует, что при отсутствии изменений уровня смертности и воздействия на нее внешних факторов, целевой уровень показателя будет достигнут и даже превзойден.

Уравнения, по которым рассчитаны прогнозные значения вышеназванного показателя для городского и сельского населения, представлены на рисунке 2. Оказалось, что для городского населения прогнозируется уровень ОППЖ — 77,1 (76,17–78,03) года.

Однако прогноз для сельских жителей на 2020 г. составил 73,7 (72,67–74,73) года, что существенно ниже целевого уровня, предусмотренного Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь».

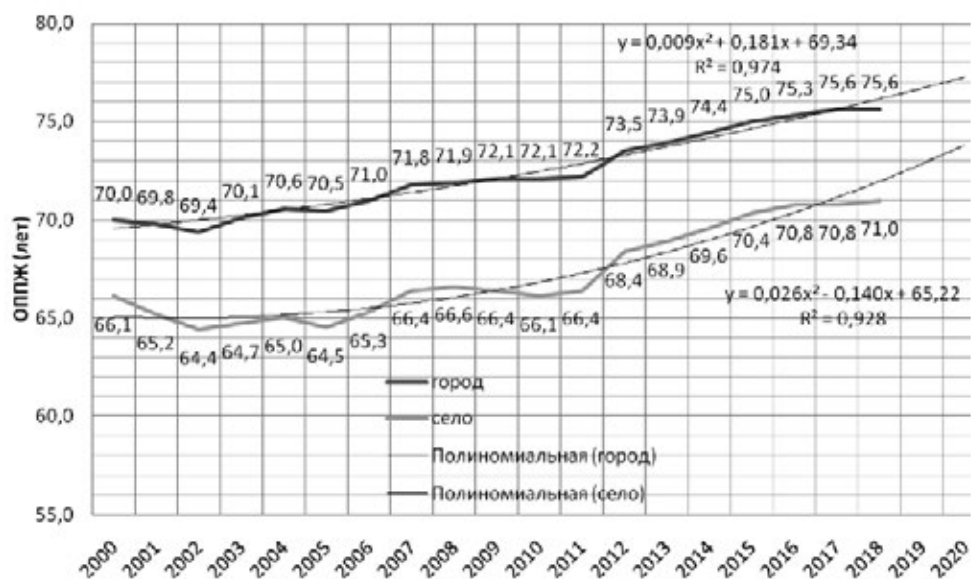


Рисунок 2 — Динамика ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении для городских и сельских жителей Республики Беларусь с 2000 по 2018 г.

Из данных, представленных на рисунке 2, видно, что динамика ОППЖ у городского и сельского населения довольно схожа. Для выяснения степени содружественности изменений показателя в этих двух группах населения был проведен корреляционный анализ, который показал, что между ними существует сильная прямая корреляционная связь ($\rho = 0,9; p < 0,05$). При этом, как видно на рисунке 3, с момента, когда отмечен самый высокий за весь период абсолютный прирост и темп прироста показателя (1,3 года для города и 2.0 года для села и 1,8 % и 3,0 % соответственно), эта связь становится более тесной.

Нет никаких оснований полагать, что ОППЖ сельских и ОППЖ городских жителей могут оказывать друг на друга непосредственное влияние. Следовательно, ожидаемая продолжительность предстоящей жизни при рождении в сельской и городской местности формируется под однонаправленным воздействием комплекса факторов. При этом равномерность воздействия более выражена в последней трети изучаемого периода, о чем свидетельствует заметно меньший разброс точек по отношению к линии тренда в области больших значений ОППЖ (рисунок 3).

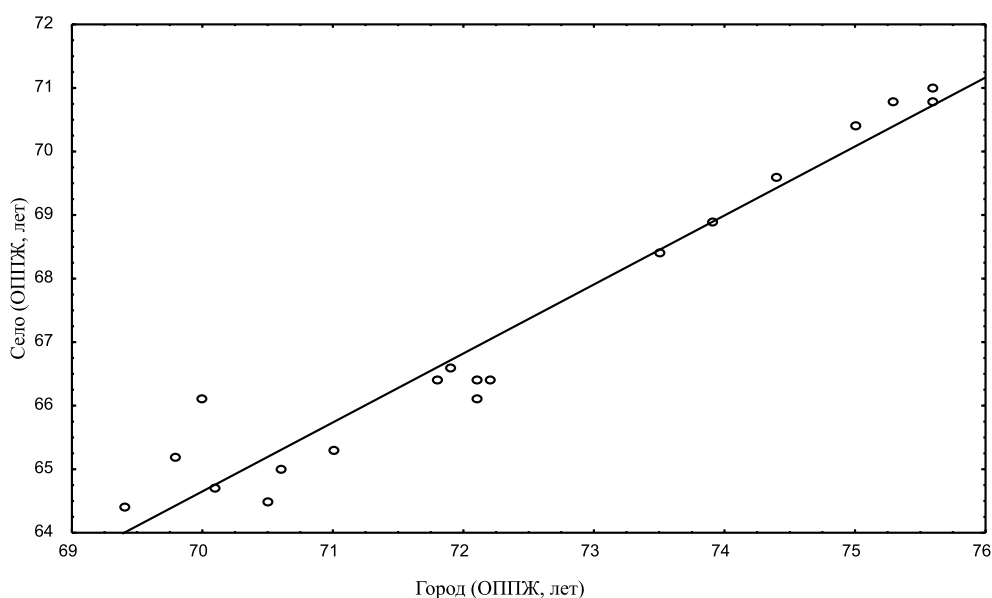


Рисунок 3 — Взаимосвязь показателей ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении городского и сельского населения Республики Беларусь в период с 2000 по 2018 г.

Для количественной характеристики динамики ОППЖ при рождении в целом был рассчитан средний многолетний темп прироста как для всего населения Беларуси и регионов, так и для городских и сельских жителей отдельно (таблица 1).

Таблица 1 — Средний многолетний темп прироста ожидаемой продолжительности жизни при рождении в Республике Беларусь

Регион	Средний многолетний темп прироста ожидаемой продолжительности жизни при рождении, %		
	Все население	Сельское население	Городское население
Республика Беларусь	0,43	0,40	0,43
Брестская область	0,38	0,33	0,39
Витебская область	0,42	0,38	0,42
Гомельская область	0,42	0,39	0,41
Гродненская область	0,39	0,28	0,40
Г. Минск	0,45	—	0,45
Минская область	0,45	0,51	0,40
Могилевская область	0,40	0,27	0,42

Невысокие значения среднего многолетнего темпа прироста ОППЖ во всех трех позициях позволяют оценивать показатель за весь наблюдаемый период по медиане и проводить сравнение между регионами и между селом и городом с помощью критерия Манна – Уитни. Результаты такого сравнения по регионам представлены на рисунке 4. Установлено, что регионом с самой высокой ожидаемой продолжительностью предстоящей жизни после рождения является г. Минск, где она составляет 73,2 (72,1–75,5) года. Самым низким оказался показатель Минской области — 68,9 (67,6–72,0) года.

Статистически значимых различий между областями по показателю, рассчитанному на все население без учета его проживания в сельской или городской местности, не выявлено, однако показатель г. Минска значимо выше, чем в каждой из областей. Значения ОППЖ по регионам представлены на рисунке 4.

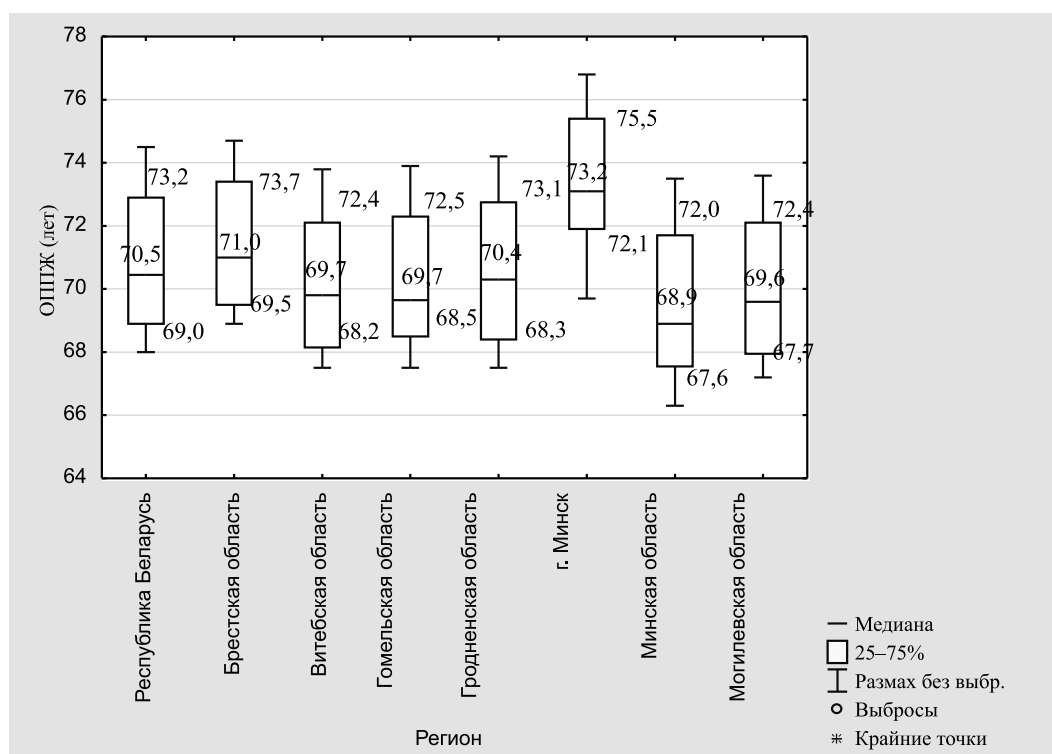


Рисунок 4 — Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни при рождении в Республике Беларусь и ее регионах в период с 2000 по 2018 г.

Данные о средней ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении у городского и сельского населения в разных регионах Республики Беларусь представлены в таблице 2. Различия между ОППЖ у городских и сельских жителей оказались статистически значимыми в каждой из областей Беларуси и по стране в целом.

Таблица 2 — Средний уровень ожидаемой продолжительности предстоящей жизни при рождении населения Республики Беларусь за период с 2000 по 2018 г., Ме (Q_{25} – Q_{75}).

Регион	Городское население	Сельское население	Статистическая значимость различий
Республика Беларусь	72,1 (70,5–74,4)	66,4 (65,2–69,6)	$U = 23,5$; $p < 0,001$
Брестская область	72,5 (70,6–74,8)	68,2 (67,7–71,2)	$U = 40,5$; $p < 0,001$
Витебская область	71,4 (69,9–73,7)	65,8 (64,6–68,7)	$U = 10,0$; $p < 0,001$
Гомельская область	71,4 (70,1–73,7)	65,6 (65,0–68,7)	$U = 18,5$; $p < 0,001$
Гродненская область	72,1 (70,1–74,7)	66,4 (6,8–69,7)	$U = 13,0$; $p < 0,001$
г. Минск	73,2 (72,1–75,5)	—	—
Минская область	71,1 (69,5–73,5)	66,5 (65,3–70,1)	$U = 61,5$; $p < 0,001$
Могилевская область	71,4 (69,3–73,7)	64,8 (63,8–67,7)	$U = 4,0$; $p < 0,001$

Заключение. Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни при рождении в Республике Беларусь в настоящее время ниже, чем в странах ЕС, однако она из года в год повышается и по прогнозу, сделанному на основе динамики показателей за предыдущие 19 лет, к 2020 г. достигнет 76,1 (75,1–77,1) года.

Самое высокое среднее значение ОППЖ с 2000 по 2018 г. среди традиционно сравниваемых регионов Республики Беларусь выявлено в г. Минске — 73,2 (72,1–75,5) года, что можно объяснить положительным влиянием социальных факторов столицы, к числу которых относят более высокие уровни жизни населения, эффективности системы здравоохранения, санитарной культуры, приверженности к здоровому образу жизни.

Последнее место в рейтинге областей по ожидаемой продолжительности предстоящей жизни занимает Минская область. Это явление может быть связано с особенностями расчета показателя, так как в расчеты ОППЖ в регионах данные областных населенных пунктов входят структурной составляющей.

Городские и сельские жители характеризуются разной ОППЖ при рождении: 72,1 (70,5–74,4) и 66,4 (62,2–68,9) года соответственно. Причиной таких различий могут являться различия в возрастной структуре городского и сельского населения, а также различия в социальной характеристике жителей этих территорий.

Тесная корреляционная связь между ОППЖ у сельских и городских жителей свидетельствует о том, что изменение факторов, которые определяют динамику показателя в обеих группах, происходит пропорционально. Очевидно, что для более быстрого роста ОППЖ у сельского населения и приближения его к уровню горожан, требуется и более быстрый рост позитивно воздействующих факторов.

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. В 2020 г. ОППЖ при рождении для населения Республики Беларусь по прогнозу, основанному на оценке динамики показателя за предшествующие 19 лет, превзойдет целевой уровень, заданный Государственной программой «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь».

2. Ожидаемая продолжительность предстоящей жизни при рождении в Республике Беларусь у сельского населения ниже, чем у городского, как за весь предшествующий период, так и по прогнозу на 2020 г.

3. По прогнозу целевой уровень ОППЖ по республике будет превзойден за счет высокого значения этого показателя у городского населения, в то время как у сельского целевой уровень достигнут не будет. Для достижения целевого значения ОППЖ у жителей сельской местности необходимо обеспечить более значимое влияние позитивных факторов.

4. Между ОППЖ у сельских и городских жителей существует тесная корреляционная связь, свидетельствующая о том, что факторы, определяющие динамику показателя, в обеих группах меняются одинаковыми темпами.

Литература

1. Тихонова, Л. Е., Фокеева, Л. В. Продолжительность жизни населения Беларуси как фактор динамики уровня человеческого развития // Социологические исследования. — 2014. — № 5. — С. 104–111. — Режим доступа : <http://www.isras.ru/> — Дата доступа : 19.06.2019.
2. Щербакова, Е.М. Продолжительность жизни и риски для здоровья в странах ОЭСР // Демоскоп Weekly. — 2018. — № 755–756. — Режим доступа : <http://demoscope.ru/weekly/2017/0753/barom01.php> / — Дата доступа : 19.06.2019.
3. Щербакова, Е.М. Продолжительность жизни в ЕС-28: есть ли резервы для дальнейшего повышения? // Демоскоп Weekly. — 2019. — № 799–800. — Режим доступа : <http://demoscope.ru/weekly/2019/0799/barom01.php> / — Дата доступа : 19.06.2019.
4. EuroMOMO (European Monitoring of Excess Mortality for Public Health Action) (2018) // European Mortality Bulletin. — Mode of access : <http://www.euromomo.eu/> — Date of access : 19.06.2019.
5. Здравоохранение. Годовые данные. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. — Режим доступа : http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravoohranenie_2/ — Дата доступа : 21.06.2019.

Life expectancy at birth in the Republic of Belarus

Pavlovich T. P., Cherevko A. N., Kunitskaya S. V.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The indicator of life expectancy at birth in the Republic of Belarus from 2000 to 2018 was studied. The level of life expectancy at birth in the urban population is higher than in the rural population. According to the forecast for 2020, the target level of indicator of life expectancy at birth in Belarus will be surpassed due to the high value of this indicator among the townspeople, and the villagers will not achieve the target level. There is a close correlation between the rural and urban residents of the indicator of life expectancy at birth. This means that the factors determining the dynamics of the indicator in both groups are changing at the same pace. In order to achieve the target value of indicator of life expectancy at birth among the rural population, it is necessary to ensure a faster growth of factors that have a positive impact on this indicator in the countryside than in the city.

Keywords: incidence, life expectancy at birth, dynamics, population.

Поступила 30.10.2019

УДК 614.4:615.281.9

Оценка динамики потребления антибактериальных лекарственных средств в рамках мероприятий инфекционного контроля

Лис А. П.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Общедоступность и широта областей применения антибиотиков и, как следствие, увеличение антибиотикорезистентности микроорганизмов стало одной из основных проблем

современной медицины. Внедрение принципов антимикробного управления и мероприятий инфекционного контроля является доказанным и обоснованным комплексом мероприятий по рационализации использования антибактериальных лекарственных средств, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю инфекций. Одним из основных направлений антимикробного управления является учет потребления антибактериальных лекарственных средств. Предложенный ВОЗ метод DDD не может адекватно отразить потребление лекарственных средств в детском стационаре. Зарубежные клинические руководства по антимикробному управлению предлагают подсчет DOT (*days of therapy*) — количество дней терапии. Данный метод помогает визуализировать изменение потребления антибиотиков на внедренные мероприятия инфекционного контроля, а также оценить эффективность данных мероприятий.

Ключевые слова: антибактериальная терапия; антибиотикорезистентность; антибактериальные лекарственные средства; антимикробное управление; инфекционный контроль; учет лекарственных средств; дни терапии (DOT).

Введение. Широкое применение антибиотиков в последнее время стало настоящей проблемой XXI в. В ЕС антибиотикорезистентность становится причиной 25 000 смертельных случаев в год и 2,5 млн дополнительных дней госпитализации [1]. В Индии погибло более 58 000 новорожденных за один год вследствие инфекции, вызванной резистентными бактериями, обычно передаваемых от матерей [2]. В США антибиотикорезистентность становится причиной более 23 000 смертельных случаев ежегодно и вызывает более 2 млн случаев инфекции [3]. Доступность данного вида лекарственных средств в аптечной сети, избыточное назначение, несоблюдение пациентами рекомендаций врача по применению, активное и зачастую необоснованное использование антибиотиков в ветеринарной практике связывают с быстрым развитием резистентности возбудителей инфекций к антибиотикам. К факторам развития антибиотикорезистентности также можно отнести плохой инфекционный контроль в учреждениях здравоохранения, плохую гигиену и несоблюдение санитарных норм, дефицит быстрых лабораторных тестов.

По данным ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» за 2015 г. инфекционные осложнения стали причиной смерти у 61 % пациентов (29 % у пациентов в ремиссии по основному заболеванию, 32 % не в ремиссии). Пациенты с онкогематологическими заболеваниями зачастую требуют проведения длительной терапии, в том числе в условиях стационара, что подвергает их риску инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, этиологическими агентами которых часто выступают мультирезистентные штаммы различных микроорганизмов. Такие инфекции сопровождаются существенно большей летальностью, а их терапия требует применения антибактериальных лекарственных средств резерва, что приводит к ухудшению результатов лечения основного заболевания, а также значительным финансовым затратам.

С целью оптимизации использования антибиотиков в Республике Беларусь был издан приказ Министерства здравоохранения № 1301 от 29.12.2015 года «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов». Во исполнении этого приказа на базе Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии в 2016 г. впервые в Республике Беларусь было организовано отделение инфекционного контроля. Основными направлениями деятельности стали: разработка и внедрение комплекса санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику инфекционных осложнений; непрерывный микробиологический мониторинг (скрининг определенных категорий пациентов) с определением антибиотикочувствительности выделенных микроорганизмов; разработка актуальных алгоритмов диагностики, профилактики и эмпирической терапии инфекционных осложнений, их непрерывная коррекция и обновление на основании оперативного анализа ситуации с микробным пейзажем и резистентностью микроорганизмов; оперативный учет потребления противомикробных лекарственных средств с последующим анализом и оценкой для коррекции и оптимизации антимикробного управления; консультативная деятельность в клинических отделениях по вопросам терапии инфекционных осложнений; научная и просветительская деятельность.

Внедрение мероприятий инфекционного контроля и антимикробного управления в стационарах является доказанной и обоснованной системой для снижения резистентности микроорганизмов. Антимикробное управление — это комплекс мероприятий по рационализации использования антибактериальных лекарственных средств, сдерживанию антибиотикорезистентности, контролю инфекций. Одним из направлений является контроль применения антибактериальных лекарственных средств, оценка правильности и адекватности назначения антибиотиков, доз и режимов дозирования для конкретного пациента, а также учет потребления противомикробных лекарственных средств.

Однако использование антибактериальных средств было сложно подсчитать, ранние оценки давали только долю пациентов, которые получали антибактериальную терапию во время госпитализации [4]. Наиболее распространенная методология, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), является стандартизированный расчет определенной суточной дозы — *DDD (defined daily dose)* [4, 5]. Данный параметр характеризует среднюю суточную поддерживающую дозу лекарственного средства у взрослого. Для его оценки общее количество каждого использованного антибактериального средства в стационаре за интересующий период (чаще за год) и делится на назначенный ВОЗ *DDD*. Этот параметр легок в расчете на основании общего потребления лекарственных средств по отделению или стационару в целом. Выражение использования антибиотиков на 1000 пролеченных больных позволяет стационару сравнивать использование антибактериальных средств в разные годы и с другими стационарами. Но у этого показателя есть ряд недостатков: он применим только для взрослых; мало имеет отношения к реальному лечению пациента; не учитывает применение нестандартных доз (детский возраст, критические состояния, инфекции ЦНС, ожирение, почечная дисфункция и др.); для оценки динамики потребления необходима однородность пациентов; не может адекватно отражать комбинированную терапию.

Зарубежные клинические руководства по антимикробному управлению предлагают несколько иные методы подсчета антибактериальных лекарственных средств. Американское общество инфекционных заболеваний (*IDSA — Infectious Diseases Society of America*) в протоколах по внедрению антимикробного управления предлагает метод подсчета *DOT (days of therapy)* — дней терапии. Данный метод *IDSA* предлагает, как наиболее предпочтительный, чем *DDD* [5]. *Andrew M. Morris* (Канада) предлагает подсчет длительности терапии (*LOT — length of therapy*), показатель, не привязанный к терапии отдельным антибиотиком, но отражающий только общую длительность терапии одним лекарственным средством или комбинацией. Обратный показатель *LOT* — количество дней без терапии (*antimicrobial-free days*), также может отражать качество проводимой антибактериальной терапии [6]. После изучения различных методик подсчета антибактериальных лекарственных средств и оценке технической базы, было решено выбрать *DOT*-анализ, так как он персонафицирован (можно отследить терапию конкретного пациента) не привязан к дозировке и режиму дозирования лекарственных средств, поэтому подходит для педиатрического стационара; адекватно отражает потребление даже у специфических пациентов; есть возможность контролировать длительность назначений и их количество; но требует постоянного мониторинга терапии в реальном времени и не отражает материальных затрат на лечение. Методологию подсчета *DOT* можно описать так: один *DOT* представляет собой назначение одного лекарственного средства в определенный день независимо от количества вводимых доз или дозы. Например, назначение цефазолина однократно 1000 мг или по 1000 мг 3 раза за день генерирует 1 *DOT*. Если один пациент получает одновременно ванкомицин и меропенем, то это будет давать 2 *DOTs* (1 *DOT* за ванкомицин и 1 *DOT* за меропенем). Подсчет наглядных показателей: количество *DOT* на 100 или 1000 койко-дней (определение длительности потребления антибактериального лекарственного средства пациентом за время его пребывания в стационаре), суррогатный показатель количество назначений на 100 или 1000 пролеченных больных (показатель «популярности» лекарственного средства в отделении или стационаре) и выведенные графики по этим данным дают возможность визуализировать и оценить динамику потребления и изменения потребления исследуемых лекарственных средств на внедрение мероприятия инфекционного контроля.

Цель работы — разработка системы учета, контроля и наблюдения за назначением, отменой и расходом антибактериальных лекарственных средств и оценка динамики и изменения потребления антибактериальных лекарственных средств за два года в ответ на внедренные мероприятия инфекционного контроля в специализированном педиатрическом стационаре методом подсчета *DOT* и количества назначений антибактериальных лекарственных средств.

Материалы и методы. В стационаре в рамках программы инфекционного контроля были взяты под контроль назначения антибиотиков группы резерва. В процессе консультирования и обсуждения пациентов с инфекционными осложнениями решались вопросы о назначении, продлении или отмене антибактериальных лекарственных средств. Данные о консультативном решении фиксировались на разработанном сотрудниками отделения инфекционного контроля бланке и передавались клиническому фармакологу, а затем в аптеку для отпуска лекарственного средства в отделение, где пребывает пациент. В середине 2017 г. в рамках программы антимикробного управления был внедрен внутренний протокол эмпирической антибактериальной терапии, который учитывал специфи-

ку пациентов стационара (иммунокомпрометированный контингент) и локальные эпидемиологические данные. Также в протоколе четко сформулированы критерии отмены антибиотиков: отсутствие лихорадки не менее 48 ч, нет признаков локальной инфекции, стабильное клиническое состояние (нет дисфункции органов), длительность внутривенной антибиотикотерапии не менее 72 ч, абсолютное число нейтрофилов >500 (острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), индукция и рецидивы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток; для остальных пациентов — необязательный критерий).

Оценивалось потребление антибактериальных лекарственных средств в 6 отделениях стационара (4 общеклинических отделения, отделение анестезии и реанимации, отделение трансплантации). Выбор антибактериальных средств для оценки потребления производился с точки зрения значимости для снижения антибиотикорезистентности внутрибольничных возбудителей инфекции.

База данных пациентов была создана в таблицах *Excel*. Ежедневно вносились все пациенты стационара, которые получали антибактериальную терапию оцениваемыми антибиотиками, корректировались назначения и длительность терапии. В базу вносились паспортные данные, номера историй, основной диагноз, показание к назначению антибактериальной терапии, доза, кратность и путь введения лекарственного средства, даты назначения и отмены антибиотика. Данные пациента загружались в базу однократно, а так как пациенты могут получать лечение по основному заболеванию в стационаре длительное время, фиксировались все назначения антибиотиков по поводу каждого инфекционного эпизода. Такой подход дал возможность учета количества назначений отдельных антибиотиков в отделениях и стационаре. Из полученных данных рассчитывались дни терапии (*DOT*), количество назначений на 100 использованных больных (*NDOT/100* использованных больных) и сумма *DOT* на 1000 койко-дней ($\sum DOT/1000$ койко-дней). Эти данные информативно и наглядно показывают изменение потребления антибактериальных лекарственных средств на внедрение мероприятий инфекционного контроля. Период наблюдения составил 2 года (2017 и 2018 гг.). Для определения статистической значимости различий между исследуемыми годами (2017 и 2018 гг.) применялся критерий согласия Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Оценивалось потребление следующих антибактериальных лекарственных средств: «Ванкомицин», «Колистин», «Левифлоксацин», «Линезолид», «Меропенем», «Тейкопланин», «Цефтриаксон», «Цефепим».

Локальный протокол эмпирической терапии, внедренный в работу Центра с середины 2017 г., рекомендовал ограничить применение «Цефтриаксона» как стартового антибиотика и заменить его на «Цефепим». Учитывая данные скрининга, пациентам из группы высокого риска: нейтропения (абсолютное число нейтрофилов <100 клеток/мкл) с ожидаемой продолжительностью более 7 дней; имеющиеся признаки печеночной (аминотрансферазы >5 раз выше верхней границы нормы) или почечной (клиренс креатинина <30 мл/мин) недостаточности; пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), дети до года с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в течение 30 дней после трансплантации; сопутствующие патологические состояния (нарушение гемодинамики, мукозит III–IV степени, диарея, тошнота, рвота, впервые выявленные нарушения неврологического статуса, катетер, ассоциированные инфекции кровотока и т. д.) — стартовыми антибиотиками становились карбапенемы, в частности «Меропенем». Также протокол ограничивал применение «Линезолида». Предпочтение для терапии инфекций, вызванных грамположительной микрофлорой, было отдано «Ванкомицину» (для пациентов с установленными центральными венозными катетерами или подкожными туннелируемыми катетерами (Хикман) или тейкопланину).

На основании данных скрининга отдельной группе пациентов (ОМЛ на период нейтропении, рецидивы лейкозов на момент нейтропении, реципиенты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток) без выделения карбапенем-резистентных энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli*) назначалась антибактериальная профилактика лекарственными средствами «Левифлоксацин» (более предпочтительный вариант) или «Ципрофлоксацин». На рисунке 1 представлена динамика количества назначений, исследуемых антибактериальных лекарственных средств за 2017 и 2018 гг. по Центру.

На рисунке видно, что наблюдается снижение потребления Цефтриаксона с 4,9 до 2,4 назначений на 100 использованных больных ($p < 0,001$) и, как следствие действия протокола, повышение потребления «Цефепима» с 10,6 до 12,5 назначений на 100 использованных больных ($p < 0,001$). Потребление «Меропенема» существенно не изменилось — 6,6 и 7,0 назначений на 100 пользо-

ванных больных в 2017 и 2018 гг. соответственно. Учитывая изменение подходов к стартовой терапии пациентов Центра, достоверно снизилось потребление лекарственного средства «Колестин» с 2,5 до 1,7 назначения на 100 пролеченных больных. Основная доля его назначений приходится на инфекционное отделение и отделение реанимации. В общесоматических отделениях его назначение практически прекратилось. Что касается антибактериальных лекарственных средств с преимущественной активностью на грамположительную флору ожидаемо снизилось назначение «Линезолида» с 1,4 до 0,9 назначения на 100 пролеченных больных ($p = 0,0107$) и тейкоплина с 4,5 до 2,6 назначений на 100 пролеченных больных за 2017 и 2018 гг. соответственно ($p < 0,001$). Что касается ванкомицина, его потребление значительно возросло с 1,9 назначений на 100 пролеченных больных в 2017 г. до 3,9 — в 2018. Внедрение лекарственной профилактики привело к увеличению потребления «Левифлоксацина» с 3,0 до 4,2 назначений на 100 пролеченных больных ($p < 0,001$).

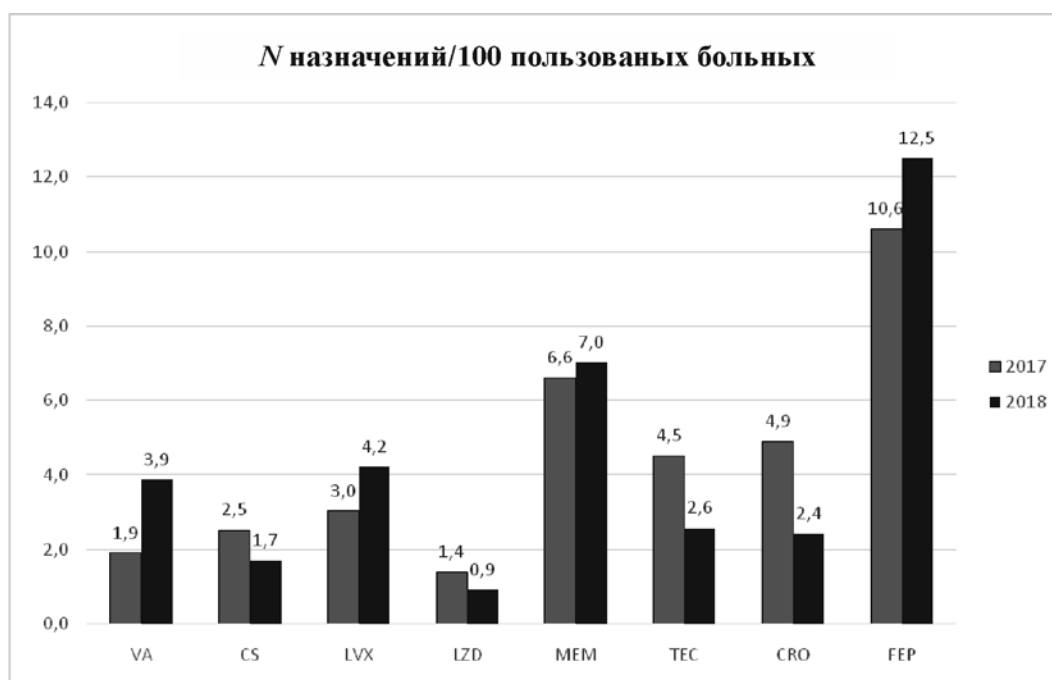


Рисунок 1 –Количество назначение (N) на 100 использованных больных за 2017 и 2018 гг. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии: VA — ванкомицин, CS — колистин, LVX — левофлоксацин, LZD — линезолид, MEM — меропенем, TEC — тейкоплин, CRO — цефтриаксон, FEP — цефепим

Достоверно изменилось и количество дней терапии (*DOT*) в пересчете на 1000 койко-дней за 2017 и 2018 гг. в Центре ($p < 0,001$), что видно на рисунке 2. Изменение количества назначений антибиотиков коррелирует с изменением числа дней терапии. Рекомендации протокола эмпирической терапии четки: критерии отмены и антибактериальная профилактика привели к изменению количества *DOT* по основным антибактериальным лекарственным средствам. Наблюдается снижение *DOT* «Цефтриаксоном» с 17,7 до 14,6 дней на 1000 койко-дней, в тоже время возросла длительность терапии «Цефепимом» с 40,9 до 72,0 дней на 1000 койко-дней в 2017 и 2018 гг. соответственно. Так же увеличилась длительность терапии «Меропенемом» с 63,1 до 75,3 дней на 1000 койко-дней. Рационализация антибиотикотерапии привела к снижению *DOT*-колистином с 26,4 до 21,4 дня на 1000 койко-дней, что, возможно, сможет снизить селекцию мультирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, которые представляют наибольшую опасность для иммунокомпromетированных пациентов. Среди антибиотиков, действующих преимущественно на грамположительную флору, ожидаемо снизилось число *DOT*-линезолида с 15,3 до 9,0 дней и тейкоплина с 35,1 до 22,1 дней на 1000 койко-дней, а также увеличение *DOT*-ванкомицином с 9,7 до 33,5 дней на 1000 койко-дней. Также ожидаемо увеличилась длительность назначения «Левифлоксацина» с 18,3 до 33,5 дня на 1000 койко-дней.

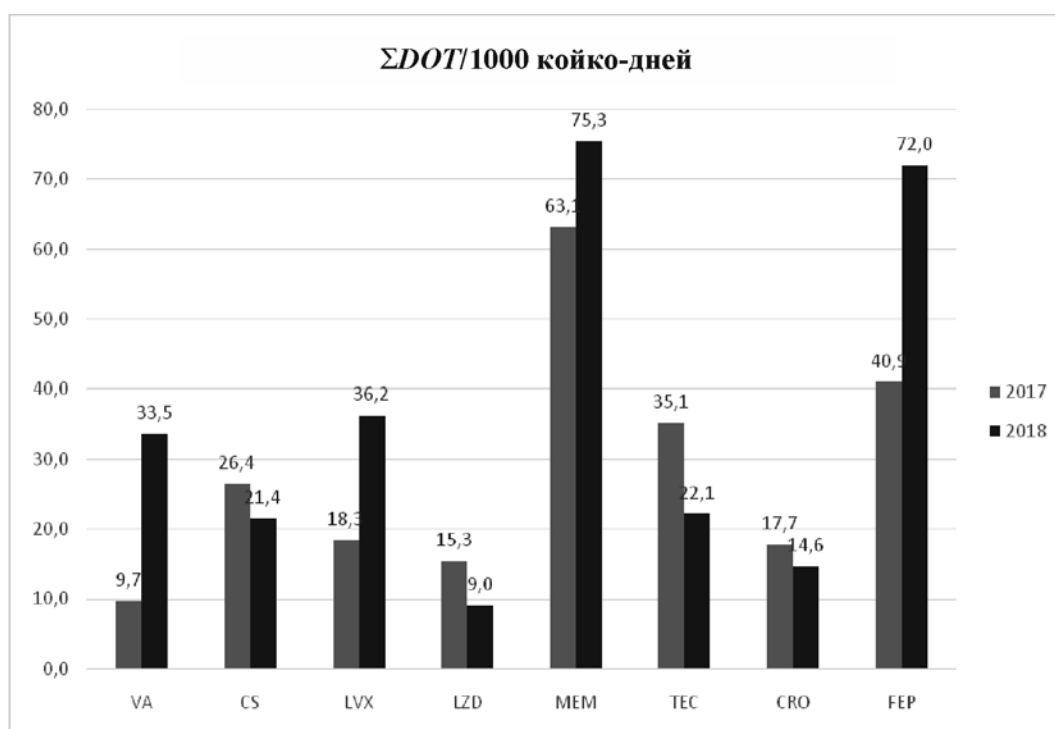


Рисунок 2 — Сумма дней терапии (Σ) на 1000 койко-дней за 2017 и 2018 гг. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии: VA — ванкомицин, CS — колистин, LVX — левофлоксацин, LZD — линезолид, MEM — меропенем, TEC — тейкопланин, CRO — цефтриаксон, FEP — цефепим

Визуализация влияний мероприятий инфекционного контроля на потребление антибактериальных лекарственных средств дает возможность оценить их эффективность, направленность и помогает специалистам инфекционного контроля своевременно корректировать мероприятия.

Заключение. Подсчет DOT (дней терапии) и количества назначений отражает истинное потребление антибактериальных средств независимо от антропометрических характеристик пациента, позволяет оценить динамику потребления антибактериальных средств, эффективность внедренных мероприятий инфекционного контроля, а также сравнить потребление и длительность терапии в разных отделениях и по стационару в целом. Полученные результаты по DOT и количеству назначений после внедрения внутреннего протокола эмпирической терапии оказались ожидаемыми и достоверными, что указывает на эффективность мероприятий инфекционного контроля. Дальнейшее изучение и оценка возможностей использования DOT в практике позволит выработать стратегию для оптимизации антибиотикотерапии в стационаре, что в последующем может повлиять на снижение антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Литература

1. The Bacterial Challenge: Time to React. ECDC/EMA Joint Technical Report 2009 / European Centre for Disease Prevention and Control, 2009. — DOI: 10.2900/2518.
2. Laxminarayan, Ramanan [et al.]. Antibiotic Resistance: the need for global solutions. — The Lancet Infectious Diseases. — Vol. 13, no 12. — P. 1057–1098.
3. CDC. Antibiotic Resistance Threats In The United States. Department of Health and Human Services, CDC, April 2013. — Mode of access : <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. — Date of access : 14.08.2019.
4. Ronald, E. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy // Clinical Infectious Diseases. — 2007. — 44:664–70.
5. Tamar, F. Barlam, S., Cosgrove, E. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical Infectious Diseases. — 2016. — 62(10). — P. e51–e77.

6. Andrew, M. Morris. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. — 2014. — Vol. 6. — P. 101–112.
7. Dubrovskaya, M. Scipione, J. Multilayer Model of Pharmacy Participation in the Antimicrobial Stewardship Program at a Large // Academic Medical Center. — *Hospital Pharmacy*. — 2017. — Vol. 52(9). — P. 628–634.

Estimation of the dynamics of consumption of antibacterials for the implementation of infectious control measures

Lis A. P.

State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology”, Minsk, Republic of Belarus

The accessibility and breadth of areas of antibiotic use and the increase in antibiotic resistance of microorganisms has become one of the main problems of modern medicine. The introduction of the principles of antimicrobial stewardship and infection control measures is a proven and reasonable set of measures to rationalize the use of antibacterial drugs, contain antibiotic resistance, control infections. One of the main directions of antimicrobial control is the accounting of the consumption of antibacterial drugs. The proposed DDD method by WHO cannot adequately reflect drug consumption in the children’s hospital. Foreign clinical guidelines on antimicrobial stewardship suggest counting DOT — the number of days of therapy. This method helps to visualize the change in the consumption of antibiotics on the implemented infection control measures, as well as to assess the effectiveness of these measures.

Keywords: antibacterial therapy, antibiotic resistance, antibacterial drugs, antimicrobial stewardship; infection control, drug accounting, days of therapy (DOT).

Поступила 25.10.2019

УДК 616.2-053.81:614.8.026.1

Оценка факторов риска развития хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у лиц молодого возраста

Хващевская Г. М.¹, Карнович А. И.², Неробеева С. И.¹

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

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

Реферат. Выявление и оценка распространенности факторов риска развития хронических неспецифических болезней органов дыхания и отбор групп для углубленного обследования являются одной из важнейших проблем современной пульмонологии. Результаты исследования позволяют констатировать высокую распространенность среди обучающихся наиболее значимых факторов риска развития хронических неспецифических заболеваний легких, связанных с особенностями их образа жизни, а также отягощенной наследственностью, аллергическими реакциями, сопутствующими хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей.

Ключевые слова: факторы риска, хронические неспецифические заболевания легких, профилактика, учащаяся молодежь.

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, хронические неспецифические заболевания легких (далее — ХНЗЛ) продолжают оставаться одной из ведущих причин заболеваемости, инвалидизации и смертности трудоспособных граждан во всех индустриально развитых странах. По частоте летальных исходов ХНЗЛ занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет и этот показатель продолжает расти.

По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 2020 г. ХНЗЛ станут не только одной из самых распространенных форм патологии человека, но и войдут в число лидирующих причин смертельных исходов.

Группа ХНЗЛ объединяет болезни органов дыхания, имеющие различные причины и механизмы развития, но сходные клинические проявления, протекающие с постоянным продуктивным кашлем и диспноэ, вследствие преимущественного поражения бронхов или паренхимы. К наиболее распространенной патологии бронхолегочной системы в группе ХНЗЛ относят: хронический бронхит (далее — ХБ), бронхиальную астму (далее — БА), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

На сегодняшний день распространенность ХОБЛ в мире составляет более 600 млн человек, ежегодно от этой болезни умирают около 3 млн пациентов трудоспособного возраста. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. патология войдет в первую тройку причин заболеваемости и смертности на планете [1].

По мнению академика А. Г. Чучалина, выявление распространенности респираторных симптомов, факторов риска болезней органов дыхания и отбор групп для углубленного обследования на наличие ХОБЛ в популяции являются одной из важнейших проблем современной пульмонологии [7].

Бронхиальной астмой сегодня в мире (данные ВОЗ) болеют более 300 млн человек, из которых 10 % дети. Каждое десятилетие их число возрастает в 1,5 раза. Большую тревогу в последние годы вызывает тенденция дальнейшего роста частоты этого заболевания и, по мнению экспертов, к 2025 г. эта цифра увеличится до 400 млн [3, 5].

Надо отметить, что ХБ составляет почти 70 % всех ХНЗЛ. По данным ВОЗ, этим заболеванием страдает около 10 % лиц взрослого и пожилого возраста [3].

К сожалению, проблема ХНЗЛ актуальна и для белорусов. В Беларуси около 60 тыс. человек страдают ХОБЛ, более 62 тыс. пациентов — БА и ежегодно выявляется от 4 до 5 тыс. новых случаев заболевания.

Несмотря на многообразие методов диагностики, применяемых при обследовании пациентов с заболеваниями органов дыхания, во всем мире наблюдается поздняя их диагностика. Большинство пациентов не обращаются за медицинской помощью на ранних стадиях болезни, так как симптомы болезни, как правило, не сразу вызывают тревогу, и на протяжении долгого времени они не обращаются к врачу за помощью.

Прогрессирование ХНЗЛ связано как с возрастающим загрязнением окружающей среды промышленными поллютантами (пыль, аэрозоли, вредные промышленные газы), табакокурением, наследственностью и генетическими факторами (дефицит альфа-1-антитрипсина и др.), вирусными инфекциями, изменением демографической ситуации (увеличением доли пожилых людей в популяции), а также низкой мотивацией населения к ведению здорового образа жизни и ответственного отношения к своему здоровью.

Тенденция к увеличению распространенности ХНЗЛ среди населения, особенно молодого возраста, поздняя диагностика обуславливают актуальность раннего выявления рисков развития заболеваний бронхолегочной системы у лиц молодого возраста, позволяющего значительно повысить своевременность диагностики и оптимизацию проведения первичной профилактики. Ухудшение экологической ситуации и техногенная нагрузка, климатические условия, а также приверженность подростков вредным привычкам, особенно табакокурению, играют заметную роль в увеличении распространенности хронических заболеваний органов дыхания, однако изучению заболеваний легких в молодом возрасте посвящены единичные работы.

Профилактику ХНЗЛ нужно начинать с детства и продолжать активно проводить в подростковом возрасте на этапе формирования поведенческих привычек, определяющих образ жизни взрослого человека и выступающих затем в роли факторов риска (далее — ФР) развития ряда ХНЗЛ [2, 6].

Лучше, конечно, избежать привычек, формирующих эти факторы риска, но в то же время никогда не поздно попытаться отказаться от них.

Основной задачей медицинских работников является не только диагностика и лечение, но и профилактика этих заболеваний, что и определило актуальность выбранной нами темы.

Цель работы — изучение особенности образа жизни, выявление распространенности ФР развития ХНЗЛ у лиц молодого возраста и оценка значимости ФР в старшей возрастной группе; выделение группы высокого риска развития ХНЗЛ среди учащейся молодежи.

Материалы и методы. Исследование проведено в два этапа.

I этап. Методом анонимного анкетирования в 2018–2019 гг. было опрошено 534 человека (из них 303 студента Белорусского государственного медицинского колледжа и 231 студент Белорусского государственного медицинского университета) в возрасте от 18 до 24 лет. Перед исследованием все участники были ознакомлены с целью проведения анкетирования, правилами заполнения анкеты, получено добровольное информированное согласие. Опрос проводился по специально разработанной анкете, позволяющей выявить распространенность основных факторов риска развития ХНЗЛ, отношение к своему здоровью и здоровому образу жизни.

II этап. Проведено анкетирование 88 пациентов (44 мужчины и 44 женщины), в возрасте 32–88 лет. Перед исследованием все пациенты были ознакомлены с целью проведения анкетирования, правилами заполнения анкеты, получено добровольное информированное согласие. Обследуемые находились на лечении в пульмонологическом отделении УЗ «БСМП» г. Минска в 2018–2019 гг. с клинически верифицированными диагнозами «хронический бронхит», «бронхиальная астма», «хроническая обструктивная болезнь легких», согласно стационарным картам пациента. Оценка ФР ХНЗЛ осуществлялась в соответствии с рекомендациями по изучению распространенности основных ФР ХНЗЛ, позволившими выявить вероятные ФР, проявившиеся в молодом возрасте у лиц старшей возрастной группы, оценить их значимость в развитии имеющихся у них ХНЗЛ.

Полученные результаты были оформлены в виде электронных таблиц *Microsoft Excel* и обработаны с помощью стандартного пакета статистических программ *Statistica 8,0*. Результаты признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Изучив и проанализировав полученные данные распространенности факторов риска среди учащейся молодежи и у лиц старшей возрастной группы, была составлена таблица 1, отражающая частоту встречаемости факторов риска развития ХНЗЛ у пациентов обеих групп.

Таблица 1 — Распространенность ФР развития ХНЗЛ у учащейся молодежи и пациентов

Фактор	Частота, % (студенты)	Частота, % (пациенты)
Курение:		
активное;	11	34
пассивное	55	50
Загрязнение воздушной среды пылью, выхлопными газами (проживание в домах, находящихся рядом с автомобильной трассой, вредными предприятиями, автозаправкой)	27	44
Профессиональные вредности (производственное загрязнение воздуха на рабочих местах)	—	44
Аллергические реакции (бытовая, пищевая, пыльца растений, лекарственная, укусы насекомых)	33	40
Хронические заболевания легких, бронхов:		
ХБ	10,2	23
БА	12,2	37
ХОБЛ	—	40
Сопутствующие хронические заболевания верхних дыхательных путей	2–35	—
Наследственность (отягощенная по ХНЗЛ):		
БА	40	10,2
ХБ	11,1	3,4
ХОБЛ	6,7	—

Исходя из результатов полученных данных среди обследуемых групп, нами выявлена распространенность ХНЗЛ среди учащейся молодежи и пациентов. Данные представлены на рисунке 1.

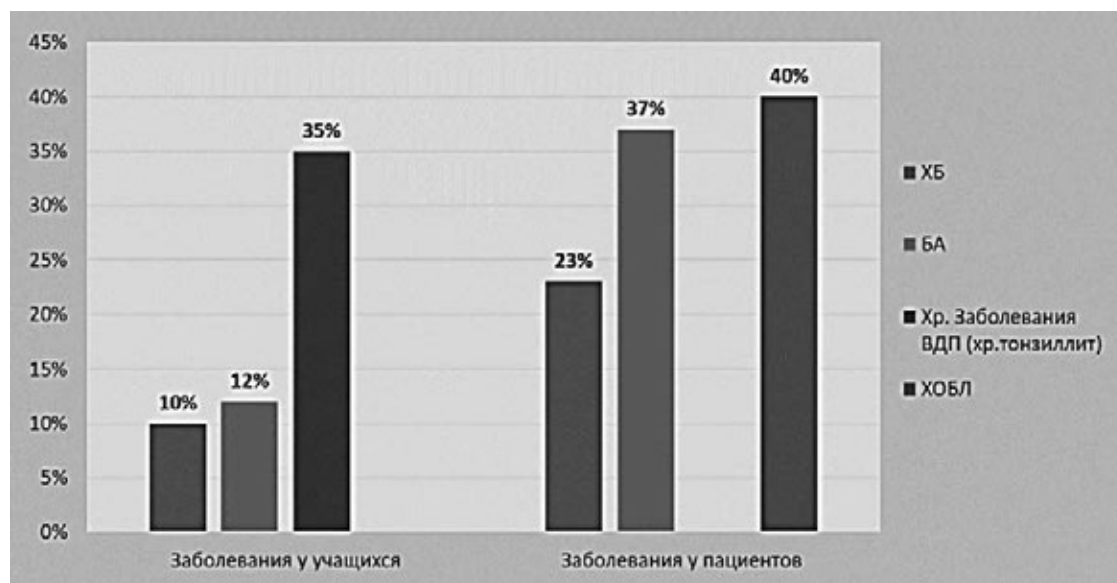


Рисунок 1 — Распространенность ХНЗЛ среди учащейся молодежи и пациентов

Установлено, что у 10,2 % лиц молодого возраста уже имеет место — ХБ, у 12,2 % — БА, среди сопутствующих хронических заболеваний верхних дыхательных путей выявлены следующие: тонзиллит составил — 35 %, ринит — 16,3 %, синусит — 12,2 %, искривление носовой перегородки (ИНП) — 8,1 %, аденоиды и ларингит — по 2 %. Наличие хронических заболеваний у анкетированных подтверждены медицинскими справками (форма № 086/у). Среди пациентов: у 40 % установлены ХОБЛ, у 37 % — БА, у 23 % — ХБ, согласно стационарным картам пациентов.

Изучая особенности течения заболеваний органов дыхания среди выявленных ФР у взрослых основными являются курение, загрязнение воздушной среды, производственное загрязнение воздуха на рабочих местах, грипп и другие острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ), сопутствующие хронические заболевания верхних дыхательных путей, отягощенная наследственность, аллергические реакции и др.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что курение является одним из основных ФР развития ХНЗЛ и вносит существенный вклад в заболеваемость, инвалидизацию и преждевременную смертность населения [4]. По данным статистики, на Земле ежегодно умирают до 1,5 млн человек от заболеваний, спровоцированных курением. У курящих людей риск возникновения ХНЗЛ превышает 80–90 %. Согласно данным широкомасштабного исследования STEPS, проведенного в нашей республике два года назад, 27 % населения в возрасте от 18 до 69 лет курят.

Как видно из полученных данных (рисунок 2), распространенность курения среди обучающейся молодежи в нашем исследовании составила 11,0 %, причем, 3,4 % курят с 11–18-летнего возраста от 5–6 до 20–30 сигарет в день. Курение остается популярным: распространенность курения повышается среди женщин, подростков. Подростковый возраст является наиболее уязвимым периодом для начала курения с пожизненными последствиями. У пациентов табакокурение выявлено у 34 % случаев.

Всем известно, что курение вредит здоровью. Но далеко не все осознают тот факт, что пассивное курение также приносит огромный вред. Пассивный курильщик вдыхает те же самые опасные вещества, что и любитель сигарет, несмотря на малую их концентрацию [4]. Пассивное курение выявлено у 55 % обучающихся и у 50 % пациентов.

Особенно опасным является курение матери во время беременности с интенсивностью 10 сигарет в день повышает риск развития ХОБЛ во взрослом возрасте у ее детей в среднем на 70 % [2].

У детей курящих родителей замедляется развитие легких, они имеют меньший легочный объем, что в будущем, в 30–40-летнем возрасте, скажется на неуклонном ухудшении легочной функции по сравнению со сверстниками и детьми, росшими среди некурящих родителей.

Отягощенная наследственность у родственников обучающихся (рисунок 3) составила: БА — 40 %, ХБ — 11,1 %, ХОБЛ — 6,7 %, лор патология (ИНП — 4,4 %, хронический тонзиллит —

17,9 %, хронический синусит — 2,2 %). Отягощенная наследственность у родственников пациентов — ХБ — 3,4 %, БА — 10,2 %.

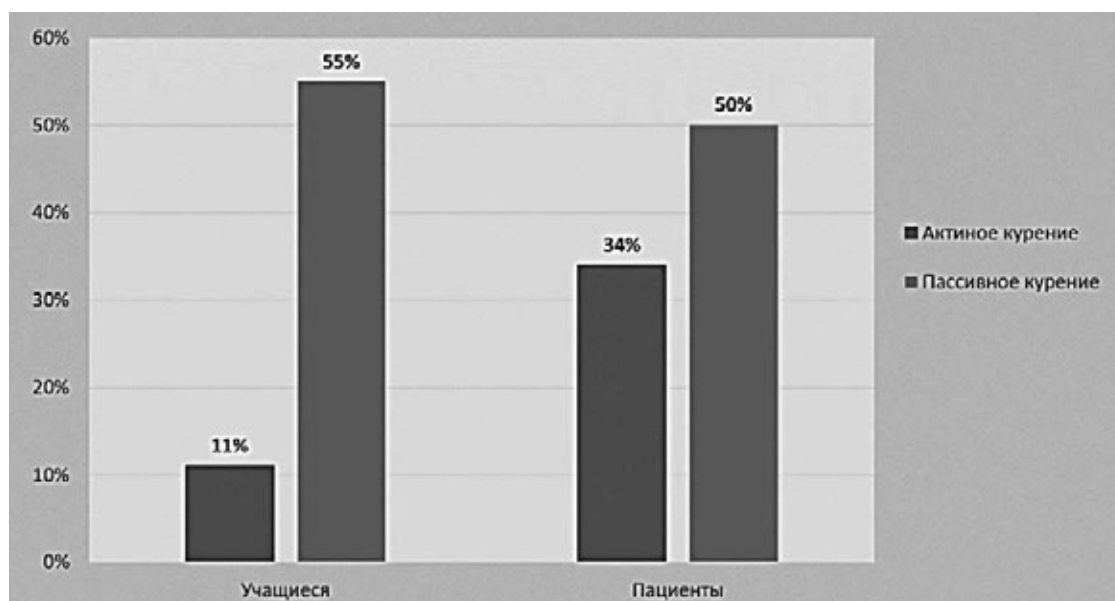


Рисунок 2 — Распространенность курения среди учащейся молодежи и пациентов

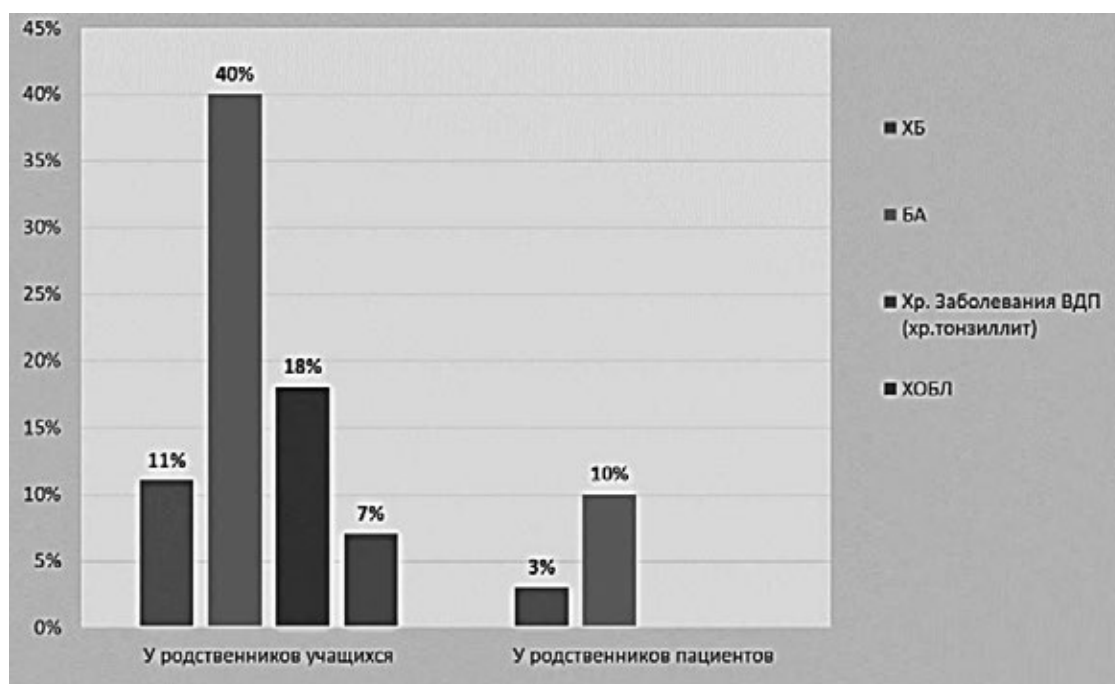


Рисунок 3 — Отягощенная наследственность у родственников учащихся и пациентов

На вопрос, как часто болеете простудными заболеваниями, от 2 до 4-х раз в год указали 23,7 % обучающихся, до одного раза в год — 29,3 %, 49,4 % пациентов болели простудными заболеваниями от 2 до 4-х раз в год и 14,3 % 1 раз в год.

Важным ФР, определяющим частоту заболеваемости населения ХНЗЛ, является высокий уровень загрязненности окружающей среды промышленными поллютантами (пыль, аэрозоли, вредные промышленные газы). Кроме того, в последние годы большое значение придается бытовому загрязнению воздуха, приводящему к нарушению экологии жилища (домашнее загряз-

нение воздуха продуктами сгорания органического топлива в отопительных приборах, гарью от приготовления пищи в недостаточно проветриваемых помещениях, применением чистящих средств и др.), развитию заболеваний дыхательной системы и способствующего более тяжелому их течению.

На проживание в домах, находящихся рядом с автомобильной трассой, вредными предприятиями, автозаправкой указали 27 % обучающихся и 44 % пациентов. Так, 15 % учащихся и 9 % пациентов проживают в квартирах (домах), где есть сырость, плесень, холод и т. д., что также влияет не наилучшим образом на органы дыхания. Для нашей страны особенно актуально и влияние фактора холода на развитие ХНЗЛ, так как большая часть населения живет в условиях длительного воздействия холодного фактора.

Согласно данным проведенных исследований, от 17 до 63 % всех заболеваний органов дыхания вызваны профессиональными и экологическими факторами. Воздействие профессиональных вредностей является одним из наиболее значимых ФР развития ХНЗЛ. Значительно повышается риск заболеваний дыхательной системы при работе на производствах, связанных с веществами, потенциально вредными для дыхания (угольная, асбестовая, горнорудная, машиностроительная промышленность, деревообрабатывающее и текстильное производство и др.). Так, 44 % обследуемых пациентов указали на связь работы с профессиональными вредностями (пыль, кислоты, щелочи, химические соединения, пары, газы и др.).

На вопрос, проводите ли вы профилактические мероприятия болезней органов дыхания, установили, что 78 % молодых людей занимаются гимнастикой, закаливанием, бегом, футболом, делают утреннюю зарядку, стараются соблюдать правила рационального питания. Среди пациентов 56 % занимаются зарядкой, осуществляют прогулки и отдых на природе, придерживаются здорового питания. Свежие овощи и фрукты в ежедневный рацион включали только 47,3 % опрошенных студентов и 31 % пациентов (рисунок 4).

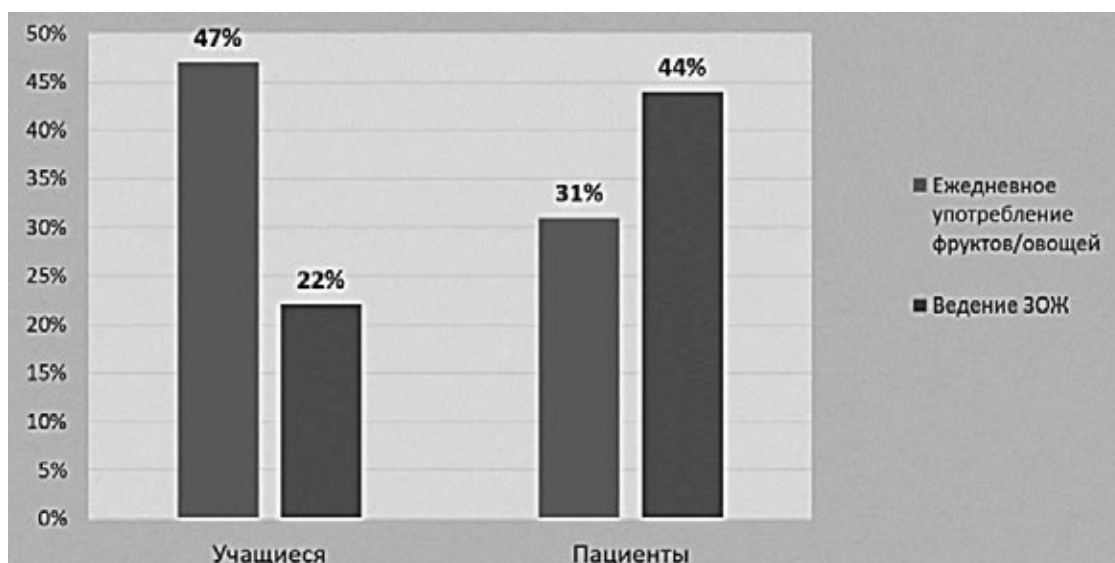


Рисунок 4 — Профилактические мероприятия у учащихся и пациентов

Аллергические реакции (бытовая, пищевая, пыльца растений, лекарственная, укусы насекомых) в виде отека Квинке, крапивницы имеют место у 33 % студентов и 40 % пациентов (баралгин, новокаин, красное вино, рыба, пыльца растений).

Важно отметить, что у 11,6 % лиц молодого возраста имелось три и более ФР ХНЗЛ (курение активное и пассивное, сопутствующие заболевания верхних дыхательных путей, аллергические реакции, отягощенная наследственность и др.). Значимость отдельных ФР не одинакова и зависит от степени выраженности и продолжительности действия каждого из них. Сочетанное влияние ФР однозначно увеличивает перспективу формирования заболевания и ухудшает прогноз для пациента [7].

При выяснении вопроса об отношении к собственному здоровью было установлено, что будущие медицинские работники достаточно хорошо знают о доминирующем влиянии образа жизни на здо-

ровье, однако эти знания у ряда из них не переросли в устойчивое убеждение о высокой ценности здоровья и мотивацию его сохранения и укрепления.

Общеизвестно, что здоровье складывается из различных факторов: наследственных, рационального питания, оптимального уровня двигательной активности, психологического состояния, социального статуса и др. Будущий медицинский работник должен быть примером здорового, успешного и позитивно относящегося к жизни человека. Исходя из сказанного, быть здоровым — каждодневная работа над собой, а не данная по наследству особенность организма.

Основным мотивом нашего исследования было желание не только выявить негативные моменты в образе жизни, влияющие на здоровье обучающихся, но и помочь осознать истоки их влияния и, по возможности, наметить пути коррекции. По результатам данного исследования разработаны практические рекомендации, которые объединены в памятки по здоровому образу жизни для лиц молодого возраста.

Заключение. Результаты исследования позволяют констатировать высокую распространенность среди учащейся молодежи наиболее значимых ФР развития ХНЗЛ, связанных с особенностями их образа жизни, а также отягощенной наследственностью, аллергическими реакциями, сопутствующими хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей.

Исследование позволило выделить группу высокого риска развития ХНЗЛ среди учащихся (имеющих три и более ФР), нуждающихся в углубленном обследовании и коррекции ФР.

Ретроспективный анализ наличия ФР развития ХНЗЛ у лиц старшей возрастной группы подтверждает возможность раннего появления этих факторов уже в молодом возрасте у тех из них, у кого впоследствии развились ХНЗЛ (ХБ, БА, ХОБЛ).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости не только продолжения, но и усиления работы по повышению устойчивой мотивации молодого поколения к ведению здорового образа жизни, которая сможет поспособствовать реальному снижению заболеваемости и смертности от ХНЗЛ и повлиять на продолжительность и качество жизни у этих лиц при переходе их в старшие возрастные группы.

На основании изложенного можно дать следующие рекомендации:

1. Для усиления устойчивой мотивации к ведению здорового образа жизни необходимо более активное привлечение студентов-медиков к волонтерской деятельности, заключающейся в проведении обучения различных групп населения, например, в школах здоровья.
2. Участие в работе школ здоровья поможет, во-первых, приобрести практический опыт обучения адекватному поведению самого студента, а во-вторых, среди слушателей может увидеть реальных людей с проблемами, возникшими из-за своего рискованного поведения. Это может мотивировать и студента на изменение своего поведения и образа жизни.

Литература

1. Vogelmeier, C. F. Criner, G. J. Martinez, F. J. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2017. — Vol. 195, № 5.
2. Григорьев, К. И., Григорьев, А. И. Профилактика болезней взрослых: роль специалистов дошкольной, школьной и университетской медицины // Медицинская сестра. — 2019. — № 1. — С. 32–37.
3. Игнатова, Г. Л. Прогнозирование развития хронического бронхита и бронхиальной астмы у лиц молодого возраста: методические рекомендации / Г. Л. Игнатова, И. А. Захарова. — Челябинск : Изд-во Южно-Уральского государственного медицинского университета, 2016. — 8 с.
4. Игнатова, Г. Л. Распространенность табакокурения как основного фактора риска формирования заболеваний легких среди лиц молодого возраста крупного промышленного города [Электронный ресурс] / Г. Л. Игнатова, И. А. Захарова, И. В. Гребнева, Е. В. Блинова, О. В. Родионова // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия : сб. материалов Международ. науч. конф., 20–22 дек. 2013 г., г. Москва. — М., 2013. — С. 286–291. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
5. Ненашева, Н. М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему // Библиотека врача-специалиста. — М. : ГЭОТАРМ, 2018. — С. 304.
6. Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы [Электронный ресурс] : Постановление Совета

Министров Респ. Беларусь, 14 марта 2016 г., № 200 // Нац. правовой интернет-портал Республики Беларусь.

7. Хроническая обструктивная болезнь легких : монография / под ред. А. Г. Чучалина. — М. : Атмосфера, 2008. — 567 с. — (Серия монографий Рос. респираторного общества).

Assessment of risk factors for chronic nonspecific respiratory diseases in young people

Khvashevskaya G. M.¹, Karpovich A. I.², Nerobeeva S. I.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Medical College”, Minsk, Republic of Belarus*

Identification and assessment of the prevalence of risk factors for chronic nonspecific respiratory diseases and selection of groups for in-depth examination are one of the most important problems of modern pulmonology. The results of the study allow us to state the high prevalence among students of the most significant risk factors for chronic nonspecific lung diseases associated with the peculiarities of their lifestyle, as well as burdened by heredity, allergic reactions, concomitant chronic diseases of the upper respiratory tract.

Keywords: risk factors, chronic nonspecific lung diseases, prevention, young students.

Поступила 25.10.2019

УДК 614.1(476)

Результаты реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы по увеличению рождаемости

Перковская А. Ф., Ушакевич И. Г.

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

Реферат. На протяжении 20 лет в Республике Беларусь отмечается негативная демографическая ситуация — сокращение численности населения, низкая рождаемость.

В статье представлены результаты изучения динамики рождаемости (общий и специальные показатели, показатель воспроизводства), возрастная структура женщин фертильного возраста в Республике Беларусь за период реализации Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы.

Материалом для исследования явились официальные данные Национального статистического комитета Республики Беларусь.

В 2011 г. общий показатель рождаемости составил 11,5 ‰, в 2015 — 12,5 ‰. В 2012 и 2013 гг. отмечался темп прироста 6,1 % и 2,5 % соответственно, затем уровень рождаемости стабилизировался и составил в последующие годы 12,5 ‰ и выше ожидаемого результата Национальной программы (до 11,8–12,0 ‰).

Суммарный коэффициент рождаемости в 2015 г. составил 1,72. Максимальные значения темпа прироста суммарного коэффициента рождаемости отмечались в 2012 г. и составили 6,9 %, минимальные — в 2011 г. 1,4 %. Значения исследуемого показателя в 2015 г. на 13,8 % выше в сравнении с 2011 г. и выше ожидаемого результата Национальной программы (1,55–1,65).

Установлена умеренная тенденция роста рождаемости (2,1) и суммарного коэффициента рождаемости (3,1) в Республике Беларусь за 2011–2015 гг.

Ключевые слова: Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы, общий и специальные показатели рождаемости, показатель воспроизводства, возрастная структура женщин фертильного возраста, коэффициент фертильности.

Введение. В Республике Беларусь на протяжении более 20 лет сохраняется негативная демографическая тенденция, сопровождающаяся снижением численности населения и низким уровнем рождаемости.

Снижение рождаемости явилось результатом взаимодействия нескольких факторов: деформации половозрастного состава населения; реакции населения на снижение уровня жизни (после распада СССР); формирования у молодежи нового типа репродуктивных установок; изменения положения женщин в обществе [1, 2].

Показатель рождаемости в 2010 г. составил 11,4 ‰. Низкий уровень рождаемости в стране совпал с кризисом института семьи. В 2010 г. 44,0 % заключаемых браков распалось. Каждый пятый ребенок родился у матерей, не состоящих в зарегистрированном браке. В республике удельный вес семей, воспитывавших одного ребенка, составлял 62,0 %, в то время как доля многодетных семей (с тремя и более детьми) — 6,0 %. По оценке отечественных статистиков, это должно было привести к сокращению в следующем поколении числа семей на одну треть [3].

С целью обеспечения устойчивого развития страны на основе роста рождаемости и замедления темпов сокращения численности населения и в соответствии с Законом Республики Беларусь «О демографической безопасности» была разработана Национальная программа демографической безопасности на 2011–2015 годы. Она явилась продолжением социальной политики государства в аналогичной программе предыдущего пятилетия [4].

Цель Национальной программы — стабилизация численности населения в 2015 году на уровне 9,44–9,45 млн человек и обеспечение перехода к демографическому росту [5]. Для достижения поставленной цели разработан ряд задач, приоритетными из которых явились: увеличение рождаемости на основе усиления социально-экономической поддержки семей в связи с рождением и воспитанием детей; укрепление духовно-нравственных основ семьи, возрождение и пропаганда семейных ценностей и традиций; улучшение репродуктивного здоровья населения, совершенствование охраны материнства и детства [5].

Национальной программой предусмотрено увеличение общего коэффициента рождаемости в 2015 г. до 11,8–12,0 на 1000 человек и увеличение суммарного коэффициента рождаемости до 1,55–1,65 детей [5].

Цель работы — изучение динамики рождаемости в Республике Беларусь с 2011 по 2015 г.

Материалы и методы. Материал для исследования — официальные данные Национального статистического комитета Республики Беларусь (2017 г.). Изучена динамика рождаемости (общий и специальные показатели, показатель воспроизводства) за период с 2011 по 2015 г., возрастная структура женщин фертильного возраста на начало 01.01. 2011 г. и на начало 01.01.2016 г.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета статистических программ *Microsoft Excel*, анализа временных рядов с использованием показателя среднего многолетнего темпа прироста (убыли).

Средний многолетний темп роста (снижения) — средняя геометрическая, равная корню степени n из произведения годовых показателей темпа роста, т. е.

$$\sqrt[n]{T_1 \cdot T_2 \cdot T_3 \cdot \dots \cdot T_n},$$

где T — годовой темп роста, n — число показателей.

Средний многолетний темп прироста (убыли) — это средний многолетний темп роста — 100 %.

Значения среднего многолетнего темпа прироста свидетельствуют об отсутствии или же наличии динамики изучаемого явления:

от 0 до ± 1 % — отсутствие динамики;

$> \pm 1$ до ± 5 % — умеренная динамика;

$> \pm 5$ — выраженная динамика.

Если средний многолетний темп прироста (убыли) колеблется в пределах 0 ± 1 %, следовательно, показатель на протяжении анализируемого периода стабилен. Это в свою очередь дает право рассчитывать среднее значение и ошибку, представив ряд, как вариационный [6].

Результаты и их обсуждение. Анализ динамики рождаемости в Республике Беларусь в 2011–2015 гг. представлен в таблице 1.

В 2011 г. общий показатель рождаемости составил 11,5 ‰, в 2015 — 12,5 ‰.

Значения среднего многолетнего темпа прироста составили 2,1, что свидетельствует о наличии умеренной динамики уровня рождаемости.

В 2012 и 2013 гг. отмечался темп прироста 6,1 % и 2,5 % соответственно. Начиная с 2013 г. уровень рождаемости стабилизировался и составил в последующие годы 12,5 ‰.

Таблица 1 — Динамика рождаемости в Республике Беларусь в 2011–2015 гг.

Год	Общий показатель рождаемости, ‰	Абсолютный прирост (убыль), ‰	Темп прироста (убыли), %
2011	11,5	—	—
2012	12,2	0,7	6,1
2013	12,5	0,3	2,5
2014	12,5	0,0	0,0
2015	12,5	0,0	0,0

Ожидаемый результат реализации Национальной программы по увеличению общего коэффициента рождаемости в 2015 г. (до 11,8 — 12,0 на 1000 человек) достигнут.

С целью изучения факторов, влияющих на рождаемость, проанализирована возрастная структура женщин репродуктивного возраста, средний возраст матери при рождении первого ребенка и родившиеся живыми по очередности рождения.

Анализ повозрастной численности женщин репродуктивного возраста представлен в таблице 2.

Таблица 2 — Динамика повозрастной численности женского населения репродуктивного возраста в Республике Беларусь на начало 01.01.2011 и 01.01.2016

Возраст, лет	Численность женщин, чел		Темп прироста (убыли), %
	01.01.2011 г.	01.01.2016 г.	
15–19	284572	222403	–21,8
20–24	370711	288763	–22,1
25–29	374991	371688	–0,9
30–34	344300	374875	8,9
35–39	339993	343229	1,0
40–44	337605	338060	0,1
45–49	387155	334486	–13,6
15–49	2439327	2273504	–1,7

На начало 2016 г. темп убыли численности женщин фертильного возраста по сравнению с 2011 г. составил 1,7 %. Темп убыли численности женского населения репродуктивного возраста на начало 2016 г. в сравнении с началом 2011 г. имеет наиболее высокие значения в возрастных группах 20–24 и 15–19 года (22,1 % и 21,8 % соответственно). Минимальный темп убыли отмечен в группе женщин 25–29 лет (0,9 %). Темп прироста выявлен в трех возрастных группах с 30 до 44 лет.

Средний возраст матери при рождении первого ребенка в 2015 г. вырос на 3,6 % по сравнению с 2011 г. (25,1 года) и составил 26 лет.

Данные о распределении родившихся живыми детьми по очередности рождения представлены в таблице 3.

В результате анализа распределения детей, родившихся живыми по очередности рождения установлено, что и 2011 г. и в 2015 г. наибольший удельный вес составили дети, которые родились первыми (51 % и 43 % соответственно) и вторыми (37 % и 40 % соответственно), наименьший — шестыми и более (0,4 % и 0,4 % соответственно).

Для устранения влияния половой и частично возрастной структур населения на рождаемость, изучены специальные показатели рождаемости (коэффициент фертильности и повозрастные показатели рождаемости).

Таблица 3 — Распределение детей, родившихся живыми по очередности рождения в Республике Беларусь в 2011 и 2015 гг.

Очередность рождения детей, родившихся живыми	Год	
	2011	2015
	Кол-во детей, (%)	Кол-во детей, (%)
Первыми	55577 (51)	50923 (43)
Вторыми	40281 (37)	48151 (40)
Третьими	9995 (9)	14977 (13)
Четвертыми	2096 (2)	3336 (2,8)
Пятыми	761 (0,6)	1054 (0,8)
Шестыми и более	457 (0,4)	587(0,4)
Всего	109167 (100)	119028 (100)

Коэффициент фертильности в 2011 г. составил 45,1 ‰, в 2015 — 52,1 ‰. Таким образом, коэффициент фертильности увеличился за пятилетний период на 15,5 %.

Повозрастные показатели рождаемости за 2011 и 2015 гг. представлены в таблице 4.

При изучении повозрастных показателей рождаемости в 2011 и 2015 гг. установлено, что в двух возрастных группах (20–24 и 30–34) уровень показателя соответствует среднему оценочному критерию ВОЗ (64–100‰), в возрасте 25–29 лет выше значений среднего уровня.

Таблица 4 — Анализ повозрастных показателей рождаемости в Республике Беларусь за 2011 и 2015 гг.

Возраст женщин, лет	Повозрастные показатели рождаемости, ‰		Темп прироста (убыли), %
	2011 г.	2015 г.	
До 20	20,9	18,1	–13,4
20–24	88,9	89,4	10,6
25–29	103,4	115,4	11,6
30–34	64,8	82,5	27,3
35–39	23,8	35,7	50,0
40–44	4,0	6,1	52,5
45–49	0,1	0,2	100,0

Максимальный темп прироста зафиксирован в возрастных группах женского населения 45–49, 40–44 и 35–39 лет в 2015 г. в сравнении с 2011 г. (100 %, 52,5 % и 50,0 % соответственно), минимальный — 20–24 года (10,6 %). В возрастной группе до 20 лет отмечен темп убыли (13,4 %).

Результаты исследования суммарного коэффициента рождаемости в динамике с 2011 по 2015 г. представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Динамика суммарного коэффициента рождаемости Республике Беларусь в 2011–2015 гг.

Год	Суммарный коэффициент рождаемости	Абсолютный прирост	Темп прироста (снижения), %
2011	1,52	—	—
2012	1,62	0,105	6,9
2013	1,67	0,048	3,0
2014	1,70	0,028	1,7
2015	1,72	0,028	1,7

В 2015 г. суммарный коэффициент рождаемости составил 1,72, в 2011 г. — 1,72. При изучении динамики значений суммарного коэффициента рождаемости установлена умеренная динамика роста данного показателя с 2011 по 2015 г., значения среднего многолетнего темпа прироста составили 3,1.

Установлено, что максимальные значения темпа прироста суммарного коэффициента рождаемости отмечались в 2012 г. и составили 6,9 %, минимальные — в 2011 г. 1,4 %. Значения исследуемого показателя в 2015 г. на 13,8 % выше в сравнении с 2011 г.

Таким образом, суммарный коэффициент рождаемости в 2015 г. составил 1,72, что выше ожидаемого результата Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы (1,55–1,65).

Заключение. Общий показатель рождаемости и суммарный коэффициент рождаемости превысили результаты, ожидаемые Национальной программой демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы, которой предусматривалось усиление социально-экономических мер по поддержке семей с детьми.

Несмотря на снижение численности женщин фертильного возраста в 2015 г. по сравнению с 2011, отмечен рост коэффициента фертильности.

Подводя итоги вышесказанному, можно сделать следующие выводы:

1. Установлена умеренная тенденция увеличения общего показателя рождаемости в Республике Беларусь за 2011–2015 гг., средние значения многолетнего темпа прироста составили 2,1.
2. Установлена умеренная тенденция увеличения суммарного коэффициента рождаемости в Республике Беларусь за 2011–2015 гг., средние значения многолетнего темпа прироста составили 3,1.
3. На начало 2016 г. темп убыли численности женщин фертильного возраста по сравнению с 2011 г. составил 1,7 %.
4. Коэффициент фертильности увеличился в 2015 г. по сравнению с 2011 г. на 15,5 %.

Литература

1. Демографический ежегодник Республики Беларусь : стат. сб. / И. С. Кангро [и др.] ; под общ. ред. И. С. Кангро. — Минск, 2016. — 442 с.
2. Здоровоохранение Республики Беларусь: прошлое, настоящее и будущее / В. И. Жарко [и др.] ; под общ. ред. В. И. Жарко. — Минск : Минсктиппроект, 2012. — 320 с.
3. Национальная программа демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы : утв. Указом Президента Республики Беларусь от 11 авг. 2011 г. № 357. — Минск, 2011. — 83 с.
4. О демографической безопасности Республики Беларусь : Закон Республики Беларусь от 4 января 2002 г. № 80-3 : принят Палатой представителей 11 дек. 2001 г. : одобр. Советом Респ. Беларусь 20 декабря 2001 г. : в ред. Закона Республики Беларусь от 31.12.2009 № 114-3 : — Минск, 2011. — 7 с.
5. Об утверждении Концепции национальной безопасности Республики Беларусь : Указ Президента Республики Беларусь от 9 ноября 2010 г. № 575 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь, 2010 г., № 276, 1/12080.
6. Общественное здоровье и здравоохранение : учеб. пособие / Н. Н. Пилипцевич [и др.]; под ред. Н. Н. Пилипцевича. — Минск : Новое знание, 2015. — 784 с.

Demographic security of the Republic of Belarus for 2011–2015 by increasing fertility

Perkovskaya A. F., Ushakevich I. G.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The dynamics of the birth rate in the Republic of Belarus for the period 2011–2015 has been studied.

In 2011, the birth rate was 11,5 ‰, in 2015 — 12,5 ‰. A moderate growth trend was established in 2015 compared to 2011, the birth (2,1) and the total fertility rate (3,1).

The overall the birth rate and the total fertility rate exceeded the expected results of the National Program “Demographic Security of the Republic of Belarus” for 2011–2015.

Keywords: National Program of Demographic Security of the Republic of Belarus for 2011–2015 by, general and special the birth rates, reproduction rate, age structure of women of fertile age, fertility rate.

Поступила 25.10.2019

УДК 616.31-084

Сравнение эффективности двух различных зубных паст при использовании с электрической зубной щеткой для индивидуальной гигиены полости рта у молодых людей 18–25 лет

Мирная Е. А., Захарова И. А., Макарова О. В., Путирайте Р., Ширшова А. Д.

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

Реферат. В статье представлены ближайшие результаты исследования сравнительной эффективности индивидуальной гигиены полости рта с использованием двух различных по составу зубных паст в сочетании с электрической зубной щеткой с технологией трехзонной чистки в группах молодых людей 18–25 лет. В течение месяца исследования выявлено достоверное улучшение показателей гигиенических и десневого индексов в обеих группах. Более выраженная динамика в редукции показателей гигиенических и десневого индексов продемонстрирована для пасты, содержащей бромелаин, ксилит и глицерофосфат кальция

Ключевые слова: профилактика; кариес; болезни периодонта; гигиена полости рта.

Введение. Гигиена (от греч. *Hygienos* — целебный, приносящий здоровье) стала предметом интереса человечества на заре цивилизации. Еще не имея научных доказательств, древний человек осознал пользу гигиенического ухода за ротовой полостью [1, 2, 4]. Благодаря стремлению человечества усовершенствовать инструмент для очищения зубов, на протяжении веков жевательная палочка из разволокненных молодых древесных побегов трансформировалась в высокотехнологичную электрическую зубную щетку в настоящее время. Постоянно модернизировались и средства, применяемые совместно с зубной щеткой [7].

На современном этапе многолетними научными исследованиями доказано, что удаление микробного налета является основным мероприятием профилактики возникновения и развития болезней периодонта и кариеса зубов, заболеваний с более чем 90 % распространенностью среди населения мира [4]. Ротовая полость является открытой экосистемой, в которой всегда присутствуют микроорганизмы [1]. На поверхностях твердых тканей зубов, реставрационных материалов, имплантов и протезов бактерии могут существовать только в виде биопленки. Между процессами формирования и ретенции биопленки и абразивными механизмами, препятствующими ее накоплению (самоочищение, правильное питание, гигиенические процедуры), в норме устанавливается равновесие. Развитие зубной бляшки длится от нескольких часов до нескольких дней. Фиксация и стабилизация бактерий внутри зубного налета снижает эффективность местных и системных лекарственных препаратов, бактерии внутри матрикса из внеклеточных полисахаридов в 1000 раз менее чувствительны к антибиотикам, чем свободные планктонные микроорганизмы. Зубной налет — это высокоорганизованная биопленка. Бактерии в ее составе хорошо защищены от фагоцитирующих клеток, гуморального иммунитета организма хозяина и антибактериальных средств, «созревший» зубной налет содержит большое количество анаэробной микрофлоры, обладающей высоким патогенным потенциалом. Таким образом, единственное эффективное мероприятие по устранению зубного налета — это его механическое разрушение путем очищения поверхностей коронок и корней зубов доступными способами [4]. Хорошая гигиена рта решает также и эстетические проблемы, дает чувство комфорта, уверенности в себе, существенно влияя на психологическую составляющую жизни человека.

В настоящее время на рынке представлено большое количество основных и дополнительных средств для индивидуальной гигиены полости рта: мануальные и электрические зубные щетки, зубные пасты с разным составом, зубные нити и ершики, ирригаторы, скребки для языка, ополаскиватели и жевательные резинки [5, 6, 7]. В то же время нерациональный выбор средств гигиены и неправильная техника чистки зубов могут приводить, с одной стороны, к повреждению твердых тканей зубов, десны и слизистой оболочки полости рта, а с другой — к прогрессированию кариеса и заболеваний периодонта. Зубная щетка и паста являются основными средствами для удаления зубного

налета во время ежедневной гигиены ротовой полости. Значимость их в поддержании стоматологического здоровья неоспорима [3, 6]. Не вызывает сомнений и тот факт, что новые технологии стимулируют к совершенствованию навыков ухода за полостью рта. Электрические зубные щетки, как наиболее технологичные, постоянно привлекают внимание потребителя. Особенно востребованы данные средства гигиены подростками и молодыми людьми, что подразумевает улучшение стоматологического здоровья населения в будущем. Поэтому актуальность научных исследований эффективности и безопасности индивидуальной гигиены полости рта с использованием современных средств не подвергается сомнению [5].

В последние годы значительно возрос интерес к сочетанному применению высокотехнологичных электрических зубных щеток и специально разработанных «целевых» зубных паст (для профилактики кариеса; от чувствительности зубов; осветляющие; снижающие воспаление десны). По данным научных исследований, при проведении лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с кариесом зубов и болезнями периодонта доказана эффективность новых запатентованных комплексов в составе зубных паст, содержащих ферменты [7]. Эффективное очищение поверхностей зуба с использованием ферментосодержащей зубной пасты происходит за счет гидролиза пищевых компонентов и зубного налета до низкомолекулярных водорастворимых соединений. Однако нет научных данных, указывающих на преимущества той или иной зубной пасты при их использовании с электрической зубной щеткой, что обосновывает актуальность нашего исследования сравнительной эффективности современных средств гигиены в профилактике стоматологических заболеваний.

Цель работы — сравнение эффективности двух различных по составу зубных паст при их использовании с электрической зубной щеткой для индивидуальной гигиены полости рта у молодых людей в возрасте 18–25 лет

Материалы и методы. Объектом исследования явились молодые люди в возрасте 18–25 лет (26 мужчин и 44 женщин), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст составил $20,3 \pm 2,6$ (0,5) лет.

Согласно протоколу исследование осуществляли в два этапа. На первом этапе проводили отбор 70 человек для формирования основных групп исследования согласно нижеперечисленным критериям: практически здоровые молодые люди, нормальная скорость секреции слюны, индекс КПУ ≤ 6 ($K = 0$), упрощенный индекс гигиены полости рта ОНИ-S $\leq 1,6$, комплексный периодонтальный индекс (КПИ) ≤ 2 , отсутствие заболеваний слизистой оболочки полости рта. Критериями исключения из исследования являлись: использование зубных паст, содержащих антисептики или ферменты, использование электрической зубной щетки, предшествующая за месяц до начала и в период исследования антибактериальная терапия, курение. Участники исследования на момент формирования групп не принимали медикаменты, способные повлиять на стоматологическое здоровье.

На втором этапе исследования из числа 70 отобранных молодых людей сформированы две группы по 35 человек в каждой с применением метода случайной выборки. Исследуемые группы не имели статистически значимых различий по уровню интенсивности кариеса зубов, возрасту, полу, данным анамнеза и клиническим показателям.

Перед началом исследования были проведены мотивация и обучение технике чистки зубов электрической зубной щеткой согласно инструкции производителя. Каждый участник получил электрическую зубную щетку и одну из исследуемых зубных паст. Модель электрической зубной щетки была одинакова для обеих групп и представляла собой современную зубную щетку с технологией трехзонной чистки. Движения головки щетки включали вращение и пульсацию. Согласно данным производителя данной зубной щетки, частота вращения составляет 8800 в мин, частота пульсации — 40 000 в мин. Участники исследования осуществляли регулярную гигиену полости рта дважды в день после еды, с использованием зубной пасты, полученной согласно результатам жеребьевки.

Участники из первой группы исследования осуществляли гигиену ротовой полости путем сочетанного использования электрической зубной щетки и зубной пасты, созданной специально для применения с электрическими зубными щетками. Данная паста характеризуется содержанием бромелазина (очищенный протеолитический фермент из плодов и стеблей ананаса), кислот, глицерофосфата кальция, не содержит соединения фтора и парабены. Участники из второй группы исследования осуществляли гигиену ротовой полости путем сочетанного использования электрической зубной щетки и зубной пасты, содержащей фторид натрия с концентрацией фторид-иона 1400 ppm, нитрат калия, пентонатрия трифосфат.

Клиническое обследование включало определение упрощенного индекса гигиены рта *OHI-S* (*Green-Vermillion*, 1964 г.), десневого индекса *GI* (*Loe, Silness*, 1963 г.), индекса эффективности гигиены полости рта *PHP* (*Podshadley, Haley*, 1968 г.) и проводилось в первое посещение и через месяц после начала исследования. При оценке индекса РНР использовали краситель для индикации зубного налета, содержащий, согласно данным производителя, эритрозин Е127, пищевые красители *FDC* синий № 1, *DC* красный № 28. Для систематизации данных разработаны специальные карта обследования пациента и анкета. Проводилась статистическая обработка результатов при помощи пакета анализа программы *Excel, Statisticsfor Widows*. Результаты статистической обработки представлены в тексте по формуле

$$M \pm SD (SE),$$

где *M* — среднее, *SD* — средноквадратическое отклонение, *SE* — стандартная ошибка.

Результаты и их обсуждение. В первой группе исследования показатели индекса гигиены *OHI-S* и десневого индекса *GI* на момент первого посещения составили $0,94 \pm 0,48 (0,08)$ и $0,74 \pm 0,44 (0,07)$ соответственно, что интерпретировалось как удовлетворительная гигиена полости рта и легкая степень воспаления в десне. Через месяц после начала исследования в результате ежедневной двукратной гигиены полости рта с использованием электрической зубной щетки и зубной пасты, содержащей бромелаин, кислот и глицерофосфат кальция, показатели индекса гигиены *OHI-S* и десневого индекса *GI* значительно улучшились и составили $0,32 \pm 0,24 (0,04)$ и $0,32 \pm 0,22 (0,04)$ соответственно. Различия достоверны ($p \leq 0,001$). Графически данные представлены на рисунке 1.

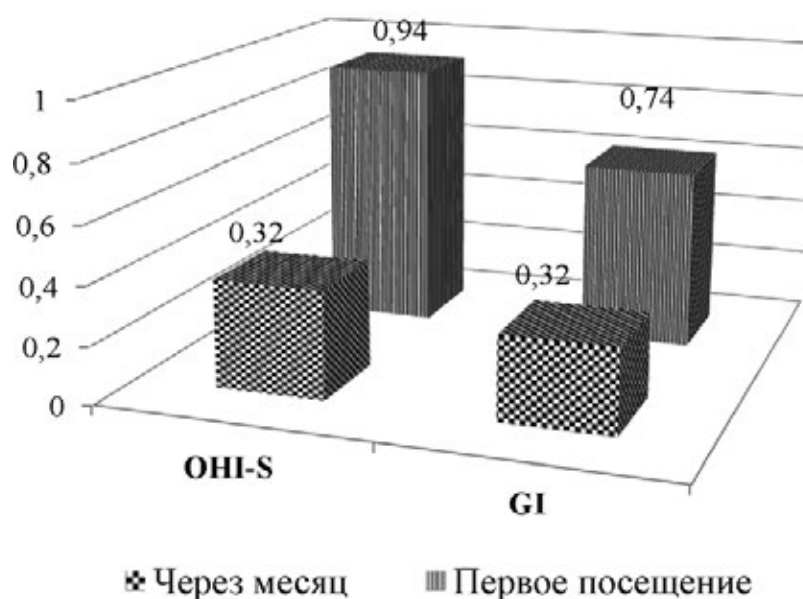


Рисунок 1 — Динамика показателей гигиенического и десневого индексов в первой группе исследования ($p \leq 0,001$)

Во второй группе исследования показатели индекса гигиены *OHI-S* и десневого индекса *GI* на момент первого осмотра составили $0,92 \pm 0,59 (0,09)$ и $0,63 \pm 0,36 (0,06)$ соответственно. Через месяц после начала исследования в результате ежедневной двукратной гигиены полости рта с использованием электрической зубной щетки и зубной пасты, содержащей фторид натрия в концентрации фторид-иона 1400 ppm, нитрат калия и пентонатрия трифосфат, показатели индекса гигиены *OHI-S* и десневого индекса *GI* также значительно улучшились и составили $0,37 \pm 0,26 (0,04)$ и $0,29 \pm 0,30 (0,05)$ соответственно. Различия достоверны ($p \leq 0,001$). Графически данные представлены на рисунке 2.

Вместе с этим выявлены достоверные изменения в динамике индекса эффективности гигиены полости рта *PHP*, оценка показателей которого проводилось с использованием красителя для индикации зубного налета. За месяц в первой группе исследования показатель эффективности гигиены полости рта *PHP* улучшился с $2,00 \pm 0,75 (0,12)$ до $1,23 \pm 0,59 (0,10)$, $p \leq 0,001$. Во второй группе исследования показатель эффективности гигиены полости рта *PHP* улучшился с $1,93 \pm 0,59 (0,09)$ до $1,20 \pm 0,58 (0,09)$, различия достоверны ($p \leq 0,001$). Данные иллюстрированы на рисунке 3.

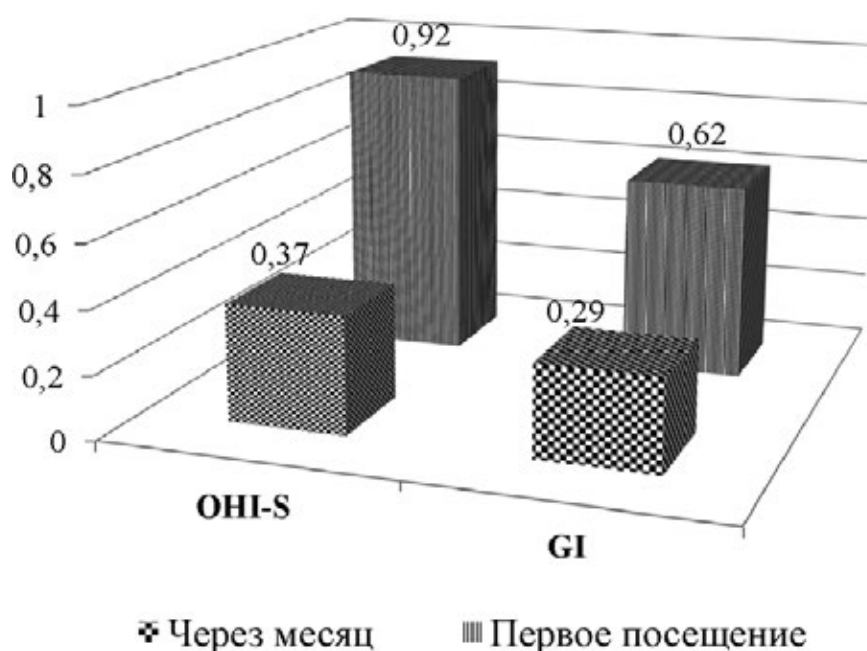


Рисунок 2 — Динамика показателей гигиенического и десневого индексов во второй группе исследования ($p \leq 0,001$)

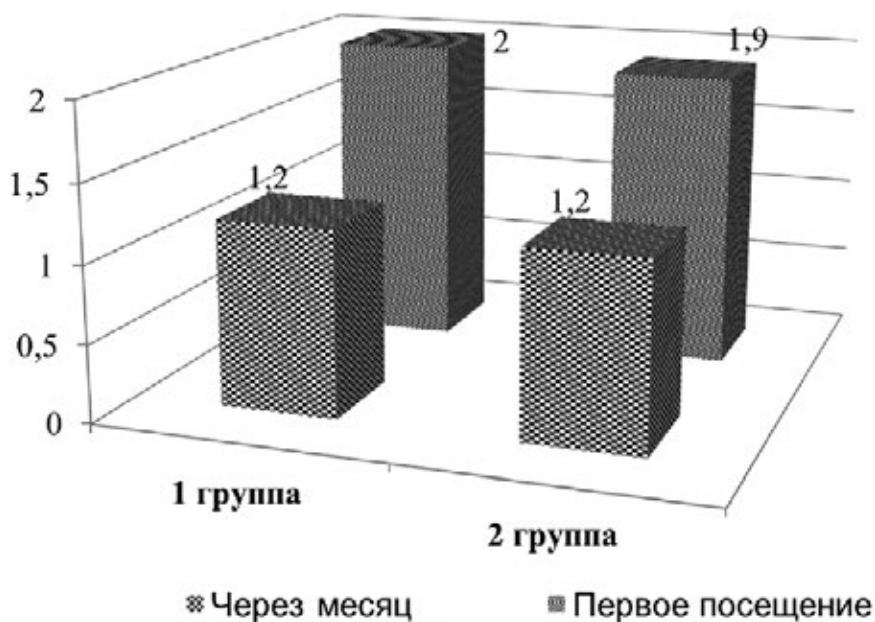


Рисунок 3 — Динамика индекса РНР в группах исследования ($p \leq 0,001$)

Таким образом, к концу первого месяца исследования в обеих группах наблюдалось значительное улучшение гигиены полости рта и снижение воспаления в десне.

Тенденция к более выраженной редукции значений индексов (рисунок 4) выявлена в первой группе исследования: $\Delta OHI-S = 0,63 \pm 0,48(0,08)$; $\Delta GI = 0,42 \pm 0,34(0,06)$; $\Delta RHP = 0,77 \pm 0,67(0,11)$, при сравнении с аналогичными показателями во второй группе $\Delta OHI-S = 0,57 \pm 0,47(0,08)$; $\Delta GI = 0,34 \pm 0,33(0,06)$; $\Delta RHP = 0,73 \pm 0,66(0,11)$. Несмотря на то, что различия между группами недостоверны ($p > 0,05$), выявленная тенденция к более выраженному улучшению гигиены полости рта и уменьшению воспаления в десне, возможно, объясняется составом зубной пасты, которую использовали участники первой группы исследования.

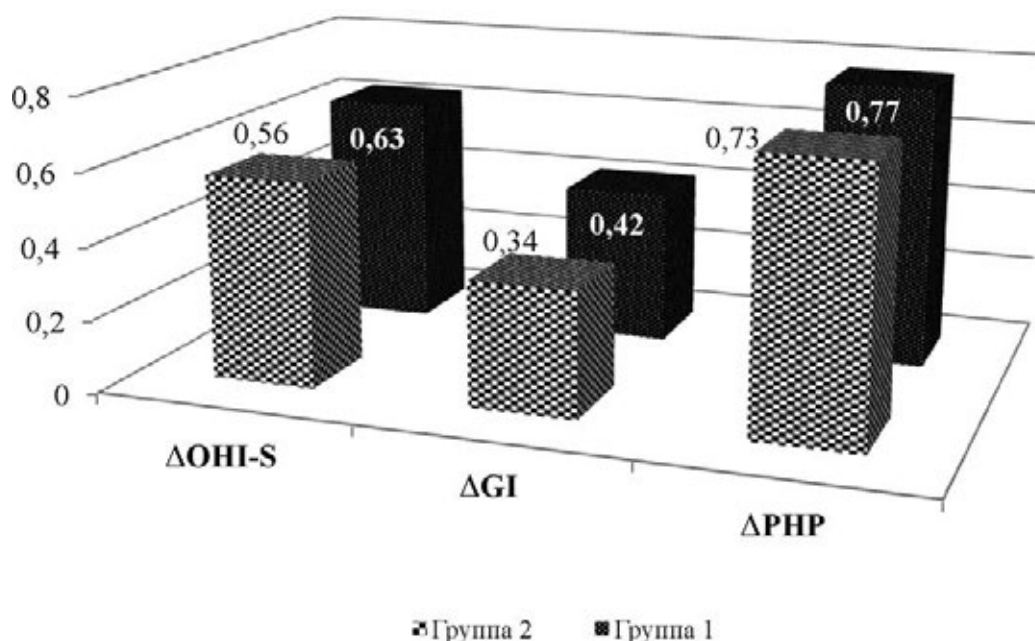


Рисунок 4 — Сравнение показателей редукции индексов в группах исследования за месяц наблюдения

Заключение. Ежедневная двукратная чистка с использованием электрической зубной щетки с технологией трехзонной чистки в сочетании как с ферментосодержащей, так и с фторсодержащей зубными пастами эффективна в поддержании хорошей гигиены полости рта и профилактике воспаления в десне. В течение месяца достоверно улучшились показатели индексов *OHI-S*, *PHP*, *GI* у молодых людей в возрасте 18–25 лет в обеих группах исследования ($p \leq 0,001$).

Выявлена тенденция к более выраженной редукции значений индикаторов гигиены полости рта и десневого индекса в группе исследования с применением зубной пасты, содержащей бромелаин, кислот и глицерофосфата кальция, по сравнению с группой, где участники исследования применяли зубную пасту, содержащую фторид натрия, нитрат калия, пентонатрия трифосфат.

Существует необходимость дальнейшего изучения эффективности предложенных сочетаний средств гигиены полости рта в аспекте длительности их применения с целью определения отдаленных результатов и их стабильности. Изучение сочетанного применения современных средств гигиены, таких как электрические зубные щетки и высокотехнологичные зубные пасты, позволит наиболее полно характеризовать их комбинации и определить наиболее эффективные из них в улучшении стоматологического здоровья населения.

Литература

1. Боровский, Е. В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. — М. : Медицина, 1991. — 303 с.
2. Леус, П. А. Профилактическая стоматология: зубная щетка как предмет научного исследования / П. А. Леус // Современная стоматология. — 2004. — № 2. — С. 3–5.
3. Терехова, Т. Н. Профилактика стоматологических заболеваний : учеб. пособие для студентов вузов по специальности «Стоматология» / Т. Н. Терехова, Т. В. Попруженко. — Минск : Беларусь, 2004. — 526 с.
4. Улитовский, С. Б. Гигиена полости рта — первичная профилактика стоматологических заболеваний / С. Б. Улитовский // Новое в стоматологии. — 1999. — № 7 [спец. вып.]. — 144 с.
5. The effectiveness of manual versus powered toothbrushes for dental health: a systematic review / C. Deery, M. Heanue, S. Deaconat [et. al.] // J. Dent. — 2004. — Vol. 32, № 3. — P. 197–211.
6. A randomized clinical trial comparing plaque removal efficacy of an oscillating-rotating power toothbrush to a manual toothbrush by multiple examiners / B. Kurtz, M. Reise, M. Klukowska [et al.] // International Journal of Dental Hygiene. — 2016. — Vol. 14, № 4. — P. 278–283.
7. Clinical efficacy of a bleaching enzyme-based toothpaste. A double-blind controlled clinical trial / C. Llana, C. Oteo, J. Oteo [et al.] // J. Dent. — 2016. — Vol. 44, Jan. — P. 8–12.

Efficiency comparison of two different toothpastes using with an electric toothbrush for individual oral cavity hygiene among young people 18-25 aged

Mirnaya E. A., Zaharova I. A., Makarova O. V., Pipirayte R., Shirshova A. D.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Article presents the immediate results of comparative efficiency individual oral hygiene study of using 2 different toothpastes in combination with an electric three-zone cleaning technology toothbrush among young people aged 18–25. During a month of the study statistically significant improvement in hygienic and gingival indices was found in both groups. A more pronounced dynamics of hygienic and gingival index reduction was demonstrated with a paste containing bromelain, xylitol and calcium glycerophosphate.

Keywords: prophylaxis; dental caries; periodontal diseases; oral hygiene.

Поступила 30.10.2019

УДК 614:616-002.78-07

Трудно ли поставить диагноз подагры врачу первичного звена?

Михневич Э. А., Павлович Т. П.

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

Реферат. Последние годы отмечается рост заболеваемости подагрой, в связи с этим ее своевременная диагностика имеет первоочередное значение. В статье представлены результаты изучения группы пациентов с затруднительным диагнозом подагрического артрита (далее — ПА) на амбулаторном этапе и определены факторы, способные улучшить диагностику.

Материалом для исследования явились данные обследования пациентов, которые наблюдались на амбулаторном этапе по поводу иного заболевания суставов, чем ПА, но за период госпитализации в отделение ревматологии был выставлен диагноз ПА.

Среди пациентов изучаемой группы отмечен высокий процент поздней обращаемости к врачу — 37,9 %. Составленное уравнение с помощью логистической регрессии показало, на какие факторы следует обратить внимание врачу при обследовании пациента, страдающего артритом неуточненного генеза и подозрительным в отношении ПА. Установлена высокая доля точности (84,6 %) данного уравнения.

Ключевые слова: подагрический артрит, трудный диагноз, тофусы, мочевая кислота, острые атаки артрита в анамнезе, коморбидность.

Введение. В последние годы отмечается рост заболеваемости подагрой. Диагноз подагры в большинстве случаев не вызывает трудностей при классическом течении. Верификация диагноза подагрического артрита ПА с обнаружением кристаллов моноурата натрия либо в синовиальной жидкости, либо в содержимом тофусов возможна не во всех случаях. Поэтому регулярно предпринимаются попытки для идентификации параметров, которые могли бы помочь диагностике ПА без верификации диагноза ПА, главным образом для врачей первичного звена [1].

Диагностические критерии ПА, предложенные *Wallace S.* еще в 1977 г., до настоящего времени сохраняют свою значимость, и одобрены ВОЗ для постановки диагноза ПА [2]. Классификационные критерии ПА 2015 г., предложенные Американской коллегией ревматологов (АКР) и Европейской противоревматической лигой, включают не только более четкие параметры клинической

картины ПА и его тяжести, а также лабораторные и инструментальные методы исследования [3]. Тем не менее, в клинической практике регулярно сталкиваемся со случаями артритов, вызывающими определенные трудности в диагностике, особенно у врачей первичного звена. Когда ПА протекает классически с поражением 1-го плюснефалангового сустава стопы с признаками острого артрита, с покраснением кожи над суставом, быстрым эффектом от НПВС, проблем в диагностике и лечении не возникает. В тоже время, когда течение болезни отличается от классических проявлений подагры, как нетипичный дебют болезни, например, с олиго- или полиартритом, симметричное воспаление суставов, затяжной характер течения артрита, приводит к тому, что диагноз ПА, а, следовательно, и своевременное начатое рациональное лечение задерживаются. Кроме клинических проявлений ПА, в диагностике могут помочь и коморбидные заболевания и состояния, характерные для подагры [4].

Цель работы — изучение группы пациентов с затруднительным диагнозом ПА на амбулаторном этапе и определение факторов, способных улучшить диагностику.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование был включен 131 пациент с ПА из 785 пациентов, госпитализированных в отделение ревматологии 11-й городской клиники г. Минска с 2011 по 2016 г. Исследуемую группу составили 8,4 % ($n = 66$) пациентов, которые на амбулаторном этапе наблюдались и лечились по поводу иного заболевания суставов, чем ПА. В отделение ревматологии они поступили со следующими диагнозами: реактивный артрит — 40,9 % ($n = 27$), гонартроз с синовитом — 19,7 % ($n = 13$), недифференцированный артрит — 16,7 % ($n = 11$), ревматоидный артрит — 13,6 % ($n = 9$), бактериальный артрит — 4,5 % ($n = 3$), псориатический артрит — 3,0 % ($n = 2$) и острый бурсит — 1 случай. В ходе госпитализации был выставлен диагноз ПА. В основной группе средний возраст пациентов на момент поступления в стационар был 56 (29–75) (Me (25–75 %)), мужчины составили 83,3 % ($n = 55$).

Критериями включения в исследование послужили: диагноз при направлении пациента в стационар иной, чем ПА; окончательный диагноз в стационаре — ПА.

Критериями исключения из исследования считали: пациенты с заранее установленным и верифицированным диагнозом подагры.

Коморбидная патология у пациентов основной группы представлена следующим образом: ИБС у 22,7 % ($n = 15$) пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ФК II-III (NYHA) — 21,2 % ($n = 14$), сахарный диабет (СД) — 6,1 % ($n = 4$). 78,8 % ($n = 52$) пациентов с ПА имели сопутствующую АГ разной степени тяжести и длительности.

В клинике всем пациентам проводилось измерение роста и массы тела, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ, включающий определение концентраций в сыворотке крови МК, креатинина, вчС-реактивного протеина, липидов, печеночных ферментов и билирубина, общего белка и альбумина, электролитов, глюкозы, а при гипергликемии проводились глюкозотолерантный тест и определение уровня гликолизированного гемоглобина. Оценку полиартикулярности артрита проводили согласно критериям оценки тяжести ПА по количеству воспаленных суставов и их размерам, согласно критериям, предложенным АКР, 2012 [5].

Рутинными инструментальными методами исследования суставов были рентгенография и ультрасонография суставов и околосуставных тканей, исследование синовиальной жидкости или содержимого тофусов на наличие кристаллов моноурата натрия. Верификация диагноза (выявление кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости или тофусах) осуществлена в 51,5 % ($n = 34$) случаях. По показаниям проводились компьютерная и магнитно-резонансная томографии. Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле $\text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2$. Оценку функционального состояния почек осуществляли в соответствии с классификационными критериями ХБП (*K/DOQI, Guideline, 2002*). Значение СКФ рассчитывалось по формуле *СКД-EPI*. Всем пациентам проводилось ЭКГ, ультрасонография органов брюшной полости. По показаниям выполнялись эхо-кардиографическое исследование и СМАД.

Группу сравнения составили ($n = 65$) пациенты с диагнозами других артритов, которые соответствовали диагнозам основной группы при поступлении в стационар. Пациенты обеих групп были сравнимы по возрасту и полу ($p < 0,05$). Сравнивались демографические параметры, признаки подагры, коморбидность, данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Группы были сравнимы по полу (мужчины 83,3 % и 73,9 %; $p > 0,05$), возрасту (56 (29–75) и 54 (27–75); $p > 0,05$). Группы сравнивались по наличию коморбидной патологии. Изучалась следующая коморбидная патология: СКФ (*СКД-EPI*) < 60 мл/мин, кардиоваскулярная патология (АГ), СД, ИМТ ≥ 30 кг/м², гипертриглицеридемия, злоупотребление алкоголем.

Методы статистической обработки данных. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием прикладных пакетов программы *Statistica 10.0*. Для сравнения показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Оценка различий между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и критерия соответствия χ^2 . Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$). Относительный риск высчитывали с учетом ± 95 % ДИ (OR, ± 95 % CI). Для определения референтного интервала использовался ROC-анализ. Для построения прогностического уравнения использована методика логистического регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение. В изучаемой группе из 66 пациентов, поступивших в отделение ревматологии, наиболее частым предшествующим диагнозом был реактивный артрит урогенитальной этиологии — у 40,9 % ($n = 27$) пациентов. В этой подгруппе пациентов доминировали мужчины — 92,6 %, поражение 1-го плюснефалангового сустава встречалось только у 9 человек, уролитиаз — у 4, а изменения в анализах мочи — у всех пациентов. Из коморбидных состояний избыточная масса наблюдалась в 74,1 % случаев ($n = 20$), при этом ожирение — у 14 из них. Сердечно-сосудистая патология также определялась в 70,4 % ($n = 19$) случаев, из которых 18 пациентов имели АГ. Такая коморбидность не характерна для реактивных урогенитальных артритов.

На 2-м месте по частоте был зарегистрирован диагноз гонартроза с синовитом — у 19,7 % ($n = 13$) пациентов. Как известно, вовлечение 1-го плюснефалангового сустава при обострении подагры встречается примерно у половины пациентов и одним из воспаленных суставов может быть коленный. У наших пациентов воспаление коленного сустава протекало в виде моноартрита без заметного изменения окраски кожных покровов. Именно это и заставило думать лечащих врачей о диагнозе гонартроза. Кроме этого, пациенты этой подгруппы все обладали избыточной массой тела, и 9 из них — ожирением, что ассоциируется напрямую с гонартрозом. У всех пациентов этой подгруппы диагноз ПА был верифицирован нахождением кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости.

Недифференцированный артрит был выставлен у 16,7 % ($n = 11$) пациентов и протекал в виде олиго- или полиартрита в 100 % случаев, был симметричным у 4 пациентов. В дифференциальной диагностике ПА может фигурировать и ревматоидный артрит — в 13,6 % ($n = 9$) случаев. Существует так называемый ревматоидоподобный вариант ПА, который может составить определенные трудности, в том числе не только с точки зрения клиники, когда поражаются мелкие суставы кистей и стоп симметрично, но и рентгенологических данных при наличии узурации костного края. Так, у наших пациентов в 8 из 9 случаев артрит был симметричным, но с более частым и первичным поражением суставов стопы ($n = 8$), чем кистей ($n = 5$).

Только у 3 пациентов был заподозрен бактериальный артрит, что объясняется остротой течения, общими симптомами воспаления и выраженными локальными проявлениями. При отсутствии эффекта НПВС любой активный артрит, в первую очередь, должен трактоваться как септический. Псориатический артрит (ПСА) действительно в некоторых ситуациях представляет определенные трудности в разграничении с ПА, особенно в случае асимметричного олигоартрита или моноартрита с поражением суставов стопы, с багровой окраской кожи над воспаленным суставом в отсутствие типичных рентгенологических признаков. По мнению некоторых экспертов, кожный псориаз при высокой его активности может ассоциироваться с подагрой. Как правило, выручает оценка динамики артрита: при ПА разрешение воспаления при рациональном терапевтическом подходе происходит быстро в течение 1–2 недель, в то время как ПСА мало реагирует на рутинную противовоспалительную терапию. Кроме этого, при ПСА можно обнаружить и другие клинические проявления.

Длительность подагры до постановки корректного диагноза составила среди пациентов исследуемой группы от 7 дней до 16 лет. При анализе длительности периода от начала болезни до постановки диагноза подагры и назначения рационального лечения были получены такие данные: за период первой атаки ПА диагноз корректно был выставлен в 28,8 % ($n = 19$) случаев, 2–3 атак (в течение до 2-х лет) — в 33,3 % ($n = 22$). Просматривается подгруппа пациентов, где диагноз и лечение опаздывают на 3–5 лет — у 27,3 % ($n = 18$) пациентов, 5–10 лет — у 9,1 % ($n = 6$), и у 1 пациента диагноз подагры был выставлен только через 16 лет от начала болезни. Поэтому можно говорить о поздней обращаемости к врачам, которая составила 37,9 % среди пациентов изучаемой группы. Причинами поздней обращаемости к врачам пациенты называли кратковременность артрита (1–3 дня), редкие атаки артрита (1 раз в 2–3 года), возможность без рецепта купить эффективные противовоспалительные средства. И действительно, атаки ПА в дебюте болезни могут протекать редко, даже один раз в 2–3 года

и реже, и пациенты не обращаются к врачу, лечась самостоятельно. Как правило, на начальном этапе такие артриты длятся 1–2 дня, быстро купируются доступными противовоспалительными средствами. К врачу такие пациенты обращаются только тогда, когда атаки артрита становятся полиартикулярными и затяжными, а обычно проводимое лечение становится неэффективным, что соответствует хронизации процесса. Только при тщательном и настойчивом сборе анамнеза можно уточнить наличие острых атак артрита быстро купирующего, но весьма болезненного артрита.

При проведении сравнения в исследуемой группе у 15 пациентов ревматологи стационара обнаружили подкожные или внутрикожные тофусы, которые не были замечены врачами амбулаторного звена. Тофусы являются типичными признаками подагры, при их выявлении диагноз ПА не вызывает сомнений. Обращали внимание также на наличие мочекаменной болезни как почечного проявления подагры, и оно также было чаще в основной группе ($p = 0,022$). Важным моментом при подозрении на ПА считается уточнение в анамнезе острых кратковременных приступов артрита с локализацией в области 1-го плюснефалангового сустава или суставов стопы. Но в основной группе суставной синдром характеризовался отсутствием разницы с группой сравнения числа пациентов с поражением 1-го плюснефалангового сустава ($p = 0,078$). В то же время отмечался более частый полиартикулярный тип поражения ($p = 0,023$). Одновременно коленный сустав в этой группе вовлекался в воспалительный процесс реже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Из лабораторных показателей острофазовые параметры преобладали в изучаемой группе, более значительно вчС-реактивный протеин ($p < 0,001$), чем СОЭ. Гиперурикемия >360 мкмоль/л также преобладала в основной группе при изучении ее концентрации крови в стационаре — у 81,8 % пациентов ($p < 0,001$). При этом тяжелая степень гиперурикемии >600 мкмоль/л выявлена у 14 пациентов ($p < 0,001$) при отсутствии таковой в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1 — Сравнение изучаемых групп по признакам подагры, % (абс.)

№	Параметры подагры	Группа основная $n = 66$	Группа сравнения $n = 65$	Статистическая значимость различий
1	Анамнез острых атак	81,8 (54)	15,4 (10)	$\chi^2 = 57,84$, $p < 0,001$
2	Артрит суставов стоп	71,2 (42)	43,1 (28)	$\chi^2 = 10,59$ $p = 0,001$
3	Поражение 1 Плф сустава	24,2 (16)	12,3 (8)	$\chi^2 = 3,12$ $p = 0,078$
5	Гонит	47,0 (31)	75,4 (49)	$\chi^2 = 11,12$ $p < 0,001$
6	Полиартрит	75,8 (50)	56,9 (37)	$\chi^2 = 5,21$ $p = 0,023$
7	Моноартрит	25,8 (17)	43,1 (28)	$\chi^2 = 4,36$ $p = 0,037$
8	Тофусы	22,7 (15)	0,0 (0)	$F = 0,13$ $p < 0,001$
9	Уролитиаз	24,2 (16)	9,2 (6)	$\chi^2 = 5,28$ $p = 0,022$
10	\uparrow вчСРП	83,3 (55)	46,2 (30)	$\chi^2 = 19,87$ $p < 0,001$
11	\uparrow СОЭ	71,2 (47)	49,2 (32)	$\chi^2 = 6,61$ $p = 0,010$
12	Урикемия <360 мкмоль/л	81,8 (54)	23,1 (15)	$\chi^2 = 45,33$ $p < 0,001$
13	Урикемия <600 мкмоль/л	21,2 (14)	0,0 (0)	$F = 0,13$ $p < 0,001$

Примечание. Плф — плюснефаланговый, вчСРП — высокочувствительный С-реактивный протеин.

Самым частым коморбидным состоянием среди пациентов изучаемой группы была АГ — 78,8 % ($p < 0,001$). В этой же группе наблюдалось больше пациентов, злоупотребляющих алкоголем ($p < 0,0$)

и страдающих ожирением ($p = 0,002$). Чаше отмечалось снижение $СКД-EPI < 60 \text{ ml/min}$ ($p < 0,001$) (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнение изучаемых групп по наличию коморбидности, % (абс.)

№	Коморбидность	Группа основная $n = 66$	Группа сравнения $n = 65$	Статистическая значимость различий
1	АГ	78,8 (52)	46,2 (30)	$\chi^2 = 14,90$ $p < 0,001$
2	рСКФ $< 60 \text{ мл/мин}$ /1,732	31,8 (21)	7,7 (5)	$\chi^2 = 11,98$ $p < 0,001$
3	СД	6,1 (4)	9,2 (6)	$F = 0,004$ $p = 0,531$
4	ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$	59,1 (39)	32,3 (21)	$\chi^2 = 9,46$ $p = 0,002$
5	Гипертриглицеридемия	56,1 (37)	38,5 (25)	$\chi^2 = 9,46$ $p = 0,043$
6	Злоупотребление алкоголем	72,7 (48)	50,8 (33)	$\chi^2 = 6,69$ $p = 0,010$

Примечание. рСКФ $< 60 \text{ мл/мин}$ — расчетная СКФ.

На основании полученных результатов мы попытались выявить сочетание наиболее значимых признаков подагры с целью помощи в диагностике заболевания врачу на амбулаторном этапе (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты логистической регрессии

Признак	Коэффициент	Ошибка	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95 % C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 5 ^c Подк.тофусы	20,62	8,456	0,00	1	0,998	90,00	0,000	—
Атаки артрита в анамнезе	2,36	0,602	15,41	1	0,000	10,62	3,26	34,54
Гонит	-2,64	0,827	10,21	1	0,001	0,07	,01	0,36
МК	0,01	0,003	11,81	1	0,001	1,01	1,01	1,02
ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$	2,10	0,805	6,82	1	0,009	8,19	1,69	39,67
Constant	-5,18	1,291	16,11	1	0,000	0,01	—	—

Примечание. МК — концентрация мочевой кислоты в крови.

После проведения логарифмической регрессии только 5 параметров показали свою значимость в постановке диагноза подагры, и соответственно составлено уравнение

$$p = 1/(1 + e^{-5,18 + 20,619 * \text{тофусы} + 2,0362 * \text{атаки артрита в анамнезе} - 2,643 * \text{гонит} + 0,011 * \text{МК} + 0,103 * \text{ожирение}}),$$

где МК — концентрация мочевой кислоты в крови $> 360 \text{ ммоль/л}$.

На основании уравнения, используя ROC-анализ, получили точку разделения прогнозируемого результата для предсказания трудного диагноза подагры у пациентов, равную $\leq 0,835$, при чувствительности — 87,9 % и специфичности — 84,6 % ($AUC = 0,930 \pm 0,051$; $p < 0,001$) (график).

Как видно из приведенного уравнения, диагноз подагры среди наших пациентов наиболее значимо связан с наличием подкожных или внутрикожных тофусов, которые были зарегистрированы при объективном осмотре ревматологами стационара. Врачи, наблюдающие пациента амбулаторно, пропустили этот признак. Следующий показатель — это данные анамнеза, связанные с уточнением наличия острых, быстро разрешающихся на начальном этапе приступов артрита, чаще с поражением суставов стопы, что характерно для ПА. Из коморбидности ожирение с ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ также ассоциируется в большей степени с диагнозом ПА. Из лабораторных параметров среди наших пациентов гиперурикемия $> 360 \text{ мкмоль/л}$ явилась также одним из важных признаков подагры. В то же время поражение коленного сустава должно заставить сомневаться в диагнозе ПА.

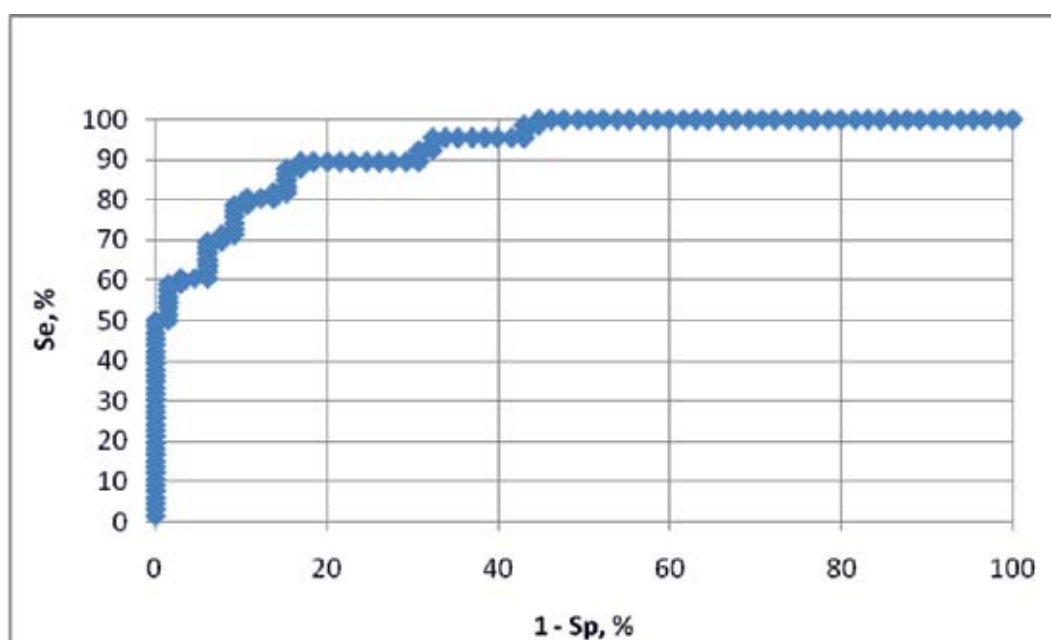


График — ROC-кривая

В соответствии с этим выделенные параметры могут содействовать в диагностике подагры в случае их применения. Уточнение атак артрита в анамнезе, осмотр пациента в поисках видимых тофусов, исследование концентрации МК крови — те простые методы, которые всегда под рукой.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности пациентов с ПА, до госпитализации наблюдавшихся по поводу иного заболевания суставов. Кроме этого, определены факторы, способные улучшить диагностику ПА на амбулаторном этапе обследования этих пациентов.

На основании вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

1. Среди диагнозов артритов, с которыми наблюдались пациенты с ПА врачами первичного звена, более половины случаев составили реактивные и недифференцированные артриты, а также гонартроз с синовитом.
2. Среди таких пациентов отмечается высокий процент поздней обращаемости к врачу — 37,9 %.
3. Предложенное уравнение для диагностики подагры на амбулаторном этапе указывает, на какие факторы следует обратить внимание при обследовании пациентов с артритом, подозрительным в отношении ПА. Уточнение в анамнезе острых атак артрита, знание излюбленной локализации ПА, выявление при объективном осмотре стигматов подагры — тофусов, оценка коморбидности и наличие гиперурикемии позволяют с высокой долей точности (84,6 %) поставить диагноз ПА.

Литература

1. Janssens, H. J. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* — 2010. — Vol. 12; 170. — P. 1120–1126.
2. Wallace, S., Robinson, H., Masi, A. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* — 1977. — Vol. 20. — P. 895–900.
3. Neogi, T., Jansen, T., Dalbeth, N. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — Vol. 74(10). — P. 1789–1798.
4. Stamp, L., Chapman, P. Gout and its Comorbidities / *Rheumatology.* — 2013. — Vol. 52 (1). — P. 34–44.
5. Khanna, D., Khanna, P., Fitzgerald, J. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care and Res.* — 2012. — Vol. 10. — P. 1447–1456.

Difficult diagnosis of gout at outpatient stage?

Mikhnevich E. A., Pavlovich T. P.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

In some situations the diagnosis of gouty arthritis (GA) can cause some difficulties, especially for primary medical care doctors. This article presents results of studying a group of patients with a difficult GA diagnosis at the outpatient stage, in whom the diagnosis of GA was verified at the Rheumatology Service. Among these patients there was high percentage of cases of late referral to a doctor.

After logistic regression, an equation is compiled and showed what factors should be considered when examining patients with arthritis suspicious for GA. It was established a high proportion of the accuracy (84,6 %) of this equation.

Keywords: gouty arthritis, difficult diagnosis, tophus, history of acute arthritic attacks, hyperuricemie, comorbidity

Поступила 25.10.2019



**Фундаментальная
наука — медицине**

**Fundamental
science — for medicine**

УДК 611.149.8:616.12-008.331.1-073.756.8

Анатомия коллатеральных связей пупочной и околопупочных вен с другими венами при портальной гипертензии (по данным компьютерной томографии)

Гордионюк Д. М., Денисов С. Д., Мацкевич П. А.

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

Реферат. Методом спиральной компьютерной томографии с контрастным усилением исследованы топографо-анатомические и морфометрические характеристики реканализированной пупочной и расширенных околопупочных вен у взрослого человека, обеспечивающих коллатеральный кровоток при портальной гипертензии.

Ключевые слова: портальная гипертензия, околопупочные вены, пупочная вена.

Введение. Нарушение проходимости магистральных сосудов запускает механизм развития коллатерального кровотока, направленного на снижение венозной недостаточности [1]. Использование современных методов диагностики, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяет дать детальное описание изменений, которые происходят у живых людей при возникновении препятствия току крови в магистральных сосудах.

Портальная гипертензия — синдром, возникающий вследствие затруднения тока крови в воротной венозной системе. Это приводит к повышению давления в воротной вене печени (свыше 140–160 мм вод. ст.), спленомегалии, варикозному расширению вен пищевода, желудка, прямой кишки, кровотечениям из них, развитию асцита и печеночной недостаточности [1].

Развитие коллатерального кровообращения — один из патофизиологических компонентов портальной гипертензии и причина многочисленных осложнений, в том числе кровотечений из варикозно расширенных вен [1, 2].

Топографо-анатомические характеристики путей коллатерального кровотока при портальной гипертензии изучены достаточно хорошо. Однако большинство исследований опираются на результаты анатомических и рентгенологических методов исследования вен у умершего человека. Исследования, проведенные с помощью современных методов исследования, таких как компьютерная томография с контрастным усилением, акцентируют внимание не на описании анатомии путей коллатерального кровотока, а на клинических симптомах окклюзии магистральных сосудов [3,4, 5].

В норме у взрослых людей имеются пупочная и околопупочные вены. Последние представлены тремя группами вен: верхними венами *Sappey*, нижними венами *Sappey* и венами *Burow's*. В норме пупочная и околопупочные вены находятся в спавшемся состоянии, кровоток в них минимален или отсутствует, а при проведении компьютерной томографии с контрастным усилением указанные вены не визуализируются [2, 3]. При повышении давления в воротной вене печени происходит изменение направления тока крови, и пупочная и околопупочные вены приобретают важное значение в качестве коллатеральных путей кровотока.

Цель работы — установление топографо-анатомических и морфометрических характеристик, а также роли пупочной и околопупочных вен в развитии коллатерального кровотока при портальной гипертензии у взрослого человека.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили серии сканов грудной и брюшной полостей, полученные при компьютерной томографии с контрастным усилением 108 пациентов (39 женщин и 69 мужчин) в возрасте от 23 до 77 лет (Me = 58 лет; средний возраст $55,8 \pm 12,06$ лет) с портальной гипертензией, проходивших обследование и лечение в отделении портальной гипертензии УЗ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 2013 по 2017 г. Критерии включения в исследование: наличие синдрома портальной гипертензии с над- и внутрипеченочным блоком системы воротной вены печени. Критерии исключения из исследования: наличие синдрома портальной гипертензии с подпеченочным блоком системы воротной вены печени, тромбоз воротной вены печени; при данных состояниях отсутствует кровоток в левой ветви воротной вены печени, ветвями которой является пупочная и околопупочные вены.

Всем пациентам выполнена многофазная мультиспиральная компьютерная томография с контрастным усилением (*Omnipaque™ (Iohexol) 350, GE Healthcare*), на компьютерном томографе *Siemens*. Изучались топографические и морфометрические характеристики воротной вены печени, пупочной и околопупочных вен. Проводилось измерение площади поперечного сечения, максимального и минимального диаметра исследуемых вен. Анализ изображения проводился во фронтальной, аксиальной и сагиттальной проекциях, с построением многоплоскостных реформаций и объемных 3D-сосудистых реконструкций. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы обработки электронных таблиц *Microsoft Excel, 2016* и лицензионной диалоговой программы *Statistica 10.0*.

Результаты и их обсуждение. При компьютерной томографии с контрастным усилением в портальную венозную фазу исследования у всех пациентов с портальной гипертензией были выявлены различные пути коллатерального кровотока. Наиболее часто встречалось расширение левой желудочной вены (95%), пищеводных вен (87%), брыжеечных (68%) и вен в области ворот селезенки (73%) (рисунок 1). При этом наблюдается увеличение диаметра вен по сравнению с нормой в 3–5 раз [3].

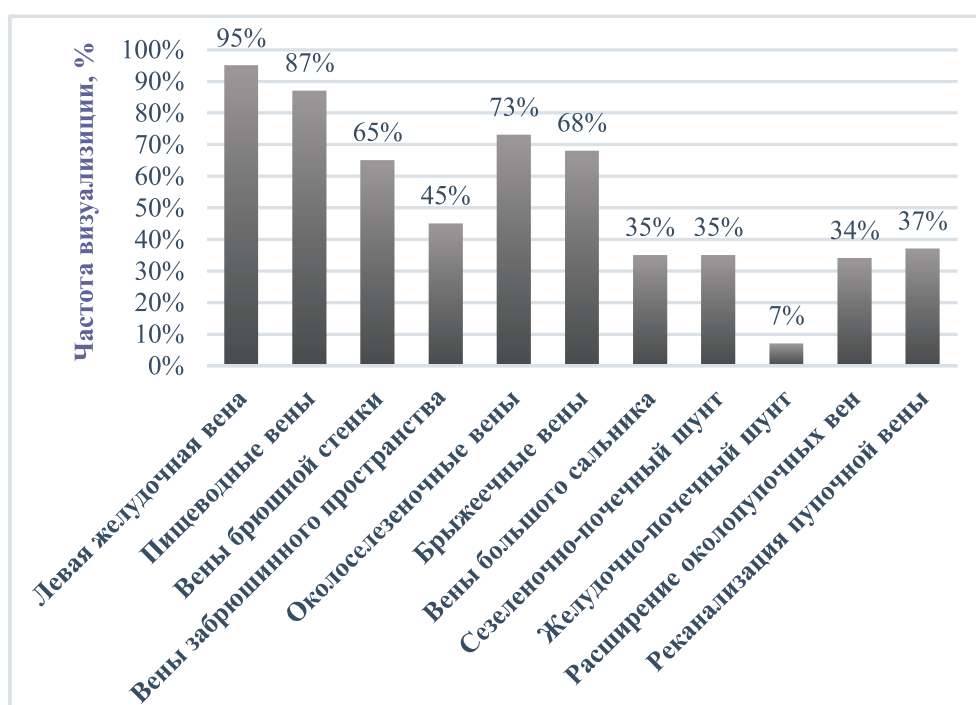


Рисунок 1 — Частота визуализации различных видов коллатеральных путей кровотока при портальной гипертензии у взрослого человека

Частота реканализации пупочной и расширения околопупочных вен при портальной гипертензии составляет 52,77%. Частота реканализации пупочной вены — 39,81%, а частота расширения околопупочных вен — 34,26%. Средний диаметр реканализированной пупочной вены составляет 8,80 мм (5,30; 11,10). Средний диаметр околопупочных вен составляет 4,40 мм (3,40; 5,3). Морфометрические характеристики реканализированной пупочной и расширенных околопупочных вен представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Морфометрические характеристики вен при портальной гипертензии у взрослого человека

Вена	Медиана (мм)	Минимум (мм)	Максимум (мм)	Нижняя квартиль (мм)	Верхняя квартиль (мм)
Пупочная вена	8,80	2,70	24,00	5,30	11,10
Околопупочные вены	4,40	1,40	8,30	3,40	5,30

При сравнении диаметр пупочной вены и околопупочных вен выявлены статистически значимые различия (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнение диаметра пупочной вены и околопупочных вен при нарушении проходимости в системе воротной вены печени у взрослого человека (*Mann–Whitney, U-test*) (группа 1 — случаи с расширением околопупочных вен, группа 2 — случаи с реканализацией пупочной вены)

Вена	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i> -уровень	<i>Z</i> скорр.	<i>N</i> группа 1	<i>N</i> группа 2
Пупочная вена/околопупочные вены	261,00	−4,87	0,000001	−4,88	37	40

Диаметр пупочной вены статистически значимо больше диаметра околопупочных вен ($p < 0,05$) (рисунок 2). Разница диаметров вен, по нашему мнению, обусловлена тем, что пупочная вена является непосредственным продолжением пупочной части левой ветви воротной вены и обеспечивает более интенсивный коллатеральный кровоток, в то время как околопупочные вены являются либо ветвями пупочной вены, либо сегментарных ветвей левой ветви воротной вены печени.

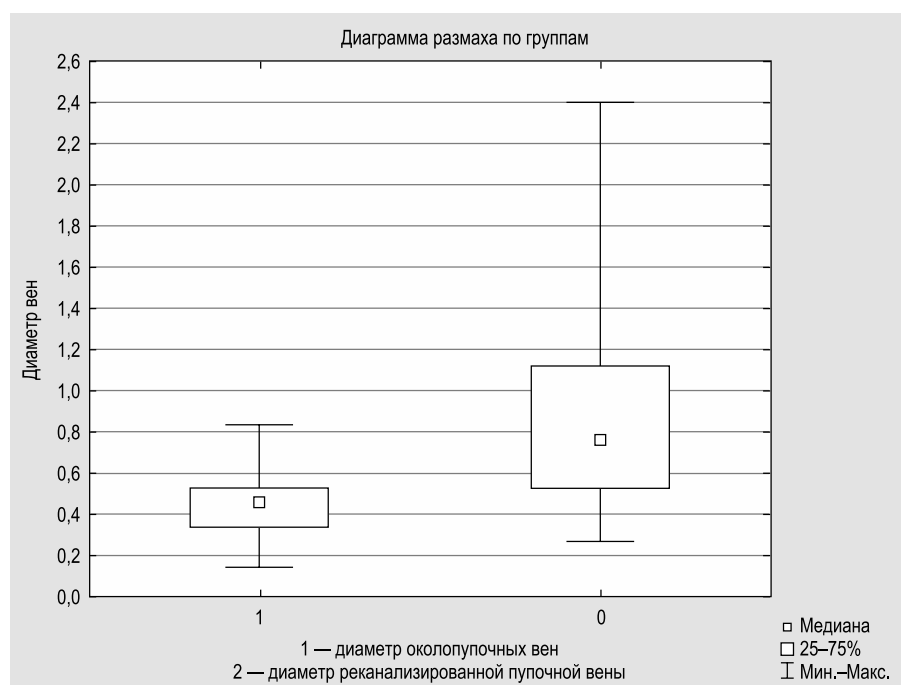


Рисунок 2 — Диаметр пупочной вены и околопупочных вен при портальной гипертензии у взрослого человека

Средний диаметр воротной вены печени у взрослого человека при портальной гипертензии — 14,20 мм (13,00; 16,00). Средний диаметр левой ветви воротной вены печени — 11,30 мм (9,50; 13,00). Морфометрические характеристики ствола и левой ветви воротной вены печени представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Морфометрические характеристики ствола и левой ветви воротной вены печени при портальной гипертензии у взрослого человека

Вена	Медиана (мм)	Минимум (мм)	Максимум (мм)	Нижняя квартиль (мм)	Верхняя квартиль (мм)
Воротная вена	14,20	8,50	20,50	13,00	16,00
Левая ветвь воротной вены	11,30	6,00	21,5	9,50	13,00

Так как пупочная вена и околопупочные вены являются ветвями воротной вены печени, то существует зависимость между диаметром воротной вены печени степенью развития путей коллатерального кровотока. Для выявления подобных связей применены методы корреляционного анализа

и выявлена статистически значимая прямая умеренная корреляционная связь между диаметром пупочной и диаметром воротной вены печени ($r = 0,65, p < 0,05$) (рисунок 3).

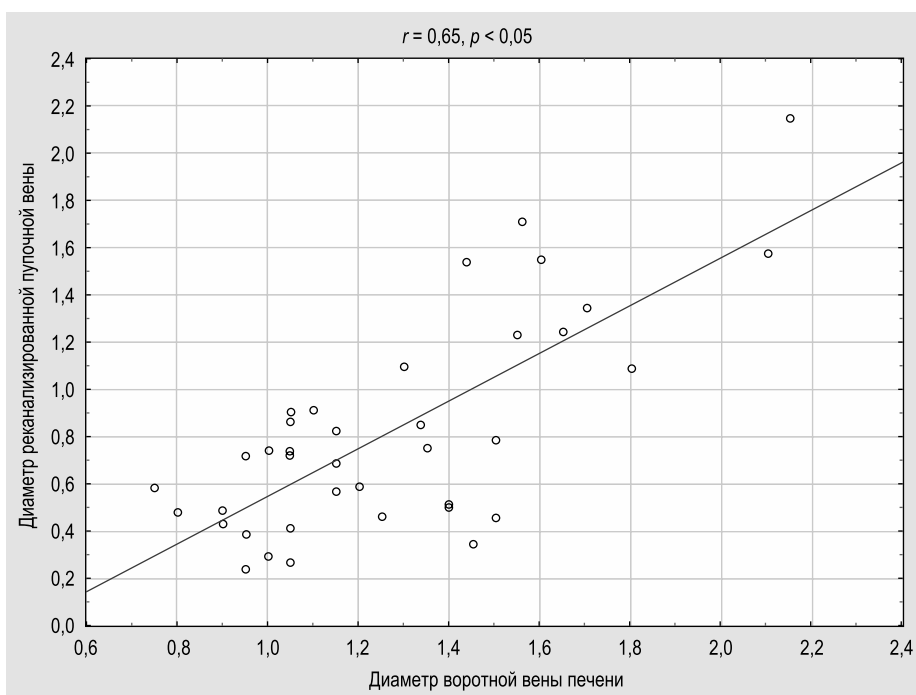


Рисунок 3 — Корреляция между диаметром пупочной и диаметром воротной вены при портальной гипертензии у взрослого человека

Выявлена статистически значимая прямая слабая корреляционная связь между диаметром околопупочных вен и диаметром воротной вены печени ($r = 0,29, p < 0,05$) (рисунок 4).

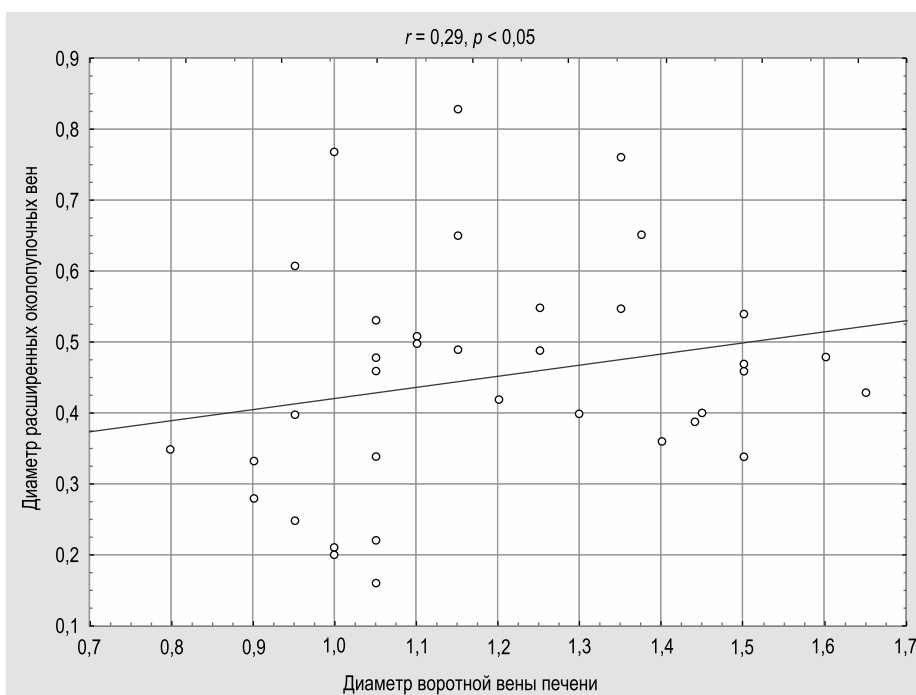


Рисунок 4 — Корреляция между диаметром околопупочных вен и диаметром воротной вены при портальной гипертензии у взрослого человека

Наличие корреляционной связи не говорит о зависимости одного параметра от другого. Все пациенты с портальной гипертензией были разделены на 2 группы: пациенты с коллатеральными путями кровотока (реканализация пупочной вены, расширение околопупочных вен) и пациенты без коллатеральных путей кровотока. При сравнении диаметра воротной вены печени в обеих группах пациентов выявлено отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$) (таблица 4, рисунок 5). Таким образом, нами установлено, что во всех случаях при портальной гипертензии обнаруживается увеличение диаметра воротной вены печени. При этом примерно в половине случаев (52,7 %) коллатеральный кровоток осуществляется по пупочной и околопупочным венам, которые расширяются и хорошо визуализируются. В тех случаях (47,3 %), когда при наличии портальной гипертензии пупочная и околопупочные вены не визуализируются, коллатеральный кровоток осуществляется без их участия по желудочным, пищеводным и другим венам.

Таблица 4 — Сравнение диаметра воротной вены при наличии реканализации пупочной вены/расширения околопупочных вен и при отсутствии при нарушении проходимости в системе воротной вены печени у взрослого человека (*Mann – Whitney, U-test*) (группа 1 — случаи с реканализацией пупочной вены/расширением околопупочных вен, группа 2 — случаи без реканализации пупочной вены/расширения околопупочных вен)

Вена	<i>U</i>	<i>Z</i>	<i>p</i> -уровень	<i>Z</i> скор.	<i>N</i> группа 1	<i>N</i> группа 2
Воротная вена печени	1175,00	1,70	0,08	1,71	57	51

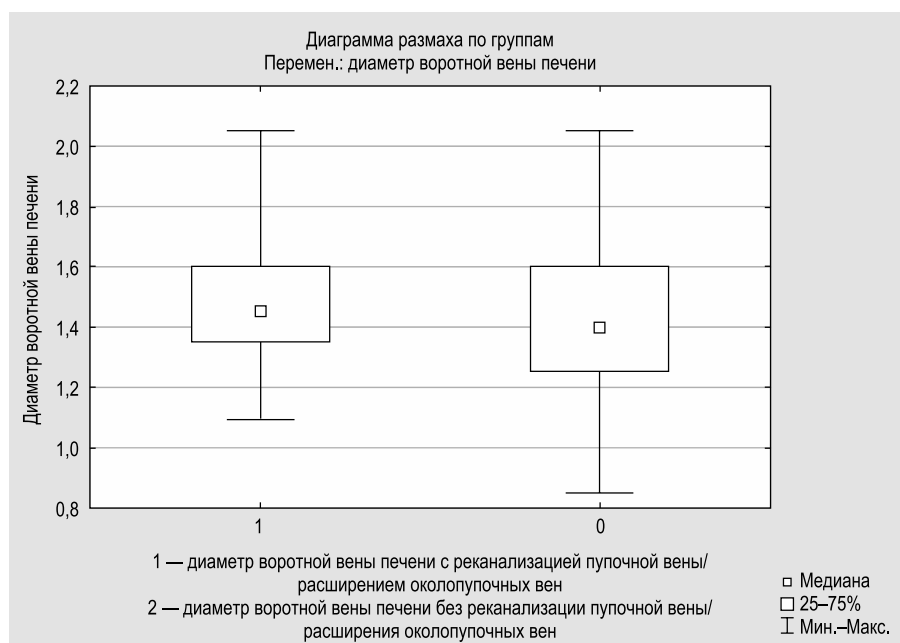


Рисунок 5 — Диаметр воротной вены печени при наличии реканализации пупочной вены/расширении околопупочных вен и их отсутствии при портальной гипертензии у взрослого человека

Частота реканализации пупочной вены составляет 39,81 %, а частота расширения околопупочных вен — 34,26 %. Частота изолированной реканализации пупочной вены без расширения околопупочных вен — 18,50 %, что составляет 35,10 % от общего числа пациентов с реканализацией пупочной вены/расширением околопупочных вен. В 24,30 % случаев в группе с реканализацией пупочной вены/расширением околопупочных вен наблюдается изолированное расширение околопупочных вен, без реканализации пупочной вены. В 50,80 % случаев в группе с реканализацией пупочной/расширением околопупочных вен имелись различные комбинации реканализации пупочной вены с расширением одной или нескольких групп околопупочных вен. Структура коллатеральных путей кровотока в толще круглой и серповидной связок печени при портальной гипертензии представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Структура коллатеральных путей кровотока в толще круглой и серповидной связок печени при портальной гипертензии у взрослого человека

Вид коллатерального пути	Число наблюдений	%
Реканализация пупочной вены	20	35,10
Реканализация пупочной вены; расширение околопупочных вен <i>Burrow's</i> , отходящих от реканализированной пупочной вены	20	35,10
Реканализация пупочной вены; расширение верхних и нижних околопупочных вен <i>Sappey</i> , отходящих от воротной вены печени	3	5,20
Расширение нижних околопупочных вен <i>Sappey</i> , отходящих от воротной вены печени	6	10,50
Расширение нижних и верхних околопупочных вен <i>Sappey</i> , отходящих от воротной вены печени	1	1,80
Расширение нижних околопупочных вен <i>Sappey</i> , отходящих от боковой поверхности воротной вены печени и проходящих через 4 сегмент печени	7	12,30
Общее количество	57	100

У 12 пациентов (21,1 %) пупочная вена анастомозировала с правой нижней надчревной веной. Пупочная вена начиналась от пупочной части левой ветви воротной вены печени прямым анастомозом, далее вена проходила в толще круглой связки печени от щели круглой связки печени к передней брюшной стенке, где анастомозировала с правой нижней надчревной веной в предбрюшинной клетчатке на задней поверхности прямой мышцы живота. При этом пупочная вена имела извитой ход в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Нижняя надчревная вена варикозно расширялась и впадала в наружную подвздошную вену (рисунок 6).

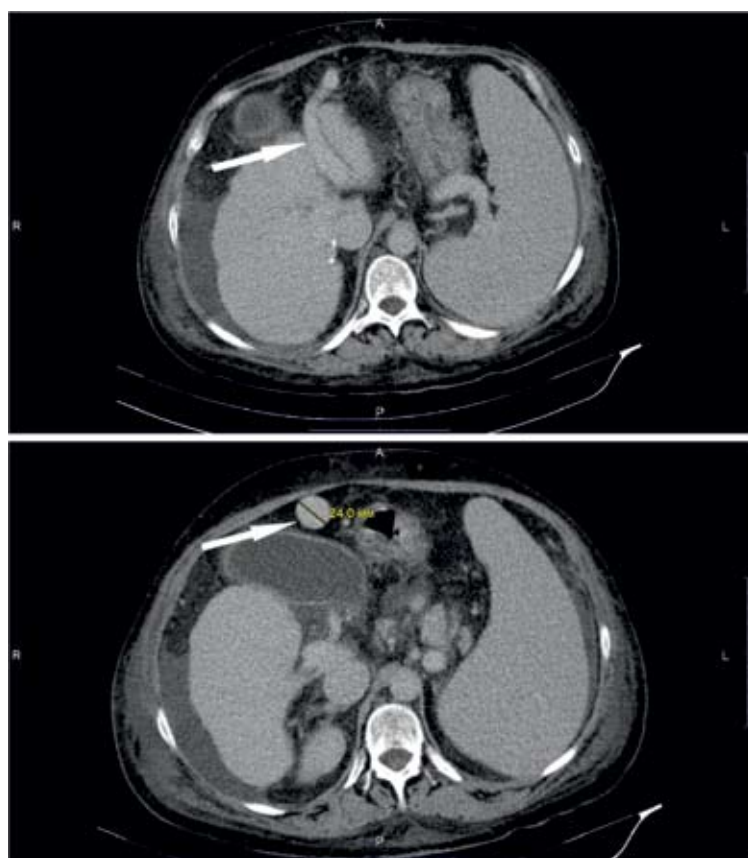


Рисунок 6 — КТ-ангиограмма с контрастным усилением при нарушении проходимости в системе воротной вены печени (аксиальная проекция) у взрослого человека (женщина, 57 лет): белая стрелка — реканализированная пупочная вена, отходящая от пупочной части левой ветви воротной вены печени

У 2 пациентов (3,5 %) пупочная вена анастомозировала с левой нижней надчревной веной. При этом левая нижняя надчревная вена варикозно расширялась и впадала в наружную подвздошную вену. При этом наблюдалось расширение поверхностной надчревной вены, которая анастомозировала с грудонадчревной веной. Прямого анастомоза между пупочной веной и поверхностной надчревной веной не отмечалось (рисунок 7).



Рисунок 7 — Объемный 3-D рендеринг путей коллатерального кровотока при портальной гипертензии у взрослого человека (мужчина, 60 лет): черная стрелка — реканализированная пупочная вена; белая стрелка — расширенная поверхностная надчревная вена.

В области анастомоза визуализируется аневризматическое расширение

У 6 (10,5 %) пациентов визуализировалась пупочная вена, которая анастомозировала с правой нижней надчревной веной и правой поверхностной надчревной веной. На уровне пупка справа четко определялся анастомоз между пупочной веной и поверхностной надчревной веной. Поверхностная надчревная вена была варикозно расширена, а в области анастомоза с пупочной веной определялось аневризматическое расширение (рисунок 8). Диаметр расширенной поверхностной надчревной вены составлял 11,5 мм. Поверхностная надчревная вена впадала в бедренную вену ниже паховой связки, в области впадения большой подкожной вены ноги в бедренную вену.



Рисунок 8 — КТ-ангиограмма с контрастным усилением при портальной гипертензии (аксиальная проекция) у взрослого человека (мужчина, 67 лет): белая стрелка — анастомоз реканализированной пупочной вены с наружной надчревной веной. В области анастомоза визуализируется аневризматическое расширение

У 20 пациентов (35,1 %) визуализируется пупочная вена, от которой на границе ее внутренней и средней трети под углом 90° отходит околопупочная вена *Burrow's*. От места своего отхождения

околопупочная вена направляется косо вверх во фронтальной плоскости (рисунок 9), а затем меняет свой ход и направляется параллельно пупочной вене в толще круглой связки печени к передней брюшной стенке, где анастомозирует с нижними надчревными венами справа и слева от пупка. В данной группе пациентов в трех случаях (5,3 %) пупочная вена анастомозирует с поверхностной надчревной веной. В одном случае (1,8 %) визуализируется вторая околопупочная вена, которая отходит от воротной вены печени, проходит через щель круглой связки печени, параллельно пупочной вене в толще нижней части серповидной связки печени к передней брюшной стенке и анастомозирует с правой нижней надчревной веной.

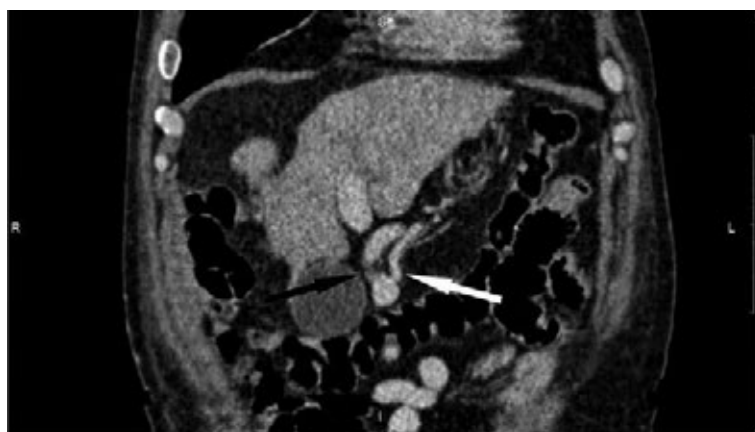


Рисунок 9 — КТ-ангиограмма с контрастным усилением при портальной гипертензии (фронтальная проекция) у взрослого человека (мужчина, 66 лет): черная стрелка — реканализированная пупочная вена, белая стрелка — околопупочная вена *Buwow's*

У 3 пациентов (5,3 %) визуализировалась пупочная вена, верхние и нижние околопупочные вены *Sappey*. Нижние околопупочные вены *Sappey* отходили от пупочной части левой ветви воротной вены печени, проходили через щель круглой связки печени, параллельно пупочной вене в толще нижней части серповидной связки печени к передней брюшной стенке (рисунок 10). На задней поверхности прямой мышцы живота нижние околопупочные вены *Sappey* анастомозировали в предбрюшинной клетчатке с нижними надчревными венами справа и слева от пупка. Верхние околопупочные вены *Sappey* отходили либо от пупочной части левой ветви воротной вены, либо от сегментарных ветвей левой ветви воротной вены печени и проходили через щель круглой связки печени. Далее верхние околопупочные вены *Sappey* направлялись вверх в толщу верхней части круглой и серповидной связок печени. Верхние околопупочные анастомозировали с нижними диафрагмальными венами, верхними надчревными венами и венами мечевидного отростка грудины.

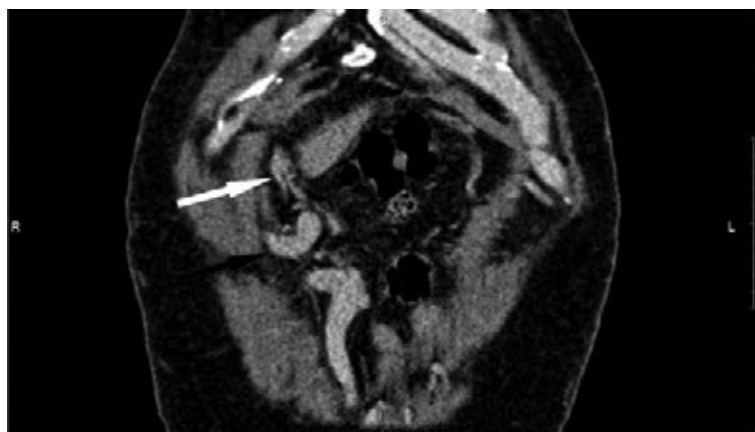


Рисунок 10 — КТ-ангиограмма с контрастным усилением при портальной гипертензии (фронтальная проекция) у взрослого человека (мужчина, 58 лет): черная стрелка — реканализированная пупочная вена, белая стрелка — верхние и нижние околопупочные вены *Sappey*

У одного пациента (1,8 %) визуализировалось изолированное расширение верхних и нижних околопупочных вен *Sappey*, которые имели описанную выше топографию.

У 6 пациентов (10,5 %) визуализировалось изолированное расширение нижних околопупочных вен.

У 7 пациентов (12,3 %) визуализировались нижние околопупочные вены *Sappey*, отходящие от боковой поверхности пупочной части левой ветви воротной вены печени и проходящие через толщу 4 сегмента печени. Далее вены направлялись в толщу нижней части серповидной и круглой связок печени к передней брюшной стенке. На передней брюшной стенке нижние околопупочные вены *Sappey* анастомозировали с нижними надчревными венами справа от пупка (рисунок 11).

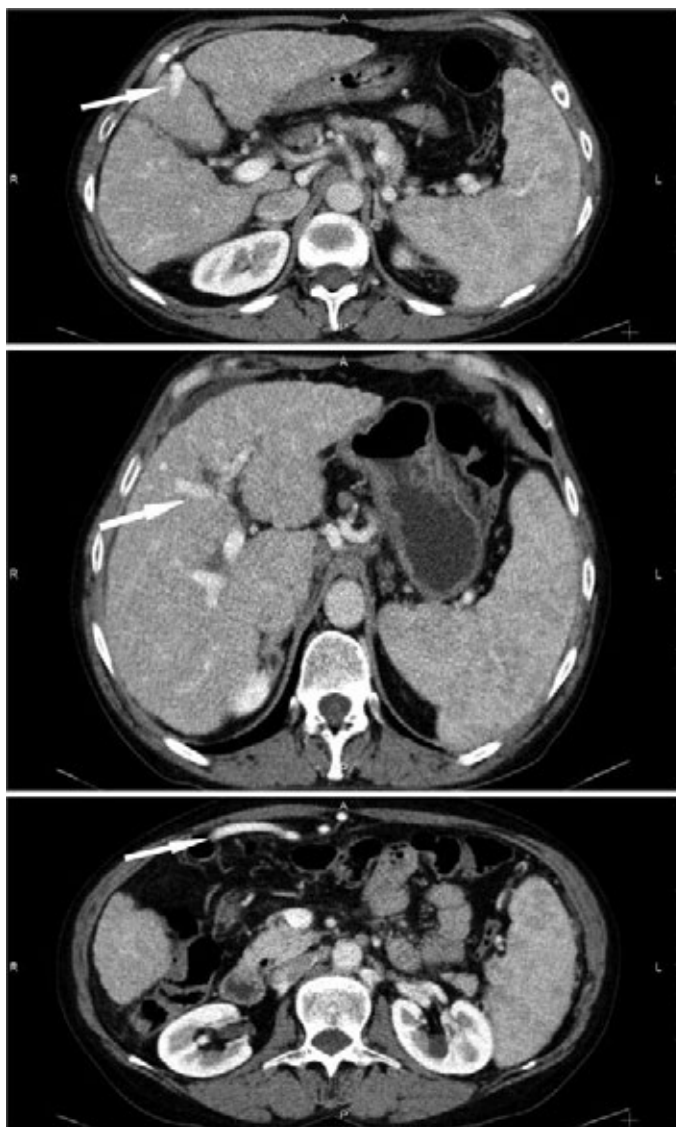


Рисунок 11 — КТ-ангиограмма с контрастным усилением при портальной гипертензии (аксиальная проекция) у взрослого человека (женщина, 66 лет): белая стрелка — расширенная нижняя околопупочная вена *Sappey*

Исходя из вышеизложенного пути коллатерального кровотока в толще круглой и серповидной связок печени можно разделить на две группы: основные и дополнительные. К основному пути коллатерального кровотока следует отнести реканализацию пупочной вены, так как диаметр пупочной вены при портальной гипертензии в большинстве случаев соответствует диаметру воротной вены печени. К дополнительным путям коллатерального кровотока следует отнести расширение околопупочных вен.

В ходе исследования выявлены 3 вида порто-кавальных анастомозов между реканализированной пупочной веной/расширенными околопупочными венами и системными венами (рисунок 12):

- 1) анастомоз с нижними надчревными венами;
- 2) анастомоз с верхними надчревными венами;
- 3) анастомоз с поверхностными надчревными венами.

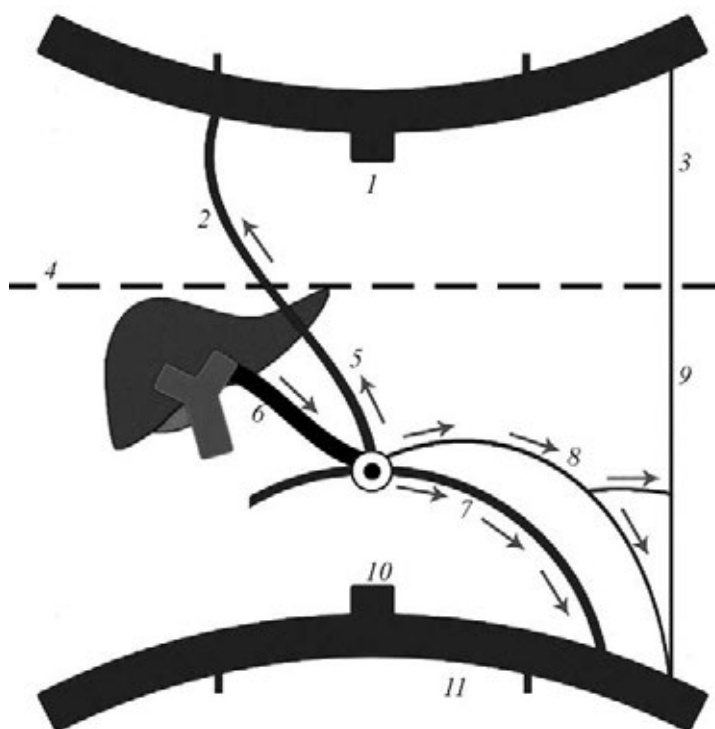


Рисунок 12 — Портокавальные коллатеральные пути (схема):

- 1 — нижняя полая вена; 2 — внутренняя грудная вена; 3 — латеральная грудная вена;
 4 — диафрагма; 5 — верхняя надчревная вена; 6 — реканализированная пупочная вена/околопупочные вены; 7 — нижняя надчревная вена; 8 — поверхностная надчревная вена; 9 — груднонадчревная вена;
 10 — нижняя полая вена; 11 — наружная подвздошная вена

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. В норме у взрослого человека пупочная и околопупочные вены не визуализируются при проведении компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастным усилением.
2. При портальной гипертензии основной путь коллатерального кровотока формируется за счет реканализации пупочной вены, дополнительные пути — это за счет расширения околопупочных вен.
3. Частота реканализации пупочной вены составляет 39,81 %, а частота расширения околопупочных вен — 34,26 %. Средний диаметр реканализированной пупочной вены — 8,80 мм (5,30; 11,10). Средний диаметр околопупочных вен — 4,40 мм (3,40; 5,3).
4. При портальной гипертензии у взрослого человека в различных сочетаниях формируются анастомозы пупочной и околопупочных вен с нижними надчревными (100 %), верхними надчревными (7,0 %) и поверхностными надчревными венами 19,3 %. Наиболее часто происходит формирование анастомозов с нижними надчревными венами. В 28,0 % случаев происходит формирование нескольких видов анастомозов, часто билатерально.
5. При портальной гипертензии выявляется положительная, прямая, умеренной силы корреляционная связь между диаметром воротной вены печени и диаметром реканализированной пупочной вены ($r = 0,59, p < 0,05$); выявляется положительная, прямая слабая корреляционная связь между диаметром воротной вены печени и диаметром околопупочных вен ($r = 0,29, p < 0,05$).
6. Различия диаметра воротной вены в случаях, когда пупочная и околопупочные вены визуализируются и не визуализируются, статистически не значимы ($p > 0,05$), хотя воротная вена имеет больший диаметр в случаях визуализации путей коллатерального кровотока.

Литература

1. Kim, M. Y. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension / M. Y. Kim, S. K. Baik, S. S. Lee // Korean J Hepatol. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P. 347–352.
2. Portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis: a three-dimensional MDCT pictorial review / E. Moubarak [et al.] // Abdom Imaging. — 2012. — Vol. 37, № 5. — P. 746–766.
3. Characterization of uncommon portosystemic collateral circulations in patients with hepatic cirrhosis / Q. Wu [et al.] // Oncology Letters. — 2015. — Vol. 9, № 1. — P. 347–350.
4. Moller, S. Splanchnic and systemic hemodynamic derangement in decompensated cirrhosis / S. Moller, F. Bendtsen, J. H. Henriksen // Can J Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15. — P. 94–106.

Anatomy of the umbilical and paraumbilical veins as collaterals in portal hypertension (computed tomography study)

Gordionok D. M., Denisov S. D., Matskevich P. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The topographic, anatomical, and morphometric characteristics of recanalized umbilical and dilated paraumbilical veins providing collateral blood flow in portal hypertension were studied using contrast enhancement spiral computed tomography.

Keywords: portal hypertension, paraumbilical veins, umbilical vein.

Поступила 19.09.2019

УДК [616.716.8+617.52]-002.34-089:615.814

Динамика цитологической картины воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области при использовании электрорефлексотерапии в послеоперационном лечении

Флерьянович М. С.¹, Походенько-Чудакова И. О.¹, Карпенко Е. А.²

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

²*Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*

Реферат. В исследовании участвовали 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) с фурункулами челюстно-лицевой области, которым при поступлении в стационар проводили первичную хирургическую обработку инфекционно-воспалительного очага. Из них 20 пациентам (10 мужчин и 10 женщин), кроме стандартного комплексного послеоперационного лечения, назначался курс электрорефлексотерапии. Цитологический анализ выполняли на 1, 3, 5-е сутки после операции. Результаты исследования обрабатывали статистически. Полученные результаты позволяют заключить об объективности цитологического анализа для оценки эффективности примененного послеоперационного лечения у данной категории пациентов и доказывают преимущества последнего.

Ключевые слова: фурункул, челюстно-лицевая область, цитологический анализ, электрорефлексотерапия.

Введение. Фурункулы и карбункулы находятся на третьем месте из всех воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи по объему финансовых расходов на стационарное лечение [5]. Причем, по сообщениям отдельных авторов, в последнее десятилетие отмечается значительное преобладание фурункулов в сравнении с карбункулами челюстно-лицевой области, что делает данное заболевание одним из наиболее актуальных патологических процессов неондонтогенного генеза указанной локализации [3].

На сегодняшний день стандартное комплексное лечение фурункулов челюстно-лицевой области включает обязательную первичную хирургическую обработку инфекционно-воспалительного очага с последующими ежедневными перевязками, назначение антибактериальных лекарственных средств широкого спектра действия, а также десенсибилизирующих препаратов.

Необходимо отметить, что стоматологу-хирургу необходимо уделять особое внимание ведению гнойной раны, так как от длительности процессов ее заживления напрямую зависит продолжительность нетрудоспособности пациента [5, 7].

При этом очевидна важность использования дополнительных терапевтических мероприятий для этой цели. Как правило, после купирования острой фазы воспаления принято назначать локальное физиотерапевтическое лечение. Это, как правило, воздействие ультравысокочастотным магнитным полем в атермической дозе, ультрафиолетовое облучение, флюктуоризация первой формой тока в течение 8–10 минут, или микроволновая терапия излучателями малой площади [4]. Однако сохраняющаяся высокая частота осложнений при фурункулах челюстно-лицевой области (до 14,3 %), свидетельствует о недостаточной эффективности проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий и необходимости поиска путей усовершенствования традиционной комплексной терапии.

В то же время использование других дополнительных мероприятий ограничено из-за высокой частоты аллергических реакций, непереносимости лекарственных средств, наличия сопутствующей патологии. Все большее участие в решении этой задачи с течением времени принимает электрорефлексотерапия (ЭРТ) и один из ее видов диэлектрическая чрезкожная электронейростимуляция. Особенность ее действия в том, что частота тока варьирует во время процедуры в соответствии с динамикой изменения величины емкостного сопротивления тканей (импеданса) в области воздействия. Ток проникает в роговой слой кожи не более 1 мм. Принято выделять местный, сегментарный и общий механизм рефлексотерапевтического воздействия. При этом к терапевтическим эффектам относят: анальгетический, трофический, противоотечный и противовоспалительный.

Отсутствие в специальной литературе сведений о возможности использования ЭРТ при лечении фурункулов челюстно-лицевой обуславливает необходимость проведения исследований в данном направлении.

Одним из наиболее доступных и информативных методов оценки динамики воспалительного процесса до настоящего времени является цитологический анализ, основанный на исследовании морфологической картины мазков-отпечатков. В специальной литературе имеются многочисленные данные об эффективности данного метода с целью наблюдения за течением инфекционно-воспалительного процесса. С его помощью можно провести своевременный мониторинг выбранной тактики лечения, определить ее эффективность, а при необходимости — осуществить коррекцию лечебно-реабилитационных мероприятий [1].

Цель работы — проведение анализа динамики клеточной популяции инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области при включении в комплекс послеоперационного лечения электрорефлексотерапии.

Материалы и методы. В исследованиях участвовали 30 пациентов (15 мужчин и 15 женщин) с фурункулами челюстно-лицевой области, находившиеся на стационарном лечении в отделении септической челюстно-лицевой хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница». Из анамнеза заболевания известно, что все пациенты с фурункулом челюстно-лицевой области обратились за специализированной медицинской помощью через 24 часа с момента появления первых признаков воспаления. Все указанные пациенты были разделены на две группы. Группа 1 включала 10 пациентов (5 мужчин и 5 женщин), которым после проведения первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага (ПХО) применяли стандартный комплекс послеоперационного лечения, состоявший из ежедневных перевязок с антисептической обработкой раны 3 % раствором перекиси водорода и 0,05%-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата. Кроме того, пациентам назначали антибактериальные лекарственные средства («Ципрофлоксацин» — 1,0 г, 3 раза в сутки или «Цефипимом» — 1,0 г 3 раза в сутки), «Антиагригант» и антигистаминный препарат. Данная группа служила контролем. Группа 2 включала 20 пациентов (10 мужчин и 10 женщин), которым параллельно со стандартным комплексом послеоперационного лечения проводили курс ЭРТ.

Цитологический анализ мазков-отпечатков из гнойной раны для исследования клеточных реакций, протекающих в воспалительном очаге, брали в группе контроля на 1 и 5 сутки после вмешательства, а в группе 2 — на 1, 3 и 5-е сутки после операции. Забор материала проводили легким соскобом со стенок раны гладилкой или шпателем. Полученную клеточную суспензию переносили на предварительно обезжиренное стекло, равномерно распределяя тонким слоем, фиксировали в течение 10 мин в метаноле и окрашивали по Романовскому — Гимза по общепринятой методике [6]. Микроскопию окрашенных мазков выполняли на оптическом микроскопе Olympus BX40 с видеовыходом под иммерсией (окуляр $\times 10$, объектив $\times 100$) с определением следующих клеток: нейтрофильные лейкоциты, часть из которых находилась в состоянии фагоцитоза (большое число экстрацеллюлярных сетей, «нейтрофильных ловушек»), а часть — на различных стадиях разрушения: эозинофилы; лимфоциты; макрофаги; единичные фиброциты и фибробласты, эпителиальные клетки.

Подсчет клеток в каждом препарате осуществляли в 10 полях зрения. При этом общее число клеток делили на число полей и получали среднее значение. Результаты исследования обрабатывали статистически с применением пакета прикладных программ *Statistica 10.0*. При распределении признака, отличного от нормального, проводили расчет медианы (*Me*), нижнего (*LQ*) и верхнего (*UQ*) квартилей. Сопоставление различий зависимых наблюдений в динамике проводили с помощью критерия Вилкоксона (*T*). Результат учитывали как статистически значимый, если вероятность отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Средняя продолжительность нахождения на стационарном лечении данной группы пациентов составила в среднем 6,0 (5,0–7,0) койко-дней.

Средний возраст пациентов составил 33,8 (21,0–45,0) года, при этом у лиц мужского пола он равнялся 35,1 (21,0–45,0), а у женщин — 32,7 (21,0–45,0). Всем пациентам были проведены необходимые клинические и лабораторные обследования. Средние показатели температуры тела пациентов при поступлении составляли 37,4 (36,0–39,0). Среднее содержание лейкоцитов — 12,4 (6,0–18,0), СОЭ — 9,0 (3,0–20,0) мм/ч.

При микроскопическом исследовании мазков-отпечатков, взятых в течение первых суток после выполнения первичной хирургической обработки, большая часть клеток была представлена нейтрофильными лейкоцитами в группе 1 — 54,0 (50,0–64,0) и в группе 2 — 58,0 (55,0–63,0) в одном поле зрения, что указывает на миграционную активность макрофагов в очаг воспаления и является характерным признаком начальной фазы воспаления (рисунок 1) и не имело достоверных различий.

При этом из различных форм нейтрофилов отчетливо наблюдались лимфоциты в группе 1 — 7,0 (5,0–9,0) % и в группе 2 — 12,0 (5,0–18,0) % в среднем в одном поле зрения. Уменьшение числа лимфоцитов, в сравнении с показателями нормы, указывает на наличие острого инфекционно-воспалительного процесса в организме [2].

Необходимо отметить, что в относительно большом числе препаратов были визуализированы дегенерирующие лейкоциты в группе 1 — 9,0 (7,0–12,0) % и в группе 2 — 11,5 (9,0–16,0) % от общего числа клеток. Данный факт указывает на то, что в очаге активно идет процесс фагоцитоза, но объем поврежденных и мертвых компонентов внеклеточного матрикса велик, поэтому часть заполненных клеточным детритом нейтрофилов погибает [2, 7]. Наличие макрофагов было одинаковым как для группы 1, так и для группы 2 и составляло 2,0 (1,0–4,0) в одном поле зрения препаратов также указывало на протекающие процессы фагоцитоза [7]. Все перечисленные цитологические изменения иллюстрируют рисунки 1 и 2.

На 3 сутки после ПХО инфекционно-воспалительного очага у пациентов группы 2 результаты цитологического анализа были следующие. Содержание нейтрофильных лейкоцитов в сравнении с первым днем статистически значимо увеличилось и составляло 74,0 (69,0–78,0), ($p = 0,00002$) клеток в поле зрения. По сравнению с предыдущим сроком исследования в препаратах была отмечена тенденция к снижению числа лимфоцитов 6,0 (4,0–13,0), но она не была статистически значима. Содержание макрофагов на третьи сутки также статистически значимо не отличалось от первоначальных данных.

Содержание погибающих лейкоцитов по сравнению с предыдущим сроком наблюдения статистически значимо снижалось, и составило 6,0 (3,5–9,0), ($p = 0,00218$) в поле зрения, что указывало на интенсивную очистку раны от микробного загрязнения и детрита [2, 7].

Результаты цитологического анализа препаратов инфекционно-воспалительного очага пациентов группы 1 на пятые сутки после операции указывают на увеличение числа нейтрофильных лейкоцитов 72,0 (67,0–75,0). При этом, среднее количество сегментоядерных лейкоцитов составляло 87,0 (84,0–92,0) %, палочкоядерных лейкоцитов равнялось 2,0 (1,0–3,0) % и лимфоцитов 12,0

(8,0–15,0) %. Все вышеуказанные изменения не были статистически значимыми. При этом в препаратах отсутствовали деструктивные лейкоциты и отмечалось появление других видов гранулярных лейкоцитов — эозинофилов и базофилов, количество которых составило 1,0 (1,0–3,0) и 1,0 (1,0–2,0), соответственно, что может свидетельствовать о реакции организма на прием антибактериальных лекарственных средств или на развитие аллергической реакции.

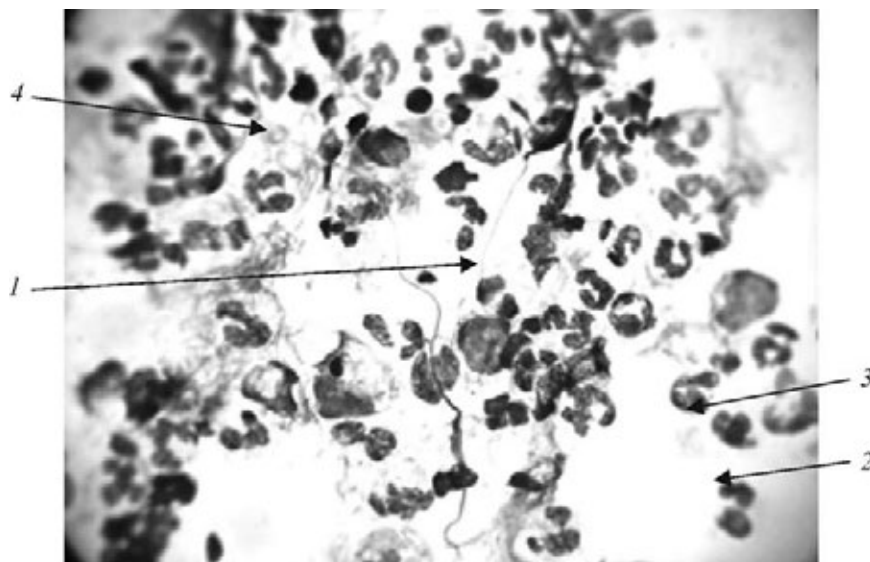


Рисунок 1 — Цитологическая картина гнойного очага на первые сутки (окраска гематоксилин-эозин, $\times 1000$):

**1 — нейтрофилы в состоянии фагоцитоза (нейтрофильные экстрацеллюлярные сети);
2 — погибающие и разрушенные нейтрофилы; 3 — лимфоцит; 4 — макрофаг**

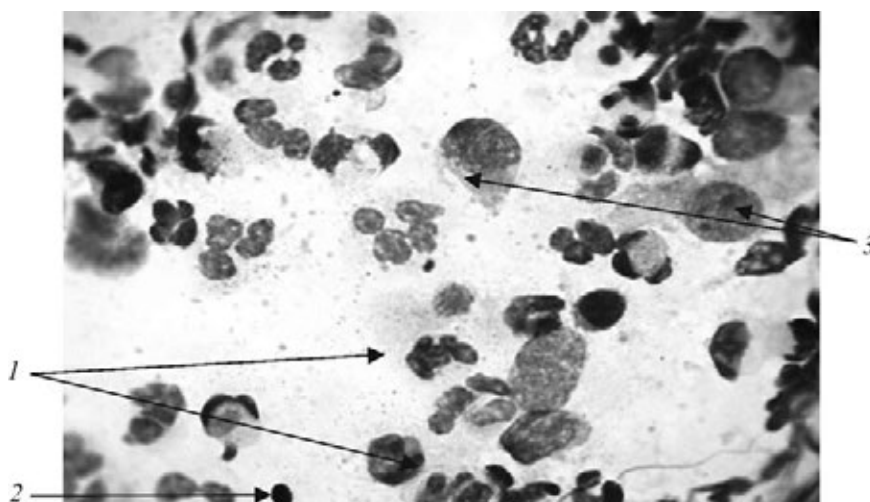


Рисунок 2 — Цитологическая картина гнойного очага на третьи сутки (окраска гематоксилин-эозин, $\times 1000$):

1 — палочкоядерные нейтрофилы; 2 — малый лимфоцит; 3 — макрофаги

Результаты цитологии инфекционно-воспалительного очага у пациентов группы 2 продемонстрировали статистически значимое уменьшение числа нейтрофильных лейкоцитов, по сравнению с предыдущим сроком исследования 64,0 (57,0–70,0). При этом средний показатель лимфоцитов составил 10,0 (8,0–15,0). Однако он не имел статистически значимых изменений. В тоже время с первых по пятые сутки констатировали статистически значимые изменения содержания нейтрофильных лейкоцитов ($p = 0,00365$).

Среднее число макрофагов оставалось прежним в сравнении с третьими сутками исследования, что указывает на достаточно высокую макрофагальную активность.

При этом в мазках из инфекционно-воспалительного очага присутствовали деструктивные лейкоциты 1,0 (0–1,0), ($p = 0,00002$). Кроме того, с первых по пятые сутки было определено их статистически значимое снижение ($p = 0,0002$).

Появление в цитологической картине исследуемых препаратов пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области гранулярных лейкоцитов — эозинофилов и базофилов в количестве 1,0 (1,0–3,0) и 1,0 (1,0–2,0), соответственно, может говорить о реакции организма на прием антибактериальных лекарственных средств, или на проявление аллергической реакции [2, 6, 7] (рисунок 3).

Среднее число макрофагов оставалось прежним в сравнении с третьим днем исследования, что указывает на достаточно высокую их активность.

Также на пятые сутки наблюдения цитологической картины инфекционно-воспалительного очага у пациентов с фурункулами челюстно-лицевой области, получавших ЭРТ в составе комплексного послеоперационного лечения, характеризуются появлением клеток эпителия 3,0 (1,0–4,0).

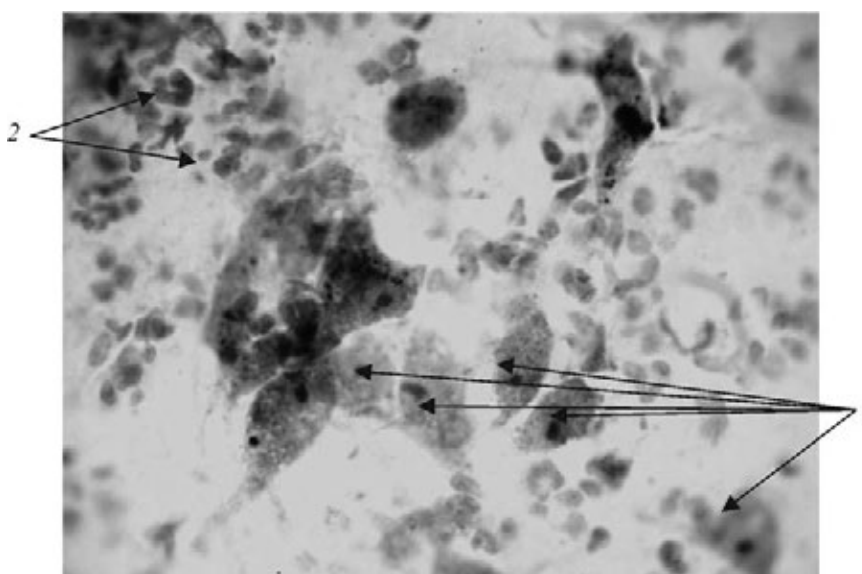


Рисунок 3 — Цитологическая картина гнойного очага на пятые сутки (окраска гематоксилин-эозин, $\times 1000$): 1 — клетки эпителия; 2 — нейтрофильные лейкоциты

Заключение. Статистически значимые отличия при цитологическом анализе заживления гнойной раны при фурункулах челюстно-лицевой области позволяют: 1) сделать вывод об объективности цитологического анализа для оценки эффективности примененного послеоперационного лечения у данной категории пациентов; 2) убеждают в преимуществе комплексного послеоперационного лечения с использованием электрорефлексотерапии.

Литература

1. Захарова, Н. М. Возможность цитологического метода исследования в контроле и прогнозировании регенерации костной ткани при комплексном лечении остеомиелита у детей / Н. М. Захарова, А. А. Цыбин, А. Е. Машков // *Детская хирургия*. — 2015. — Т. 19, № 3. — С. 36–40.
2. Камышников, В. С. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований) : учеб. пособие / В. С. Камышников, Л. И. Алехнович, С. Г. Светлицкая. — М. : МедПресс-Информ, 2015. — 720 с.
3. Кривчикова, А. С. Особенности лечения фурункулов и карбункулов челюстно-лицевой области / А. С. Кривчикова, Е. Е. Садкова // *Бюл. мед. интернет-конф.* — 2015. — Т. 5, № 10. — С. 1187.
4. Походенько-Чудакова, И. О. Современная физиотерапия в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи : учеб.-метод. пособие / И. О. Походенько-Чудакова, Н. Н. Чешко. — Минск : БГМУ, 2013. — 27 с.

5. Редько, А. Н. Стоимостные показатели лечения в условиях стационара пациентов с воспалительной патологией челюстно-лицевой области в краснодарском крае / А. Н. Редько, А. В. Зобенко // Современ. проблемы науки и образования. — 2017. — № 5. — С. 40.
6. Речкин, А. И. Морфологические свойства бактерий и методы их выявления: учеб.-метод. пособие / А. И. Речкин, Г. Е. Копылова, Г. А. Кравченко. — Н. Новгород: НГУ, 2015. — 34 с.
7. Хигинс, К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хигинс. — М. : БИНОМ, Лаборатория знаний, 2014. — 456 с.

Dynamics of cytologic picture of inflammatory focus in patients with boils in maxilla-facial area when electroacupuncture used in postoperative treatment

Fleryanovitch M. S.¹, Pohodenko-Chudakova I. O.¹, Karpenko E. A.²

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”, Vitebsk, Republic of Belarus*

Aim of research is to analyze the dynamics of the cells population of the infectious-inflammatory focus in patients with boils in maxilla-facial area when electroacupuncture is included into postoperative treatment.

20 patients with boils in maxilla-facial area were involved into the examination (10 men and 10 women). They underwent first surgical treatment of the infectious-inflammatory focus when entering into the hospital and had standard complex postoperative treatment combined with acupuncture. Cytological analysis were made 1, 3, 5 days after the operation. Results of examination were processed with computer program Statistica10.0.

Significant difference received in cytological analysis of festering wounds healing in patients with boils in maxilla-facial area allow: to make conclusion that the cytological analysis is objective for evaluation of applied postoperative treatment effectiveness for this kind of patients; show the advantage of the complex postoperative treatment with electroacupuncture.

Keywords: boil, maxilla-facial area, cytological analysis, electroacupuncture.

Поступила 07.10.2019

УДК 616.24-036.12:575.174.015.3

Идентификация однонуклеотидных полиморфных маркеров предрасположенности к развитию хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Беларусь

Хотько Е. А.¹, Кадушкин А. Г.¹, Марчук С. И.¹, Мигас А. А.², Таганович А. Д.¹

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

²*Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) представляет собой сложное хроническое воспалительное заболевание дыхательной системы, поражающее преимущественно дистальные дыхательные пути и паренхиму легкого. Целью данного исследования типа «случай—контроль» явилось изучение ассоциации полиморфизмов генов

цитокинов и их рецепторов с ХОБЛ в белорусской популяции. Однонуклеотидные замены IL-4R (rs1801275), IL-4 (rs2243250), IL-6 (rs1800795), IL-10 (rs1800896) и TNF- α (rs1800629) были генотипированы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (с использованием TaqMan-проб) у 80 больных ХОБЛ и 80 человек контрольной группы. В исследуемых группах получены значимые ассоциации полиморфных вариантов IL-4 (rs2243250) ($p = 0,02$, ОШ = 11,29, ДИ95% = 1,41–90,40 в аддитивной модели) и IL-6 (rs1800795) ($p = 0,04$, ОШ = 0,44, ДИ95% = 0,22–0,87 в аддитивной модели) с ХОБЛ. Отсутствовали статистически значимые различия в распределении частот генотипов IL-10 (rs1800896) и TNF- α (rs1800629) у пациентов с ХОБЛ и лиц контрольной группы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм генов, цитокины, рецепторы.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из наиболее важных причин смерти в большинстве стран. Согласно современному определению ХОБЛ является многофакторным гетерогенным хроническим воспалительным заболеванием дыхательной системы, преимущественно поражающим нижние дыхательные пути и паренхиму легкого.

В последние годы генетические механизмы, лежащие в основе развития ХОБЛ, стали предметом обширных исследований. Исследования геномных ассоциаций (*GWAS*) позволили обнаружить несколько хромосомных локусов, связанных с ХОБЛ: 15q25.1 (CHRNA3, CHRNA5, IREB2, PSMA4, NYKK), 4q31.21 (HNP), 4q22.1 (FAM13A, GPRIN3) и 19q13 (EGLN2, RAB4B) [1]. При обследовании родственников пациентов с ХОБЛ были выявлены наследственные факторы восприимчивости к этому заболеванию, а наличие характерных особенностей в клинических картинах у представителей различных этнических групп указывает на значительную генетическую детерминированность ХОБЛ [2].

Одним из наиболее вероятных механизмов формирования наследственной компоненты при ХОБЛ считается носительство полиморфизмов, вызванных мутациями в локусах тех генов, белковые продукты которых принимают активное участие в патогенезе ХОБЛ. Среди них особая роль отводится цитокинам, хемокинам и их рецепторам, содержание которых в крови и легочной ткани пациентов, страдающих ХОБЛ, значительно изменяется. Так, в литературе имеются данные, что уровень фактора некроза опухоли α (TNF- α) в крови значимо повышается при ХОБЛ, а интерлейкин-6 (IL-6) при прогрессировании заболевания проявляет свои провоспалительные свойства [3]. В то же время было отмечено изменение содержания интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-10 (IL-10) в сыворотке кровипациентов с ХОБЛ, при этом снижение противовоспалительной активности последнего коррелировало с легочной дисфункцией [4].

Согласно имеющейся в литературе информации характерные изменения патогенетической картины при ХОБЛ могут быть обусловлены нарушением синтеза не только цитокинов, но и их рецепторов, что оказывает непосредственное влияние на лиганд-рецепторное взаимодействие. Установлено, что у мышей, у которых отсутствует рецептор интерлейкина 4 подтипа α (IL-4R α) происходит ингибирование многих функций IL-4 и IL-13, включая дифференцировку Th2 клеток и уменьшение продукции слизи эпителием дыхательных путей [5].

Изменения лиганд-рецепторных взаимодействий приводят к нарушению синтеза и других белков, принимающих участие в формировании воспалительной реакции. Так, активация рецепторов фактора некроза опухоли 1 и 2-го типов (TNFR1 и TNFR2) может приводить к стимуляции ядерного фактора NF κ B в различных клетках и, следовательно, запускать выработку провоспалительных цитокинов, приводящих к усилению воспаления у курильщиков и пациентов с ХОБЛ [6]. Также в плазме крови пациентов с ХОБЛ стимуляция моноцитов путем связывания IL-6 со своим растворимым рецептором sIL-6R приводит к увеличению экспрессии гена, кодирующего рецептор CCR5 в клетках. Последний, как известно, принимает активное участие в прогрессировании заболевания.

Среди генетических причин изменения количества и взаимодействия про- и противовоспалительных молекул и их рецепторов особое внимание отводится однонуклеотидным заменам (*SNP*) в структуре их генов. Так, среди наиболее распространенных *SNP* гена IL-4R полиморфизм rs1801275, согласно данным литературы, связан с развитием заболеваний легких. Частота встречаемости минорной аллели rs1801275 в мире составляет приблизительно 24,77 %, при этом ее носительство среди африканцев встречается в 70 % случаев, в то время как в популяциях азиатов, европейцев и американцев это значение не превышает 30 %. К наиболее распространенным генам, подверженным однонуклеотидным заменам, белковые продукты которых принимают активное участие в патогенезе различных воспалительных заболеваний легких, в том числе ХОБЛ, относятся TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 и IL-4R.

В настоящее время активно разрабатываются специфические ингибиторы цитокинов и хемокинов для использования в терапии легочных заболеваний. Так, ингибирование TNF- α может быть по-

лезным при лечении тяжелой ХОБЛ с системными особенностями. Поэтому знание генетических изменений, ответственных за образование модифицированных форм цитокинов и их рецепторов, важно для клинической разработки новых лекарственных препаратов.

Таким образом, ХОБЛ представляет собой сложное заболевание, раскрытие генетических детерминант которого может способствовать пониманию молекулярных механизмов развития и течения ХОБЛ, тем самым, улучшению диагностики и лечения этого заболевания.

Цель работы — выявление ассоциации полиморфных вариантов rs1801275 гена IL-4R, rs2243250 гена IL-4, rs1800795 гена IL-6, rs1800896 гена IL-10 и rs1800629 гена TNF- α с риском развития хронической обструктивной болезни легких у жителей Республики Беларусь.

Материалы и методы. В исследовании типа «случай—контроль» проанализировано 160 образцов ДНК неродственных лиц из одного и того же региона Республики Беларусь, которые были отобраны в период с 2016 по 2018 г. Сведения об этническом происхождении всех участников получены путем анкетирования обследуемых лиц. У 80 пациентов с ХОБЛ, возраст которых варьировал от 38 до 78 лет, были отобраны случайным образом. Средний возраст обследуемых группы «случай» составил $62 \pm 9,4$ года. Все пациенты имели установленный диагноз ХОБЛ в соответствии с классификацией GOLD (2014), который ставили на основании результатов клинического обследования и данных спирометрии. Из исследования исключались пациенты, у которых были диагностированы бронхиальная астма, туберкулез легких и другие заболевания бронхолегочной системы, а также которые не способны были правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Контрольная группа была представлена 80 практически здоровыми лицами, средний возраст которых составил $54 \pm 9,2$ года. В группу сравнения включались лица, не имевшие в анамнезе патологии бронхолегочной системы и других хронических заболеваний и постоянно проживающие в г. Минске. Из группы контроля были исключены те, у кого в ходе спирометрии отмечены уровень ОФВ₁ менее 80 % и величина отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 %. Все исследования проводились с информированного согласия пациентов.

Молекулярно-генетические исследования генов IL-4R, IL-4, IL-6, IL-10 и TNF- α включали определение аллельных вариантов однонуклеотидных замен с использованием подхода «гены—кандидаты», в результате которого были отобраны только полиморфизмы генов, кодирующих белки с известными функциями и участием в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы и связанные с развитием ХОБЛ в других популяциях.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови осуществляли с помощью набора *Nucleo Spin Blood (MACHERY-NAGEL, Германия)* согласно методике производителя, полученные образцы хранили при -20°C . Типирование полиморфных локусов IL-4R (rs1801275), IL-4 (rs2243250), IL-6 (rs1800795), IL-10 (rs1800896) и TNF- α (rs1800629) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (*RealTime*) с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплиментарных полиморфным участкам ДНК (детектирующий амплификатор BioRadCFX96, *Bio-Rad Laboratories, США*). Каждый образец амплифицировали с использованием пары специфических праймеров и двух зондов, несущих «гаситель» на 3'-конце и один из флуоресцентных красителей (*FAM* или *VIC*) на 5'-конце. Конечную флуоресценцию и дискриминацию по генотипу определяли в соответствии с протоколом BioRadCFX96 с использованием программного обеспечения *CFX Manager*.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием пакета статистических программ SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, версия 23.0*). Соответствие частот генотипов изучаемых генов цитокинов и цитокинового рецептораравновесию Харди — Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона с использованием онлайн-калькулятора Ген Эксперт (режим доступа: http://gen-exp.ru/calculator_or.php). В этом случае нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

Ассоциацию определенных генотипов изученных генов с развитием ХОБЛ выявляли, сравнивая выборки больных и здоровых индивидов по частоте одного признака, с использованием критерия χ^2 , а для количественной оценки ассоциации использовали показатель отношения шансов (ОШ). В качестве базовой исследовали аддитивную модель наследования признака. Величину p считали значимой при уровне $<0,05$ при условии, что значение 95 % доверительного интервала (ДИ) для ОШ не пересекали 1. Ко всем экспериментально установленным значениям p -критерия была применена поправка на правдоподобие с целью исключения статистических ошибок при множественных сравнениях.

Результаты и их обсуждение. До того, как полиморфизмы генов-кандидатов были проанализированы на предмет ассоциаций с ХОБЛ, мы проверили, соответствовали ли распределения частот их генотипов равновесию Харди — Вайнберга (HWE) как в группе пациентов, так и в группе здоровых лиц (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение генотипов в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц (тест Харди – Вайнберга)

Полиморфизм гена/ генотип	Равновесие для опытной группы				Равновесие для контрольной группы			
	Пациенты с ХОБЛ, %	HWE, %	χ^2	p	Здоровые лица, %	HWE, %	χ^2	p
IL-4R, rs1801275								
A/A	30,0	38,3	9,87	0,002	26,3	30,3	2,09	0,15
A/G	63,8	47,2			57,5	49,5		
G/G	6,3	14,5			16,3	20,3		
IL-4, rs2243250								
C/C	56,3	51,7	4,12	0,04	68,8	70,1	0,84	0,36
C/T	31,3	40,4			30,0	27,2		
T/T	12,5	7,9			1,3	2,6		
IL-6, rs1800795								
C/C	22,5	22,6	0,0	0,98	40,0	35,3	3,10	0,08
C/G	50,0	49,9			38,8	48,2		
G/G	27,5	27,6			21,3	16,0		
IL-10, rs1800896								
T/T	35,0	25,6	11,24	0,001	28,8	22,6	4,93	0,03
T/C	31,3	50,0			37,5	49,9		
C/C	33,8	24,4			33,8	27,6		
TNF- α , rs1800629								
G/G	50,0	47,3	1,30	0,26	57,5	59,1	0,65	0,42
G/A	37,5	43,0			38,8	35,6		
A/A	12,5	9,8			3,8	5,3		

В результате проведения теста Харди – Вайнберга было определено, что сформированные случайным образом выборки пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц имели значимые отличия в распределении генотипов IL-10 (rs1800896) в сравнении с ожидаемыми частотами генеральной совокупности, рассчитанными по уравнению HWE. Обнаруженная нерепрезентативность послужила основанием для удаления этого полиморфизма из дальнейшего исследования.

Для оставшихся полиморфных вариантов генов было проведено сравнение частот генотипов в обследуемой выборке с частотами в группе здоровых лиц (таблица 2). Существенные различия между исследуемыми группами были выявлены для полиморфных локусов rs2243250(IL-4) и rs1800795 (IL-6). Результаты оценки частот распределения генотипов полиморфизма rs2243250(IL-4) выявили статистически значимое ($p = 0,02$) уменьшение доли «нормального» генотипа C/C у заболевших (30,0 %) по сравнению с аналогичным показателем у здоровых лиц (68,8 %). В то же время число носителей генотипа, содержащего минорную аллель T, превалировало в группе пациентов с ХОБЛ (6,2 %), в сравнении с контрольной группой (1,2 %).

Похожая картина имела место и в отношении полиморфизма rs1800795 (IL-6), где статистически значимые отличия ($p = 0,04$) наблюдались при сравнении распределений генотипов в группах и отражали преобладание носителей минорной аллели G среди пациентов с ХОБЛ (генотип C/G — 50 % и генотип G/G — 27,5 % случаев), в то время как здоровые лица чаще являлись носителями генотипа гомозиготного по аллели C (40,0 %).

Таблица 2 — Сравнительный анализ распределения частот генотипов полиморфных вариантов генов в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	p	ОШ	95% ДИ
IL-4R, rs1801275						
A/A	24 (30,0)	21 (26,3)	2,07	0,15	1,20	0,60-2,40
A/G	51 (63,8)	46 (57,5)			1,30	0,69-2,45
G/G	5 (6,2)	13 (16,2)			0,34	0,12-1,01

Окончание табл. 2

Носительство генотипов	Пациенты с ХОБЛ, n (%)	Здоровые лица, n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ
IL-4, rs2243250						
C/C	45 (30,0)	55 (68,8)	5,87	0,02	0,58	0,31-1,12
C/T	25 (63,8)	24 (30,0)			1,06	0,54-2,08
T/T	10 (6,2)	1 (1,2)			11,29	1,41-90,40
IL-6, rs1800795						
C/C	18 (22,5)	32 (40,0)	4,09	0,04	0,44	0,22-0,87
C/G	40 (50,0)	31 (38,8)			1,58	0,84-2,96
G/G	22 (27,5)	17 (21,2)			1,41	0,68-2,91
TNF- α , rs1800629						
G/G	40 (50,0)	46 (57,4)	2,57	0,11	0,74	0,40-1,38
G/A	30 (37,5)	31 (38,8)			0,95	0,50-1,80
A/A	10 (12,5)	3 (3,8)			3,67	0,97-13,87

На следующем этапе ассоциация была проанализирована с использованием показателей отношения шансов и соответствующих 95% доверительных интервалов. При наличии гомозиготного генотипа T/T полиморфного локуса rs2243250 гена IL-4 показатель сравнения ОШу пациентов с ХОБЛ и контрольной группы составил 11,29(95% ДИ = 1,41 – 90,40) (таблица 2). Это свидетельствует о повышенном риске развития ХОБЛ у носителей генотипа с аллелью T в 11,29 раза.

В литературе можно встретить похожие результаты относительно данного полиморфизма. Так, распределение генотипов показали значительные различия у жителей Японии и Египта между ХОБЛ и контрольной группой ($p < 0,001$ и $p = 0,033$ соответственно) [7]. Стоит так же отметить, что распространенность полиморфных аллельных вариантов в изучаемых нами выборках имела схожий характер как с мировой популяцией, так и населением Европы (таблица 3). Так, частота минорной аллели T в выборках пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц, сформированных из числа жителей Республики Беларусь, составила 28,1 % и 16,2 %, соответственно, в то же время среди европейского населения, согласно базе данных *gnomAD* — *Genomes* (режим доступа: <https://gnomad.broadinstitute.org/>), аллель T встречается в 20,9 % случаев (таблица 3). Незначительные отличия обнаруженных нами частот генотипов у белорусского населения и в других базах данных могут быть связаны с генетическим разнообразием между различными этническими группами.

Таблица 3 — Частота аллелей полиморфных локусов rs2243250 гена IL-4 и rs1800795 гена IL-6 в группе пациентов с ХОБЛ, здоровых лиц и в некоторых популяциях (данные *gnomAD* — *Genomes*)

Носительство аллелей	Пациенты с ХОБЛ, %	Здоровые лица, %	Мировое население	Население Европы
rs2243250				
C	71,9	83,8	62,9	79,1
T	28,1	16,2	37,1	20,9
rs1800795				
C	47,5	59,4	31,7	45,8
G	52,5	46,6	68,3	54,2

В отношении полиморфизма rs1800795 гена IL-6 для генотипа C/C ОШ составило 0,44 (95 % ДИ = 0,22 – 0,87). Поскольку это значение меньше 1, оно указывает на возможность протективного действия данного генотипа в отношении развития ХОБЛ. Однозначного вывода о носительстве генотипов C/GиG/G сделать не удалось, так как доверительные интервалы, рассчитанные для ОШ при анализе ассоциации ХОБЛ с носительством генотипов, пересекали 1 (таблица 2).

Ассоциативные исследования полиморфизма IL-6 с ХОБЛ, согласно данным литературы, дают противоречивые результаты, что может быть связано как с недостаточным объемом выборки в статистическом анализе в отдельных исследованиях, так и с возможными этническими различиями. Так, согласно результатам мета-анализа, представленным Xie X.M. и соавторами, ряд исследований европейского населения и азиатской популяции указывает на связь полиморфизма rs1800795 гена IL-6 с развитием ХОБЛ [8]. Толь-

ко в одном исследовании обнаружено, что аллель C rs1800795IL-6 может действовать как фактор риска ХОБЛ у европейцев. Другие авторы отмечают ассоциацию носительства генотипа G/G, содержащего минорную аллель, с развитием ХОБЛ [8]. Результаты проведенного нами исследования согласуются с последними, а полученные нами частоты аллелей приближены к таковым среди населения Европы (таблица 3).

Заключение. Таким образом, на основании полученных результатов можно сформулировать следующие выводы:

1. В белорусской популяции полиморфные локусы rs2243250 гена IL-4 и rs1800795 гена IL-6 вносят вклад в предрасположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких.
2. У носителей гомозиготного генотипа T/T гена IL-4 риск развития ХОБЛ увеличен в 11,29 раза.
3. Носительство генотипа C/C гена IL-6 может являться протективным фактором при развитии ХОБЛ.

Литература

1. Sakornsakolpat, P. Integrative genomics identifies new genes associated with severe COPD and emphysema [Электронный ресурс] / P. Sakornsakolpat [et al.] // *Respir. Res.* — Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863845/>. — Date of access : 29.07.2019.
2. Li, Y. What do polymorphisms tell us about the mechanisms of COPD? / Y. Li, M. H. Cho, X. N. Zhou // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2017. — Vol. 131, № 24. — P. 2847–2863.
3. Inflammatory markers and the risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / B. Su [et al.] // *PLoS One.* — Mode of access : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841528/>. — Date of access : 27.07.2019.
4. Effects of the ophylline on plasma levels of interleukin-4, cyclic nucleotides and pulmonary functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease / N. Zhang [et al.] // *J. Tongji, Med. Univ.* — 1999. — Vol. 19, № 1. — P. 15–19.
5. Regulation of IL-4 receptor signaling by STUB1 in lung inflammation / Q. Wei [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Vol. 189, № 1. — P. 16–29.
6. Tumor necrosis factor receptor 2 as a possible marker of COPD in smokers and ex-smokers / L. M. O. Caram [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2017. — Vol. 1, № 12. — P. 2015–2021.
7. Polymorphisms of IL4, IL13, and ADRB2 genes in COPD / A. E. Hegab [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 126, № 6. — P. 1832–1839.
8. Interleukin-6 gene -174G>C polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis / X. M. Xie [et al.] // *Genet. Mol. Res.* — 2015. — Vol. 14, № 3. — P. 8516–8525.

Identification of single nucleotide polymorphic markers of risk for chronic obstructive pulmonary disease development in Belarus

Khotko E. A.¹, Kadushkin A. H.¹, Marchuk S. I.¹, Migas A. A.², Taganovich A. D.¹

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology”, Minsk, Republic of Belarus*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a complex chronic inflammatory disease of the respiratory system affecting primarily distal respiratory pathways and lung parenchyma. This work was designed as a case-control study with the aim of investigating the association of cytokines and their receptors gene polymorphisms with COPD in population from Belarus. Five SNPs: IL-4R (rs1801275), IL-4 (rs2243250), IL-6 (rs1800795), IL-10 (rs1800896) and TNF- α (rs1800629) were genotyped by the real-time polymerase chain reaction (TaqMan assays) in 80 COPD patients and 80 controls. Genotype frequencies of polymorphisms were significantly different between patients with COPD and control subjects. In our population, a significant association of IL-4 (rs2243250) ($P = 0.02$, OR = 11.29, CI95% = 1.41–90.40) and IL-6 (rs1800795) ($P = 0.04$, OR = 0.44, CI95% = 0.22–0.87) with COPD were revealed in additive model. There was no significant difference in genotype frequencies of IL-10 (rs1800896) and TNF- α (rs1800629) between COPD patients and controls.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, gene polymorphisms, cytokines, receptors.

Поступила 02.10.2019

УДК 616-092.9:612.014.464

Изменение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и метаболитов оксида азота в легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

Котович И. Л.

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

Реферат. Нарушения ангиогенеза и формирования альвеол в постнатальном периоде на фоне длительно персистирующего окислительного стресса являются важным патогенетическим аспектом бронхолегочной дисплазии. В настоящем исследовании изучено влияние длительной гипероксии, а также препаратов антиоксидантного действия при их ингаляционном введении на содержание регуляторов ангиогенеза (сосудистого эндотелиального фактора роста и монооксида азота) в легких новорожденных морских свинок. Полученные данные свидетельствуют о возможности коррекции уровня сосудистого эндотелиального фактора роста в легких у новорожденных животных, подвергавшихся длительной гипероксии, с использованием водного раствора N-ацетилцистеина и липосомных форм α -токоферола и ретиноидов.

Ключевые слова: гипероксия, легкие, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), нитриты, антиоксиданты.

Введение. В основе развития тяжелой хронической патологии легких (бронхолегочной дисплазии) лежит незрелость альвеолярного отдела легких у недоношенных новорожденных и нарушения постнатального процесса формирования и васкуляризации альвеол. Ключевую позицию в патогенезе занимает окислительный стресс, развивающийся на фоне кислородотерапии и врожденного дефицита антиоксидантов у новорожденных и сопровождающий длительно персистирующий воспалительный процесс, приводящий к необратимым структурно-функциональным изменениям в легких.

Процесс формирования альвеол тесно связан с процессом ангиогенеза и находится под контролем регуляторных факторов, основным из которых является сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor, VEGF*). В пользу этого свидетельствуют экспериментальные исследования, показывающие нарушение процессов ангиогенеза и развития альвеол в легких при введении блокатора рецептора *VEGF*, а также нарушение экспрессии *VEGF* рецептора 2-го типа у недоношенных крыс, подвергавшихся постнатально гипероксии [1]. Клинические данные показали снижение уровня *VEGF* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с бронхолегочной дисплазией [2].

Наряду с эндотелием, в продукции *VEGF* принимают участие и другие клеточные элементы, включая клетки крови (моноциты, макрофаги), участвующие в воспалении. По имеющимся данным, изменение окислительно-восстановительного баланса при воспалении оказывает регуляторное влияние на экспрессию *VEGF* [3]. Причем избыточная продукция свободных радикалов клетками может оказывать двойное действие на ангиогенез в зависимости от уровня активных форм кислорода: в присутствии высоких концентраций пероксида водорода происходила гибель эндотелиальных клеток, тогда как менее высокие концентрации способствовали ангиогенезу. Кроме активных форм кислорода, в регуляции экспрессии *VEGF* принимает участие монооксид азота, основным источником которого в физиологических условиях является эндотелиальная NO-синтаза, а в условиях воспаления — индуцибельная изоформа этого фермента [4].

Учитывая важную роль *VEGF* в постнатальном формировании альвеол и наличие взаимосвязи между нарушениями *VEGF*-сигналикации и свободнорадикальными процессами, мы предприняли попытку оценить в условиях экспериментального моделирования бронхолегочной дисплазии возможность коррекции уровня *VEGF* в легких при введении препаратов антиоксидантного действия. Представляло интерес также изучить изменения продукции монооксида азота в легких в указанных условиях.

Цель работы — изучение характера изменения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста и метаболитов монооксида азота в легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии и ингаляционного введения антиоксидантов.

Материалы и методы. Эксперимент проводили с использованием новорожденных морских свинок, которые находились на стандартном рационе вивария БГМУ, с соблюдением этических норм

и правил проведения работ с лабораторными животными. Для создания условий гипероксии новорожденных животных сразу после рождения помещали в плексигласовую камеру, где поддерживали концентрацию кислорода не менее 75%. Длительность инкубации в условиях гипероксии составляла 3 и 14 суток (по данным ранее проведенных нами исследований, именно в эти сроки наблюдались наиболее выраженные изменения оксидантно-антиоксидантного баланса в легких). Контрольные животные в течение такого же периода времени дышали обычным воздухом. Для ингаляционного введения препаратов использовали компрессорный небулайзер *CompAir* (NE-C28-E, *Omron*, Китай). Ингаляции проводили раз в два дня, всего дважды в течение 3 суток и 7 раз в течение 14 суток воздействия гипероксии.

Выбор препаратов основывался на данных литературы о наличии у них антиоксидантных свойств и возможности ингаляционного введения как гидрофильных, так и липофильных антиоксидантов в составе липосом. В данном исследовании изучены четыре вида препаратов: 1) водный раствор *N*-ацетилцистеина (20%-ный раствор для ингаляций, Белмедпрепараты, Беларусь) из расчета 250 мг/кг в натрий-фосфатном буфере (0,1 моль/л) с ЭДТА (0,1 ммоль/л), pH = 7,4; 2) мультиламеллярные липосомы, содержащие *N*-ацетилцистеин (250 мг/кг), *L*- α -дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) (50 мг/кг), и натрий-фосфатный буфер (0,1 моль/л) с ЭДТА (0,1 ммоль/л), pH = 7,4; 3) мультиламеллярные липосомы, содержащие α -токоферол (12,5 мг/кг), ДПФХ (45 мг/кг) и натрий-фосфатный буфер (0,1 моль/л) с ЭДТА (0,1 ммоль/л), pH = 7,4; 4) мультиламеллярные липосомы, содержащие ретинол (6 мг/кг), ретиновую кислоту (0,6 мг/кг), ДПФХ (45 мг/кг) и натрий-фосфатный буфер (0,1 моль/л) с ЭДТА (0,1 ммоль/л), pH = 7,4. Мультиламеллярные липосомы получали общепризнанным методом механического диспергирования путем добавления буферного раствора к сухой липидной пленке и встряхивания на миксере *Maxi-Mix 1* (*Thermolyne*, США) до образования однородной дисперсии.

По окончании эксперимента животных наркотизировали тиопенталом натрия (15 мг/кг интраперитонеально). В качестве материала для исследования использовали гомогенаты легких и бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛЖ). Легкие обескровливали путем перфузии 0,9 % NaCl через легочную артерию, выделяли, тщательно измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе во льду с добавлением 0,9 % NaCl (2,0 мл на г ткани) и коктейля ингибиторов протеаз (*Sigma*, США). Полученный гомогенат центрифугировали (15 мин, 1500 g, 4 °C) и использовали для анализа. Для получения БАЛЖ проводили промывание легких через эндотрахеальный зонд трижды по 8 мл раствором 0,9 % NaCl. Полученную БАЛЖ центрифугировали 10 мин при 200 g, 4 °C (рефрижераторная центрифуга PC-6, Кыргызстан) для осаждения клеток.

Общий белок определяли по Лоури.

Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (*ELISA*) с использованием набора реагентов фирмы *DRG international Inc.* (США). Измерение оптической плотности проб и стандартов проводили при 450 нм на иммуноферментном анализаторе *StatFax 3200*, США. Минимальное определяемое содержание *VEGF* (чувствительность набора) составляло 14,04 нг/л. Содержание *VEGF* в гомогенатах выражали в пг/мг белка.

О продукции монооксида азота (NO) судили по содержанию нитрит-ионов (одного из конечных стабильных метаболитов NO) в БАЛЖ. Для определения содержания нитрит-ионов использовали стандартную методику с реактивом Грисса. Количество нитритов выражали в мкмоль/л.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ *Statistica 10,0*. Определяли нормальность распределения цифровых показателей в группах с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В дальнейшем достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического *U*-теста Манна – Уитни для независимых выборок. Для выявления корреляционной взаимосвязи показателей рассчитывали коэффициент Спирмена (R). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (медиана (25–75 процентиль)).

Результаты и их обсуждение. Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблице.

При исследовании содержания сосудистого эндотелиального фактора роста в легких опытных животных, подвергавшихся гипероксии в течение 3 суток, статистически достоверных изменений по сравнению с соответствующей контрольной группой выявлено не было. Введение антиоксидантов также не оказывало значимого влияния на уровень *VEGF* в легких в эти сроки.

При увеличении продолжительности воздействия высоких концентраций кислорода содержание *VEGF* в легких достоверно снижалось и на 14-е сутки составляло 64 % от контрольных значений ($p < 0,05$). Выявленные нами изменения соответствуют данным, полученным другими исследователями, которые обнаружили уменьшение экспрессии *VEGF* и его рецепторов при гипероксическом повреждении легких

у недоношенных бабуинов [5]. Предполагают, что такой эффект может быть следствием окислительного повреждения регуляторов экспрессии *VEGF*, в частности, белков системы тиоредоксина [6]. Ингаляционное введение водного раствора *N*-ацетилцистеина и липосом, содержащих α -токоферол и ретиноиды, в условиях длительной гипероксии сопровождалось восстановлением нормального уровня *VEGF* в легких, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий показателя в этих группах с группой «контроль 14 суток». Можно предположить, что действие данных препаратов на содержание *VEGF* обусловлено нормализацией оксидантно-антиоксидантного баланса в легких, при этом ожидаемым благоприятным эффектом будет нормализация процесса альвеологенеза. Однако в группе, получавшей ингаляции с липосомной формой *N*-ацетилцистеина, содержание *VEGF* оставалось сниженным и не отличалось от группы «гипероксия 14 суток», вероятно, вследствие подавляющего влияния других регуляторных факторов на продукцию *VEGF* в этих условиях.

Таблица — Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) в легких и нитрит-ионов в БАЛЖ новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

Группа		<i>VEGF</i> , пг/мг белка	Нитрит-ионы, мкМ/л
3 суток	Контроль	0,84 (0,80–1,07)	0,16 (0,11–0,27)
	Гипероксия	0,73 (0,59–1,07)	0,44 (0,33–0,77) *
	Гипероксия + <i>N</i> -ацетилцистеин (водн.)	0,99 (0,91–1,07)	0,47 (0,38–0,55) *
	Гипероксия + <i>N</i> -ацетилцистеин (липос.)	0,78 (0,62–0,81)	0,65 (0,51–0,71) *
	Гипероксия + α -токоферол (липос.)	0,66 (0,56–0,86)	0,11 (0,07–0,11) ^
	Гипероксия + ретиноиды (липос.)	0,68 (0,50–0,79)	0,22 (0,11–0,55)
14 суток	Контроль	0,66 (0,53–1,03)	0,30 (0,16–0,57)
	Гипероксия	0,42 (0,28–0,53) *	0,08 (0–0,18) *
	Гипероксия + <i>N</i> -ацетилцистеин (водн.)	1,45 (0,66–1,58) ^	0,25 (0–0,79) ^
	Гипероксия + <i>N</i> -ацетилцистеин (липос.)	0,35 (0,31–0,61) *	1,01 (0,87–1,09) ^*
	Гипероксия + α -токоферол (липос.)	0,52 (0,34–0,64)	0,16 (0,10–0,19)
	Гипероксия + ретиноиды (липос.)	0,48 (0,37–0,61)	0,11 (0,05–0,27)

* $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой «контроль»;

^ $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой «гипероксия».

Мы исследовали также уровень нитрит-ионов в БАЛЖ в условиях гипероксии с целью оценки интенсивности продукции NO клетками легких. Уровень нитритов в БАЛЖ опытных животных в группе «3 суток» достоверно превышал контрольные значения в среднем в 2,8 раза ($p < 0,05$, см. таблицу). Такое повышение уровня катаболитов оксида азота в бронхоальвеолярном пространстве новорожденных морских свинок на ранних этапах воздействия гипероксии может рассматриваться как важный физиологический механизм защиты от повреждающего действия кислорода, обусловленный противовоспалительными, антиапоптотическими эффектами NO и его антиспазматическим влиянием на тонус сосудов и бронхов. Введение водной и липосомной форм *N*-ацетилцистеина не оказывало существенного влияния на уровень нитритов в БАЛЖ в эти сроки наблюдения, тогда как на фоне ингаляций с токоферолом и ретиноидами в составе липосом концентрация нитрит-ионов снижалась до уровня контроля. Колебания уровня нитрит-ионов на фоне 3-суточной гипероксии не сопровождалась изменениями содержания *VEGF* в легких.

На 14-е сутки воздействия гипероксии у животных выявлено выраженное снижение концентрации нитритов в БАЛЖ. Аналогичные результаты были получены другими авторами, изучавшими продукцию NO в сосудах легких артериального типа крыс в условиях хронической гипероксии [7]. Наблюдаемое падение уровня нитрит-ионов в легких при действии длительной гипероксии, как представляется, не-

благоприятно для легких. Помимо участия в свободно-радикальных процессах, задействованных в механизмах фагоцитоза и бактерицидности, NO является важнейшей сигнальной молекулой, участвующей в регуляции сосудистого тонуса, апоптоза, и стимулирующей продукцию VEGF [4]. В этой связи согласованное снижение уровня нитрит-ионов и VEGF в группе «гипероксия 14 суток», обнаруженное в нашем исследовании, представляется закономерным. На фоне ингаляционного введения антиоксидантов в условиях двухнедельной гипероксии продукция NO в легких усиливалась: в результате использования водного раствора *N*-ацетилцистеина, липосом с токоферолом и ретиноидами концентрация нитритов в БАЛЖ увеличивалась и соответствовала нормальным значениям, а при использовании липосомной формы *N*-ацетилцистеина даже превышала в 3,4 раза (см. таблицу). Выявленные в нашем исследовании эффекты ингаляционного введения антиоксидантов в условиях моделирования бронхолегочной дисплазии согласуются с данными, полученными с использованием других моделей *in vivo* и *in vitro* в отношении влияния *N*-ацетилцистеина, токоферола и ретиноидов на активность NO-синтаз и продукцию NO [8–10]. Более выраженный эффект *N*-ацетилцистеина в составе липосом по сравнению с водным раствором этого препарата может быть обусловлен усилением его эффекта и увеличением продолжительности действия, что является характерным для липосомной формы лекарств.

В то же время нельзя не отметить, что гиперпродукция NO в группе «гипероксия + *N*-ацетилцистеин липосомный» сочеталась со сниженным уровнем VEGF в легких. Вероятно, как недостаточное, так и избыточное образование NO в течение длительного времени является неблагоприятным фактором, приводящим к снижению содержания VEGF в легких. Причины данного явления требуют отдельного изучения, можно лишь предположительно отметить вероятное усиление апоптоза клеток эндотелия и повреждение самого VEGF или белков, участвующих в его синтезе, высокореактивными продуктами метаболизма оксида азота (например, пероксинитритами). На основании результатов, полученных в данном исследовании, мы рассчитали коэффициент корреляции Спирмена, который не показал наличия достоверной связи между уровнями VEGF и нитрит-ионами ($r = 0,15, p = 0,8$), что также свидетельствует в пользу более сложных взаимодействий между этими факторами, нежели простая прямо пропорциональная зависимость.

Заключение. Воздействие гипероксии в течение 3 суток не сопровождается изменением уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в легких новорожденных морских свинок. Увеличение продолжительности инкубации в условиях гипероксии до 14 суток приводит к достоверному снижению содержания VEGF в легких до 64 % от контрольных значений, что может предопределять нарушения процессов ангиогенеза и образования новых альвеол и способствовать развитию диспластических изменений в легких. Одновременно со снижением уровня VEGF в легких наблюдается снижение уровня метаболитов монооксида азота (нитрит-ионов) в БАЛЖ.

На фоне длительной гипероксии (14 суток) ингаляционное введение водного раствора *N*-ацетилцистеина, липосом, содержащих α -токоферол, и липосом, содержащих ретинол и ретиноевую кислоту, способствует нормализации уровня VEGF и нитрит-ионов в легких.

При введении липосом, содержащих *N*-ацетилцистеин, уровень VEGF остается сниженным, как и при изолированном действии длительной гипероксии (14 суток). Возможной причиной может служить чрезмерная стимуляция продукции оксида азота клетками легких вследствие усиления и пролонгирования эффекта *N*-ацетилцистеина в составе липосом.

Полученные данные свидетельствуют о возможности коррекции уровня сосудистого эндотелиального фактора роста в легких у новорожденных животных в условиях гипероксии с использованием препаратов антиоксидантного действия и создают предпосылки для разработки новых терапевтических подходов к профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии.

Литература

1. Oak, P. The BPD trio? Interaction of dysregulated PDGF, VEGF, and TGF signaling in neonatal lung disease / P. Oak, A. Hilgendorff // Mol. Cell. Pediatrics. — 2017. — Vol. 4:11. — DOI: 10.1186/s40348-017-0076-8.
2. Been, J. V. Early alterations of growth factor patterns in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants developing bronchopulmonary dysplasia / J. V. Been, A. Debeer, J. F. van Iwaarden, N. Kloosterboer, V. L. Passos [et al.] // Pediatr. Res. — 2010. — Vol. 67, № 1. — P. 83–89.
3. Kim, Y.-W. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease / Y.-W. Kim, T.V. Byzova // Blood. — 2014. — Vol. 123, № 5. — P. 625–631.
4. Dong, J. Function of inducible nitric oxide synthase in the regulation of cervical cancer cell proliferation and the expression of vascular endothelial growth factor / J. Dong, M. Cheng, H. Sun // Mol. Med. Reports. — 2014. — Vol. 9, № 2. — P. 583–589.

5. Tambunting, F. Impaired lung vascular endothelial growth factor in extremely premature baboons developing bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease / F. Tambunting, K. D. Beharry, J. Waltzman, H. D. Modanlou // J. Investig. Med. — 2005. — Vol. 53(5). — P. 253–262.
6. Tipple, T. E. Alterations of the thioredoxin system by hyperoxia. Implications for alveolar development / T. E. Tipple, S. E. Welty, L. D. Nelin, J. M. Hansen, L. K. Rogers // Am. J. Respir. — Cell. Mol. Biol. — 2009. — Vol. 41. — P. 612–619.
7. Belik, J. Chronic O₂ exposure in the newborn rats results in decreased pulmonary arterial nitric oxide release and altered smooth muscle response to isoprostane / J. Belik, R. P. Jankov, J. Pan, M. Yi, I. Chaudhry [et al.] // Am. J. Appl. Physiol. — 2004. — Vol. 96. — P. 725–730.
8. Xia, Z. Antioxidant N-acetylcysteine restores systemic nitric oxide availability and corrects depressions in arterial blood pressure and heart rate in diabetic rats / Z. Xia, P. R. Nagareddy, Z. Guo, W. Zhang, J. H. McNeill // Free Radic. Res. — 2006. — Vol. 40, № 2. — P. 175–184.
9. Heller, R. Alpha-Tocopherol and endothelial nitric oxide synthesis / R. Heller, G. Werner-Felmayer, E. R. Werner // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1031. — P. 74–85.
10. Moon, K.-Y. Upregulation of nitric oxide synthase activity by all-trans retinoic acid and 13-cis retinoic acid in human malignant keratinocytes / K.-Y. Moon // Biomed. Sci. Letters. — 2019. — Vol. 25. — P. 196–200.

Change in vascular endothelial growth factor and nitrogen oxide metabolites in the lungs of newborn guinea pigs under hyperoxia

Kotovich I. L.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Impaired angiogenesis and the alveoli formation in the postnatal period along with the long-term persistent oxidative stress are important aspects of bronchopulmonary dysplasia pathogenesis. This study examined the effects of prolonged hyperoxia, as well as aerosolized antioxidant drugs, on the content of angiogenesis regulators (vascular endothelial growth factor and nitric monoxide) in the lungs of newborn guinea pigs. The data obtained indicate the possibility to restore the level of vascular endothelial growth factor in the lungs of newborns subjected to prolonged hyperoxia using an aqueous solution of N-acetylcysteine and liposomal forms of α -tocopherol and retinoids.

Keywords: hyperoxia, lungs, vascular endothelial growth factor (VEGF), nitrites, antioxidants.

Поступила 30.10.2019

УДК 616-092.4:577.175.14

Изменение экспрессии провоспалительных цитокинов клетками респираторного эпителия *in vitro* при воздействии *Mycoplasma pneumoniae* и рекомбинантного cards-токсина

Глинкина Т. В., Костюк С. А.

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

Реферат. Локальная продукция цитокинов клетками респираторного эпителия играет существенную роль в патогенности и исходе микоплазменной инфекции, поэтому исследование их продукции при активирующем действии *Mycoplasma pneumoniae* и CARDS-токсина может внести существенный вклад в понимание механизмов воспалительных реакций, ассоциированных с инфицированием *Mycoplasma pneumoniae*.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, альвеолярные эпителиальные клетки A549, цитокины, рекомбинантный CARDS-токсин.

Введение. *Mycoplasma pneumoniae* является этиологическим фактором около 40 % всех случаев внебольничных пневмоний у взрослых и детей, а также ассоциирована с развитием бронхиальной астмы. Патогенное действие *Mycoplasma pneumoniae* основано на способности данного микроорганизма устанавливать тесный контакт с клетками респираторного эпителия и выделять токсичные для клеток вещества метаболического действия. Одно из таких веществ — токсин, ассоциированный с респираторным дистресс-синдромом (*Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin, CARDS*) *Mycoplasma pneumoniae* — оказывает прямое цитопатическое действие [1, 2]. Основными биологическими эффектами CARDS-токсина являются способность индуцировать воспалительные реакции в респираторном тракте и через создание соответствующего цитокинового окружения вызывать гиперреактивность дыхательных путей [2].

В экспериментах *in vivo* было показано, что помимо прямого цитопатического действия, *Mycoplasma pneumoniae* способна инициировать массивный воспалительный ответ в легких, сопровождающийся активацией клеток иммунной системы и выработкой широкого спектра цитокинов. Равновесие между эффективным воспалительным ответом и поддержанием целостности ткани легких, обеспечиваемое факторами видовой иммунологической защиты легких, в значительной степени чувствительно к действию различных факторов, включая инфекционные агенты. При инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* запускаются иммунологические реакции, сопровождающиеся процессами деструкции легочной ткани [1, 3].

Клетки респираторного эпителия относятся к первому уровню защиты при внедрении в организм *Mycoplasma pneumoniae*. Вырабатываемые ими цитокины инициируют, поддерживают и регулируют реакции видового иммунитета, направленные на элиминирование патогена, а также участвуют во включении в иммунную защиту факторов специфического иммунитета. Ключевыми цитокинами в инициации воспаления и бактерицидных реакций являются цитокины ФНО- α и ИЛ-6, которые вырабатываются различными типами клеток (моноциты, макрофаги, лимфоциты), в том числе и эпителиальными клетками респираторного тракта [3].

Участие ФНО- α и ИЛ-6 в патогенезе заболеваний, ассоциированных с инфицированием *Mycoplasma pneumoniae*, подтверждается обнаружением значимо высоких концентраций данных цитокинов в секретах респираторного тракта и сыворотке крови пациентов с респираторным микоплазмозом, при этом концентрации ФНО- α и ИЛ-6 положительно коррелируют с тяжестью заболеваний, ассоциированных с инфицированием *Mycoplasma pneumoniae* [3].

Результаты исследований *in vitro*, *in vivo* и клинические данные свидетельствуют о том, что существенную роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с инфицированием *Mycoplasma pneumoniae*, принимают такие цитокины, как ИЛ-33 и RANTES, которые также ассоциированы с развитием аллергических заболеваний и астмы [1, 3].

Хемокин RANTES координирует иммунные реакции. Он не только индуцирует хемотаксис иммунных клеток, но и способен вызывать их активацию, сопровождающуюся синтезом молекул адгезии, повышенной продукцией активных форм кислорода и дегрануляцией. RANTES вовлечен в формирование воспалительных реакций, ассоциированных с астмой, через активацию эозинофилов и базофилов [1].

ИЛ-33 — провоспалительный цитокин семейства ИЛ-1, который конститутивно синтезируется эпителиальными клетками и локализуется в ядре, однако при повреждении барьерных тканей (механическое, действие токсинов бактерий) ИЛ-33 выделяется во внеклеточное пространство для активации факторов врожденного иммунитета [4, 5].

Показано, что бронхиальный эпителий является важным резервуаром ИЛ-33 в легких. ИЛ-33 обладает способностью индуцировать продукцию цитокинов, стимулирующих Th2 иммунный ответ (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), который вовлечен в патогенез аллергических заболеваний и астмы [4, 5].

Поскольку *Mycoplasma pneumoniae* является астма ассоциированным микроорганизмом, а действие CARDS-токсина рассматривается как действие классического аллергена, то представляет интерес изучение продукции хемокина RANTES и цитокина ИЛ-33, которые вырабатываются клетками респираторного эпителия и ассоциированы с развитием аллергических заболеваний и астмы.

Локальная продукция данных цитокинов клетками респираторного эпителия играет существенную роль в патогенности и исходе микоплазменной инфекции, поэтому исследование их продукции при активирующем действии *Mycoplasma pneumoniae* и CARDS-токсина может внести существенный вклад в понимание механизмов данных воспалительных реакций.

Цель работы — оценка влияния *Mycoplasma pneumoniae* и рекомбинантного CARDS-токсина на экспрессию провоспалительных цитокинов клетками респираторного эпителия в эксперименте *in vitro*.

Материалы и методы. *In vitro* моделью культивирования клеток явилась клеточная линия карциномы легкого человека A549. Клетки выращивали во флаконах с поверхностью для роста 75 см² в минимальной поддерживающей среде (MEM-Eagle, *Sigma*) с добавлением 10 % FBS и 1%-ного раствора антибиотиков пенициллин-стрептомицин (*Sigma*, с 10000 единицами пенициллина и 10 мг стрептомицина на 1 мл 0,9 % NaCl) при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5 % CO₂.

Mycoplasma pneumoniae ATCC 15531 выращивали в среде для микоплазм (бульон — основа с добавкой для микоплазм, *Thermo Scientific. Oxoid*) в течение 2–3 недель при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5 % CO₂. Когда среда меняла цвет с красного на желтый, рост *Mycoplasma pneumoniae* считался подтвержденным. Для инфицирования A549 клеток использовались суспензии *Mycoplasma pneumoniae*, соответствующие стандартам МакФарланда 0,5 Ед; 0,25 Ед и 0,1 Ед. Продолжительность составила 4 ч.

Оценивали действие рекомбинантного CARDS-токсина (rCARDS, *MyBioSource*, США) в концентрациях 0,05; 0,5; 5 и 20 мкг на 1 мл среды в лунке планшета с клетками.

Выживаемость клеток при действии различных доз rCARDS-токсина оценивалась в тесте с трипановым синим как относительное количество жизнеспособных клеток. Для этого A549 клетки отделяли с поверхности роста путем обработки 0,25 % трипсином, 20 мкл клеточной суспензии смешивали с 20 мкл 0,4%-ного раствора трипанового синего, в камере Горяева производили подсчет светлых клеток (не содержащие трипановый синий, жизнеспособные) и темных клеток (содержащие включения трипанового синего, нежизнеспособные). Расчет показателя выживаемости (%) проводили по формуле: [количество светлых клеток / (количество темных клеток + количество светлых)].

Через 24, 48 и 72 ч после инфицирования A549 клеток *Mycoplasma pneumoniae* или инкубирования с rCARDS-токсином супернатанты клеточных культур собирали для оценки синтеза провоспалительных цитокинов методом ИФА. RLT лизирующий буфер (*Qiagen*) добавляли в каждую лунку 24-луночных планшетов для лизиса клеток, последующей экстракции РНК и проведения молекулярно-генетического анализа экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Суммарную РНК экстрагировали с использованием набора *RNeasy MiniKit (Qiagen, Germantown, MD, USA)* равные количества РНК (330 нг) подвергались обратной транскрипции с использованием набора *RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA)*. Аликвоты полученных растворов одноцепочечных к ДНК в объеме 1 мкл (16,5 нг) использовали для проведения ПЦР в режиме реального времени (ПЦР РВ) с применением набора *TaqMan Universal PCR Master Mix (ThermoFisher Scientific)*, итоговый объем ПЦР-реакции составил 10 мкл. Программа амплификации: 50 °С 2 мин, 95 °С 10 мин, 45 циклов при 95 °С в течение 15 с и 60 °С в течение 15 с.

Относительную экспрессию генов цитокинов ФНО- α , RANTES, ИЛ-6 и ИЛ-33 оценивали методом сравнения C_T ($\Delta\Delta C_T$) с использованием GAPDH в качестве референсного гена. ПЦР РВ проводилась с использованием специфических праймеров и проб для каждого гена: ФНО- α Hs01113624_g1 (*Life Technologies*), RANTES Hs00982282_m1 (*Life Technologies*), IL6 Hs00985639_m1 (*Life Technologies*), IL-33 Hs04931857_m1 (*Life Technologies*), GAPDH Hs02786624_g1 (*Life Technologies*).

Концентрации цитокинов ФНО- α , RANTES, ИЛ-6 и ИЛ-33 (*R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*) в супернатантах клеточных культур определяли методом ИФА в соответствии с инструкциями производителя. Чувствительность анализов составила 5,5 пг/мл, 6,6 пг/мл, 0,7 пг/мл и 1,51 пг/мл соответственно.

Все варианты экспериментального воздействия на A549 клетки были повторены трижды для оценки воспроизводимости результатов исследования. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ *Statistica 9*. Медиана и интерквартильный размах использовались для характеристики данных. Критерии Манна – Уитни использовался для определения достоверности различий между группами. Корреляция анализировалась с использованием метода Спирмена. Значения $p < 0,05$ определяли статистическую значимость различий показателей между группами.

Результаты и их обсуждение. Клеточная линия A549 несет характерные признаки альвеолярных клеток 2-го типа и используется для оценки действия инфекционных агентов и биологически активных веществ на альвеолярный эпителий [6, 7].

Инфицирование A549 клеток *Mycoplasma pneumoniae* было подтверждено обнаружением ДНК микроорганизма методом ПЦР в A549 клетках через 24, 48 и 72 ч после замены среды, в контрольных клетках ДНК *Mycoplasma pneumoniae* не была выявлена. Выживаемость A549 клеток спустя 24, 48 и 72 ч после действия CARDS-токсина в различных концентрациях (0,05; 0,5; 5 и 20 мкг) составила 80 % и выше (таблица 1).

Таблица 1 — Значения выживаемости (%) A549 клеток при действии CARDS-токсина, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Время инкубации	Контроль	Концентрация CARDS токсина (мкг/мл)			
		0,05	0,5	5	20
24 часа	93,2 [92,6;93,4]	96,3 [95,7;96,7]	95,8 [95,1;96,7]	93,8 [93,3;94,6]	89,4 [88,8;89,8]
48 часов	94,0 [93,6;94,8]	87,9 [86,5;88,4]	91,1 [90,7;91,8]	87,3 [86,9;88,4]	92,9 [91,4;93,4]
72 часа	89,6 [89,0;89,9]	85,6 [85,0;86,1]	86,5 [85,8;87,0]	86,6 [85,7;87,4]	79,9 [79,4;81,2]

При исследовании морфологии A549 клеток в экспериментах с *Mycoplasma pneumoniae* и рекомбинантного CARDS-токсином не наблюдалось признаков цитопатического действия, таких как округление клеток, увеличение в размерах ядер, вакуолизация цитоплазмы, отсутствовали разрывы в монослоях клеток. A549 клетки при действии выбранных для исследования концентраций *Mycoplasma pneumoniae* и рекомбинантного CARDS-токсина сохраняли характерную для них морфологию кубического эпителия (форма гальки) с плотными межклеточными контактами.

По совокупности данных морфологического исследования A549 клеток и оценки их выживаемости можно сделать вывод об отсутствии цитопатического действия *Mycoplasma pneumoniae* и рекомбинантный CARDS-токсина при заданных условиях эксперимента, поэтому предложенная модель использовалась для дальнейшего изучения активирующего действия микроорганизма и его токсина на клетки альвеолярного эпителия *in vitro*.

Было показано, что *Mycoplasma pneumoniae* и CARDS-токсин способны оказывать активирующее действие на A549 клетки и индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-33, хемокина RANTES как на уровне мРНК, так и белка.

ФНО- α и ИЛ-6 являются важными регуляторами иммунных реакций, локальная выработка которых значима для эффективного элиминирования инфекционных агентов.

Показано, что инфицирование A549 клеток *Mycoplasma pneumoniae* и действие рекомбинантного CARDS-токсина в концентрациях 0,05 и 0,5 мкг/мл не сопровождалось экспрессией ФНО- α и ИЛ-6. В свою очередь стимулирование A549 клеток CARDS-токсином в концентрациях 5 и 20 мкг/мл приводило к увеличению экспрессии ФНО- α в сравнении с контрольными клетками во всех временных промежутках с максимумом через 24 ч после активации клеток CARDS-токсином (таблица 2).

Таблица 2 — Экспрессия (2^{- $\Delta\Delta$ Ct}) ФНО- α и ИЛ-6 A549 клетками при действии CARDS-токсина, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Условия эксперимента	24 ч	48 ч	72 ч
ФНО- α			
CARDS 5	2,5 [2,4;2,8]	2,2 [1,85;2,5]	1,4 [1,3;1,6]
CARDS 20	6,6 [6,0;6,9]	4,7 [4,05;5,0]	3,9 [3,0;4,15]
ИЛ-6			
CARDS 5	2,3 [1,95;2,85]	5,3 [5,05;5,85]	2,2 [1,85;2,6]
CARDS 20	6,1 [5,9;6,25]	10,1 [9,9;10,9]	6,3 [5,9;6,9]

Поскольку ФНО- α способен через систему транскрипционных факторов инициировать экспрессию гена ИЛ-6, то закономерным результатом стало обнаружение повышенной экспрессии ИЛ-6 при действии CARDS-токсина в концентрациях 5 и 20 мкг/мл (таблица 2). Экспрессия ИЛ-6 являлась максимальной через 48 часов после активации A549 клеток CARDS-токсином.

Наиболее чувствительным маркером инфицирования *Mycoplasma pneumoniae* и действия CARDS-токсина на A549 клетки стал хемокин RANTES (таблица 3). Экспрессия гена RANTES и продукция белка повышались при действии патогена и его токсина. Уровни RANTES положительно коррелировали с концентрацией *Mycoplasma pneumoniae* во временном промежутке 24 ч после инфицирования и с дозами токсина ($r = 0,738-0,963$; $p < 0,05$).

Полученные нами результаты соответствуют результатам экспериментов *in vitro* и *in vivo*, в которых анализировалась продукция RANTES в ответ на инфицирование *Mycoplasma pneumoniae*. Также у детей с микоплазменной пневмонией наблюдалось повышенное содержание RANTES в сыворотке крови, при этом концентрация хемокина RANTES коррелировала с тяжестью заболевания [1, 2].

Таблица 3 — Экспрессия ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) RANTES A549 клетками в экспериментах с *Mycoplasma pneumoniae* и CARDS токсином, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Условия эксперимента	24 часа	48 часов	72 часа
Мр 0,1 Ед	1,5 [1,3;2,8]	2,7 [2,2;4,5]	2,1 [1,75;3,25]
Мр 0,25 Ед	2,2 [1,75;3,55]	3,2 [2,5;3,8]	6,8 [3,85;8]
Мр 0,5 Ед	10,3 [9,35;11,65]	5,2 [4,95;7,4]	5,4 [4,25;8,9]
CARDS 0,05	6,4 [4,5;7,7]	1,4 [1,15;4,2]	2,2 [1,8;2,55]
CARDS 0,5	8,5 [6,6;10,45]	3,7 [2,9;6,2]	4,9 [3,8;5,1]
CARDS 5	22,5 [18,95;24,25]	10,7 [9,75;12,15]	7,7 [6,8;8,65]
CARDS 20	53,7 [49,25;56,35]	32,6 [30,9;36,95]	16,8 [15,55;20,15]

Таким образом, поскольку основные изменения в экспрессии цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, хемокина RANTES наблюдались в первые сутки после инфицирования, то данные цитокины можно рассматривать как маркеры раннего ответа клеток альвеолярного эпителия на инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* и действие CARDS-токсина.

Основные изменения в экспрессии гена и продукции ИЛ-33 наблюдались через 48 часов после инфицирования *Mycoplasma pneumoniae* и действия CARDS-токсина. Выход ИЛ-33 в клеточные супернатанты составил: 10,5 [9,75;13,75], 24,4 [22,2;30,0] и 60,0 [56,8;61,35] пг/мл при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* в концентрациях 0,1; 0,25 и 0,5 ЕД Мак Фарланда, 18,5 [15,5;21,0], 34,6 [31,25;40,1], 68,0 [60,0;76,5] и 105,4 [90,45;129,7] пг/мл при действии CARDS-токсина в концентрациях 0,05; 0,5; 5 и 20 мкг/мл соответственно. Концентрации ИЛ-33 положительно коррелировали с концентрациями *Mycoplasma pneumoniae* и CARDS-токсина ($r = 0,949-0,963$; $p < 0,05$).

ИЛ-33 является важным регулятором как врожденного, так и приобретенного иммунитета, участвует в формировании аллергических реакций, астмы, поэтому повышение экспрессии гена и продукции данного цитокина может играть существенную роль в формировании аллергического ответа при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae*. В свою очередь *Mycoplasma pneumoniae* как преимущественно внеклеточный патоген взаимодействует с сурфактантом легких, поэтому представляет интерес изучение модулирующего влияния компонентов сурфактанта легких на продукцию ИЛ-33 клетками альвеолярного эпителия при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* и действии CARDS-токсина.

Заключение. Таким образом, A549 клетки реагируют на инфицирование *Mycoplasma pneumoniae* и действие CARDS-токсина выработкой цитокинов, которые принимают участие в регуляции воспаления и иммунного ответа.

Спектр и динамика выработки цитокинов в параллельных экспериментах с *Mycoplasma pneumoniae* и CARDS отличались, что может свидетельствовать о том, что для реализации патогенного потенциала *Mycoplasma pneumoniae* значимо не только присутствие жизнеспособного патогена, но и выделение в биотоп инфицирования основного фактора патогенности *Mycoplasma pneumoniae* — CARDS-токсина.

Действие CARDS-токсина оказывало наиболее существенное активирующее влияние в отношении продукции провоспалительных цитокинов A549 клетками. Присутствие в среде культивирования CARDS-токсина в концентрациях 5 и 20 мкг/мл сопровождалось увеличением экспрессии ФНО- α , ИЛ-6, хемокина RANTES, ИЛ-33 ($p < 0,05$). *Mycoplasma pneumoniae* в отсутствие CARDS-токсина была не способна индуцировать выработку A549 клетками таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-6, при этом действие патогена сопровождалось повышенной экспрессией RANTES, ИЛ-33 ($p < 0,05$).

Литература

1. Parrott, G. L. A compendium for *Mycoplasma pneumoniae* [Electronic resource] / G. L. Parrott, T. Kinjo, J. Fujita // Front Microbiol. — 2016. — Vol. 7. — Art. 513.
2. Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from *Mycoplasma pneumoniae* / A. Becker [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. — 2015. — Vol. 112, № 16. — P. 5165–5170.
3. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation / J. L. Medina [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. — 2012. — Vol. 46, № 6. — P. 815–822.
4. Differential chemokine expression patterns in tonsillar disease / M. Mandapathil [et al.] // Acta Otorhinolaryngol Ital. — 2018. — Vol. 38, № 4. — P. 316–322.

5. Molofsky, A. B. Interleukin-33 in tissue homeostasis, injury and inflammation / A. B. Molofsky, A. Savage, R. M. Lockley // *Immunity*. — 2015. — Vol.42, №6. — P. 1005–1019.
6. Tumor necrosis factor- α regulates interleukin-33 expression through extracellular signal-regulated kinase, p38, and nuclear factor- κ B pathways in airway epithelial cells / I. H. Park [et al.] // *Int Forum Allergy Rhinol*. — 2016. — Vol. 6, №9. — P. 973–980.
7. Global secretome characterization of A549 human alveolar epithelial carcinoma cells during *Mycoplasma pneumoniae* infection [Electronic resource] / S. Li [et al.] // *BMC Microbiol*. — 2014. — Vol. 14. — Art. 27.

Changes in expression of inflammatory cytokines by respiratory epithelial cells activated with mycoplasma pneumoniae and recombinant cards-toxin in vitro

Hlinkina T. V., Kastsyuk S. A.

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

The local production of cytokines by respiratory epithelial cells plays a significant role in the pathogenicity and outcome of *Mycoplasma pneumoniae* infection. The study of cytokines release in response to *Mycoplasma pneumoniae* and CARDS-toxin activation can greatly contribute to understanding of the mechanisms of inflammatory reactions associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection.

Keywords: *Mycoplasma pneumoniae*, alveolar epithelial cells A549, cytokines, recombinant CARDS-toxin.

Поступила 23.09.2019

УДК 616.24-006.6:616.15-092:577

Изменения молекулярно-клеточных компонентов крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого

Таганович А. Д.¹, Ковганко Н. Н.¹, Прохорова В. И.², Готько О. В.², Державец Л. А.²

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

*²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Изучены изменения молекулярно-клеточных компонентов крови у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (далее — НМРЛ). Показано, что концентрация клеток крови, белков СРБ и *Syfra 21–1* в сыворотке крови характерно отличаются у пациентов с НМРЛ по сравнению со здоровыми людьми. Установлено, что у пациентов с III–IV стадией НМРЛ по сравнению с I–II стадией ниже концентрация лимфоцитов, отношение лимфоциты/моноциты, концентрация альбумина и выше — отношение нейтрофилы/лимфоциты, концентрация тромбоцитов, отношение тромбоциты/лимфоциты, концентрация СРБ, отношение СРБ/альбумин.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, клетки крови, альбумины, С-реактивный белок.

Введение. В индустриальных странах рак легкого (далее — РЛ) занимает первое место среди всех онкологических заболеваний. Различают два основных типа рака легкого: мелкоклеточный и немел-

коклеточный. НМРЛ является наиболее распространенным, его доля составляет около 80 %. Одногодичная летальность при нем достигает 70 %. В Беларуси рак легкого занимает второе место, уступая раку предстательной железы, а одногодичная летальность его составляет 49 %. Столь высокая вероятность неблагоприятного исхода связана с тем, что, несмотря на широкий спектр применяемых методов диагностики и прогнозирования, примерно в половине случаев рак легкого выявляется лишь на поздних стадиях.

Использование новейших чувствительных методов диагностики, таких как компьютерная, позитронно-эмиссионная томография, аутофлуоресцентная бронхоскопия, к сожалению, также не привело к снижению смертности от РЛ. Поэтому очевидно, что существующие критерии, применяемые в настоящее время для диагностики рака легкого на ранних стадиях и для оценки распространенности опухолевого процесса, недостаточно эффективны.

Существенное значение в оценке прогрессирования НМРЛ могут иметь молекулярные маркеры. С этой целью достаточно широко распространено определение в плазме крови белков *Cyfra 21–1* (фрагмент цитокератина-19), SCC (опухлеассоциированный антиген плоскоклеточной карциномы), TPA (тканевой полипептидный антиген) [1].

В последние годы существенное внимание уделяется тому факту, что и рутинные тесты, используемые в общем и биохимическом анализе крови, также могут быть полезны для диагностики НМРЛ, особенно, для прогнозирования характера течения заболевания и его исхода. Канцерогенезу, пролиферации и диссеминации опухоли сопутствует системное воспаление. С-реактивный белок (далее — СРБ) известен в качестве надежного чувствительного маркера воспалительного процесса. Высокий уровень СРБ служит важным прогностическим индикатором у пациентов с опухолями урологической сферы, рака поджелудочной железы, печени, кишечника. Отдельные исследования на сегодняшний день посвящены изучению взаимосвязи высокого уровня СРБ в сыворотке крови с плохой выживаемостью пациентов с НМРЛ [1]. Другие исследователи, правда, не подтвердили этого результата [2].

Другим немаловажным аспектом, который связан с выживаемостью пациентов с раком, является статус питания. Причиной смерти у трети из них является не сам рак, а синдром недостаточного питания [3]. Альбумин, будучи основным белком плазмы крови, отражает состояние питания и ответ на воспалительную реакцию. Имеется взаимосвязь уровня сывороточного альбумина с эффективностью проводимого лечения. Поэтому его рассматривают в качестве важного прогностического фактора для выживаемости пациентов с НМРЛ [4].

Если СРБ и альбумин по отдельности имеют значение для диагностики НМРЛ, их комбинация может быть еще более ценной, к примеру, в прогнозировании выживаемости при этом заболевании. Отношение концентрации СРБ к концентрации альбумина с успехом используется в качестве прогностического показателя у пациентов с раком поджелудочной железы, назофарингеальной области, пищевода, кишечника [5]. Уже имеются работы, в которых предлагается использовать отношение СРБ/альбумина для прогнозирования прогрессирования НМРЛ и вероятности его летального исхода. Однако все эти исследования выполнены в китайской популяции, особенностью которой является более высокая смертность вследствие НМРЛ, чем в других странах [1].

О масштабах воспалительной реакции в ходе канцерогенеза свидетельствует не только изменяющийся уровень белков в плазме крови, но и циркулирующие там клетки — участники воспаления, такие как нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты. Последние ответственны, в частности за инвазию клеток опухоли в кровоток, где они сохраняют жизнеспособность и откуда они обсеменяют различные внутренние органы.

Основываясь на подобных рассуждениях, исследователи пытаются объединить все эти показатели в так называемые воспалительные индексы. При этом преследуется цель получить более чувствительный показатель в оценке состояния пациента. Предлагается использовать так называемый системный иммуно-воспалительный индекс, включающий результаты подсчета количества лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови, который оказался информативным предиктором у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, особенно после резекции опухоли [6]. Внимание исследователей из Турции привлек другой воспалительный прогностический индекс. Он включал в себя уровень СРБ, альбумина в плазме крови и отношение нейтрофилов к лимфоцитам. Показатель использовался в качестве прогностического при оценке выживаемости пациентов с НМРЛ [7].

Таким образом, был выделен круг параметров или составляющих периферической крови, перспективных в диагностике НМРЛ. Их потенциальную ценность дополняют простота и доступность определения, которая сочетается с информативностью и участием в патогенезе заболевания. Не все исследователи разделяют подобный оптимизм. Поэтому нами была предпринята попытка проанализировать

зирать изменение концентрации СРБ, альбумина и ряда клеточных компонентов крови у пациентов с НМРЛ в зависимости от распространенности патологического процесса и сопоставить его с состоянием классического онкомаркера — концентрации фрагмента цитокератина 19 (*Cyfra 21–1*). В данной статье приводятся первые результаты этого исследования.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила плазма и сыворотка крови 26 пациентов с подтвержденным диагнозом немелкоклеточный рак легкого I–IV стадии и 26 клинически здоровых лиц группы контроля, не имеющих на момент обследования злокачественных заболеваний (их них 10 женщин и 16 мужчин). Отнесение к той или иной стадии процесса проводилось на основании классификации TNM. Возраст клинически здоровых лиц колебался от 48 до 60 лет; средний возраст составил 54 ± 6 лет. Из 26 обследованных пациентов с первичным раком легкого (21 мужчина и 5 женщин) у 10(38,5 %) пациентов диагностирован немелкоклеточный рак легкого I стадии, у 8(30,8 %) — рак II стадии. Рак III стадии был диагностирован у 7(26,9 %) пациентов, IV стадии — у 1 (3,8%) пациента.

Кровь из локтевой вены собирали в вакутайнер с ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта. Для получения сыворотки кровь собирали в пробирку с тромбином в качестве активатора свертывания крови. Определение концентрации С-реактивного белка и концентрации альбуминов в сыворотке крови проводили на биохимическом анализаторе AU680 (*Beckman Coulter*, США). Определение концентрации опухолеассоциированного антигена *Cyfra 21–1* (фрагмента цитокератина-19) в сыворотке крови проводили на анализаторе *Cobase 411 (RoscheDiagnostics, США)*. Анализ клеточного состава крови выполнен на гемализаторе *SysmexXE-5000 (SysmexGroup, Япония)*.

Системный иммуно-воспалительный индекс (SII) рассчитывали по уравнению

$$P \cdot N/L,$$

где *P*, *N* и *L* — тромбоциты, нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты, соответственно.

Иммунопрогностический индекс (IPI) рассчитывали по уравнению

$$([\text{СРБ}] \cdot N)/(L \cdot [\text{альбумин}]).$$

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов статистического анализа данных *Statistica 10.0 (StatSoftInc., США)*. Анализ осуществляли непараметрическими методами вариационной статистики и выражали в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей [25 %;75 %]. При изучении статистических различий между двумя группами показателей использовался критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Данные показателей анализа крови здоровых людей и пациентов с немелкоклеточным раком легкого, а также рассчитанные на основании данных первичных анализов крови соотношения нейтрофилы/лимфоциты, лимфоциты/моноциты, тромбоциты/ лимфоциты, СРБ/альбумины приведены в таблице.

Таблица — Результаты сравнительного анализа крови здоровых людей и пациентов с различными стадиями НМРЛ

Показатель	Медианы значений показателя в группе				<i>p</i>
	Контроль, <i>n</i> = 26	НМЛР, стадии I–IV, <i>n</i> = 26	НМЛР, стадии I–II, <i>n</i> = 18	НМЛР, стадии III–IV, <i>n</i> = 8	
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,31 (2,87; 4,16)	4,30* (3,26; 5,60)	4,30 (2,91; 5,41)	5,06 (3,34; 7,29)	0,389
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,87 (1,69; 2,24)	1,86 (1,70; 2,44)	2,14 (1,84; 2,62)	1,7* (1,50; 1,74)	0,005
Нейтрофилы/лимфоциты	1,70 (1,39; 2,36)	1,98 (1,61; 2,76)	1,93 (1,55; 2,08)	3,05* (2,23; 4,40)	0,032
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,48 (0,44; 0,66)	0,61* (0,55; 0,81)	0,59 (0,56; 0,77)	0,64* (0,51; 1,05)	0,331
Лимфоциты/моноциты	3,63 (3,12; 4,57)	3,03 (2,17; 4,22)	3,67 (2,52; 4,365)	2,24* (1,53; 2,56)	0,0011
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$	0,11 (0,08; 0,18)	0,195 (0,09; 0,24)	0,19 (0,09; 0,28)	0,2* (0,11; 0,22)	0,802

Окончание табл.

Показатель	Медианы значений показателя в группе				p
	Контроль, n = 26	НМЛР, стадии I–IV, n = 26	НМЛР, стадии I–II, n = 18	НМЛР, стадии III–IV, n = 8	
Базофилы, ×10 ⁹ /л	0,03 (0,02; 0,04)	0,03 (0,02; 0,03)	0,03 (0,02; 0,03)	0,02 (0,02; 0,023)	0,470
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	251,0 (225,0; 297,0)	258,5 (233,0; 286,0)	242,5 (204,25; 269,25)	307,5 (278; 333,25)	0,001
Тромбоциты/лимфоциты	134,32 (105,97; 145,93)	131,78 (89,33; 167,06)	102,4* (81,035; 131,88)	167,65* (160,0; 211,9)	0,0003
СРБ, мг/дл	0,15 (0,10; 0,22)	0,89* (0,22; 2,29)	0,43* (0,170; 1,45)	2,09* (1,26; 3,53)	0,005
Альбумины, г/л	43,00 (41,60; 43,90)	42,05 (39,00; 45,00)	42,3 (41,23; 45,30)	39,6* (38,3; 42,0)	0,005
СРБ/альбумины	0,0034 (0,0024; 0,0051)	0,021* (0,005; 0,056)	0,01* (0,004; 0,028)	0,06* (0,03; 0,09)	0,004
Syfra 21-1, нг/мл	1,78 (1,31; 2,32)	3,51* (2,58; 4,98)	3,21* (2,30; 4,95)	4,26* (3,09; 5,05)	0,08
IP1	0,618 (0,404; 1,158)	3,30 (0,80; 15,36)	2,10* (0,745; 15,36)	9,59* (3,22; 42,63)	0,452
SP	445,40 (327,6; 552,42)	527,995 (390,15; 746,38)	506,29 (365,42; 746,38)	541,28 (391,23; 1098,86)	0,359

1. p – уровень значимости различий между группами «НМЛР, стадии I–II» – «НМЛР, стадии III–IV»;

* – различия достоверны по сравнению с контролем.

2. В скобках указаны 25 и 75 процентиля.

Уровень С-реактивного белка у пациентов с НМЛР составил 0,89 мг/дл, что почти в 6 раз больше, чем в крови здоровых людей. Уровень основных белков крови – альбуминов у людей обеих групп был практически одинаковым: 43,0 г/л (контрольная группа) и 42,05 г/л (НМЛР). Вследствие существенно более высокого уровня С-реактивного белка у пациентов с НМЛР величина отношения СРБ/альбумины у них также была статистически достоверно большей.

Уровень нейтрофилов в крови пациентов с НМЛР оказался выше почти на 30 %, а уровень моноцитов – на 27 % по сравнению с таковым у здоровых людей. А вот содержание лимфоцитов не претерпело существенных изменений и было практически одинаковым: 1,87·10⁹/л (контроль) и 1,86·10⁹/л (НМЛР). В крови обследуемых обеих групп приблизительно одинаковой концентрация базофилов и тромбоцитов. Несмотря на более высокую медиану (на 77 %) уровня эозинофилов у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, достоверной значимости различий с контрольной группой не обнаружено. Вероятно, поэтому и величина отношений нейтрофилы/лимфоциты и моноциты/лимфоциты оказалась неизменной.

На этом фоне концентрация Syfra 21–1 в крови пациентов с НМЛР была выше примерно в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми. Следует отметить, что по всем определяемым показателям их значения у пациентов и здоровых людей по полу не отличались.

О состоянии определяемых показателей у пациентов с различной распространенностью НМЛР судили путем сравнения 2 подгрупп пациентов. В первую подгруппу вошли пациенты с I и II стадией, во вторую подгруппу были включены пациенты с III и IV стадией. Практически все отобранные показатели (за исключением базофильных лейкоцитов) продемонстрировали изменение своих значений у пациентов с НМЛР, если судить комплексно, отслеживая не только общую группу пациентов, но и распространенность у них патологического процесса. В подгруппе III–IV стадии по сравнению с I–II стадией существенно снижено количество лимфоцитов. Тенденция к увеличению концентрации нейтрофилов хорошо отслеживается по медианам этого показателя в подгруппах. Разница в подгруппе III–IV стадии по сравнению с I–II стадией составила 18 %. Поэтому отношение нейтрофилы/лимфоциты было существенно выше у пациентов с III–IV стадией заболевания.

Более высокая концентрация моноцитов в этой же подгруппе привела к падению величины отношения лимфоциты/моноциты на 64 % (разница по сравнению с подгруппой I–II стадией статистически достоверна). Существенно более высокий уровень тромбоцитов у этой же категории пациентов наряду с более низким уровнем лимфоцитов обусловил статистически значимую разницу отношения тромбоциты/лимфоциты как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с подгруппой I–II стадией.

Индекс SII рассчитывался из вышеприведенных значений клеточных показателей (см. материалы и методы). Его величина не претерпела существенных изменений у пациентов с НМРЛ ни по сравнению с контролем, ни в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Количественным изменениям клеточного состава крови сопутствовали характерные изменения белков плазмы или сыворотки крови. В первую очередь привлекает внимание уровень СРБ. Его значения были существенно более высокими (почти в 3 раза превышая норму) уже на ранних стадиях развития заболевания. В подгруппе пациентов с III–IV стадией она уже в 14 раз превысила контрольный уровень и в 4,9 раза — величину у пациентов с I–II стадией.

Уровень альбумина стал заметно меньше контрольного только при III–IV стадией НМРЛ. Значения этого показателя существенно отличались у этих пациентов и по сравнению с подгруппой I–II стадией. Как результат этих особенностей количественной перестройки вышеназванных белков индекс IPI значительно, более чем в 5 раз, был более высоким у всех пациентов с НМРЛ по сравнению с контролем. Наибольшая его величина была в подгруппе III–IV стадии заболевания.

Ожидаемые различия концентрации в сыворотке крови продемонстрировал классический онкомаркер *Cyfra 21–1*. Сравнивая, можно заметить, что в целом уровень этого показателя в различных сравниваемых группах соответствовал наблюдавшимся отличиям для СРБ и индекса IPI. Однако амплитуда колебаний медиан у последних двух показателей была гораздо более выраженной.

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Концентрация клеток крови, СРБ и *Cyfra 21–1* в сыворотке крови характерно отличаются у пациентов с НМРЛ по сравнению со здоровыми людьми. Наиболее выражено отличается уровень СРБ и индекс IPI.
2. У пациентов с III–IV стадии НМРЛ по сравнению с I–II стадией ниже концентрация лимфоцитов, отношение лимфоциты/моноциты, концентрация альбумина, и выше — отношение нейтрофилы/лимфоциты, концентрация тромбоцитов, отношение тромбоциты/лимфоциты, концентрация СРБ, отношение СРБ/альбумин.
3. Для суждения о распространенности НМРЛ к наиболее перспективным показателям в плане их дальнейшего исследования следует отнести СРБ, отношение СРБ/альбумин и индекс IPI.

Литература

1. Post-diagnostic C-reactive protein and albumin predict survival in Chinese patients with non-small cell lung cancer: a prospective cohort study / J.-R. Yang [et al.] // Scientific reports. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 8143–8152.
2. Causes and impact of hyponutrition and cachexia in the oncologic patient / P. P. Garcia-Luna [et al.] // *Nutricion hospitalaria*. — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 10–16.
3. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status / S. Ikeda [et al.] // *BMC cancer*. — 2017. — Vol. 17. — P. 797–809.
4. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer / Z. Liu [et al.] // *Annals of surgical oncology*. — 2017. — Vol. 24. — P. 561–568.
5. Exploration and Validation of C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Novel Inflammation-Based Prognostic Marker in Nasopharyngeal Carcinoma / Y. Zhang [et al.] // *J. Cancer*. — 2016. — Vol. 7. — P. 1406–1412.
6. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma / B. Hu [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2014. — Vol. 20. — P. 6212–6222.
7. A New Inflammatory Prognostic Index, Based on C-reactive Protein, the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Serum Albumin is Useful for Predicting Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cases / N. Dirican [et al.] // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2016. — Vol. 17, № 12. — P. 5101–5106.

Changes in the molecular-cellular components of the blood in patients with non-small cell lung cancer

Taganovich A. D.¹, Kauhanka N. N.¹, Prokhorova V. I.², Got'ko O. V.², Derzhavets L. A.²

¹Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named A. A. Alexsandrov", Minsk, Republic of Belarus

Changes in molecular-cellular blood components in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were studied. It was shown that the concentration of blood cells, CRP and Cyfra 21-1 in the blood serum is characteristically different in patients with NSCLC compared with healthy people. It was found that in patients with III–IV stages NSCLC compared with I–II stages lower lymphocyte concentration, lymphocyte/monocyte ratio, albumin concentration, and higher — neutrophil/lymphocyte ratio, platelet concentration, platelet/lymphocyte ratio, CRP concentration, CRP/albumin ratio.

Keywords: non-small cell lung cancer, blood cells, albumin, C-reactive protein.

Поступила 30.10.2019

УДК 618.3:616-053.31:612.649

Исследование вазоактивных эффектов колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненным фетоплацентарной недостаточностью течением беременности

Александрович А. С.

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

Реферат. Для изучения патогенетических механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности у беременных на основе изучения NO-синтазной недостаточности эндотелия сосудов проведено исследование вазоактивных эффектов колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненным фетоплацентарной недостаточностью течением беременности. Данные, полученные в результате исследования, позволили сделать вывод о наличии сохраненных вазоконстрикторных реакций как в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью, так и в пупочных артериях детей женщин контрольной группы. В то же время в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью отсутствовала статистически значимая эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином — признак наличия дисфункции эндотелия в пупочных артериях.

Ключевые слова: беременность, фетоплацентарная недостаточность, пупочные артерии, дисфункция эндотелия.

Введение. Решающее значение в поддержании нормального маточно-плацентарного кровотока при физиологической беременности имеет базальная секреция монооксида азота в кровотоке эндотелием сосудов. Синтез монооксида азота (NO) имеет важное значение в кровообращении плода, так как конститутивная NO-синтаза определяется в крови вены и артерии пуповины плода.

Монооксид азота продуцируется NO-синтазой из *L*-аргинина при участии кислорода, НАДФН₂ и принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия: вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосудов, угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов, угнетает макрофагальную активность, оказывает цитопротекторное действие [1].

При физиологически протекающей беременности плацентарные сосуды находятся в состоянии дилатации и не реагируют на сокращающие стимулы. Это обстоятельство обеспечивает равномерное поступление кислорода и питательных веществ к плоду. Рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом к вазопрессорам обеспечивается за счет возрастающей продукции эндотелиальных факторов релаксации – простаглицлина и монооксида азота [2].

Структурные изменения, происходящие в сосудах в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения.

Фетоплацентарная недостаточность представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения как со стороны плаценты, так и со стороны плода, вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений. Разнообразие вариантов проявления фетоплацентарной недостаточности, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее нарушение той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы мать–плацента–плод [3].

Выраженность клинических проявлений плацентарной недостаточности предопределяет нарушение продукции факторов, которые обеспечивают дилатацию плацентарных сосудов.

Знание основных звеньев патогенеза фетоплацентарной недостаточности является фундаментом правильной диагностики, лечения и профилактики этого осложнения беременности.

Эндотелий контролирует тонус сосудов за счет медиаторов, высвобождаемых в нем или (в меньшей степени) циркулирующих в крови. Секретируемые эндотелием медиаторы регулируют таким образом васкулярную архитектуру и взаимодействие клеток крови с сосудистой стенкой.

Функции эндотелия складываются как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Среди них факторы:

- контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, что определяет ее тонус;
- участвующие в процессах свертывания и фибринолиза, регуляции жидкого состояния крови и ее взаимодействия с сосудистой стенкой;
- контролирующие рост сосудистых клеток, их репарацию и замещение;
- регулирующие воспаление — реакцию на уничтожение и изгнание чужеродного начала.

Современная эндотелиология отводит монооксиду азота ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции. Точнее, нарушению той функции, которую монооксид азота выполняет в здоровом эндотелии [2].

Монооксид азота — самая простая химическая структура среди физиологически значимых молекул. Большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через экспрессию синтеза монооксида азота.

Монооксид азота присутствует во всех типах эндотелия, независимо от размера и функции сосудов. В покое клетки секретируют постоянно монооксид азота, поддерживая базальный тонус артериальных сосудов. Функция монооксида азота состоит в торможении работы сократительного аппарата сосудистых гладкомышечных элементов; при этом активируется фермент гуанилатциклаза и образуется вторичный (скорее, «третичный») мессенджер — циклический 3'-5'-гуанозинмонофосфат.

Увеличенные количества монооксида азота секретируется при динамическом напряжении мышечных элементов сосудов, сниженном содержании кислорода в ткани, в ответ на выброс в кровь ацетилхолина, гистамина, норадреналина, брадикинина, АТФ и др. Синтезируемые в эндотелии субстанции находятся в функциональном равновесии с монооксидом азота как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме. Некоторые вещества меняют свои физиологические эффекты на противоположные в сосудах с удаленным эндотелием или если в них нарушен синтез монооксида азота. Такие эксперименты моделируют «механику» формирования атеросклероза, развития коронарораспазма или утолщения (гипертрофии) сосудистой стенки.

С помощью фармакологических средств удается выявить роль находящихся на поверхности эндотелиальных клеток В2-кининовых рецепторов: их блокада тормозит вызываемую брадикинином вазодилатацию и высвобождение монооксида азота. Монооксид азота тормозит активность ангиотензина II, вызывающего наоборот констрикцию артериальных сосудов.

Оценка состояния сосудистого эндотелия получила большое распространение в клинике различных форм сердечно-сосудистой патологии. Определение степени нарушения функции эндотелия основано на сравнении сосудистых реакций, измеряемых в плечевой артерии в ответ на введение химических агентов. Эндотелийзависимая вазодилатация развивается при интраартериальной болюсной аппликации ацетилхолина, серотонина, брадикинина и других веществ, каждое из которых сти-

мулирует локальный рилизинг монооксида азота. Величина эндотелийзависимой вазодилатации определяется плетизмографически или специальной ультразвуковой аппаратурой. Контролем сравнения служит сублингвальное применение или *i. v.* инфузия нитроглицерина, который провоцирует эндотелий независимую вазодилатацию [4].

В ряде работ оценивается эндотелийзависимая вазодилатация в ответ на гиперемию или реакция на *i. v.* введение предшественника монооксида азота — *L*-аргинина. В работе *Lind* [и соавт.] у пациентов с леченой и нелеченой гипертензией эндотелиальная недостаточность оценивалась по реакции на метахолин (*i. a.*, 2–4 мкг/мин) в сочетании с плетизмографическим контролем. Дилататорный эффект этого препарата был меньшим у нелеченых, чем у леченых гипертоников и, соответственно, еще более отличался от нормотензивных испытуемых.

Определение эндотелийзависимой вазодилатации с использованием ультрасонографии и теста реактивной гиперемии показало нарастающее изменение функции эндотелия у здоровых пожилых людей и у возрастных пациентов с выраженной системной гипертензией. Нарушения эндотелийзависимой вазодилатации коррелировали с возрастом и уровнем артериального давления. Был сделан вывод, что возрастные изменения и гипертензивный статус независимо влияют на развитие эндотелиальной дисфункции [2].

В экспериментальных исследованиях ишемических и реперфузионных повреждений сердца эндотелий зависимая вазодилатация оценивается по реакции коронарных артерий после болюсного введения ацетилхолина, серотонина и брадикинина. Маркером развивающейся эндотелиальной дисфункции, связанной с тромбозом сосудов, может служить также изменение содержания в крови фактора Виллебранда и *P*-селектина.

В связи с тем, что базовый механизм развития эндотелиальной дисфункции связан с изменениями синтеза и рилизинга монооксида азота, одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы, несомненно, важным является разработка тестов диагностики эндотелиальной функции, особенно применительно к конкретным сосудистым регионам (коронарный кровоток, маточно-плацентарный кровоток), а также маркеров эндотелиальной дисфункции и способов ее коррекции в соответствии с формой и степенью развития васкулярной патологии [2].

Цель работы — изучение патогенетических механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности у беременных на основе изучения *NO*-синтазной недостаточности эндотелия сосудов.

Задача исследования — исследовать вазоактивные эффекты колец сосудов пуповины новорожденных детей, родившихся от матерей с осложненным фетоплацентарной недостаточностью течением беременности с целью прогнозирования и упреждения нарушений гемодинамики, тромбообразования и формирования гипоксии.

Материалы и методы. В работе использовались следующие методы исследования:

1. **Микроскопический метод** — микроскопическая функциональная морфометрия колец сосудов пуповины детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью. Исследовались вазоактивные эффекты колец сосудов пуповины новорожденных детей от здоровых матерей (группа сравнения) и у детей от матерей с фетоплацентарной недостаточностью.

2. **Статистический метод** — вариационная статистика с применением корреляционного анализа. Статистический анализ проводился при помощи пакета стандартных статистических программ. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической (*M*), стандартного отклонения (σ), доверительного интервала. В зависимости от нормальности распределения значений исследуемых переменных для сравнения двух независимых выборок использовался *t*-тест или тест Манна — Уитни. Для определения характера зависимости между данными использовался линейный регрессионный анализ.

Проведена оценка функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и детей здоровых женщин.

Оценка эндотелийзависимой вазодилатации, вызванной ацетилхолином, выполнена на изолированных пупочных артериях 21 новорожденного женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 10 детей здоровых женщин в соответствии с общепринятой и описанной в литературе методикой. Для исследования использовались пуповины, полученные непосредственно после родов за 2–3 ч до эксперимента после обязательного письменного информированного согласия матери на проведение эксперимента.

Артерии изолировались, разрезались на кольца длиной 2–3 мм. Кольца пупочной артерии подвешивались в термостатируемых при температуре 37 °С стеклянных камерах, содержащих 5 мл раствора Кребса — Ханзелейта, оксигенированного смесью 95 % кислорода и 5 % углекислого газа. Коль-

па были соединены с датчиками изометрического растяжения (*Harvard Apparatus*, США). Растяжение колец постепенно увеличивалось до величины 4 г в экспериментах, после чего кольца оставлялись для стабилизации на 1 ч.

После периода стабилизации добивались максимального сокращения колец с помощью калия хлорида (60–120 мМ). После отмывания и стабилизации колец получали сокращение агонистом тромбоксановых рецепторов U-44069 (10^{-8} М – 10^{-7} М), который известен как сильный вазоконстриктор. После достижения стабильного плато сокращения оценивали состояние эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ацетилхолина, который добавляли в перфузионный раствор в возрастающих концентрациях (10^{-8} – 10^{-5} М).

Относительная сила сокращения кольца пупочной артерии оценивалась в граммах (грамм на кольцо). Полученные результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25–75 перцентиль) — (25%; 75%).

Результаты и их обсуждение. При оценке функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и детей здоровых женщин калия хлорид ($6 \cdot 10^{-3}$ М) вызывал сокращение изолированных колец пупочных артерий, медиана относительной силы сокращения составила 0,19 (0,14; 0,48) г у детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 0,17 (0,12; 0,37 у детей здоровых женщин (таблица 1).

Таблица 1 — Относительная сила сокращения колец пупочных артерий, вызванная калия хлоридом (г) — Me (25%; 75%)

Концентрация калия хлорид (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
$6 \cdot 10^{-3}$	0,17 (0,12; 0,37)	0,19 (0,14; 0,48)

Применение калия хлорида не выявило статистически значимой разницы в относительной силе сокращения изолированных колец пупочных артерий обследуемых групп ($p > 0,05$).

Агонист тромбоксановых рецепторов U-44069 также вызвал вазоконстрикторный эффект изолированных колец пупочных артерий, медиана относительной силы которого при концентрации 10^{-8} М составила 0,11 (0,03; 0,15) г у детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 0,08 (0,02; 0,20 у детей здоровых женщин, а при концентрации 10^{-7} М составила 0,54 (0,47; 1,06) г у детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью и 0,44 (0,35; 0,99 у детей здоровых женщин (таблица 2).

Таблица 2 — Относительная сила сокращения колец пупочных артерий, вызванная U-44069 (г) — Me (25%; 75%)

Концентрация U-44069 (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
10^{-8}	0,08 (0,02; 0,20)	0,11 (0,03; 0,15)
10^{-7}	0,44 (0,35; 0,99)	0,54 (0,47; 1,06)

Применение калия хлорида не выявило статистически значимой разницы в относительной силе сокращения изолированных колец пупочных артерий обследуемых групп ($p > 0,05$).

При оценке состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ацетилхолина на фоне сокращения, вызванного U-44069, выявлено, что применение ацетилхолина на кольцах пупочных артерий матерей с фетоплацентарной недостаточностью не вызвало статистически достоверной вазодилатации, медиана относительной силы сокращения при концентрации ацетилхолина 10^{-6} М составила 0,04 (0,03; 0,09) г, а при концентрации ацетилхолина 10^{-5} М составила 0,07 (0,04; 0,21) г. В то же время применение ацетилхолина на кольцах пупочных артерий матерей без фетоплацентарной недостаточности способствовало расслаблению контрольных колец, медиана относительной силы сокращения при концентрации ацетилхолина 10^{-6} М составила –36,8 (–45,5; –29,0) г, а при концентрации ацетилхолина 10^{-5} М составила –64,2 (–79,6; –53,8) г (таблица 3).

Таблица 3 — Изменение относительной силы сокращения колец пупочных артерий, вызванное ацетилхолином (г) — Me (25%;75%)

Концентрация ацетилхолина (М)	Контроль	Фетоплацентарная недостаточность
10^{-6}	–36,8 (–45,5; –29,0)	0,04 (0,02;0,09)
10^{-5}	–64,2 (–79,6; –53,8)	0,07 (0,04;0,21)

Оценка состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ацетилхолина на фоне сокращения, вызванного U-44069 выявило статистически значимую разницу в относительной силе сокращения изолированных колец пупочных артерий обследуемых групп ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют нам сделать вывод о сохранении вазоконстрикторных реакций как в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью, так и в пупочных артериях детей женщин контрольной группы. В то же время в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью отсутствовала статистически значимая эндотелийзависимая вазодилатация, вызванная ацетилхолином, что свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия в пупочных артериях.

Заключение. Проведенные исследования функционального состояния эндотелия пупочных артерий детей от женщин с фетоплацентарной недостаточностью с использованием датчиков изометрического натяжения показали, что:

1) у беременных с фетоплацентарной недостаточностью имеет место дисфункция эндотелия в пупочных артериях;

2) вазоконстрикторные реакции в изолированных кольцах пупочных артерий детей женщин с фетоплацентарной недостаточностью сохранены и не имеют статистически значимой разницы в относительной силе сокращения в сравнении с изолированными кольцами пупочных артерий контрольной группы;

3) в отличие от статистически значимого расширения колец пупочных артерий детей матерей без фетоплацентарной недостаточности после применения ацетилхолина он на кольцах пупочных артерий детей матерей с фетоплацентарной недостаточностью не вызвал статистически достоверной вазодилатации, что свидетельствует об отсутствии эндотелий-зависимой вазодилатации;

4) беременным из группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности необходимо проводить коррекцию NO-синтазной недостаточности эндотелия пупочных артерий, одного из патогенетических механизмов возникновения фетоплацентарной недостаточности.

Литература

1. Александрович, А. С. Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у женщин с неосложненной беременностью / А. С. Александрович // Актуальные проблемы медицины : материалы Ежегодной итоговой науч.-практ. конф. (25 янв. 2019 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. — Электрон. текст. дан. (7.4 Мб). — Гродно : ГрГМУ, 2019. — С. 25–27.

2. Александрович, А. С. Ультразвуковая оценка функции эндотелия / А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, каф. общей гигиены и экологии [гл. ред. И. А. Наумов]. — Гродно : ГрГМУ, 2018. — Вып. 8. — С. 175–182.

3. Александрович, А. С. Показатели мозгового кровотока у новорожденных, родившихся от матерей с неосложненной беременностью / А. С. Александрович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. — Минск : Медисонт, 2018. — Вып. 11. — С. 167–169.

4. Александрович А. С. Определение эндотелийзависимой дисфункции артериальных сосудов у беременных с различными формами фето-плацентарной недостаточности в III триместре беременности / А. И. Пальцева, А. С. Александрович // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, каф. общей гигиены и экологии [гл. ред. И. А. Наумов]. — Гродно : ГрГМУ, 2016. — Вып. 6. — С. 3–10.

The study of the vasoactive effects of the rings of the vessels of the umbilical cord of newborns born to mothers with complicated by fetoplacental insufficiency during pregnancy

Aleksandrovich A. S.

Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Republic of Belarus

In order to the pathogenetic mechanisms of the occurrence of fetoplacental insufficiency in pregnant women, based on the study of NO-synthase insufficiency of vascular endothelium, was made a study of the

vasoactive effects of the vascular rings of the umbilical cord of newborn babies born to mothers with complicated fetoplacental insufficiency during pregnancy. The data obtained as a result of the study led to the conclusion about the presence of preserved vasoconstrictive reactions both in the isolated umbilical artery rings of children of women with fetoplacental insufficiency, and in the umbilical arteries of children of women of the control group. In the same time, in the isolated rings of the umbilical arteries of children of women with fetoplacental insufficiency there was no statistically significant endothelium-dependent vasodilation caused by acetylcholine — a sign of the presence of endothelial dysfunction in the umbilical arteries.

Keywords: pregnancy, fetoplacental insufficiency, umbilical arteries, endothelial dysfunction.

Поступила 30.10.2019

УДК 611.149.8

Макро- и микроскопическое строение пупочной и околопупочных вен человека

Гордионюк Д. М., Денисов С. Д., Мацкевич П. А.

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

Реферат. Исследование посвящено макро- и микроскопическому строению пупочной и околопупочных вен. Проведено макро- и микроскопическое препарирование печени человека в одном блоке с венами, круглой связкой печени и задней стенкой влагалища прямой мышцы живота. Описана техника забора материала и методика препарирования пупочной и околопупочных вен. Показаны особенности строения и топографии трех сегментов пупочной вены — верхнего, среднего и нижнего. Представлены особенности строения и топографии околопупочных вен.

Ключевые слова: пупочная вена, околопупочные вены, печень.

Введение. В современной литературе анатомия пупочной и тесно связанных с ней околопупочных вен освещается мало, несмотря на проводившиеся исследования в этой области еще в XIX в. [1]. Круглая связка печени является волокнистым остатком облитерированной пупочной вены, однако, небольшой просвет пупочной вены сохраняется во взрослой жизни [2, 3].

Одним из первых околопупочные вены описал *Burow*, который наблюдал сосуды, отходящие от нижней надчревной вены, сопровождающие пупочную вену и впадающие в нее одним стволом [4]. Эти вены получили название вены *Burow's*. Следующие исследования околопупочных вен были сделаны *Sappey*, который изучал посмертные изменения печени пациентов с портальной гипертензией и выраженным расширением вен. *Sappey* разделил обнаруженные им околопупочные вены на верхнюю и нижнюю группы. Верхние вены (верхняя группа вен *Sappey*) дренируют среднюю часть диафрагмы и пересекают верхнюю часть серповидной связки печени, чтобы достичь ее диафрагмальной поверхности, где они впадают в сегментарные ветви воротной вены. Нижние вены (нижняя группа вен *Sappey*), пересекают нижнюю часть серповидной связки печени и входят в щель круглой связки печени. На передней брюшной стенке нижние вены *Sappey* анастомозируют с нижней надчревной веной и венами, расположенными в подкожной клетчатке [5].

Знание анатомии и топографии пупочной вены имеет важное практическое значение, так как у новорожденных она используется для катетеризации с целью инфузионной терапии, а у взрослых для канюляции с целью проведения лечебных и диагностических манипуляций.

Цель работы — установление особенностей макро- и микроскопического строения пупочной и околопупочных вен.

Материалы и методы. Исследование анатомии пупочной и околопупочных вен проведено методом макро- и микроскопического препарирования печени человека в одном блоке с круглой связкой печени и задней стенкой влагалища прямой мышцы живота. Препарированию подверглись 20 нефиксированных и 7 фиксированных в 10%-ном растворе формалина препаратов печени человека с вена-

ми и связками. Все 27 препаратов были изъяты у людей без патологии гепатобилиарной системы, возраст которых на момент смерти составлял от 49 до 69 лет. Забор материала для препарирования происходил по разработанной нами методике: выполнялась широкая (тотальная) срединная лапаротомия от мечевидного отростка с удалением последнего до лобкового симфиза; острым путем выделяется круглая связка печени вместе в задней стенкой влагалища прямой мышцы живота; производится мобилизация печени путем рассечения ее связочного аппарата; накладываются зажимы на над- и подпеченочный отделы нижней полой вены; производится рассечение печеночно-двенадцатиперстной связки с выделением воротной вены печени и наложением на нее зажима; пересекаются воротная вена печени, общий желчный проток, собственная печеночная артерия, над- и подпеченочный отделы нижней полой вены; препарат извлекается из брюшной полости.

Следующим этапом выполняется препарирование печени. Для обнаружения вен, расположенных в толще серповидной связки, применяется методика трансиллюминации: серповидная связка помещается между источником света и глазом наблюдателя. Препарирование начинается с выделения бифуркации воротной вены и продолжается до ее сегментарных ветвей и места перехода пупочной вены в воротную (пупочно-воротный переход). Далее препарировалась круглая связка печени для выделения пупочной и околопупочных вен.

В ходе препарирования проведены измерения параметров (длины и диаметра) пупочной вены в области перехода ее в пупочную часть левой ветви воротной вены печени и на 2 см ниже вырезки круглой связки печени. Диаметр сосудов измерен под стереоскопическим микроскопом с универсальным штативом МБС-2 посредством окулярного микрометра с сеткой.

С целью выявления особенностей микроскопического строения пупочной и околопупочных вен применен гистологический метод исследования. В качестве материала использованы препараты 3 сегментов пупочной вены и препараты околопупочных вен. Продольные и поперечные гистологические срезы толщиной 15 мкм окрашены гематоксилином и эозином, а также по методике Ван Гизону. Метод окраски гематоксилином и эозином был выбран, поскольку он прост в применении и позволяет выявить почти все клетки и многие внеклеточные структуры. С целью выявления коллагеновых, эластических волокон и гладких мышц применялась окраска по Ван Гизону.

Исследование гистологического материала выполнено с использованием стереомикроскопа *Leica MS5 (Leica Microsystems, Germany)* и оптического микроскопа *Leica DM2500 (Leica Microsystems, Germany)* при увеличении в 40, 100 и 400 раз. Изучены особенности строения стенки околопупочных вен и верхнего, среднего, нижнего сегментов пупочной вены.

Результаты и их обсуждение. При препарировании печени взрослого человека установлено, что пупочная вена поднимается от пупочного кольца вверх не строго вертикально, а постепенно отклоняется вправо от средней линии и назад, располагаясь в толще круглой и серповидной связок печени по их задним краям. Угол между передней брюшной стенкой и пупочной веной составляет примерно 30°, что соответствует данным предыдущих исследований (*Braastad, Condon & Gyorkey, 1967; Krahn, 1974*).

Средний диаметр пупочной вены взрослого человека в области перехода в пупочную часть левой ветви воротной вены печени составляет 7,74 мм (7,4; 8,2). Средний диаметр пупочной вены в области вырезки круглой связки печени равен 7,26 мм (7,1; 7,7). Морфометрические параметры пупочной вены в области перехода в пупочную часть левой ветви воротной вены и вырезки круглой связки печени представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Морфометрические характеристики пупочной вены

Область измерения	Медиана (мм)	Минимум (мм)	Максимум (мм)	Нижняя квартиль (мм)	Верхняя квартиль (мм)
Область перехода пупочной вены в пупочную часть левой ветви воротной вены	7,74	6,90	8,70	7,40	8,20
Область вырезки круглой связки печени	7,36	5,20	8,40	7,10	7,70

Пупочная вена имеет три участка (сегмента) — верхний, нижний и средний. Верхний сегмент располагается внутри щели круглой связки печени на ее висцеральной поверхности (рисунок 1). В 13 из 27 препаратов верхний сегмент был покрыт участком паренхимы печени, который носит на-

звание *pons hepatis*. Для выделения верхнего сегмента пупочной вены этот участок печени необходимо рассечь. В 23 из 27 (85 %) препаратов верхний сегмент пупочной вены не был облитерирован на всем протяжении, а его просвет заполнен кровью.

Средний сегмент пупочной вены располагается на участке от нижнего края печени до места разделения на отдельные ветви, которые радиально расходятся и проникают в заднюю стенку влагалища прямой мышцы живота (рисунок 2). Во всех исследованных макропрепаратах средний сегмент был облитерирован и не проходим для зонда.

Нижний сегмент пупочной вены самый длинный и может составлять до половины длины всей вены.

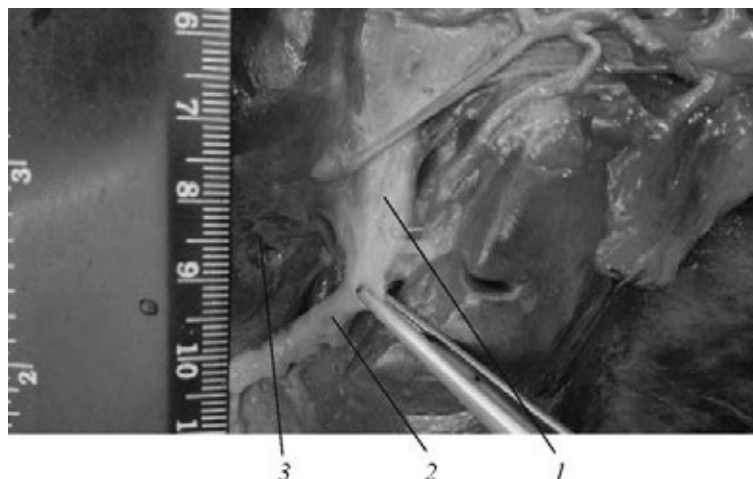


Рисунок 1 — Верхний сегмент пупочной вены:

- 1** — место перехода пупочной вены в пупочную часть левой ветви воротной вены печени;
2 — верхний сегмент пупочной вены, располагающийся в щели круглой связки печени;
3 — рассеченный участок паренхимы печени (*pons hepatis*)

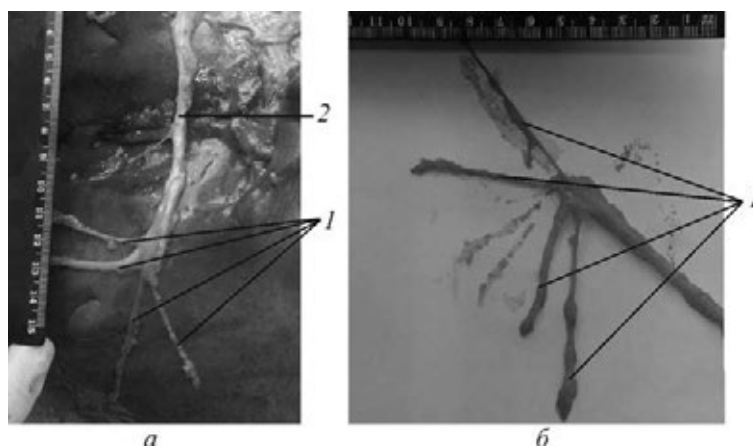


Рисунок 2 — Сегменты пупочной вены:

- а** (**1** — ветви нижнего сегмента пупочной вены; **2** — средний сегмент пупочной вены);
б (**1** — ветви нижнего сегмента пупочной вены)

Система околопупочных вен представлена тремя группами вен: нижние и верхние вены *Sappey*, а также венами *Burow's*. Верхние вены *Sappey* располагаются в серповидной связке печени выше свободного края последней. В этой части серповидная связка печени не имеет жировой клетчатки и представлена двумя листками брюшины. Это обстоятельство делает невозможным их выделение в ходе препарирования. Эти вены могут быть визуализированы с помощью трансиллюминации. Верхние вены *Sappey* состоят их тонкостенных каналов, образующих аркады, наподобие венозных аркад тонкой кишки (рисунок 3).

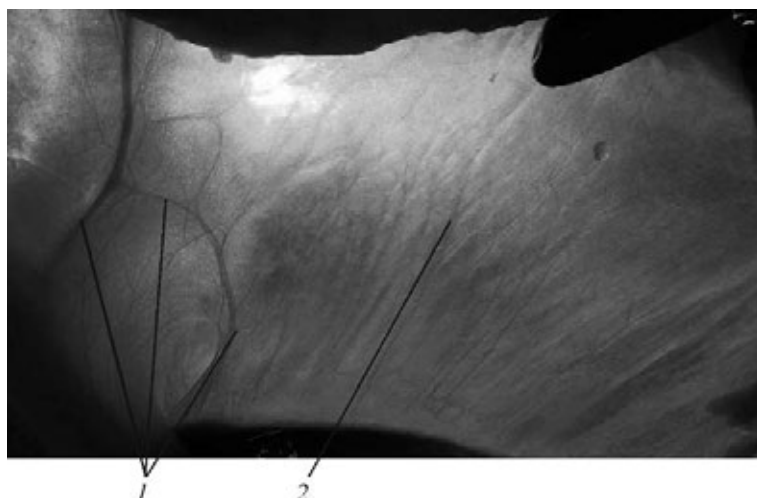


Рисунок 3 — Трансиллюминация серповидной связки печени:
 1 — верхние вены *Sappey*; 2 — мембранозная часть серповидной связки печени

Нижние вены *Sappey* находятся в жировой клетчатке нижней части серповидной связки печени и включают одну крупную вену, идущую от пупочной области к печени, и нескольких мелких вен. Эта вена покрыта пластинкой капсулы Глиссона. При этом все мелкие вены и остальные притоки нижних вен *Sappey* из области перехода жировой части серповидной связки печени в мембранозную дренируются в эту крупную вену. Сама же она связана с нижней надчревной веной и впадает в ветви воротной вены печени (ветви к квадратной доле печени, *recessus umbilicalis*) (рисунок 4).

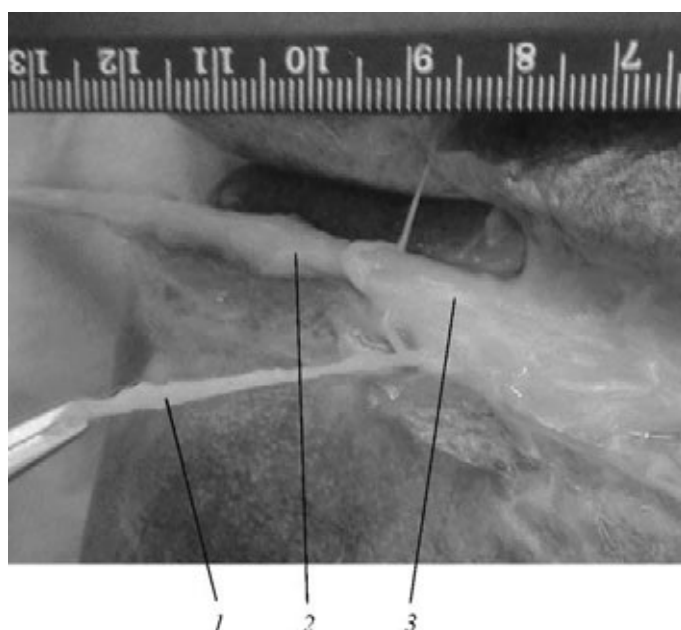


Рисунок 4 — Нижние околопупочные вены *Sappey*:
 1 — нижняя вена *Sappey*; 2 — верхний сегмент пупочной вены; 3 — *recessus umbilicalis*

Вены *Burow* идут от пупка в толще круглой связки печени и впадают в средний сегмент пупочной вены (рисунок 5). Данные вены не связаны непосредственно с ветвями воротной вены.

Иногда имеются анастомозы между нижними венами *Sappey* и венами *Burow*. При этом основной ствол нижних вен *Sappey* впадает в пупочную вену.

Все три сегмента пупочной вены имеют типичное для вен гистологическое строение и остаточный просвет. Стенка пупочной вены состоит из 3 оболочек: внутренней, средней и наружной. Внут-

ренняя оболочка имеет эндотелиальную выстилку и хорошо выраженный подэндотелиальный слой, представленный рыхлой волокнистой соединительной тканью.



Рисунок 5 — Пупочная и околопупочные вены:

1 — нижняя группа вен Saprey; 2 — средний сегмент пупочной вены; 3 — вена Burow's

Средняя оболочка пупочной вены представлена циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками, между которыми располагается большое количество коллагеновых и эластических волокон. Наружная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с единичными гладкомышечными клетками (рисунки 6, 7, 8).

Верхний сегмент пупочной вены имеет менее развитый субэндотелиальный слой и большой остаточный просвет (рисунок 6).

Нижний сегмент пупочной вены отличается при сравнении с другими сегментами меньшим остаточным просветом и более развитым подэндотелиальным слоем (рисунок 8).

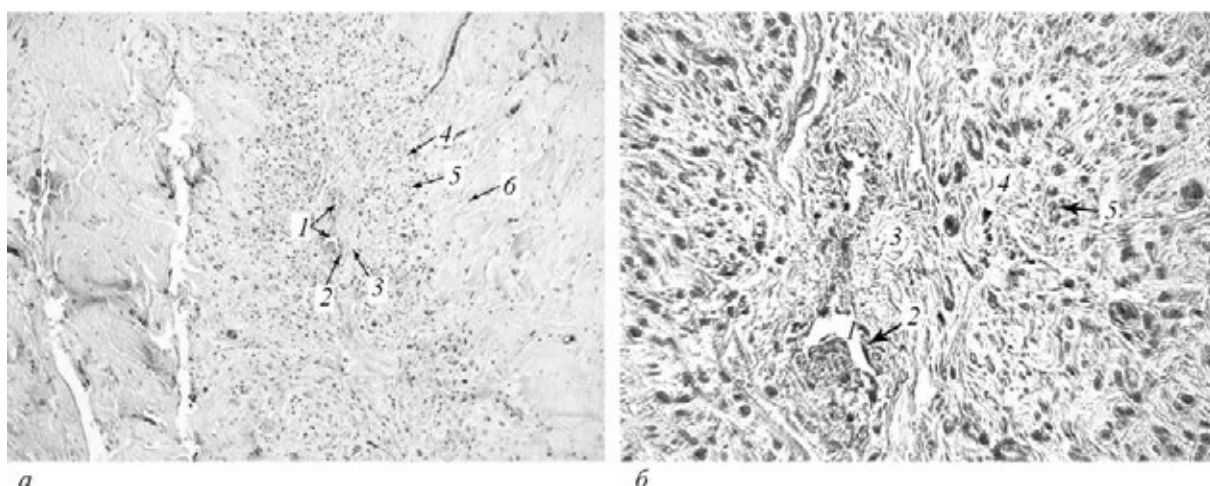


Рисунок 6 — Строение верхнего сегмента пупочной вены:

1 — просвет пупочной вены; 2 — эндотелий; 3 — субэндотелиальный слой; 4 — средняя оболочка пупочной вены; 5 — гладкие миоциты средней оболочки пупочной вены; 6 — наружная оболочка пупочной вены. (Микрофотографии поперечных срезов верхнего сегмента пупочной вены взрослого человека, окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 100^x (а), 400^x (б))

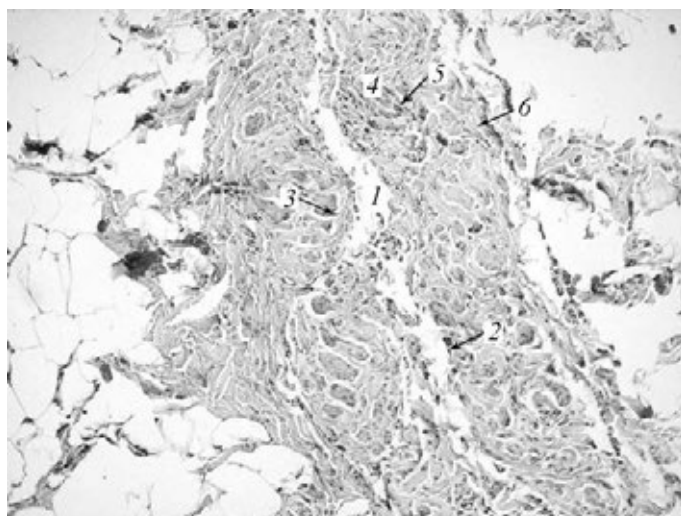


Рисунок 7 — Строение среднего сегмента пупочной вены:
 1 — просвет пупочной вены; 2 — эндотелий; 3 — субэндотелиальный слой;
 4 — средняя оболочка пупочной вены; 5 — гладкие миоциты средней оболочки пупочной вены;
 6 — наружная оболочка пупочной вены.
 (Микрофотография поперечных срезов среднего сегмента пупочной вены,
 окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 100^x)

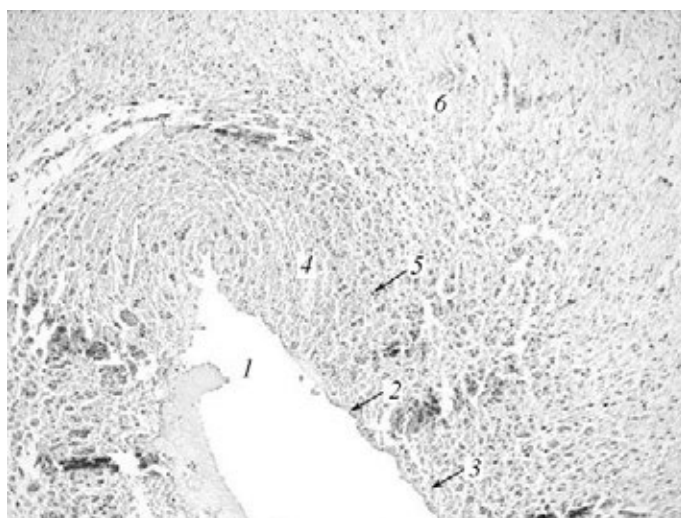


Рисунок 8 — Строение нижнего сегмента пупочной вены:
 1 — просвет пупочной вены; 2 — эндотелий; 3 — субэндотелиальный слой;
 4 — средняя оболочка пупочной вены; 5 — гладкие миоциты средней оболочки пупочной вены;
 6 — наружная оболочка пупочной вены.
 (Микрофотография поперечных срезов нижнего сегмента пупочной вены,
 окрашенных гематоксилином и эозином. Увеличение 100^x)

Признаков тромбоза пупочной вены с последующей организацией сгустка не выявлено. Учитывая, что внутренняя оболочка пупочной вены имеет хорошо выраженный подэндотелиальный слой, а средняя оболочка содержит большое количество коллагеновых и эластических волокон, облитерации пупочной вены, по нашему мнению, обусловлена двумя параллельно идущими процессами: подэндотелиальной пролиферацией рыхлой волокнистой соединительной ткани и образованием коллагеновых и эластических волокон в средней оболочке вены. Несмотря на процесс облитерации, остаточный просвет пупочной вены в различной степени выраженности сохраняется на всем протяжении вены.

При гистологическом исследовании подтверждено, что выделенные на этапе препарирования околопупочные сосуды являются венами и имеют типичное для вен микроскопическое строение. Все группы околопупочных вен имели просвет, заполненный форменными элементами крови. Стенка околопупочных вен толстая и состоит из 3 оболочек: внутренней, средней и наружной. Внутренняя оболочка имеет эндотелиальную выстилку и выраженный подэндотелиальный слой, представленный рыхлой волокнистой соединительной тканью. Средняя оболочка пупочной вены представлена циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками, между которыми располагаются коллагеновые и эластические волокна. Наружная оболочка представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с единичными гладкомышечными клетками (рисунок 9).

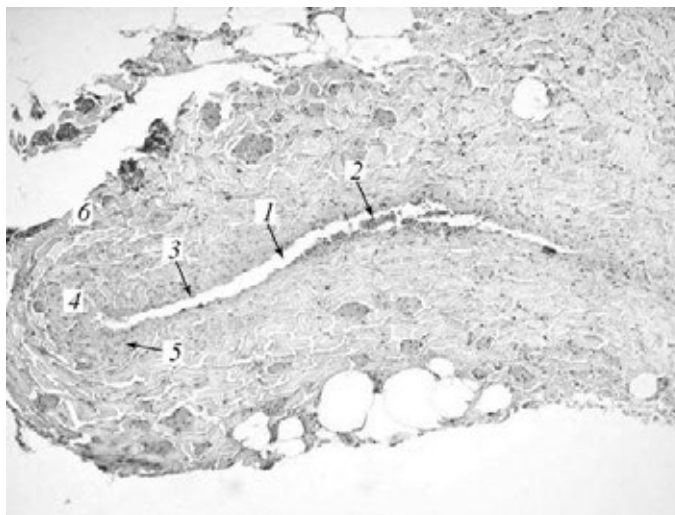


Рисунок 9 — Строение околопупочной вены:

1 — просвет околопупочной вены; 2 — эндотелий; 3 — субэндотелиальный слой; 4 — средняя оболочка околопупочной вены; 5 — гладкие миоциты средней оболочки околопупочной вены; 6 — наружная оболочка околопупочной вены.

(Микрофотография поперечного среза околопупочной вены, окрашенного гематоксилином и эозином. Увеличение 100^x)

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Пупочная вена взрослого человека имеет три сегмента, имеющих топографо-анатомические особенности. Верхний сегмент располагается внутри щели круглой связки печени на ее висцеральной поверхности и в 85 % имеет просвет на всем протяжении. Средний сегмент пупочной вены располагается на участке от нижнего края печени до места разделения на отдельные ветви. Нижний сегмент пупочной вены представлен несколькими отдельными радиально расходящимися ветвями.

2. Нижние околопупочные вены находятся в жировой ткани нижней части серповидной связки печени и представлены одной крупной веной, идущей от пупочной области к печени, и несколькими мелкими вен. Все мелкие вены и притоки нижних околопупочных вен впадают в эту крупную вену.

3. Верхние околопупочные вены взрослого человека располагаются в серповидной связке печени выше ее свободного края. В этой части серповидная связка печени не имеет жировой клетчатки и представлена двумя листками брюшины, что делает невозможным выделение вен в ходе препарирования. Эти вены могут быть визуализированы с помощью трансиллюминации. Верхние околопупочные вены соединяются анастомозами и образуют аркады, наподобие венозных аркад тонкой кишки.

4. Вены *Burrow's* идут от пупка и впадают в средний сегмент пупочной вены и не связаны непосредственно с ветвями воротной вены печени.

5. Гистологически пупочная и околопупочные вены взрослого человека имеют общий план строения вен со средним развитием мышечного слоя. Внутренняя оболочка вен имеет хорошо выраженный подэндотелиальный слой, представленный рыхлой волокнистой соединительной тканью. Средняя оболочка представлена циркулярно ориентированными гладкомышечными клетками, между которыми располагается большое количество коллагеновых и эластических волокон. Просвет пупочной вены в различной степени выраженности сохраняется на всем протяжении.

Литература

1. His, W. Anatomie menschlicher Embryonen / W. His // Leipzig: Vogel. — 1885. — Vol. 3. — P. 206.
2. Baumgarten, P. Ueber die Nabelvene des Menschen und ihre Bedeutung für die Circulations-störung bei Lebercirrhose. / P. Baumgarten // Arbeiten auf dem Gebiet der pathologischen Anatomie und Bakteriologie an dem Pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen. — 1891. — Vol. 1. — P. 1–46.
3. Butler, H. Post-natal changes in the intra-abdominal umbilical vein / H. Butler // Archives of Disease in Childhood. — 1954. — Vol. 29. — P. 427–435.
4. Burow, K. A. Beitrag zur Gefasslehre des Fetus. Archiv für / K. A. Burow // Anatomie und Physiologie. — 1838. — P. 44–45.
5. Sappey, M. C. Memoire sur les veines portes accessoires / M. C. Sappey // Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux. — 1883. — Vol. 19. — P. 517–525.

Macro- and microscopic structure of the umbilical and paraumbilical veins of the man

Gordionok D. M., Denisov S. D., Matskevich P. A.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The study is devoted to the macroscopic and microscopic structure of the umbilical and paraumbilical veins. Macro-microscopic dissection of the human liver was carried out in one block with veins, a round ligament of the liver and the posterior wall of the vagina of the rectus abdominis muscle. Material sampling technique and the method of dissection of the umbilical and paraumbilical veins are described. The structural features and topography of the three segments of the umbilical vein — upper, middle, and lower — are shown. The structural features and topography of the paraumbilical veins are presented.

Keywords: umbilical vein, paraumbilical veins, liver.

Поступила 19.10.2019

УДК 616.728.3-007.248-02:575

Молекулярно-генетическая характеристика *chlamydia trachomatis* — этиологического агента артропатий коленного сустава воспалительного генеза

Полуян О. С., Костюк С. А.

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

Реферат. Артропатия коленного сустава — вторичное поражение сустава, ассоциированное с трофическими, воспалительными или дегенеративно-дистрофическими изменениями в пораженном суставе, которые развиваются на фоне других патологических состояний и заболеваний. Данное заболевание имеет мультифакторную этиологию, при этом ведущие отечественные и зарубежные специалисты имеют общую точку зрения о генетической детерминированности указанной патологии в совокупности с микробным фактором инфицирования. Наиболее частой причиной воспалительных артропатий является инфекционный фактор. *Chlamydia trachomatis* — общепризнанный и наиболее частый триггерный агент развития артропатий: реактивный артрит развивается в 10–15 % случаев, ревматоидный — в 10 % случаев верифицированной урогенитальной хламидийной инфекции. Инфекционные элементарные тельца *Chlamydia trachomatis*

способны фагоцитироваться моноцитарными клетками периферической крови и длительно персистировать в организме. Таким образом, в настоящее время внимание исследователей сосредоточено на установлении молекулярно-генетических факторов, способствующих диссеминации *Chlamydia trachomatis* из очага первичного инфицирования (урогенитальный тракт) в полость сустава.

Ключевые слова: артропатия коленного сустава, *Chlamydia trachomatis*, диссеминация, носительный риск.

Введение. Согласно официальной рубрикации Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) артропатии (M00–M25) входят в XIII класс «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» и включают в себя: M00–M03 — Инфекционные артропатии (в том числе реактивные артропатии); M05–M14 — Воспалительные полиартропатии; M15–M19 — Артрозы; M20–M25 — Другие поражения суставов.

Артропатии находятся среди наиболее социально значимых классов заболеваний, оказывающих негативное влияние не только на самого пациента и его семью, но и на популяцию в целом. Вне зависимости от этиологического фактора патологический процесс, происходящий в пораженном суставе, характеризуется генерализованным, иммунологически обусловленным воспалением с обязательным развитием синовита [1–3].

Поиски этиологического фактора развития артропатий коленного сустава направлены на выделение экзо- и эндогенных агентов, запускающих каскад реакций, приводящих к развитию патологического процесса [4, 5].

Микробный агент способен достигать полости сустава гематогенным или лимфогенным путем, стимулируя активность иммунной системы в ответ на попадание чужеродного агента в «стерильную» полость сустава, при этом персистенция возбудителя может наблюдаться как непосредственно в суставной ткани, так и вне ее [5, 6].

По данным Института ревматологии РАМН (РФ), пациенты с реактивными артропатиями коленного сустава составляют около 10 % пациентов ревматологических стационаров, причем на долю ассоциированных с уrogenитальной инфекцией приходится 50–75 % от всех пациентов. При этом отмечается рост числа пациентов с реактивными артропатиями, ассоциированными с инфицированием *Chlamydia trachomatis* [1].

У *Chlamydia trachomatis* выделяют 15 различных серотипов, деление на которые основано на их антигенной реактивности со специфическими моноклональными антителами. Разделение *Chlamydia trachomatis* на серотипы основано на нуклеотидной последовательности *omp1*-гена, который кодирует главный наружный мембранный протеин (*major outer membrane protein* — МOMP). Серотип определяет инфекционность возбудителя, которая измеряется количеством включения образующих единиц (ВОЕ) хламидий в клинических образцах, при этом различные серотипы ассоциированы с различными клиническими проявлениями хламидийной инфекции [6].

Одно из ключевых мест в аспекте знаний о механизмах вирулентности *Chlamydia trachomatis* занимает изучение свойств хламидийных белков теплового шока. Белок теплового шока *Chlamydia trachomatis* кодируется тремя генами Ct110, Ct604 и Ct755, которые экспрессируются независимо друг от друга и проявляют различную активность в зависимости от активности воспалительного процесса, а также запускает каскад иммунопатологических реакций, приводящих к хронизации воспалительного процесса.

Цель работы — установление молекулярно-генетических факторов, способствующих проникновению возбудителя *Chlamydia trachomatis* в полость коленного сустава при артропатиях.

Материалы и методы. В данное исследование было включено 72 пациента с хламидия-ассоциированной артропатией коленного сустава, у которых в соскобах эпителиальных клеток из уrogenитального тракта и образцах синовиальной жидкости методом ПЦР в реальном времени выявлялся возбудитель *Chlamydia trachomatis*.

Все пациенты были условно разделены на 2 группы: группа 1 ($n = 45$) — пациенты, у которых возбудитель обнаруживался как в соскобах эпителиальных клеток из уrogenитального тракта, так и в синовиальной жидкости, группа 2 ($n = 27$) — пациенты, у которых возбудитель присутствовал только в месте первичного инфицирования.

Количественное определение концентраций ДНК *Chlamydia trachomatis* в образцах соскобов эпителиальных клеток из уrogenитального тракта пациентов с артропатиями коленного сустава проводилось с использованием тест-системы АмплиСенс® *C.trachomatis*-скрин-титр-FL (РФ).

Определение серотипного профиля *Chlamydia trachomatis* проводилось с помощью метода мультиплексной ПЦР с использованием специально подобранных специфических пар праймеров и молекулярных зондов.

Определение уровней нормализованной экспрессии генов Ct110, Ct604, Ct755 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis* проводилось методом мультиплексной ПЦР в реальном времени с использованием специфических пар праймеров и зондов с нормализацией относительно референсного гена *omp1 Chlamydia trachomatis* по формуле:

$$\% \text{уровня экспрессии} = 2^{-(CT_{\text{интересующего гена}} - CT_{\text{гена omp1}})} \cdot 100\%,$$

где *CT* — пороговый цикл (*cycle threshold*).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «SPSS версия 16» (*SPSS Inc.*). Все количественные данные имели непараметрическое распределение и представлены в виде значений медиан (*Me*) с указанием 25/75 перцентилей: *Me (Q25/75)*. Для относительных показателей определяли 95 % доверительный интервал (*ДИ*). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна – Уитни (*U*-тест). Оценку предсказательной ценности предикторов и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC-анализа с вычислением площади под кривой — *AUC (area under the curve)*. Значимость различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия χ^2 в таблице сопряженности 2×2 . Для каждого из факторов определяли диагностическую чувствительность (*ДЧ*), диагностическую специфичность (*ДС*), прогностическую ценность положительного (*ПЦ+*) и отрицательно (*ПЦ-*) результатов. Критическим принят уровень значимости $p < 0,05$ [7].

Результаты и их обсуждение. В ходе проведенных молекулярно-генетических исследований было установлено, что значение концентрации ДНК *Chlamydia trachomatis* *Me (25/75 перцентили)* в соскобах эпителиальных клеток из урогенитального тракта для группы 1 составило $2,19 (1,59/4,21) \cdot 10^3$ копий/мл, для группы 2 — $41,18 (18,96/65,22) \cdot 10^3$ копий/мл (рисунок 1).

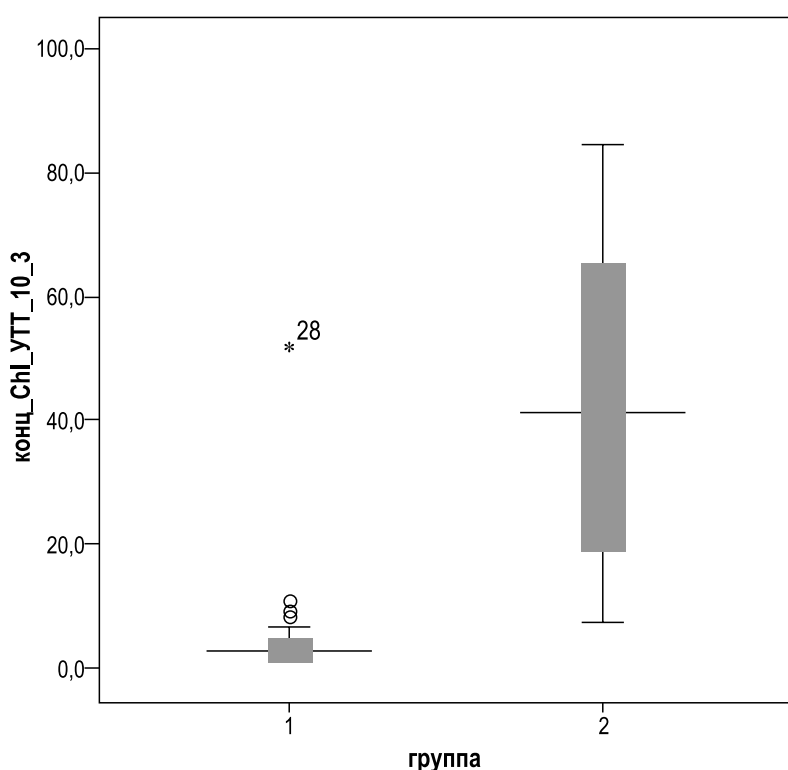


Рисунок 1 — Концентрации ДНК *Chlamydia trachomatis* в образцах из урогенитального тракта пациентов хламидия-ассоциированной артропатией коленного сустава

Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило показать наличие статистически достоверных различий концентрационных уровней возбудителя между исследуемыми группами — $Z = -5,752, p = 0,000$.

Для установления порогового значения количественного предиктора «концентрация ДНК *Chlamydia trachomatis* в соскобах эпителиальных клеток из урогенитального тракта» был проведен ROC-анализ с определением *AUC* (рисунок 2).

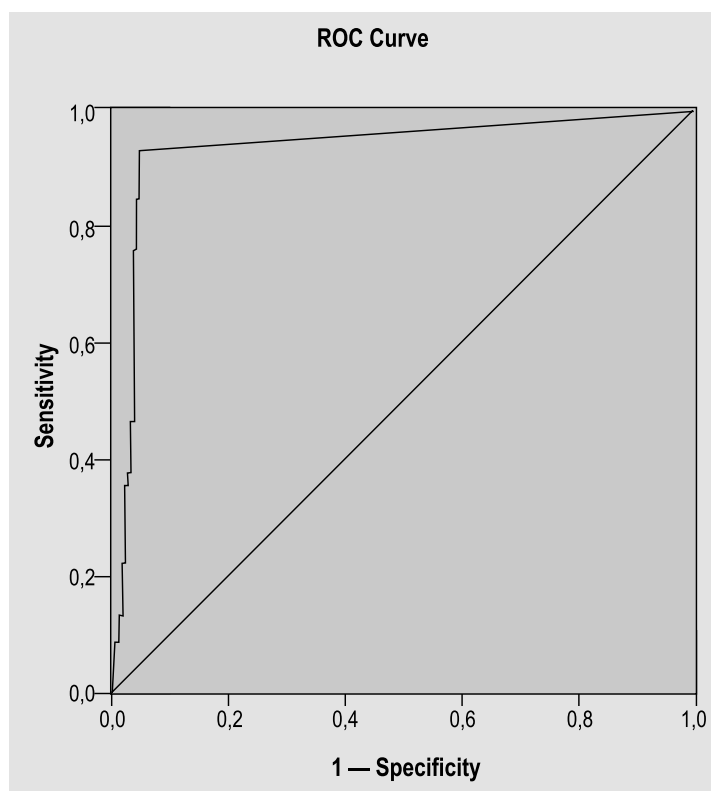


Рисунок 2 — ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и диагностической специфичности в зависимости от величины точки разделения: *Specificity* — специфичность, *Sensitivity* — чувствительность

Установлено, что концентрация ДНК возбудителя $5,2 \times 10^3$ копий/мл (т. е. точка отсечения) разделяет с чувствительностью 82,2 % и специфичностью 73,3 % ($AUC = 0,938$ (95 % ДИ 0,891–0,985), $p < 0,001$) пациентов с артропатией коленного сустава: у которых *Chlamydia trachomatis* присутствует и в урогенитальном тракте, и в полости сустава, и у которых патоген присутствует только в очаге первичного инфицирования.

Относительный риск (ОР) проникновения *Chlamydia trachomatis* в полость сустава из урогенитального тракта при его обнаружении в концентрации менее $5,2 \times 10^3$ копий/мл составил $OP = 11,100$ (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 2,905–42,413), $p < 0,05$.

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 35,092 при $p < 0,01$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска.

Отношение шансов для наличия проникновения патогена в полость сустава составило 57,813 (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 1,322–295,212) при $p < 0,001$.

ДЧ теста составила 82,22 %, ДС — 92,59 %, ПЦ+ и ПЦ– составила 94,87 % и 75,76 % соответственно. Выявление в соскобе эпителиальных клеток ДНК возбудителя в концентрации менее $5,2 \times 10^3$ копий/мл у пациентов хламидия-ассоциированной артропатией коленного сустава позволяет выявить этот же возбудитель в синовиальной жидкости в 94,87 % случаев от исходной величины 82,22 % (показателя ДЧ) всех пациентов с артропатией коленного сустава.

На следующем этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по определению серотипного профиля *Chlamydia trachomatis* в соскобах эпителиальных клеток из урогенитального тракта и синовиальной жидкости с использованием усовершенствованного метода мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с самостоятельно подобранными олигонуклеотидными парами праймеров и зондами, оптимизированным составом реакционной смеси и программой амплификации.

В ходе проведенных молекулярно-генетических исследований по определению серотипного профиля *Chlamydia trachomatis* было установлено, что в группе пациентов, у которых патоген детектировался одновременно и в соскобном материале из урогенитального тракта, и в образцах синовиальной жидкости, серотипный профиль микроорганизма был представлен микст-состоянием (рисунок 3), тогда как моно-серотипный профиль инфицирования был характерен для тех пациентов с артропатией коленного сустава, у которых возбудитель выявлялся только в месте первичного инфицирования (т. е. в урогенитальном тракте).

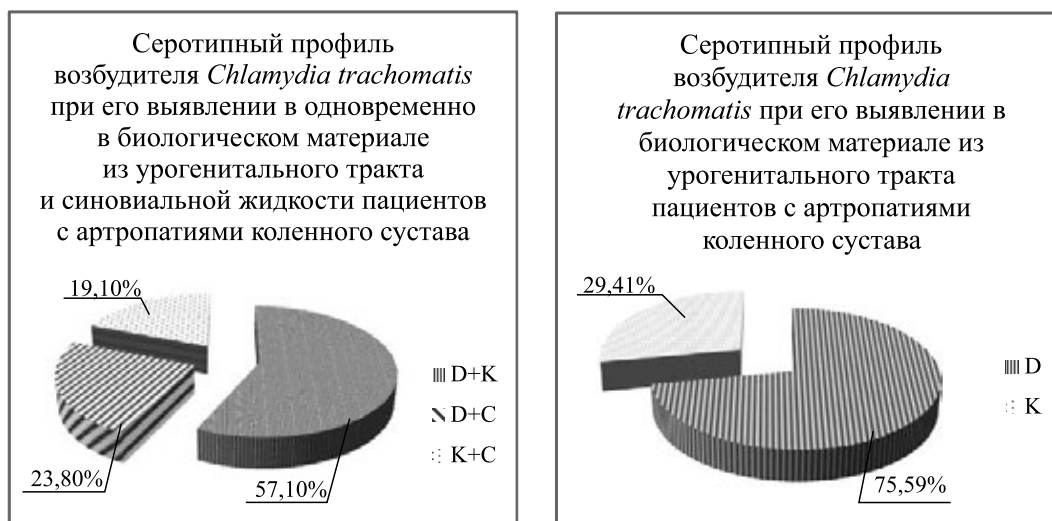


Рисунок 3 — Серотипный профиль *Chlamydia trachomatis* в соскобах эпителиальных клеток из урогенитального тракта пациентов с артропатиями коленного сустава

Относительный риск инфицирования полости сустава *Chlamydia trachomatis* при микст-серотипном инфицировании урогенитального тракта составил $OR = 13,200$ (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 3,476–50,127), $p < 0,05$.

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 55,882 при $p < 0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска.

Отношение шансов для наличия проникновения патогена в полость сустава при инфицировании серотипами в виде ассоциаций составило 550,000 (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 47,453–6347,726) при $p < 0,001$.

Показатель ДЧ составил 97,78 %, ДС — 92,59 %, ПЦ+ и ПЦ- — 95,65 % и 96,15 % соответственно.

Нормализованные уровни экспрессии гена Ct110 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis* Me (Q25/75) для группы 1 составили 192,97 (116,27/236,94) %, для группы 2 — 146,79 (100,16/224,30) %. Уровни нормализованной экспрессии гена Ct755 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis* для группы 1 составили 85,36 (38,75/129,35) %, для группы 2 — 86,32 (55,59/123,09) % (рисунок 4). Использование непараметрического критерия Манна – Уитни позволило показать отсутствие статистически достоверных различий уровней экспрессии исследуемых генов Ct110 и Ct755 между исследуемыми подгруппами — $Z = -1,002$, $p = 0,316$ и $Z = -0,418$, $p = 0,676$ соответственно.

Значения уровней нормализованной экспрессии гена Ct604 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis* Me (Q25/75) для группы 1 составили 214,44 (165,72/241,82) %, для группы 2 — 64,00 (40,50/89,00) % (рисунок 4). Использование непараметрического критерия Манна – Уитни подтвердило статистически достоверные различия уровней экспрессии гена Ct604 между исследуемыми подгруппами — $Z = -4,797$, $p = 0,000$.

Проведенный ROC-анализ позволил определить граничное значение уровня нормализованной экспрессии гена Ct604 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis* — 100 %, разделяющее изучаемые группы с чувствительностью теста 84,4 % и специфичностью 76,5 %. AUC составила 0,925 (95 % ДИ 0,863–0,987), $p < 0,001$.

Относительный риск проникновения *Chlamydia trachomatis* в полость сустава при условии выявления уровня нормализованной экспрессии гена Ct604 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis*

более 100 % в соскобе эпителиальных клеток из урогенитального тракта составил $OP = 5,700$ (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 2,287–14,205), $p < 0,05$.

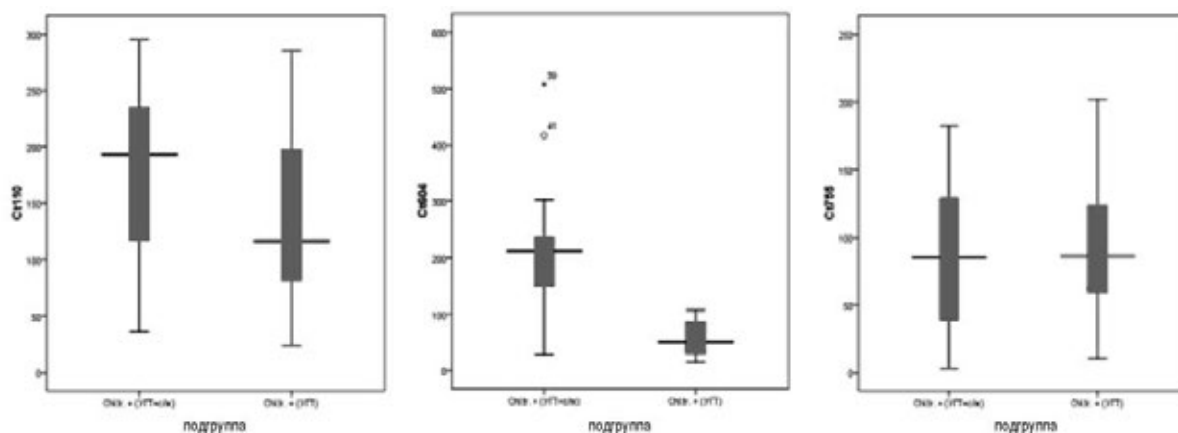


Рисунок 4 — Нормализованные уровни экспрессии генов Ct110, Ct604 и Ct755 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis*: Chl.tr. + (УГТ + с/ж) — группа 1, Chl.tr. + (УГТ) — группа 2

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 30,857 при $p < 0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска.

Отношение шансов составило 31,214 (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 8,229–118,396) при $p < 0,001$.

ДЧ теста составила 84,40 %, ДС — 85,18 %, ПЦ+ и ПЦ– составила 90,48 % и 76,67 % соответственно. Определение в соскобе эпителиальных клеток из урогенитального тракта уровня экспрессии гена Ct604 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis* у пациентов с хламидия-ассоциированной артропатией коленного сустава свидетельствует о присутствии данного патогена в синовиальной жидкости в 90,48 % случаев от исходной величины 84,4 % (показателя ДЧ) всех пациентов с артропатиями коленного сустава.

Заключение. На основании проведенных молекулярно-генетических исследований установлены характеристики возбудителя, способствующие его проникновению из очага первичного инфицирования (урогенитальный тракт) в полость сустава при артропатиях коленного сустава: пороговая концентрация ДНК *Chlamydia trachomatis* в соскобах эпителиальных клеток урогенитального тракта менее $5,2 \times 10^3$ копий/мл (установление более низких значений отражает увеличение риска диссеминации возбудителя в 11 раз); выявление серотипов *Chlamydia trachomatis* в виде ассоциаций (риск диссеминации увеличивается в 13 раз); уровень нормализованной экспрессии гена Ct604 белка теплового шока *Chlamydia trachomatis* (превышение 100%-ного уровня экспрессии приводит к увеличению риска инфицирования полости сустава более чем в 5 раз).

Литература

1. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
2. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 365, iss. 23. — P. 2205–2219.
3. The molecular basis for disease phenotype in chronic Chlamydia-induced arthritis / J. D. Carter [et al.] // Int. J. Clin. Rheumatol. — 2012. — Vol. 7, iss. 6. — P. 627–640.
4. Fauvart, M. Role of persister cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies / M. Fauvart, V. N. de Groote, J. Michiels // J. Med. Microbiol. — 2011. — Vol. 60, iss. 6. — P. 699–709.
5. Wood, T. K. Bacterial persister cell formation and dormancy / T. K. Wood, S. J. Knabel, B. W. Kwan // Appl. Environ. Microbiol. — 2013. — Vol. 79, iss. 23. — P. 7116–7121.
6. Костюк, С. А. Молекулярно-биологические методы в диагностике генетических факторов предрасположенности к ревматическим заболеваниям / С. А. Костюк, О. С. Полуян, Н. Ф. Сорока // Новости медико-биологических наук. — 2016. — Т. 14, № 3. — С. 51–57.
7. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. — СПб.: Питер, 2008. — 416 с.

Molecular genetic features of chlamydia trachomatis – the etiological agent of inflammatory knee joint arthropathy

Poluyan O. S., Kostiuk S. A.

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

Knee joint arthropathy is a secondary cartilage damage which is associated with trophic, inflammatory or degenerative-dystrophic changes in the damaged cartilage, that occurs on the background of other pathologic diseases. The disease has a multifactorial etiology, and leading national and foreign experts have a common point of view about the genetic disease determination in conjunction with the microbial infection factor. *Chlamydia trachomatis* is acknowledged and most frequent trigger agent for the arthropathy development: reactive arthritis develops in 10–15 % of cases, rheumatoid arthritis — in 10 % of cases of verified urogenital chlamydial infection. *Chlamydia trachomatis* infectious elementary bodies are capable to undergo phagocytosis by peripheral blood monocytes and to persist the long-term in the body. Thus the attention of researchers is focused on the establishment of *Chlamydia trachomatis* dissemination molecular-genetic factors from the primary infection epitope (urogenital tract) into the joint cavity.

Keywords: knee joint arthropathy, *Chlamydia trachomatis*, dissemination, odds ratio.

Поступила 30.10.2019

УДК 611.013:591.471.322

Морфологические и морфометрические особенности нижнего гортанного нерва в пре- и постнатальном онтогенезе человека

Чеченец А. Е., Трушель Н. А.

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

Реферат. В статье представлены данные о строении нижнего гортанного нерва, полученные в ходе макро- и микропрепарирования 17 органокомплексов шеи плодов (4–9 месяцев) и детей (0–7 лет). Установлены топографические особенности нижнего гортанного нерва в местах, где он наиболее часто подвержен ятрогенному повреждению в ходе оперативных вмешательств на щитовидной железе, а именно: в области расположения нижней щитовидной артерии и ее ветвей, бугорка Цукеркандля и у места входа в гортань (связка Берри). Показаны особенности динамики морфометрических показателей нижнего гортанного нерва в пре- и постнатальном онтогенезе.

Ключевые слова: нижний гортанный нерв, щитовидная железа, нижняя щитовидная артерия, бугорок Цукеркандля, связка Берри.

Введение. Актуальность исследования морфологических и морфометрических особенностей нижнего гортанного нерва человека обусловлена возможностью его повреждения при оперативных вмешательствах на органах шеи. Необходимость хирургических вмешательств на органах шеи, при которых повреждается нижний гортанный нерв, в детском возрасте может быть обусловлена врожденными пороками развития таких органов, как гортань, трахея, щитовидная железа, пищевод, сердце, а также сосудов [1, 2]. Известны случаи повреждения нижнего гортанного нерва при длительно находящихся инородных телах в просвете пищевода [3]. Несмотря на это оперативные вмешательства по поводу приобретенной патологии щитовидной железы превалируют над врожденной [4]. Среди

всех пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии, количество лиц женского пола преобладают во всех возрастных группах и может достигать 80 % [4, 5]. По некоторым данным, наиболее частой причиной повреждения нерва во время операции является его тракция (перерастяжение) [6], в тоже время, по данным других авторов, повреждения не всегда обусловлены ятрогенией и преобладают у пациентов, которым выполнялась тотальная струмэктомия и радикальная шейная лимфодиссекция [4]. Несмотря на то что односторонний паралич голосовых складок после удаления щитовидной железы встречается чаще [4], он может осложняться временным или постоянным рефлекторным спазмом голосовой складки на здоровой стороне [7], что связано с перекрестной иннервацией мышц гортани, тем самым имитируя клинику двухстороннего поражения. При двухстороннем параличе голосовых складок хирурги нередко прибегают к наложению трахеостомы [4, 7], так как просвета между неподвижными голосовыми складками недостаточно для поступления воздуха и оксигенации организма. Качество жизни пациентов при параличе гортани значительно снижается, и может приводить даже к инвалидизации. Учитывая область иннервации нижнего гортанного нерва, можно предположить, что человек, перенесший вмешательство на органах шеи, в послеоперационном периоде может столкнуться не только с дисфонией, но также с нарушениями дыхания и (или) глотания.

Наиболее опасным участком для идентификации нижнего гортанного нерва является его дистальная часть, где он расположен в непосредственной близости к щитовидной железе (в области бугорка Цукеркандля), ее фиксирующему аппарату (связка Берри), щитовидным сосудам и может быть разветвлен на конечные ветви. Бугорок Цукеркандля представляет собой вырост ткани латеральной доли щитовидной железы на задней или боковой поверхности последней. Размеры бугорка варьируют, он может быть слабовыраженным, а иногда в виде довольно крупного выступа на ножке. По данным литературы, частота встречаемости бугорка Цукеркандля достигает 73,41 % (*Oktay*, 2016) случаев, при этом справа он встречается несколько чаще, чем слева. Некоторые хирурги считают, что наличие бугорка только затрудняет поиск нижнего гортанного нерва, в то время как другие используют локализацию бугорка как постоянный ориентир для интраоперационной идентификации нерва. Связка Берри (задняя подвешивающая связка щитовидной железы) — это плотная соединительнотканная пластинка, которая расположена с каждой стороны в косом направлении и проходит от боковой поверхности верхних колец трахеи, прикрепляясь к заднелатеральной поверхности щитовидной железы. В литературе отсутствует исчерпывающая информация о взаимоотношении нижнего гортанного нерва относительно связки Берри. По некоторым данным (*Cakiretal*, 2006; *Sasouetal*, 1998), нерв располагается дорсальнее связки и не прободает ее, по другим же имеется вариант, при котором нерв проходит в толще связки, что наблюдается в 21,8 % (*Henryetal*, 2017). Но все авторы приходят к единому мнению: хирургу стоит быть внимательным при выделении щитовидной железы в области связки в связи с риском повреждения нерва. Единственной возможностью избежать травматизации нижнего гортанного нерва является его интраоперационный визуальный контроль. Таким образом, вышеизложенное доказывает актуальность настоящего исследования.

Цель работы — установление топографических особенностей нижнего гортанного нерва у плодов (4–9 месяцев) и детей (от 0 до 7 лет), а также выявление особенностей динамики морфометрических показателей нижнего гортанного нерва в пре- и постнатальном онтогенезе.

Материалы и методы. При помощи макромикроскопического и статистического методов исследования изучен нижний гортанный нерв на 17 органокомплексах шеи (аутопсийный материал) плодов, полученных в результате антенатальной гибели на фоне нормально протекающей беременности, и детей обоего пола, не имевших при жизни врожденной и приобретенной патологии органов шеи исследуемой области. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием возможностей программы обработки электронных таблиц *Microsoft Excel*, 2013 и диалоговой системы *Statistika 10.0*. Материал был получен в соответствии с Законом Республики Беларусь № 55–3 от 12.11.2001 «О погребении и похоронном деле» из служб патологоанатомических и судебных экспертиз г. Минска.

Результаты и их обсуждение. При выявлении морфометрических показателей нижнего гортанного нерва установлено, что диаметр правого нерва больше левого во всех возрастных группах (таблица 1).

Данная закономерность, вероятно, связана с асимметрией крупных сосудов, отходящих от дуги аорты. Так, первой ветвью ее является плечеголовной ствол, где гемодинамические показатели будут лучше, а значит черепные нервы и их ветви развиты лучше справа. Также известно, что нижний гортанный нерв является конечной ветвью возвратного гортанного нерва, который слева длиннее, так как отходит от блуждающего нерва на уровне дуги аорты, а справа короче, так как начинается на уровне правой подключичной артерии. В связи с этим можно предположить, что левый возвратный гортанный нерв на своем пути отдаст больше веточек к соседним органам и его конечная ветвь будет тоньше правого возвратного гортанного нерва.

Таблица 1 — Морфометрические параметры нижнего гортанного нерва человека в пре- и постнатальном онтогенезе

Возраст человека	Диаметр нерва (мм)
Пренатальный период онтогенеза	
4 месяца	$0,3 \pm 0,141$
5 месяцев	$0,45 \pm 0,071$
6 месяцев	$0,48 \pm 0,05$
7 месяцев	$0,53 \pm 0,096$
8 месяцев	$0,58 \pm 0,096$
9 месяцев	$0,6 \pm 0,141$
Постнатальный период онтогенеза	
0–1 год	$0,6 \pm 0,817$
1–2 лет	$0,73 \pm 0,088$
3–7 лет	$0,75 \pm 0,096$

При выявлении особенностей динамики морфометрических показателей нижнего гортанного нерва в пренатальном онтогенезе (рисунки 1, 2) установлено более интенсивное увеличение диаметра нерва в 4–5 месяцев внутриутробного развития плода, что можно объяснить активным развитием всех органов и систем плода во 2-м триместре беременности. Анализ особенностей динамики морфометрических показателей нижнего гортанного нерва в постнатальном онтогенезе показал период интенсивного увеличения диаметра нервов грудном возрасте ребенка (0–1 год). Это можно объяснить тем, что, во-первых, дети в этот период учатся говорить, а значит активно используют гортань как инструмент речи, а во-вторых, в акте глотания задействованы мышцы глотки и, вероятно, мышечный слой шейного отдела пищевода, которые иннервируются в том числе ветвями нижнего гортанного нерва.

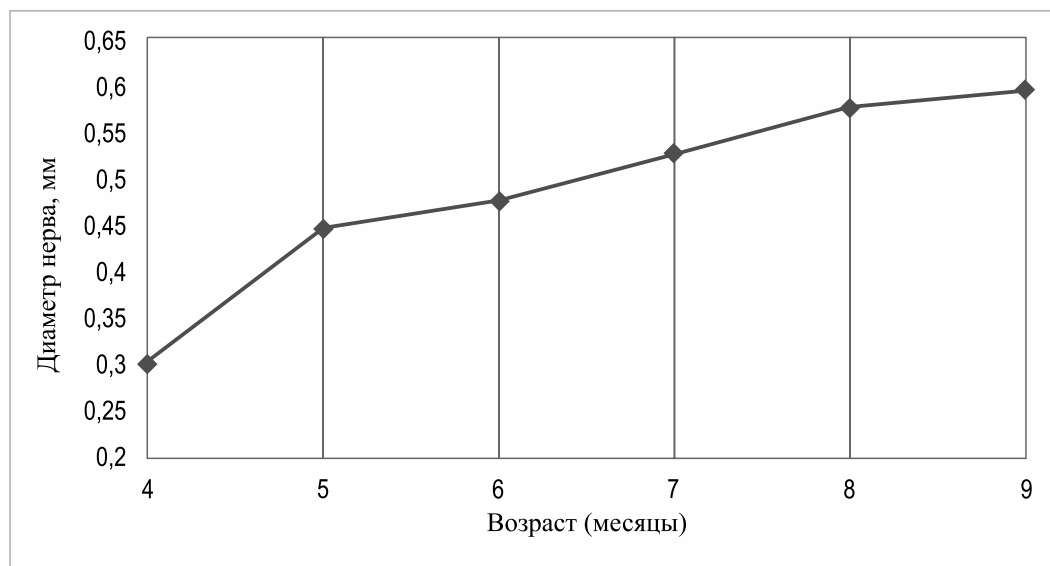


Рисунок 1 — Динамика нарастания диаметра нижнего гортанного нерва человека в пренатальном онтогенезе

При выявлении топографических особенностей нижнего гортанного нерва установлена частота внегортанного разветвления нерва в пре- и постнатальном периодах онтогенеза человека, которая составила 33,3 и 50 % соответственно. Стоит отметить, что за «внегортанное разветвление нижнего гортанного нерва» принималось его разделение на ветви, которые направлялись в гортань, а не к соседним органам. Уровень разветвления нерва у плодов (4–9 месяцев) располагался на уровне 2-го и 3-го колец трахеи, у детей (0–7 лет) варьировал от уровня перстневидного хряща до 4-го кольца трахеи.

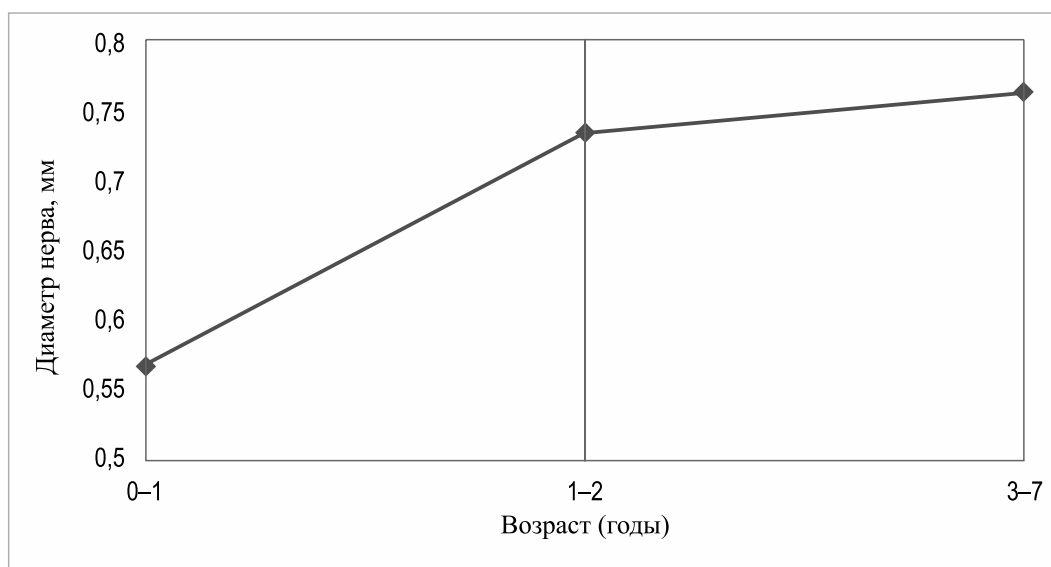


Рисунок 2 — Динамика нарастания диаметра нижнего гортанного нерва человека в постнатальном онтогенезе

У плодов (4–6 месяцев) левый нижний гортанный нерв располагался позади ствола нижней щитовидной артерии и чаще (75 % случаев) позади ее ветвей, правый нижний гортанный нерв проходил впереди нижней щитовидной артерии (75 %) и ее ветвей (50 %) (рисунок 3, б). У плодов раннего плодного периода редко встречался вариант расположения нижнего гортанного нерва между ветвями, что возможно связано с малым количеством ветвей, отходящих от нижней щитовидной артерии. У плодов (7–9 месяцев) нижний гортанный нерв с обеих сторон чаще проходил позади ствола нижней щитовидной артерии (60 % — слева, 80 % — справа). По отношению к ветвям нижней щитовидной артерии левый нижний гортанный нерв визуализировался позади ветвей в 60 %, а правый — впереди (60 %). Несколько чаще наблюдался вариант расположения дистального участка нижнего гортанного нерва между ветвями нижней щитовидной артерии (рисунок 3, в). У детей грудного возраста (0–1 год) в равной степени наблюдались варианты расположения нерва позади или впереди ствола нижней щитовидной артерии, а ближе к гортани сзади или между ветвей. У детей периода раннего детства (1–2 года) нижний гортанный нерв с обеих сторон в 75 % наблюдений проходил позади нижней щитовидной артерии. Далее левый нижний гортанный нерв располагался между ветвей артерии, что встречалось в 75 %, или позади них (рисунок 3, а). Правый нижний гортанный нерв в 75 % лежал позади ветвей, редко впереди от них. У детей первого периода детства (3–7 лет) левый гортанный нерв проходил позади ствола артерии, а правый нижний гортанный нерв характеризовался положением как позади, так и впереди от нижней щитовидной артерии с одинаковой частотой. Относительно ветвей нижней щитовидной артерии обнаруживались варианты расположения нижнего гортанного нерва с обеих сторон (в равной степени): между ветвями и сзади от них.

В целом, количество случаев расположения нижнего гортанного нерва между ветвями нижней щитовидной артерии увеличивается от пренатального к постнатальному периоду онтогенеза, что свидетельствует об увеличении количества ветвей нижней щитовидной артерии.

Одним из опасных моментов в хирургической практике по поводу удаления щитовидной железы является выделение ее нижнего полюса, где нижний гортанный нерв прилежит к связке Берри и бугорку Цукеркандля. Так, у плодов с 4-го по 6-й месяц нижний гортанный нерв проходил по заднему краю бугорка (рисунок 4, а) и это наблюдалось чаще слева (66,7 %), или же располагался на медиальной поверхности бугорка (рисунок 4, б) (слева — 33,3 %, справа — 100 %). С 7-го по 9-й месяц у плодов был обнаружен еще один вариант расположения нерва по отношению к бугорку Цукеркандля, при котором нерв проходил позади бугорка, не примыкая к нему (рисунок 4, в). В этот период правый нижний гортанный нерв также проходил кнутри от бугорка (66,7 %), слева же нерв имел различные варианты расположения по отношению к бугорку. В постнатальном периоде у детей (0–1 год) с одинаковой частотой встречались варианты расположения нерва на медиальной или задней поверхностях бугорка Цукеркандля как справа, так и слева. У детей пе-

риода раннего детства (1–2 года) левый нижний гортанный нерв проходил либо кнутри (50 % случаев), либо огибал его по задней поверхности (50 % случаев), а правый нижний гортанный нерв характеризовался вариабельностью расположения: на задней (50 % наблюдений) и медиальной (25 %) поверхностях бугорка Цукеркандля, а также позади его (25 % случаев). У детей от 3 до 7 лет с обеих сторон нижние гортанные нервы визуализировались позади бугорка или огибали его по заднему краю с одинаковой частотой.

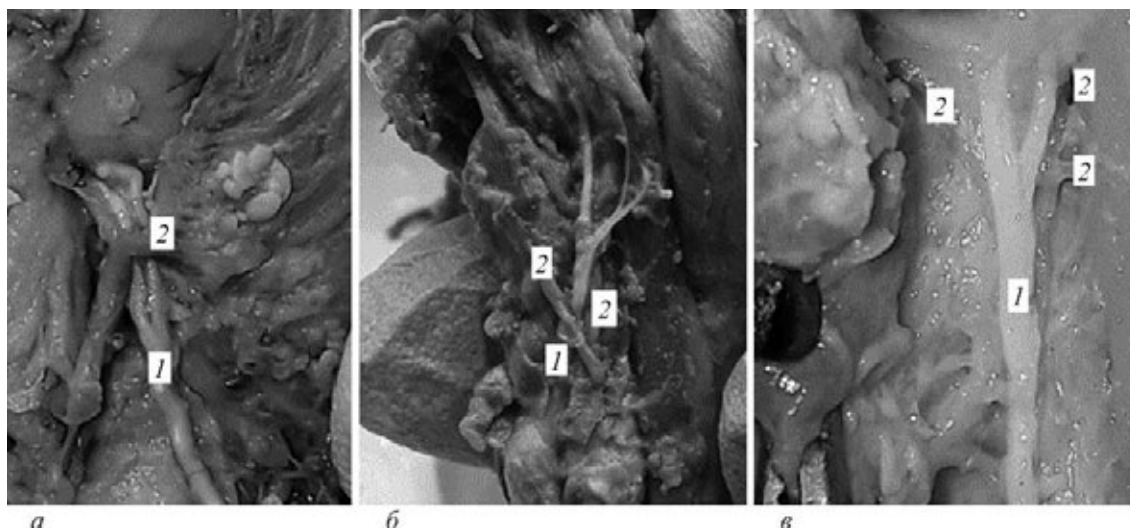


Рисунок 3 — Взаимоотношение нижнего гортанного нерва (1) и ветвей нижней щитовидной артерии (2):
а — нерв расположен позади ветвей артерии; *б* — нерв расположен впереди ветвей;
в — нерв находится между ветвями артерии.

Макропрепараты гортаней плода (*б* — 5 месяцев, *в* — 7 месяцев) и детей (*а* — 1 год)

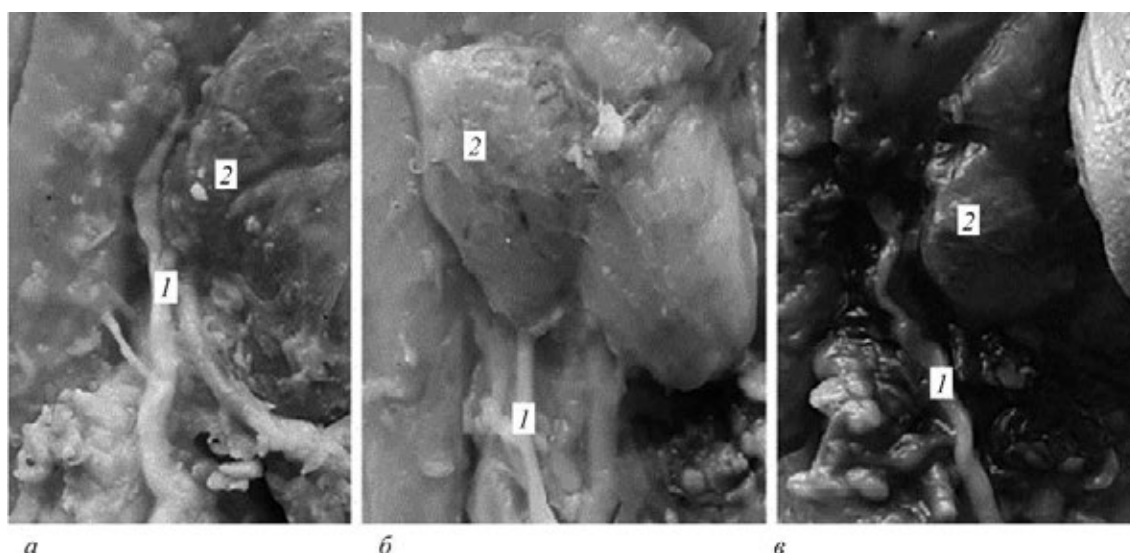


Рисунок 4 — Взаиморасположение нижнего гортанного нерва (1) относительно бугорка Цукеркандля:
а — нерв прилежит к задней поверхности бугорка; *б* — нерв кнутри от бугорка;
в — нерв не примыкает к бугорку.

Макропрепараты гортаней плодов (*а* — 6 месяцев, *б* — 8 месяцев, *в* — 7 месяцев)

Перед входом в гортань у плодов (4–9 месяцев) и детей (0–7 лет) нижний гортанный нерв чаще располагался позади связки Берри (рисунок 5, *а*), чем между ее волокон. Однако второй вариант чаще наблюдался у плодов раннего (4–6 месяцев) и позднего (7–9 месяцев) плодных периодов справа (рисунок 5, *б*). В постнатальном периоде онтогенеза расположение нерва в связке встреча-

лось у детей 1–2 года в равной степени справа и слева, при этом стоит отметить, что нижний гортанный нерв визуализировался на медиальной поверхности бугорка Цукеркандля. Анализируя данные, можно отметить, что расположение нерва кнутри от бугорка повышает вероятность прохождения его через связку Берри, а значит, риск повреждения нерва во время хирургических вмешательств на щитовидной железе будет выше.

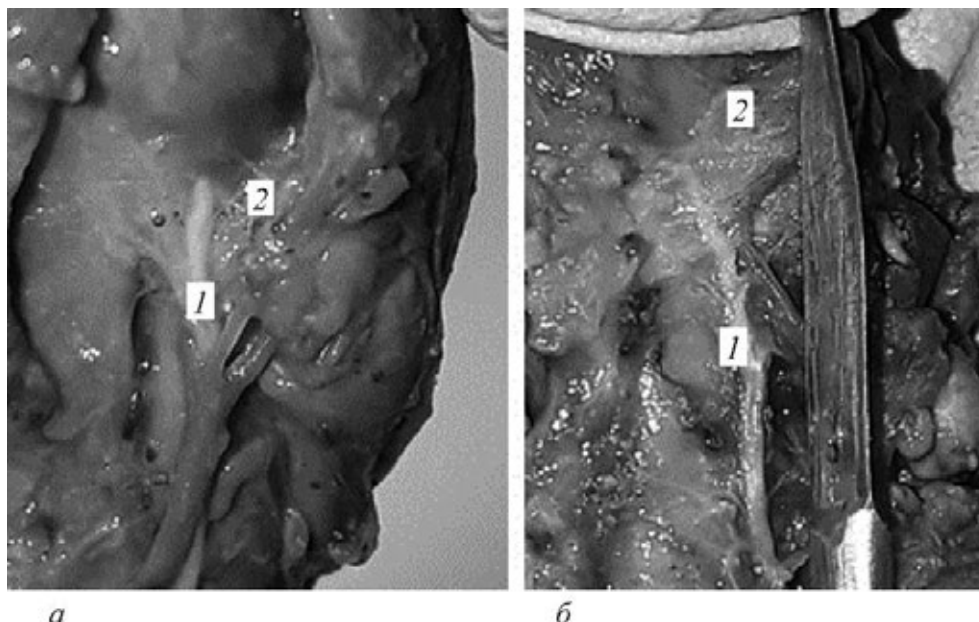


Рисунок 5 — Расположение нижнего гортанного нерва (1) по отношению к связке Берри (2): а — нерв проходит позади связки; б — нерв расположен между волокон связки.
Макропрепараты гортаней плода (б — 6 месяцев) и ребенка (а — 1 год)

Заключение. Полученные результаты о топографических и морфометрических особенностях нижнего гортанного нерва у плодов и детей могут учитываться при идентификации нерва в ходе оперативного вмешательства в области шеи, что позволит снизить вероятность повреждения нерва и избежать послеоперационных осложнений.

Подводя итоги вышесказанному, можно сделать следующие выводы:

1. Диаметр правого нижнего гортанного нерва у плодов (4–9 месяцев) и детей (0–7 лет), как правило, больше левого.
2. Нижний гортанный нерв плодов (4–9 месяцев) и детей (0–7 лет) расположен позади нижней щитовидной артерии, а у гортани нерв чаще проходит кзади или кпереди от ветвей нижней щитовидной артерии.
3. Частота внегортанного разветвления нерва в пренатальном периоде онтогенеза человека составила 33,3 %, в постнатальном 50 %. При этом уровень разветвления нерва у плодов (4–9 месяцев) располагался на уровне 2-го и 3-го колец трахеи, у детей (0–7 лет) варьировал от уровня перстневидного хряща до 4-го кольца трахеи.
4. Чаще (78,57 % случаев) нижний гортанный нерв у плодов (4–9 месяцев) и детей (0–7 лет) визуализируется позади связки Берри.
5. Относительно бугорка Цукеркандля у плодов (4–9 месяцев) и детей (0–7 лет) нижний гортанный нерв расположен на задней и медиальной поверхностях бугорка, а также позади его.

Литература

1. Smith, M. E. Laryngeal reinnervation for paralytic dysphonia in children younger than 10 years / M. E. Smith, N. Roy, D. Houtz // Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. — 2012. — № 138 (12). — P. 1161–1166.
2. Assaqqat, M. Hoarseness after pulmonary arterial stenting and occlusion of the arterial duct / M. Assaqqat, G. Siblini, F. A. Fadley // Cardiol Young. — 2003. — № 13 (3). — P. 302–304.

5. Virgilis, D. Vocal cord paralysis secondary to impacted esophageal foreign bodies in young children / D. Virgilis // *Pediatrics*. — 2001. — № 107 (6). — P. 101–103.

4. Барьяш, В. В., Анищенко С. Л. Повреждение возвратных гортанных нервов при оперативных вмешательствах на щитовидной железе у детей / В. В. Барьяш, С. Л. Анищенко // *Актуальные вопросы современной медицины : материалы юбилейной науч. конф., посв. 80-летию БГМУ, в двух частях. Ч. I* / под ред. С. Л. Кабака. — Минск : БГМУ, 2001. — С. 30–31.

5. Гребень, Н. И. Основные вопросы реабилитации пациентов с послеоперационными парезами и параличами гортани / Н. И. Гребень [и др.] // *Оториноларингология. Восточная Европа*. — 2019. — Т. 9., №2. — С. 140–148.

6. Dionigi, G. Severity of recurrent laryngeal nerve injuries in thyroid surgery / G. Dionigi [et al.] // *World J Surg*. — 2016. — № 40 (6). — P 1373–1381.

7. Гогитидзе, Н. Н. Хирургическое лечение больных диффузным токсическим зобом / Н. Н. Гогитидзе, Р. Б. Мумладзе, В. И. Якушин // *Современные аспекты хирургической эндокринологии : материалы IX (XI) Рос. симпозиума по хирургической эндокринологии*. — Челябинск, 2000. — С. 106–107.

Morphological and morphometric peculiarity of inferior laryngeal nerve during pre- and postnatal ontogenesis of human

Chechenets A. E., Trushel N. A.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article represents data on the structure of inferior laryngeal nerve in 17 neck organ complexes of fetuses (4–9 months) and children (0–7 years old) obtained due to macro- and micropreparation. Important topographic features of nerve in places are revealed, where it can be exposed to high-risk damage during thyroid surgery, namely: in area of inferior thyroid artery and its branches location, Zuckerkandl’s tubercle and in area of larynx entrance (Berry’s ligament). Also features of dynamics morphometric indicators during pre- and postnatal ontogenesis are shown.

Keywords: inferior laryngeal nerve, thyroid gland, inferior thyroid artery, Zuckerkandl’s tubercle, Berry’s ligament.

Поступила 14.10.2019

УДК 611.013:591.471.322

Морфометрия тел позвонков и межпозвоночных дисков у зародышей человека

Заточная В. В., Кабак С. Л.

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

Реферат. Статья содержит результаты морфометрического исследования позвоночника 24 зародышей человека в возрасте от 8 до 12 недель гестации. Проанализирована динамика роста и соотношение линейных размеров тел позвонков во всех отделах позвоночного столба.

Ключевые слова: тело позвонка, размеры, анализ цифровых изображений, зародыш человека.

Введение. Материалом для измерений позвонков в перинатальном онтогенезе служат в основном плоды человека второй половины гестации. При этом визуализация позвонков осуществляется с ис-

пользованием таких методов исследования, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также ультразвуковая диагностика [1]. Перечисленные методы позволяют оценивать динамику изменения размеров не отдельных позвонков, а только центров оссификации в них. В литературе практически отсутствуют данные о морфометрии позвоночного столба у зародышей человека в раннем эмбриональном периоде развития, когда позвонки состоят преимущественно из хрящевой ткани, а центры окостенения в них только начинают формироваться.

Цель работы — установление закономерности роста линейных размеров тел отдельных позвонков и изменения соотношения между отделами позвоночного столба, а также межпозвоночных дисков у зародышей человека первого триместра беременности.

Материалы и методы. Изучены 24 неидентифицируемых по полу зародыша человека 8–12 недель гестации, полученных в УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска в ходе искусственного прерывания беременности. После фиксации в 96%-ном спирте, обезвоживания в ацетоне, зародыши окрашивались ализариновым красным и альциановым синим, а затем просветлялись в 10%-ном растворе КОН. Морфометрическое исследование проводилось с использованием программы *Leica Application Suite, Version 3.4.1*. Измерялись линейные размеры хрящевых закладок тел позвонков — вертикальный (высота), поперечный (ширина) и сагиттальный (переднезадний). Измерен 741 позвонок — 162 шейных, 284 грудных, 116 поясничных, 179 крестцовых и копчиковых. Для статистического анализа использовалась программа *Statistica 10.0*. Поскольку распределение отличалось от нормального, для сравнительного анализа использовался критерий Манна — Уитни. Все количественные данные представлены в виде медианы интерквартильного размаха [Me (Q25; Q75)], минимального и максимального значения. Результаты считали значимыми при вероятности 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. В шейном отделе у зародышей всех возрастов самую большую высоту имело тело второго шейного позвонка. Для C_3 – C_7 характерна примерно одинаковая высота тела. По данным литературы, в позвоночнике зародышей человека имеется тенденция постепенного увеличения высоты тел позвонков в краниокаудальном направлении от C_3 до уровня L_3 [2]. По данным *Singh [et al.]*, у взрослого человека минимальная высота тела позвонка имела на уровне Th_1 и постепенно увеличивалась до уровня двенадцатого грудного позвонка [3]. По нашим данным, у зародышей всех возрастов в поясничном отделе самый большой вертикальный размер имели L_3 и L_4 . У взрослых также самым высоким является третий поясничный позвонок (вершина поясничного лордоза), а самым низким — L_5 [4]. Максимальное значение темпов базисного прироста ($T_{пр}^b$) высоты позвонков зародышей человека отмечено в грудном отделе и (276,9 %), минимальное значение — в шейном отделе (70 %) (таблица 1).

Процентное соотношение длины отделов позвоночника зародышей человека 8 недель с учетом межпозвоночных дисков составляет: шейный отдел — 27 %, грудной — 30 %, поясничный — 27 %, крестцовый и копчиковый — 16 % его общей длины (рисунок 1).

Процентное соотношение отделов позвоночника зародышей человека на 12 неделе эмбриогенеза представлено на рисунке 2. Для сравнения у взрослого человека длина шейного отдела относительно общей длины позвоночника составляет 17,6 %, грудного отдела — 39,4 %, поясничного — 25,3 %, крестцового и копчикового — 17,7 % [5]. Высота всех межпозвоночных дисков в изученной выборке с возрастом прогрессивно уменьшается. У 8-недельных зародышей суммарная высота дисков составляет 35,8 % длины позвоночника, в 9 недель — 33,5 %, в 10 недель — 31 %, в 12 недель — 28,9 %. При этом у взрослого человека высота тел позвонков составляют 4/5, а межпозвоночные диски — 1/5 часть длины позвоночного столба [6].

Средняя ширина тел позвонков зародышей всех возрастов увеличивалась по направлению от осевого позвонка (C_2) до уровня L_2 , стабилизировалась на уровне L_3 – L_4 и далее уменьшалась до копчиковых позвонков (таблица 2). Поперечный диаметр тел шейных позвонков увеличивается, начиная от C_3 до C_7 . У взрослых ширина тел шейных позвонков увеличивается в интервале от C_3 до C_7 [7]. Средняя ширина тел позвонков зародышей всех возрастов во всех отделах позвоночника больше их высоты. Самый широкий позвонок у 8-недельного зародыша C_7 , у зародыша 12 недель — L_1 . Ширина тела грудных позвонков у взрослых уменьшается на протяжении от Th_1 до Th_4 (минимальная ширина), а затем опять увеличивается, достигая максимальных значений у Th_{12} [3]. Самые быстрые темпы базисного прироста поперечного диаметра тел позвонков зародышей отмечается в грудном и поясничном отделах — 292,2 % и 289,4 % соответственно. Минимальное значение $T_{пр}^b$ (138,1 %) зарегистрировано в копчиковом отделе.

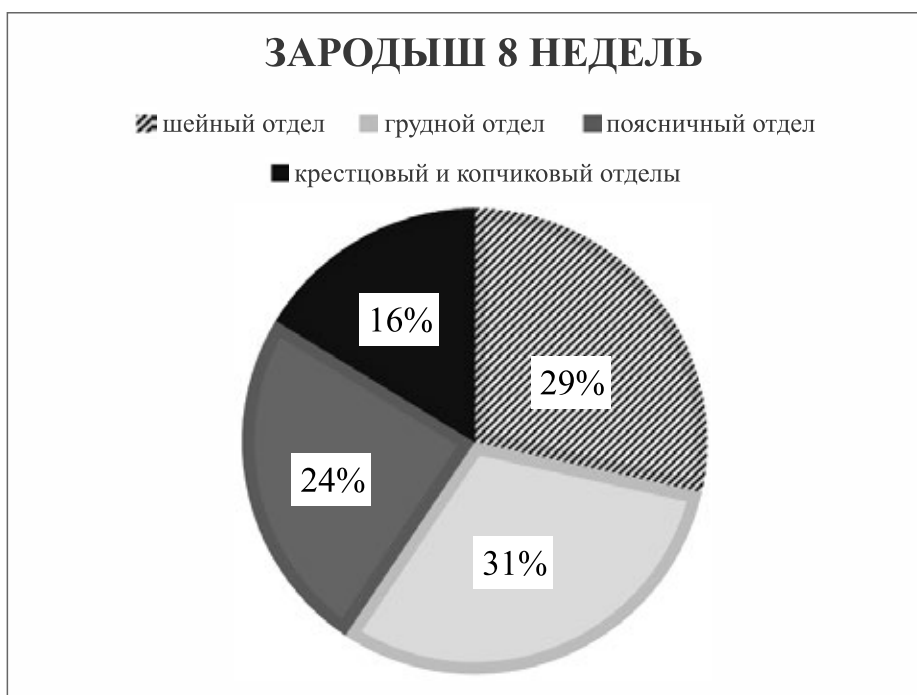


Рисунок 1 — Процентное соотношение отделов позвоночника зародышей человека 8 недель



Рисунок 2 — Процентное соотношение отделов позвоночника зародышей человека 12 недель

Сагиттальный размер тел позвонков зародышей человека увеличивается, начиная от C_2 до Th_7 . На уровне Th_8-L_4 различия переднезаднего размера тел позвонков статистически недостоверны. В каудальном направлении этот показатель прогрессивно уменьшается. Максимальный переднезадний размер у зародышей всех возрастов зарегистрирован в грудном отделе у позвонков Th_6 и Th_7 , в поясничном отделе — у L_3 . Максимальное значение темпов базисного прироста сагиттального позвонков отмечен в грудном, поясничном и крестцовом отделах, минимальное значение $T_{пр}^b$ — в шейном отделе (таблица 3).

Таблица 1 — Динамика изменения вертикальных размеров тел позвонков

Отдел позвоночника	8 неделя			9 неделя			10–11 неделя			12 неделя			p				
	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T _{np} , %	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T _{np} , %	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T _{np} , %					
Шейный	44	0,50 (0,44; 0,56)	0,73–0,34	12	38	0,56 (0,51–0,64)	0,82–0,44	30,4	38	0,73 (0,65–0,74)	0,87–0,61	16,4	42	0,85 (0,79–0,87)	0,75–0,93	70	<0,01
Грудной	72	0,26 (0,25; 0,28)	0,31–0,24	61	68	0,42 (0,41–0,43)	0,45–0,4	69	71	0,71 (0,69–0,73)	0,76–0,61	38	73	0,98 (0,91–1,02)	1,19–0,85	276,9	<0,02
Поясничный	32	0,48 (0,44; 0,55)	0,62–0,39	13	28	0,61 (0,58–0,62)	0,72–0,53	45,9	25	0,89 (0,83–0,9)	1,09–0,8	18	31	1,05 (0,99–1,1)	1,19–0,94	118,8	<0,01
Крестцовый	30	0,22 (0,19; 0,24)	0,3–0,18	27	29	0,28 (0,23–0,3)	0,36–0,12	53,6	32	0,43 (0,39–0,44)	0,63–0,2	37,2	27	0,59 (0,52–0,64)	0,82–0,38	168,2	<0,03
Копчиковый	16	0,16 (0,13; 0,18)	0,2–0,12	18,8	12	0,19 (0,17–0,21)	0,22–0,15	31,6	18	0,25 (0,21–0,26)	0,29–0,15	32	15	0,33 ()	0,46–0,25	106,3	<0,01

N — количество позвонков.

Таблица 2 — Динамика изменения поперечных размеров тел позвонков

Отдел позвоночника	8 неделя			9 неделя			10–11 неделя			12 неделя			p				
	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T _{np} , %	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T _{np} , %	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T _{np} , %					
Шейный	44	0,81 (0,76; 0,85)	0,88–0,72	34,6	38	1,09 (1,03; 1,12)	1,25–1,01	42,2	38	1,86 (1,52; 1,57)	1,61–1,42	29,6	42	2,41 (2,36; 2,44)	2,53–2,04	197,5	<0,01
Грудной	72	0,77 (0,71; 0,83)	0,91–0,63	38,9	68	1,07 (1,01; 1,14)	1,28–0,92	77,6	71	1,9 (1,82; 2,01)	1,08–1,76	58,9	73	3,02 (2,94; 3,06)	3,09–2,72	292,2	<0,01
Поясничный	32	0,76 (0,67; 0,81)	0,86–0,62	42,1	28	1,08 (1,03; 1,16)	1,24–0,98	63	25	1,76 (1,65; 1,86)	1,98–1,54	68,2	31	2,96 (2,45; 2,7)	3,03–2,34	289,4	<0,01
Крестцовый	30	0,52 (0,41; 0,66)	0,72–0,29	44,2	29	0,75 (0,69; 0,78)	0,84–0,51	26,7	32	0,95 (1,06; 1,14)	1,14–0,74	40	27	1,33 (1,42; 1,27)	1,49–1,12	255,8	<0,02
Копчиковый	16	0,21 (0,19; 0,25)	0,33–0,12	66,7	12	0,35 (0,3; 0,44)	0,58–0,26	17,1	18	0,41 (0,39; 0,44)	0,53–0,29	21,9	15	0,5 (0,47; 0,69)	0,77–0,39	138,1	<0,01

N — количество позвонков.

Таблица 3 — Динамика изменения сагиттальных размеров тел позвонков

Отдел позвоночника	8 неделя				9 неделя				10–11 неделя				12 неделя				P
	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T ^н _{пр} , %	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T ^н _{пр} , %	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T ^н _{пр} , %	N	Me (Q25;Q75), мм	Max-Min, мм	T ^н _{пр} , %	
Шейный	44	0,59 (0,46; 0,65)	0,68–0,42	23,7	38	0,73 (0,66; 0,78)	0,8–0,61	26	38	0,92 (0,88; 0,94)	0,97–0,81	12	42	1,03 (1,06; 0,95)	1,13–0,88	74,6	<0,01
Грудной	72	0,68 (0,61; 0,73)	0,78–0,46	27,9	68	0,87 (0,81; 0,94)	0,98–0,72	36,7	71	1,19 (1,12; 1,21)	1,24–1,06	32,7	73	1,58 (1,52; 1,63)	1,69–1,46	132,4	<0,02
Поясничный	32	0,74 (0,67; 0,77)	0,83–0,62	21,6	28	0,91 (0,86; 0,97)	1,04–0,77	36,3	25	1,24 (1,22; 1,26)	1,28–1,14	33,8	31	1,66 (1,55; 1,7)	1,79–1,51	124,3	<0,03
Крестцовый	30	0,37 (0,31; 0,44)	0,72–0,29	24,3	29	0,46 (0,42; 0,51)	0,54–0,41	32,6	32	0,61 (0,59; 0,67)	0,74–0,57	45,9	27	0,89 (0,82; 0,94)	0,96–0,77	140,5	<0,01
Копчиковый	16	0,24 (0,19; 0,22)	0,31–0,12	20,8	12	0,29 (0,22; 0,33)	0,38–0,19	27,5	18	0,37 (0,33; 0,42)	0,53–0,29	29,7	15	0,48 (0,47; 0,59)	0,62–0,28	100	<0,01

N — количество позвонков.

Заключение. У зародышей человека в первом триместре беременности высота тел позвонков наиболее интенсивно увеличивается в грудном отделе. Максимальный прирост поперечного и сагиттального размеров тел позвонков зарегистрирован в грудном и поясничном отделах. До 8-й недели внутриутробного развития шейный, грудной и поясничный отделы позвоночного столба имеют примерно одинаковую протяженность. К 12-й неделе эмбриогенеза за счет интенсивного роста тел грудных позвонков в высоту соотношение этих отделов приближаются к пропорциям, характерным для взрослого человека. Таким образом, линейные размеры тел позвонков в большей степени детерминированы генетически, а не изменяются под влиянием нагрузок, действующих на позвоночник после рождения.

Литература

1. Cross-sectional study of C1–S5 vertebral bodies in human fetuses / M. Szpinda [et al.] // Archives of medical science: AMS. — 2015. — Vol. 11, № 1 — P. 174.
2. Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine / I. Busscher [et al.] // European Spine Journal. — 2010. — Vol. 19, № 7. — P. 1104–1114.
3. Singh, S. K. Caudal regression syndrome—case report and review of literature / S. K. Singh, R. D. Singh, A. Sharma // Pediatric surgery international. — 2005. — Vol. 21, № 7. — P. 578–581.
4. Gilad, I. Sagittal radiographic measurements of the cervical and lumbar vertebrae in normal adults / I. Gilad, M. Nissan // The British journal of radiology. — 1985. — Vol. 58, № 695. — P. 1031–1034.
5. Standring, S. Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice / S. Standring. — Elsevier / Health Sciences, 2015. — 1556 p.
6. Kulkarni, N. V. Clinical anatomy (a problem solving approach) / N. V. Kulkarni. — JP Medical Ltd, 2011. — 627 p.
7. Morphometric study of cervical vertebrae C3–C7 in a population from northeastern Mexico / C. J. J. Bazaldúa [et al.] // Int J Morphol. — 2011. — Vol. 29, № 2. — P. 325–330.

Morphometric study of vertebral bodies and intervertebral discs in human embryos and fetuses

Zatochnaya V. V., Kabak S. L.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article contains the results of a morphometric study of the spine of 24 human embryos aged 8 to 12 weeks of gestation. The growth dynamics and the ratio of the linear sizes of the vertebral bodies in all departments of the spinal column are analyzed.

Keywords: vertebral body, dimensions, digital image analysis, human embryo

Поступила 18.09.2019

УДК 616.36-002:612.118.22:661.722:616-099

О значимости взаимосвязи и взаимодействия аргиназы и L-аргинин-NO-системы печени в регуляции ее детоксикационной функции при хронической этаноловой интоксикации

Лобанова В. В., Висмонт Ф. И.

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

Реферат. В опытах на крысах установлено, что действие в организме животных ингибитора NO-синтазы метилового эфира N^G-нитро-L-аргинина ослабляет, а ингибитора аргиназы N^o-гид-

рокси- нор-L-аргинина усугубляет развитие характерных изменений детоксикационной функции печени, уровня трийодтиронина в крови и температуры тела при хронической этаноловой интоксикации. Выявлено, что изменения процессов детоксикации у крыс в условиях как токсического поражения печени CCl_4 , так и депрессии, как аргиназы печени, так и L-аргинин-NO-системы, в значительной степени обусловлены сдвигами содержания трийодтиронина в плазме крови.

По-видимому, взаимосвязь и взаимодействие аргиназы и L-аргинин-NO-системы печени определяют выраженность процессов детоксикации и формирования тиреоидного статуса при хронической алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: аргиназа печени, L-аргинин-NO-система, трийодтиронин, детоксикация, температура тела.

Введение. Современная медицина стоит перед проблемой неуклонного роста алкогольной патологии, приводящей к сокращению продолжительности жизни и отрицательно сказывающейся на состоянии здоровья.

Как известно, заболеваемость и смертность при регулярном потреблении алкогольных напитков связана с токсическим воздействием этанола на важнейшие органы человека и, в первую очередь, печень [1, 4].

В механизмах развития защитных реакций организма при состояниях, сопровождающихся токсемией, важное значение имеют активность детоксикационной функции печени и системы гипофиз-щитовидная железа [2, 5].

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о значимости аргиназы печени в процессах детоксикации и жизнедеятельности организма в норме и при патологии [3]. Показано, что от функционального состояния печени зависит активность процессов метаболизма йодсодержащих гормонов щитовидной железы [6], имеющих важное значение в процессах детоксикации [2].

Рядом исследователей выявлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов в крови тесно коррелирует с продукцией в организме монооксида азота (NO) [5], в процессах образования которого имеет значение аргиназа печени [7]. Учитывая, что активность аргиназы печени лимитирует доступность L-аргинина как основного субстрата для индуцибельной NO-синтазы [7], а соответственно сказывается на активности L-аргинин-NO-системы, системы, определяющей уровень NO и имеющей важное значение в процессах жизнедеятельности и регуляции температуры тела в норме и при патологии, были основания полагать, что взаимосвязь и взаимодействие аргиназы и L-аргинин-NO-системы печени имеет значение в регуляции ее детоксикационной функции при хронической алкогольной интоксикации. Однако участие аргиназы и L-аргинин-NO-системы печени, значимость их взаимодействия в регуляции ее детоксикационной функции при хронической алкогольной интоксикации не было предметом специального комплексного исследования.

Цель работы — выяснение значимости взаимосвязи и взаимодействия аргиназы и L-аргинин-NO-системы печени в регуляции ее детоксикационной функции при хронической этаноловой интоксикации.

Материалы и методы. Исследование было проведено на ненаркотизированных взрослых белых крысах-самцах массой 180–220 г.

Учитывая, что у животных, в зависимости от времени суток, происходят значимые колебания содержания ряда гормонов и физиологически активных веществ в крови, которые оказывают значительное влияние на процессы пластического и энергетического обмена, все манипуляции с животными проводились в строго определенное время суток (с 8 до 12 ч утра). Соблюдался световой и шумовой режим.

Экспериментальная модель хронической этаноловой интоксикации воспроизводилась на крысах при помощи ежедневного интрагастрального введения животным 30 %-ного раствора этанола (из расчета 3,5 г 92 % этанола на кг массы тела) на протяжении 60 дней. Острое токсическое поражение печени вызывали интрагастральным введением животным раствора четыреххлористого углерода (CCl_4), приготовленного на оливковом масле в соотношении 1:1 из расчета 5 мл/кг. Активность аргиназы печени определяли спектрофотометрическим методом (*W. Geyer, D. Dabich, 1971*). Продукцию монооксида азота (NO) оценивалась по суммарному уровню нитратов/нитритов (NO_3^-/NO_2^-) в плазме крови (*H. Moshage [et al.], 1995*). Детоксикационную функцию печени и степень эндогенной интоксикации оценивали по степени токсичности крови (СТК), продолжительности наркотического сна (ПНС), а также по содержанию в плазме крови «средних молекул» (СМ). ПНС (введение гексенала в дозе 100 мг/кг внутривенно) оценивали по времени пребывания животных в положении на боку (*Д. В. Парк, 1973*). Методом кислотно-этанольного осаждения (*В. М. Моин, с соавт., 1987*) проводилось определение содержания

в крови СМ, а оценка СТК осуществлялась способом, предложенным О. А. Радьковой (с соавт., 1985). О тяжести повреждения печени судили по активности в сыворотке крови аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ). Определение активности АсАТ и АлАТ в плазме крови было проведено с помощью колориметрического динитрофенилгидразинового метода.

Гипотиреоз у животных воспроизводили при помощи тиреостатика мерказолила («Укрмедпрепараты», Украина), который в дозе 25 мг/кг на 1%-ном крахмальном растворе вводился крысам ежедневно интрагастрально на протяжении 20 дней. Экспериментальный гипертиреоз воспроизводился с помощью синтетического препарата трийодтиронина гидрохлорид (*Liothyronin, Berlin Chemie*, Германия), который в дозе 30 мкг/кг на 1%-ном крахмальном растворе вводили животным интрагастрально ежедневно на протяжении 20 дней. Уровень в плазме крови трийодтиронина (T_3) и тетраiodтиронина (T_4) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов ХОП ИБОХ НАН Беларуси. Для выяснения значимости аргиназы печени и NO в процессах детоксикации, терморегуляции и формирования тиреоидного статуса использовали ингибитор аргиназы N^{ω} -гидрокси-нор-L-аргинин (nor-NOHA) (*Bachem AG*, Германия), а также L-валин (*Carl Roth GmbH+Co.KG*, Германия) и неселективный ингибитор NO-синтазы — метиловый эфир N^G -нитро-L-аргинина (*L-NAME*) (*Acros organics*, США). *Nor-NOHA* в дозе 10 мг/кг вводили крысам внутрибрюшинно ежедневно в течение 7 дней, а L-валин — внутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг за 30 мин до начала эксперимента. *L-NAME* в дозе 25 мг/кг вводили крысам однократно внутрибрюшинно. Ректальную температуру измеряли медицинским электротермометром «ТПЭМ-1».

Взятие ткани печени и крови у животных для исследований осуществлялось после их декапитации, которая проводилась через час после последнего введения этанола (в опытной группе) или физиологического раствора (в контрольной группе).

Все эксперименты были выполнены в соответствии с этическими нормами по обращению с лабораторными животными.

Полученные в исследовании данные обрабатывались при помощи параметрических методов статистики. Значения моды, медианы и среднего значения совпадали, а значения эксцесса, асимметрии и их стандартные отклонения были равны нулю. Следовательно, данные подчиняются нормальному закону распределения Гаусса, что позволило применить параметрический критерий оценки достоверности (t -критерий Стьюдента). Все данные представлялись в виде среднего арифметического и его ошибки ($X \pm S_x$). Результаты считали статистически значимыми при значении «р» менее 0,05, что является достаточным при проведении медико-биологических исследований. Статистическая обработка и графическая визуализация полученных данных выполнялись на персональном компьютере с помощью прикладных программ *Statistica*, *Microsoft Excel* и *Graph Pad Prism 4*.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах выявлено, что интрагастральное ежедневное введение животным 30%-ного водного раствора этанола на протяжении 60 дней приводит к значительным изменениям активности аргиназы и детоксикационной функции печени, температуры тела, уровня NO_3^-/NO_2^- , три- и тетраiodтиронина, и активности трансаминаз в плазме крови.

Установлено, что продолжительное интрагастральное введение этанола приводит к угнетению детоксикационной функции печени, что проявилось повышением уровня СМ в плазме крови — на 38,5 % ($p < 0,05$, $n = 10$), СТК на 57,8 % ($p < 0,05$, $n = 10$) и увеличением ПНС на 24,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$). Содержание СМ в плазме крови, СТК и ПНС в контрольной группе (при ежедневном интрагастральном введении физиологического раствора на протяжении двух месяцев, $n = 10$) составило соответственно $0,69 \pm 0,012$ г/л, $1,3 \pm 0,11$ ед. и $27,8 \pm 3,22$ мин. Активность аргиназы печени в этих же условиях снизилась на 54,7 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составила $2,5 \pm 0,27$ мкмоль мочевины/г сырой ткани \times час. Активность АсАТ и АлАТ, важнейших показателей тяжести повреждения печени, в крови у алкоголизованных животных в сравнении с соответствующим контролем повысилась на 196,3 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 488,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и составила $1,77 \pm 0,16$ мккат/л и $2,71 \pm 0,13$ мккат/л соответственно. Интрагастральное введение этанола после 60 дней алкоголизации привело к повышению в плазме крови у крыс ($n = 8$) уровня NO_3^-/NO_2^- , конечных продуктов деградации NO на 79,1 % ($p < 0,01$), который составил $11,02 \pm 1,34$ мкмоль/л. Ректальная температура снизилась (спустя 60 дней от начала эксперимента) на $1,1 \pm 0,14^\circ C$ ($p < 0,05$, $n = 20$).

Обнаружено, что у крыс в результате хронической алкоголизации возникают изменения в тиреоидном статусе. Продолжительное (на протяжении 60 дней) ежедневное интрагастральное введение 30%-ного раствора этанола приводило у животных к снижению уровня T_3 в плазме крови на 58,8 % ($p < 0,05$, $n = 8$), в то же время концентрация T_4 по сравнению с группой контроля (ежедневное интрагастральное введение физиологического раствора на протяжении 60 дней) достоверно не изменялась. Концентрация T_4 и T_3 в плазме крови у животных в контрольной группе ($n = 7$) составляла $71,1 \pm 11,04$ нМоль/л и $1,7 \pm 0,2$ нМоль/л соответственно.

Для выяснения значимости гормонов щитовидной железы в процессах детоксикации и изменении активности аргиназы печени при хронической алкоголизации проводились опыты по выяснению особенностей изменения активности аргиназы печени и процессов детоксикации у гипо- и гипертиреоидных животных.

Установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мг/кг у животных активируются процессы детоксикации, повышается активность аргиназы печени (на 41,0 %, $p < 0,05$, $n = 7$) и температура тела (на 0,7 °С, $p < 0,05$, $n = 8$). ПНС у крыс в этих условиях уменьшалась на 27,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и составляла $20,9 \pm 2,3$ мин. Содержание в плазме крови СМ снижалось на 23,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а степень ее токсичности уменьшалась на 19,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$). При этом концентрация в плазме крови трийодтиронина (T_3) возрастала с $1,2 \pm 0,1$ до $1,9 \pm 0,2$ нМоль/л (на 58,3 % $p < 0,05$, $n = 8$), а тетраiodтиронина (T_4) снижалась с $44,7 \pm 3,1$ до $17,2 \pm 2,0$ нМоль/л (на 61,5 % $p < 0,05$, $n = 8$).

Депрессия функциональной активности щитовидной железы мерказолилом приводила к снижению активности аргиназы печени (на 25,6 %, $p < 0,05$, $n = 7$), угнетению процессов детоксикации и снижению температуры тела. Так, до начала введения мерказолила ректальная температура у крыс опытной группы ($n = 10$) составляла $37,3 \pm 0,10$ °С, а через 20 дней его применения снижалась на 0,9 °С ($p < 0,05$). Концентрация T_3 и T_4 в плазме крови у гипотиреоидных крыс, по сравнению с контрольной группой (интрагастральное введение 1 % крахмального раствора в течение 20 дней), снижалась в 2,5 раза ($p < 0,05$) и 3,2 раза ($p < 0,05$) и составила соответственно $0,54 \pm 0,07$ нМоль/л ($n = 7$) и $16,4 \pm 1,05$ нМоль/л ($n = 7$). ПНС у крыс в этих условиях увеличивалась на 28,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и составляла $31,6 \pm 2,85$ мин. Содержание СМ в плазме крови гипотиреоидных крыс повышалось на 17,4 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а СТК возрастала на 14,1 % ($p < 0,05$, $n = 6$).

Выявлено, что в условиях поражения печени CCl_4 у крыс угнетаются процессы детоксикации, снижается температура тела, активность аргиназы печени и концентрация T_3 и T_4 в плазме крови. Так, через 12 и 24 ч после введения в желудок масляного раствора CCl_4 у крыс ректальная температура снижалась, соответственно, на $1,2 \pm 0,12$ °С ($p < 0,05$, $n = 12$) и на $1,7 \pm 0,13$ °С ($p < 0,05$, $n = 10$). Активность аргиназы печени у крыс ($n = 7$) в этих условиях (по отношению к животным в контроле) снижалась на 47,2 % ($p < 0,05$) и 61,8 % ($p < 0,05$) соответственно, а содержание NO_3^-/NO_2^- возрастала на 31,5 % ($p < 0,01$) и 58,4 % ($p < 0,01$) соответственно. Активность аргиназы печени у крыс контрольных групп (через 12 и 24 ч после интрагастрального введения 1%-ного крахмального раствора) составляла соответственно $3,6 \pm 0,30$ ($n = 7$) и $3,8 \pm 0,33$ ($n = 7$) мкМоль мочевины/г сырой ткани \times час.

Острое токсическое поражение печени CCl_4 приводило к повышению в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ через 12 и 24 ч от момента затравки животных CCl_4 повышалась на 28,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 39,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс по сравнению с таковым в контроле на 48,1 % ($p < 0,05$, $n = 6$) и 70,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$). ПНС у крыс через 12 и 24 часа после введения CCl_4 возрастала, по сравнению с животными, которым вводили интрагастральное подсолнечное масло, на 22,3 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и 25,8 % ($p < 0,05$, $n = 9$), соответственно. Длительность наркотического сна у животных ($n = 7$) в контрольной группе (через 12 и 24 ч после введения в желудок подсолнечного масла в дозе 5,0 мл/кг) составила $22,8 \pm 2,16$ и $27,0 \pm 1,73$ мин, соответственно. Действие CCl_4 у крыс ($n = 8$) сопровождалось снижением уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в плазме крови. Так, через 24 ч после введения животным гепатотропного яда наблюдалось снижение в плазме крови уровней T_3 — на 43,0 % ($p < 0,05$) и T_4 на 62,7 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (интрагастральное введение подсолнечного масла). Активность АлАТ и АсАТ крови, важнейших показателей тяжести поражения печени, через 12 и 24 ч после однократного введения масляного раствора CCl_4 (5,0 мл/кг) повысилась у экспериментальных животных (по сравнению с соответствующим контролем интрагастральное введение подсолнечного масла), соответственно, на 518,5 % ($p < 0,05$) и 839,4 % ($p < 0,05$, $n = 6$), 136,7 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 204,5 % ($p < 0,05$, $n = 6$).

Установлено, что ежедневное внутрибрюшинное введение в течение недели крысам ингибитора аргиназы $\text{po}g\text{NOHA}$ в дозе 10 мг/кг, как и ингибитора аргиназы L-валина в дозе 100 мг/кг статистически значимо не сказывалось на ректальной температуре тела и приводило к снижению активности аргиназы печени на 71,2 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 83,5 % ($p < 0,05$, $n = 8$) соответственно. У животных контрольной группы ($n = 7$), получавших внутрибрюшинно физраствор в течение недели, активность аргиназы печени составляла соответственно $5,7 \pm 0,51$ мкМоль мочевины/г сырой ткани \times час.

Острое токсическое поражение печени, через 12 и 24 ч после интрагастрального введения CCl_4 сопровождалось у животных ($n = 7$), которым в течение 7 дней ежедневно внутривентриально вводили *L*-валин (100 мг/кг), более значимым понижением температуры тела и значительным повышением ПНС, токсичности плазмы и уровня SM в ней. Так, температура тела у крыс контрольной группы, которым предварительно в течение недели до интрагастрального введения масляного раствора CCl_4 внутривентриально ввели физраствор, под влиянием CCl_4 через 12 и 24 ч от момента введения гепатотропного яда понижалась на $1,2\text{ }^\circ C$ ($p < 0,05$, $n = 10$) и $1,5\text{ }^\circ C$ ($p < 0,05$, $n = 8$), а в опыте, в условиях предварительного внутривентриального введения *L*-валина, через 12 часов и сутки после введения CCl_4 , снижалась на $1,7\text{ }^\circ C$ ($p < 0,05$, $n = 7$) и $2,0\text{ }^\circ C$ ($p < 0,05$, $n = 7$) соответственно.

Выявлено, что действие CCl_4 в организме у крыс в условиях депрессии аргиназы печени *L*-валином сопровождается не только более значимым угнетением детоксикационной функции печени, но и более выраженными изменениями активности АлАТ и АсАТ в плазме крови животных. Также обнаружено, что действие CCl_4 в организме, в условиях предварительного введения в течение недели животным ингибитора аргиназы *L*-валина не вызывает понижение уровня T_4 и усугубляет снижение концентрации T_3 в плазме крови.

Обнаружено, что действие CCl_4 у животных, предварительно получивших *L-NAME*, сопровождалось менее выраженным изменением детоксикационной функции печени. Так, через 24 ч после введения CCl_4 , в условиях депрессии NO -синтазы *L-NAME*, содержание в плазме крови SM было ниже на $22,3\%$ ($p < 0,05$, $n = 8$), а степень ее токсичности снижалась на $17,6\%$ ($p < 0,05$, $n = 8$) по сравнению с соответствующим контролем (действие только CCl_4). ПНС у крыс, получивших CCl_4 в условиях действия *L-NAME*, через 24 ч после интрагастрального введения гепатотропного яда уменьшалась на $29,0\%$ ($p < 0,05$, $n = 10$). Выявлено, что введение CCl_4 , через 24 ч после инъекции, приводит у крыс (предварительно получивших внутривентриально *L-NAME*) к более значительному снижению в плазме крови концентрации T_3 (на $23,1\%$, $p < 0,05$, $n = 7$) и к менее выраженному (по сравнению с животными, которым ввели физраствор внутривентриально и раствор CCl_4 интрагастрально) повышению активности АлАТ и АсАТ в плазме крови — на $26,7\%$, ($p < 0,05$, $n = 8$) и $24,0\%$ ($p < 0,05$, $n = 7$).

Следовательно, полученные данные позволяют заключить, что активность аргиназы и *L*-аргинин- NO -системы печени имеют важное значение в механизмах регуляции детоксикационной функции гепатоцитов и уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови. Были основания полагать, что не только от функционального состояния системы гипофиз-щитовидная железа, но и от активности аргиназы и *L*-аргинин- NO -системы печени зависит тиреоидный статус организма и активность процессов детоксикации.

Для проверки правомочности сделанного нами предположения представляло интерес выяснить, как будет изменяться температура тела и активность процессов детоксикации на действие экзогенного T_3 в условиях депрессии у животных *L*-аргинин- NO -системы.

Опыты показали, что предварительное (за 12 ч до интрагастрального введения T_3) внутривентриальное введение крысам ($n = 8$) *L*-валина (100 мг/кг) предупреждает повышение температуры тела, индуцируемое ежедневным в течение 20 дней введением T_3 (30 мкг/кг).

В специальной серии исследований выявлено, что введение крысам ($n = 8$) экзогенного T_3 в условиях действия в организме ингибитора синтеза NO (*L-NAME*, 25 мг/кг, внутривентриально за 30 мин до введения трийодтиронина гидрохлорида) не приводит к активации процессов детоксикации и повышению температуры тела. В контрольной группе животных (получавших вместо *L-NAME* физраствор, $n = 8$) на введение T_3 наблюдалось повышение температуры тела. Так, интрагастральное введение в течение 20 дней трийодтиронина гидрохлорида (30 мкг/кг) крысам, предварительно за 30 мин до инъекции T_3 получавших внутривентриально физраствор, приводило к повышению у животных ректальной температуры на $0,8\text{ }^\circ C$ ($p < 0,05$, $n = 8$), а в условиях действия ингибитора NO -синтазы (*L-NAME*, 25 мг/кг), действие T_3 у животных ($n = 8$) не вызывало достоверных изменений температуры тела.

ПНС (гексенал 100 мг/кг внутривентриально) у крыс опытной группы, получавших в течение 20 дней T_3 в условиях угнетения активности NO -синтазы *L-NAME*, через 12 ч после последнего интрагастрального введения гормона увеличивалась на $28,7\%$ ($p < 0,05$, $n = 7$) по сравнению с животными в контроле. Длительность наркотического сна у крыс в контроле (интрагастральное введение T_3 в дозе 30 мкг/кг в течение 20 дней и физиологического раствора внутривентриально за 30 мин до введения гормона) составляла $20,4 \pm 2,51$ мин ($n = 7$).

Наряду с увеличением ПНС у гипертиреоидных крыс, предварительно получавших *L-NAME*, наблюдалось также повышение по сравнению с животными контрольной группы содержания в плазме крови СМ на 22,7 % ($p < 0,05$, $n = 7$). Показатель токсичности крови у опытных крыс по сравнению с таковыми в контроле был выше на 24,3 % ($p < 0,05$, $n = 6$).

Следовательно, в условиях действия в организме ингибитора NO-синтазы *L-NAME*, трийодтиронин не оказывает свое характерное активирующее влияние на процессы детоксикации и термогенеза.

Установлено, что действие этанола у крыс в условиях предварительной (за 30 мин до итрагастрального введения животным этанола в течение 60 дней) инъекции в организм животных *L-NAME*, по сравнению с контролем, приводит к менее выраженному угнетению процессов детоксикации. ПНС, уровень СМ в плазме крови и СТК у опытных крыс, которые подверглись хронической алкоголизации, по сравнению с животными контрольной группы (внутрибрюшинное введение физиологического раствора и хроническая алкоголизация, $n = 8$) были ниже на 27,1 % ($n = 9$, $p < 0,05$), 48,3 % ($n = 8$, $p < 0,05$) и 24,2 % ($n = 8$, $p < 0,05$) соответственно. Активность АсАТ и АлАТ в плазме крови у крыс, подвергшихся хронической алкоголизации в условиях действия в организме животных блокатора NO-синтазы, в сравнении с животными контрольной группы, снизилась соответственно на 37,5 % ($p < 0,05$, $n = 7$) и 48,8 % ($p < 0,05$, $n = 7$), а уровень $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ — на 39,1 % ($p < 0,05$, $n = 7$).

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание заключить, что:

- активность аргиназы печени и L-аргинин-NO-системы обуславливает выраженность детоксикационных процессов и формирование тиреоидного статуса при хронической алкогольной интоксикации;

- хроническая алкогольная интоксикация у крыс сопровождается снижением активности аргиназы печени, температуры тела, уровня три- и тетраидтиронина в плазме крови, увеличением ПНС и повышением уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$, СМ, СТК, а также активности АсАТ и АлАТ в плазме крови;

- действие в организме ингибитора NO-синтазы *L-NAME* ослабляет, а ингибитора аргиназы *ngNOHA* способствует развитию характерных изменений детоксикационной функции печени, уровня трийодтиронина в крови и температуры тела при хронической алкогольной интоксикации;

- аргиназа и L-аргинин-NO-система печени участвуют в реализации биологических эффектов тиреоидных гормонов, в частности их влияния на процессы детоксикации и температуру тела;

- депрессия L-аргинин-NO-системы, но не аргиназы печени, ослабляет гепатотоксическое действие CCl_4 , а также его угнетающее влияние на процессы детоксикации и терморегуляции.

По-видимому, изменения температуры тела и процессов детоксикации у крыс в условиях как токсического поражения печени, так и депрессии, как аргиназы печени, так и L-аргинин-NO-системы, в значительной степени обусловлены сдвигами содержания трийодтиронина в плазме крови, определяющего во многом активность процессов термогенеза и детоксикации.

Литература

1. Буко, В. У. Метаболические последствия алкогольной интоксикации / В. У. Буко, О. Я. Луквская, А. М. Хоха. — Минск : Белорусская наука, 2005. — 207 с.
2. Висмонт, Ф. И. О роли клеток Купфера и гепатоцитов в механизмах реализации влияния трийодтиронина на процессы детоксикации и регуляции температуры тела / Ф. И. Висмонт, С. А. Артюшкевич // Белорусский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 45–47.
3. Висмонт, А. Ф. Роль аргиназы печени в процессах детоксикации и ее участие в механизмах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / А. Ф. Висмонт, Л. М. Лобанок // Доклады НАН Беларуси. — 2011. — Т. 55, № 2. — С. 83–87.
4. Лелевич, С. В. Центральные и периферические метаболические механизмы хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Наркология. — 2013. — № 7. — С. 50–56.
5. Fernandez, V. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat / V. Fernandez [et al.] // Nitric Oxide. — 1997. — № 6. — P. 463–468.
6. Greg Kelly, N. D. Peripheral Metabolism of Thyroid Hormones: A Review/ N. D. Greg Kelly // Altern. Med. Rev. — 2000. — Aug. 5 (4). — P. 306–333.
7. Scibior, D. Arginine — metabolism and functions in the human organism / D. Scibior, H. Czczot // Postępy Hig. Med. Dosw. — 2004. — Vol. 58. — P. 321–332.

About the significance of the interrelation and interaction of liver arginase and L-arginin-NO-system in regulation of its detoxication function in chronic ethanolic intoxication

Lobanova V. V., Vismont F. I.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

In experiments on rats, it was established that the N^G-nitro-L-arginine methylester NO-synthase inhibitor action in animals reduces than the effect of the N^ω-hydroxy-nor-L-arginine arginase inhibitor, aggravates the development of characteristic changes in the liver detoxification function, the level of triiodothyronine in the blood and body temperature in chronic ethanol intoxication. It was revealed that changes in detoxification processes in rats under conditions of CCl₄ toxic liver damage, liver arginase depression and L-arginine-NO system depression are largely due to shifts in plasma triiodothyronine.

Apparently, the relationship and interaction of liver arginase and L-arginine-NO system determine the severity of the detoxification processes and the formation of the thyroid status in chronic ethanolic intoxication.

Keywords: liver arginase, L-arginine-NO system, triiodothyronine, detoxification, body temperature.

Поступила 09.09.2019

УДК 616.127-005.4-092.9:577.152.311

О значимости периферических М-холинореактивных систем в реализации кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс

Чепелев С. Н., Висмонт Ф. И., Юшкевич П. Ф.

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

Реферат. Поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда и механизмов их реализации является актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины. Целью исследования было выяснить значимость периферических М-холинореактивных систем в реализации кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического посткондиционирования (ДИПостК) при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс. В ходе исследования выявлено, что ДИПостК оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и старых крыс, однако в условиях системного действия атропина (2 мг/кг) инфаркт-лимитирующий эффект ДИПостК сохранялся только у старых крыс. Установлено, что ДИПостК у старых крыс после введения в организм животных атропина приводило к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 59,6 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой старых крыс. По-видимому, активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК у молодых, но не у старых крыс.

Ключевые слова: дистантное ишемическое посткондиционирование, старые крысы, инфаркт-лимитирующий эффект, зона риска, зона некроза.

Введение. В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС), наиболее часто встречающееся заболевание сердечно-сосудистой системы, является важнейшей причиной смертности в развитых

странах мира и в Республике Беларусь в частности [2]. Учитывая большую частоту инвалидизации и сложность реабилитации пациентов с инфарктом миокарда, ИБС представляет собой не только значимую медицинскую, но и важную государственную проблему. В связи с этим поиск новых эффективных методов предотвращения или ослабления ишемического повреждения миокарда остается актуальной задачей современной экспериментальной и клинической медицины.

В последние годы объектом повышенного интереса ведущих мировых исследователей в области экспериментальной и клинической кардиологии являются кардиопротекторные (противоишемический и антиаритмический) эффекты локального и дистантного ишемического пре- и посткондиционирования (ДИПостК).

Важнейшее преимущество ДИПостК перед локальным, облегчающим его внедрение в клиническую практику, состоит в его малой инвазивности, технической простоте и оказании сопоставимого эффекта с эффектом локального посткондиционирования [1]. Более того, для эффективного применения любого варианта прекодиционирования (локального или дистантного), как меры профилактической кардиопротекции, необходимо точно знать, когда наступит ишемия, требующая защиты миокарда, что практически невозможно. Посему мощный кардиопротекторный потенциал прекодиционирования остается по большей части клинически не использованным. Отсюда ишемическое посткондиционирование и особенно дистантное, которое воспроизводится ишемией конечностей, осуществляемой после острой ишемии миокарда, имеет несомненное преимущество перед различными вариантами прекодиционирования, так как может быть использовано после наступления продолжительной ишемии миокарда, в то время как попытка реализовать прекодиционирование в преинфарктный период осложняется непредсказуемостью времени развития инфаркта [4].

В клинической практике необходимость защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения чаще всего возникает у пациентов с различными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, к числу которых относится и возраст.

На сегодняшний день накоплено большое количество сведений, подчеркивающих важную роль парасимпатической регуляции сердечной деятельности в механизмах защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений [2, 5, 7, 8].

Известно, что процессы старения организма сопровождаются ослаблением влияния парасимпатической регуляции на сердце, что связано с деструкцией холинергических нервных окончаний, снижением интенсивности процессов синтеза ацетилхолина и числа М-холинорецепторов в миокарде [3, 4].

Принимая во внимание имеющиеся факты, что в организме старых животных происходят значительные морфофункциональные и биохимические изменения [1, 3, 8], были основания полагать, что возрастные изменения органов и тканей могут оказывать существенное влияние на кардиопротекторную эффективность ДИПостК у старых крыс. В то же время, имеющиеся сведения о противоишемической и антиаритмической эффективности ДИПостК в условиях наличия такого сопутствующего фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как возраст, не многочисленны и весьма противоречивы [1, 3, 8]. Причины такого расхождения результатов исследования до сих пор не выяснены. Выяснение значимости М-холинореактивных систем в реализации таких эффектов до сих пор не было предметом специального исследования.

Цель работы — выяснение значимости м-холинореактивных систем в реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс.

Материалы и методы. Исследование эффективности ДИПостК выполнено на 42 наркотизированных нелинейных белых крысах-самцах, разделенных на две возрастные группы: 21 молодая (молод) крыса, массой — 220 ± 20 г, возрастом — 4 ± 1 мес. и 21 старая (стар) крыса, массой — 400–450 г, возрастом — 24 ± 1 мес. Все животные были разделены на 6 групп: Контроль_{молод} ($n = 7$), Контроль_{стар} ($n = 7$), ДИПостК_{молод} ($n = 7$), ДИПостК_{молод+атропин} ($n = 7$), ДИПостК_{стар} ($n = 7$), ДИПостК_{стар+атропин} ($n = 7$). Эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными, а также требованиями Директивы Европейского этического комитета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 г., Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях от 18.03.1986 и ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика» (утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008).

Животные содержались в условиях вивария Белорусского государственного медицинского университета в соответствии с нормативами индивидуального размещения. Световой режим соответствовал естественному уровню освещенности в течение суток. Температура воздуха в виварии поддерживалась на уровне 20–25 °С, что находится в пределах термонейтральной зоны для крыс. Относительная

влажность воздуха составляла 50–70 %. Температура и относительная влажность воздуха регистрировались ежедневно с помощью гигрометра психрометрического ВИТ-1. При выполнении работы особое внимание уделялось шумовому режиму содержания животных, так как высокий уровень шума способствует развитию стресса у крыс. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось Нормами кормления лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*. Все манипуляции с животными проводились в течение дня с 8:00 до 18:00. Формирование экспериментальных групп животных осуществлялось методом случайной выборки.

Острую коронарную недостаточность у крыс воспроизводили по методике, описанной С. Clark *et al.* Для наркотизации животных использовали этаминал натрия в дозе 50 мг/кг внутривенно с последующей внутривенной инфузией поддерживающей дозы 10 мг/кг/час. Крыс переводили на искусственное дыхание атмосферным воздухом при помощи аппарата искусственной вентиляции легких с частотой дыхания 56–60 в минуту. Наличие проходимости дыхательных путей контролировалось по давлению в трахее, нормальным значением которого на вдохе считалось 10–15 мм рт. ст. Температура тела измерялась в прямой кишке с помощью электротермометра *Harvard* (Великобритания) и поддерживалась электрогрелкой на уровне $37,0 \pm 0,5$ °С. Грудную клетку наркотизированного животного вскрывали в четвертом межреберном промежутке слева. После периода 15-минутной стабилизации гемодинамики крысам выполняли 30-минутную окклюзию левой коронарной артерии (ЛКА) путем механического ее пережатия при помощи фишки. Согласно современным экспериментальным данным считается, что длительность коронарной окклюзии у крыс, равная 30–40 мин, является достаточной для формирования зоны некроза миокарда, составляющей около 50 % от зоны риска. Окклюзия артерии подтверждалась цианозом ишемизированной области, снижением артериального давления (АД) (на 10–20 мм рт. ст.) и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Реперфузия миокарда достигалась удалением фишки и подтверждалась исчезновением цианоза и возвращением сегмента ST к изолинии. Длительность реперфузии составляла 120 мин, поскольку, согласно имеющимся литературным данным, указанный интервал времени является достаточным для формирования в миокарде крыс зоны некроза.

ДИПостК выполнялось в соответствии с протоколом исследования, представленным М. Basalay *et al.* [4], согласно которому животные групп ДИПостК дополнительно подвергались воздействию 15-минутной окклюзии обеих бедренных артерий через 10 мин после 30-минутной острой ишемии миокарда.

В ходе экспериментов непрерывно регистрировались ЭКГ во II стандартном отведении и системное артериальное давление (АД), полученные при этом данные обрабатывались с помощью компьютерной программы *Spike 4*. Для определения АД крысам канюлировали правую общую сонную артерию. Изучались также следующие показатели гемодинамики: среднее АД (АД_{ср.}), частота сердечных сокращений (ЧСС), двойное произведение (ДП). АД_{ср.} рассчитывали как АД диастолическое + 1/3(АД систолическое – АД диастолическое), ДП – как ЧСС·АД систолическое/100. Показатели гемодинамики регистрировались непрерывно в течение эксперимента и оценивались в конце 15-минутной стабилизации гемодинамики после вскрытия грудной клетки, в начале 30-минутной окклюзии ЛКА, в начале реперфузии, а также каждые 30 мин в течение реперфузии.

Зону риска выявляли путем введения в левую общую яремную вену 0,5 мл 5%-ного раствора синьки Эванса (*Sigma*, США) в конце реперфузии при кратковременной повторной окклюзии ЛКА. Для идентификации зоны риска в миокарде левого желудочка крыс использовали метод, основанный на определении активности дегидрогеназ. Зона риска определялась как зона, не окрашенная в синий цвет. Затем сердце извлекали и отделяли левый желудочек. После замораживания в морозильной камере (–20 °С в течение 30 мин) левый желудочек разрезали и готовили 6 поперечных срезов. Срезы взвешивали на торсионных весах и сканировали при помощи сканера «Epson» с обеих сторон. После этого, для идентификации зоны некроза, срезы помещали в 1%-ный раствор трифенилтетразолия хлорида на 15 мин при температуре 37 °С. При этом жизнеспособный миокард (клетки, сохранившие дегидрогеназную активность) окрашивался в кирпично-красный цвет, а некротизированная ткань была белесой. После 24-часовой инкубации срезов в 10%-ном растворе формалина срезы сканировали повторно с обеих сторон. При помощи компьютерной планиметрии с использованием программы *Adobe PhotoshopCC 2017* для каждого среза миокарда левого желудочка определяли зону некроза. В дальнейшем рассчитывали отношение средней площади зоны некроза к средней площади всего среза. Расчет общей зоны некроза (в протентах от массы зоны риска) в миокарде левого желудочка осуществляли путем деления суммарного значения масс зон некроза всех срезов левого желудочка на арифметическую сумму значений масс зон риска всех срезов левого желудочка и умножением на 100 %.

Для оценки антиаритмического эффекта ДИПостК подсчитывалась общая длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной острой коронарной окклюзии — фибрилляции желу-

дочков (ФЖ), пароксизмальной желудочковой тахикардии (ПЖТ), парной желудочковой экстрасистолии, желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии, также оценивалось наличие реперфузионных нарушений сердечного ритма. На основе полученных данных рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). При сравнении групп использовали критерий Крускала — Уоллиса и тест множественных сравнений Данна.

Критериями исключения животных из опытов являлись ЧСС до начала эксперимента менее 300 уд/мин и среднее АД ниже 60 мм. рт. ст.

Изучение кардиопротекторной эффективности ДИПостК при ишемии и реперфузии миокарда у старых и молодых крыс в условиях блокады М-холинореактивных систем проводилось путем внутривенного введения в левую общую яремную вену 0,2 % раствора М-холиноблокатора атропина (*Sigma*, США) в дозе 2 мг/кг за 10 мин до воспроизведения ДИПостК.

Полученные в исследовании результаты анализировались с использованием стандартных пакетов статистических программ *Statistica10* и *GraphPad Prism*. Для оценки нормальности распределения анализируемых показателей применялся критерий Колмогорова — Смирнова. Статистическую значимость различий полученных данных в случае их параметрического распределения оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (*ANOVA*) с использованием тестов множественных сравнений Данна и Бонферрони. Результаты исследования при их параметрическом распределении представлялись в виде: среднее ± стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Для оценки статистической значимости различий данных в случае их непараметрического распределения использовали критерий Крускала — Уоллиса и тест множественных сравнений Данна. При непараметрическом распределении результаты исследования были представлены в виде: медиана и интерквартильный размах (25-й; 75-й процентиля). Для оценки статистической значимости различий качественных параметров применялся точный метод Фишера (ТМФ). Уровень $p < 0,05$ рассматривался как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в группах Контроль_{стар}, ДИПостК_{стар}, а также Контроль_{молод}, ДИПостК_{молод} статистически значимых отличий АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с их исходными значениями не выявлено. В группах старых крыс, в которых за 10 мин до воспроизведения ДИПостК осуществлялось внутривенное введение М-холиноблокатора атропина в дозе 2 мг/кг (ДИПостК_{стар+атропин}), показатели АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента статистически значимо не отличались от своих исходных значений. В группах молодых крыс, в которых за 10 мин до воспроизведения ДИПостК осуществлялось внутривенное введение блокатора периферических М-холинореактивных систем атропина в дозе 2 мг/кг (ДИПостК_{молод+атропин}), значимых отличий АД_{ср} и ЧСС на протяжении эксперимента по сравнению с исходными значениями не выявлено (таблица 1).

Таблица 1 — Значения показателей гемодинамики на протяжении эксперимента у старых и молодых крыс

Экспериментальные группы		Старые крысы			Молодые крысы		
		Контроль, <i>n</i> = 7	ДИПостК, <i>n</i> = 7	ДИПостК + атропин, <i>n</i> = 7	Контроль, <i>n</i> = 7	ДИПостК, <i>n</i> = 7	ДИПостК + атропин, <i>n</i> = 7
До начала ОИМ	АД _{ср}	88 ± 10	97 ± 7	111 ± 9	86 ± 5	73 ± 3	84 ± 5
	ЧСС	462 ± 18	436 ± 24	410 ± 25	417 ± 9	410 ± 16	427 ± 19
Начало ОИМ	АД _{ср}	64 ± 4	77 ± 6	92 ± 9	77 ± 8	74 ± 4	82 ± 6
	ЧСС	408 ± 48	458 ± 10	365 ± 7	439 ± 6	429 ± 14	445 ± 21
Начало реперфузии	АД _{ср}	72 ± 6	87 ± 6	91 ± 10	74 ± 2	74 ± 4	73 ± 5
	ЧСС	410 ± 46	476 ± 16	345 ± 13	413 ± 16	410 ± 23	407 ± 21
30' реперфузии	АД _{ср}	69 ± 3	84 ± 4	91 ± 9	74 ± 4	75 ± 4	75 ± 5
	ЧСС	403 ± 50	473 ± 7	328 ± 13	411 ± 12	404 ± 22	417 ± 19
60' реперфузии	АД _{ср}	74 ± 5	84 ± 6	93 ± 8	73 ± 4	78 ± 4	75 ± 4
	ЧСС	403 ± 43	464 ± 14	333 ± 17	413 ± 15	410 ± 22	405 ± 25
90' реперфузии	АД _{ср}	79 ± 7	83 ± 5	95 ± 6	78 ± 3	77 ± 4	78 ± 5
	ЧСС	411 ± 42	461 ± 10	328 ± 15	433 ± 14	396 ± 19	420 ± 17
120' реперфузии	АД _{ср}	76 ± 6	82 ± 5	95 ± 6	82 ± 5	85 ± 3	80 ± 4
	ЧСС	388 ± 42	471 ± 13	315 ± 16*	436 ± 20	426 ± 16	433 ± 14

* — $p < 0,05$ — статистически значимые различия ЧСС по сравнению с исходными значениями.

При проведении исследования установлено, что величина ДП в анализируемых группах старых и молодых крыс до начала острой коронарной окклюзии статистически значимо не различалась. Кроме того, на протяжении эксперимента во всех экспериментальных группах старых и молодых крыс отличий ДП от своих исходных значений также не выявлено ($p > 0,05$). Следовательно, были основания полагать, что старые и молодые животные всех анализируемых групп до начала эксперимента характеризовались сходной потребностью миокарда в кислороде. На протяжении исследования потребность миокарда в кислороде в экспериментальных группах старых и молодых крыс также не изменялась.

При изучении антиаритмической эффективности ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) установлено, что длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группе Контроль_{стар} составила 75 (44; 164) с, в группе ДИПостК_{стар} — 72 (33; 226) с, в группе ДИПостК_{стар+атропин} — 50 (22; 151) с. Во время 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у молодых крыс имели место нарушения сердечного ритма продолжительностью в группе Контроль_{молод} 198 (14; 239) с, в группе ДИПостК_{молод} — 153 (109; 166) с, в группе ДИПостК_{молод+атропин} — 108 (52; 136) с (рисунок 1).

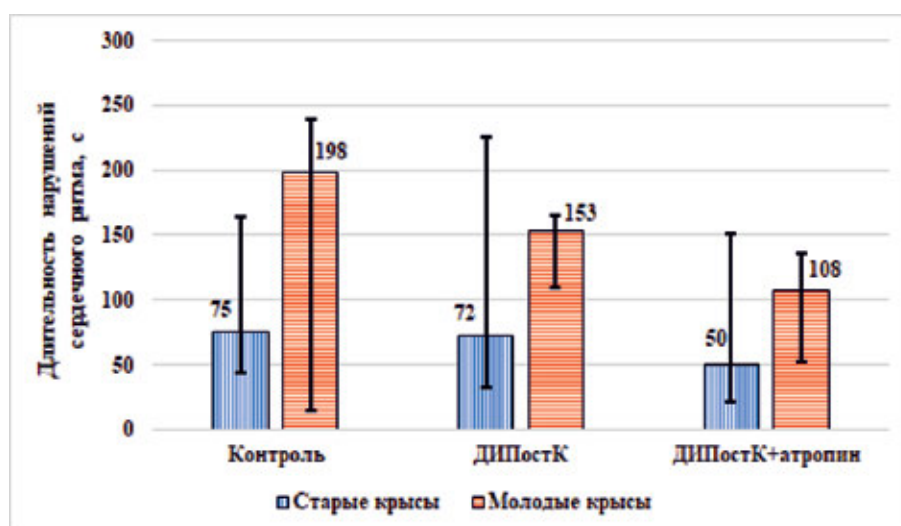


Рисунок 1 — Длительность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии миокарда у старых и молодых крыс

При выполнении исследования также установлено, что у старых крыс во время острой ишемии миокарда в группе Контроль_{стар} у 4 из 7 крыс отмечалась ФЖ, а у 6 животных данной группы была выявлена ПЖТ. Реперфузионные нарушения сердечного ритма имели место у 6 крыс группы Контроль_{стар}. В группе ДИПостК_{стар} в период острой коронарной окклюзии у 3 из 7 крыс отмечалась ФЖ ($p > 0,05$), а ПЖТ имела место у 4 крыс данной группы ($p > 0,05$). Во время реперфузии миокарда нарушения сердечного ритма наблюдались у 5 животных группы ДИПостК_{стар} ($p > 0,05$). В группе ДИПостК_{стар+атропин} в период 30-минутной ишемии миокарда ФЖ была выявлена у 3 из 7 животных ($p > 0,05$), в то время как ПЖТ отмечалась у 5 крыс данной группы ($p > 0,05$). Реперфузионные аритмии имели место у всех животных группы ДИПостК_{стар+атропин} ($p > 0,05$).

Таким образом, у старых крыс длительность ишемических нарушений сердечного ритма в группах ДИПостК_{стар} и ДИПостК_{стар+атропин} сопоставима с таковой в группе Контроль_{стар}, что вполне очевидно, учитывая то, что ДИПостК и введение животным на первой минуте реперфузии атропина в дозе 2 мг/кг не могли оказывать влияние на выраженность нарушений сердечного ритма во время 30-минутной ишемии миокарда.

У молодых крыс длительность нарушений сердечного ритма во время острой ишемии миокарда в группах ДИПостК_{молод} и ДИПостК_{молод+атропин} статистически значимо не отличалась по сравнению с группой Контроль_{молод}.

В анализируемых группах старых и молодых крыс отмечались сопоставимые размеры зоны риска в миокарде левого желудочка ($p > 0,05$).

При изучении противоишемической эффективности ДИПостК при ишемии и реперфузии миокарда у старых крыс в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) установлено, что размер зоны некроза в миокарде левого желудочка в группе Контроль_{стар} составил $47 \pm 3 \%$, в группе ДИПостК_{стар} — $24 \pm 2 \%$ ($p < 0,01$), в группе ДИПостК_{стар+атропин} — $19 \pm 2 \%$ ($p < 0,01$).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у старых крыс после воспроизведения ДИПостК, а также после внутривенного введения животным атропина в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до выполнения ДИПостК, при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались менее обширные зоны некроза по сравнению с группой Контроль_{стар}. Таким образом, у старых крыс имеет место выраженный противоишемический эффект ДИПостК. В условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) у старых крыс ДИПостК также оказывает противоишемический эффект.

У молодых крыс выявлены следующие размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка: в группе Контроль_{молод} — $46 \pm 4 \%$, в группе ДИПостК_{молод} — $25 \pm 2 \%$ ($p < 0,01$ по сравнению с группой Контроль_{молод}), в группе ДИПостК_{молод+атропин} — $38 \pm 3 \%$ ($p < 0,05$ по сравнению с группой Контроль_{молод}) (рисунок 2).

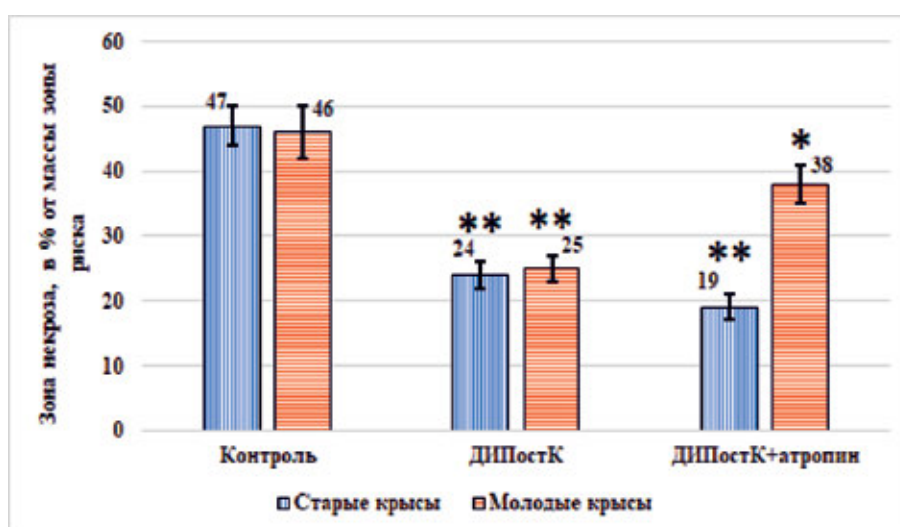


Рисунок 2 — Размеры зоны некроза в миокарде левого желудочка у старых и молодых крыс: */ — $p < 0,05$ / $p < 0,01$ — статистически значимые отличия размеров зоны некроза у молодых и старых крыс в группах ДИПостК и ДИПостК+атропин по сравнению с соответствующими возрастными группами Контроль**

При проведении исследования установлено, что у молодых крыс после воспроизведения ДИПостК имело место статистически значимое снижение размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка по сравнению с группой Контроль. Однако после внутривенного введения животным атропина в дозе 2 мг/кг, которое осуществлялось за 10 мин до воспроизведения ДИПостК, у молодых крыс при ишемии и реперфузии миокарда в левом желудочке формировались сопоставимые по размерам с группой Контроль зоны некроза. Следовательно данные исследования свидетельствуют о наличии выраженного противоишемического эффекта ДИПостК у молодых крыс. Однако в условиях системного действия в организме животных блокатора М-холинореактивных систем атропина (2 мг/кг) у молодых крыс ДИПостК не оказывало противоишемический эффект.

Таким образом, учитывая имеющиеся литературные данные, что у старых крыс имеет место выраженное снижение активности ацетилхолинтрансферазы, что может свидетельствовать о нарушении процессов холинергической регуляции сердечной деятельности у таких животных, данные выполненных исследований дают основания полагать, что активность периферических М-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации противоишемического эффекта ДИПостК у молодых, но не у старых крыс. В пользу сделанного предположения свидетельствуют и такие имеющиеся в литературе сведения, что при старении организма у животных происходит деструкция холинергических нервных окончаний, снижение активности процессов синтеза ацетилхолина и числа

M-холинорецепторов в миокарде, что в конечном итоге ведет к ослаблению парасимпатических влияний на сердце у старых животных [3].

Заключение. ДИПостК оказывает инфаркт-лимитирующий эффект при ишемии-реперфузии миокарда как у молодых, так и старых крыс, однако в условиях системного действия атропина этот эффект ДИПостК сохранялся только у старых крыс. Установлено, что ДИПостК у старых крыс, после введения в организм животных атропина в дозе 2 мг/кг, приводит к уменьшению размеров зоны некроза в миокарде левого желудочка на 59,6 % ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой старых крыс. По-видимому, активность периферических M-холинореактивных систем имеет значение в механизмах реализации кардиопротекторных эффектов ДИПостК у молодых, но не у старых крыс, что позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к применению ДИПостК при ишемии-реперфузии миокарда в молодом и пожилом возрасте.

Литература

1. Висмонт, Ф. И. Кардиопротекторная эффективность дистантного ишемического посткондиционирования при ишемии-реперфузии миокарда у старых крыс / Ф. И. Висмонт, С. Н. Чепелев, П. Ф. Юшкевич, А. Н. Глебов // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. реценз. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол. : А. В. Сикорский, О. К. Дорнина. — Минск : РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 181–186.
2. Мрочек, А. Г. Механизмы парасимпатических влияний на сердце в развитии противоишемического эффекта дистантного кондиционирования миокарда / А. Г. Мрочек, А. Г. Булгак, М. В. Басалай, В. Ч. Барсукевич, А. В. Гурин // Евразийский кардиологический журнал. — 2014. — № 1. — С. 81–88.
3. Фролькис, В. В. Нервная регуляция функции сердца при старении / В. В. Фролькис, Н. С. Верхратский, В. Г. Шевчук // Физиологический журнал СССР имени И. М. Сеченова. — 1977. — Т. 63, № 8. — С. 1134–1143.
4. Basalay, M. Remote ischaemic pre- and delayed postconditioning — similar degree of cardioprotection but distinct mechanisms / M. Basalay, V. Barsukevich, S. Mastitskaya // Experimental Physiology. — 2012. — Vol. 97, № 8. — P. 908–917. — DOI: 0.1113/expphysiol.2012.064923.
5. Donato, M. Role of the parasympathetic nervous system in cardioprotection by remote hindlimb ischaemic preconditioning / M. Donato [et al.] // Experimental Physiology. — 2013. — Vol. 98, № 2. — P. 425–434. — DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066217.
6. Ferdinandy, P. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning / P. Ferdinandy, D. J. Hausenloy, G. Heusch // Pharmacological Reviews. — 2014. — Vol. 66, № 4. — P. 1142–1174.
7. Intachai, K. Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury / K. Intachai, S. C. Chattipakorn, N. Chattipakorn, K. Shinlapwittayatorn // International Journal of Molecular Sciences. — 2018. — Vol. 19, № 9. — P. 2466. — DOI: 10.3390/ijms19092466.
8. Rana, O. R. Acetylcholine as an age-dependent non-neuronal source in the heart / O. R. Rana, P. Schauerte, R. Kluttig // Autonomic Neuroscience. — 2010. — Vol. 156, № 1–2. — P. 82–89.

About significance of m-cholinreactive systems in the implementation of cardioprotective effects of remote ischemic postconditioning during ischemia- reperfusion of myocardium in old rats

Chepelev S. N., Vismont F. I., Jushkevich P. F.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The research for new effective methods to prevent or mitigate myocardium ischemic damage and the mechanisms for their implementation is an important task of modern experimental and clinical medicine. It was established that remote ischemic postconditioning (RIPostC) in old rats, after atropine administering

(2 mg/kg), resulted in a decrease of necrosis areain the left ventricular of myocardium by 59,6 % ($p < 0,01$) compared with the control group of old rats. Apparently, the activity of M-cholinreactive systems is important in the mechanisms of realization of RIPostC cardioprotective effects in young but not in old rats.

Keywords: remote ischemic postconditioning, old rats, infarct size-limiting effect, area at risk, area at necrosis.

Поступила 09.09.2019

УДК 616.36-002:612.441:612.118.22

О значимости функционального состояния печени в формировании дислипидемии, тиреоидного статуса и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии

Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.

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

Реферат. В исследованиях на крысах показано, что характер изменения содержания холестерина (далее — ХС) липопротеинов (далее — ЛП), уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы в крови и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии зависят от функционального состояния печени. Установлено, что в условиях эндотоксинемии, вызванной как введением бактериального эндотоксина *E. Coli*, так и острого токсического повреждения печени гепатотропным ядом CCl_4 , происходят значительные изменения температуры тела, уровня тиреоидных гормонов и содержания ХС в различных классах ЛП сыворотки крови животных, приводящие к развитию вторичной атерогенной дислипидемии (далее — ДЛП). ДЛП в условиях эндотоксической лихорадки проявлялась повышением уровня тетраидтиронина и содержания ХС суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП и снижением концентрации триидтиронина, а также количества ХС ЛПВП в крови. В условиях токсического поражения печени CCl_4 , угнетения ее функциональной активности, приводящего к снижению в плазме крови уровня три- и тетраидтиронина и понижению температуры тела, развитие ДЛП, обусловленное снижением ХС ЛПВП и общего ХС в крови, сопровождалось увеличением количества ХС в печени.

Ключевые слова: бактериальная эндотоксинемия, дислипидемия, липопротеины, холестерин, тиреоидный статус, печень.

Введение. Одной из важнейших задач современной экспериментальной и клинической медицины является всестороннее изучение патогенеза септических состояний, сопровождающихся лихорадкой и бактериальной эндотоксинемией. Среди многочисленных сдвигов в обменных процессах при септических и лихорадочных состояниях, сопровождающихся эндотоксинемией, особую роль играют изменения метаболизма липидов тканей и крови [4, 5, 6, 7, 9, 10]. Известно, что ХС и другие липиды являются не только основным структурно-функциональным компонентом биологических мембран и субстратом для стероидогенеза, но и служат источником свободных радикалов, а также участвуют в регуляции сосудистого тонуса, реакциях гемостаза, процессах внутриклеточной передачи сигнала, развитии воспаления и лихорадочной реакции, что во многом определяет течение и исход многих патологических состояний, в частности, бактериальной эндотоксинемии [7, 9, 10]. Одной из важнейших функций липопротеинов (ЛП) плазмы крови при инфекционных и септических состояниях является их участие в процессах детоксикации организма. Показано, что различные классы липопротеинов крови (как ЛПВП, так и ЛПНП) связывают бактериальные эндотоксины, поступающие в кровоток при различных инфекциях, и тем самым снижают их патогенное действие в организме [10]. Кроме того, ХС ЛП как важнейший субстрат для стероидогенеза в надпочечниках, играет важную роль в формировании адекватной ответной реакции организма на инфекцию и действие других повреждающих факторов [10].

Проблеме исследования нарушений обмена ХС ЛП плазмы крови при различных инфекционных заболеваниях, лихорадке, действии бактериальных эндотоксинов посвящено большое количество работ отечественных и зарубежных авторов [4, 5, 6, 7, 9, 10]. Показано, что большинство патологических состояний, сопровождающихся бактериальной эндотоксинемией или бактериемией, вызывают заметную перестройку всех видов обмена, в том числе и липидного.

Известно, что выраженность и исходы различных интоксикаций экзо- и эндогенного происхождения во многом зависят от функционального состояния печени [1, 2, 3]. Функциональная недостаточность печени сопровождается значительными нарушениями обменных процессов, особое значение среди которых имеют изменения метаболизма липидов.

Рядом исследователей показано, что печень участвует в метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивая поддержание их оптимальной концентрации в крови [8]. Установлено, что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов, принимающих участие в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела. Однако, хотя исследования по выяснению значимости функционального состояния печени в патогенезе септических состояний многочисленны, значимость изменения уровня ХСЛП и йодсодержащих гормонов в плазме крови при бактериальной эндотоксинемии остается не выясненной.

Цель работы — выяснение значимости функционального состояния печени в формировании дислипидемии, тиреоидного статуса организма и температуры тела при бактериальной эндотоксинемии.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на ненаркотизированных 40 белых нелинейных крысах обоих полов массой 200 ± 20 г. Выбор объекта исследования обусловлен широким использованием данного вида животных в экспериментальных исследованиях для моделирования состояния бактериальной эндотоксинемии [6]. Кроме того, использование этих животных представляет также определенные преимущества с точки зрения техники проведения эксперимента.

Животные поступали в опыты после 12-часового ночного голодания при свободном доступе к питьевой воде. Голодание, являясь важным фактором стандартизации условий эксперимента, обеспечивало нивелирование индивидуальных особенностей обмена веществ, связанных с всасыванием жиров и углеводов в кишечнике и способствовало выявлению сдвигов в энергетическом и пластическом обмене в условиях истощения резервов питательных веществ.

Эндотоксинемия моделировалась путем однократного внутрибрюшинного введения бактериального липополисахарида (ЛПС) — эндотоксина *E. Coli* (серия O111:B4, «Sigma», США) в дозе 2,5 мг/кг.

Острое токсическое повреждение печени воспроизводили путем однократного интрагастрального введения крысам раствора четыреххлористого углерода (ЧХУ, CCl_4) на оливковом масле в соотношении 1:1, из расчета 3,5 мл/кг.

У всех животных проводилось измерение ректальной температуры с использованием электротермометра ТПЭМ-1 (НПО «Медфизприбор», Российская Федерация). Кровь и ткань печени забирались сразу после декапитации крыс, которая проводилась через 24 ч после введения ЛПС или затравки животных ЧХУ. Навеска печени массой около 300 мг гомогенизировалась в этиловом спирте.

Содержание трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4) в плазме крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов РИА- T_3 -СТ и РИА- T_4 -СТ производства УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси».

О тяжести поражения печени судили по изменению соотношения активности АлАТ/АсАТ и показателя тимоловой пробы в сыворотке крови. Из сыворотки крови выделялась суммарная фракция ЛПОНП+ЛПНП и ЛПВП по методике *M. Burstein, J. Samaille* (1955 г.). После экстракции липидов из фракций ЛП и тканевых гомогенатов по методу М. Креховой, М. Чехрановой (1971 г.) в липидных экстрактах определялось содержание ХС колориметрическим методом.

Полученные в ходе исследования данные подвергались обработке общепринятыми методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы *Statistica 10.0*. Значения $p < 0,05$ рассматривались как достоверные.

Результаты и их обсуждение. В опытах на крысах выявлено, что через 24 ч после внутрибрюшинного введения животным ЛПС в дозе 2,5 мг/кг ректальная температура повысилась на $2,3^\circ\text{C}$ с $36,6 \pm 0,16^\circ\text{C}$ до $38,9 \pm 0,11^\circ\text{C}$ ($p < 0,001$, $n = 10$) (рисунок 1).

Показано, что действие бактериального эндотоксина через 24 ч после инъекции привело к увеличению массы печени крыс на 22 % с $7,83 \pm 0,39$ г до $9,55 \pm 0,32$ г ($p < 0,001$, $n = 10$), органно-вещного коэффициента — на 24 % с $0,025 \pm 0,001$ до $0,031 \pm 0,001$ ($p < 0,001$, $n = 10$).

В условиях эндотоксинемии, вызванной введением ЛПС, повреждение печени сопровождалось развитием мезенхимально-воспалительного и цитолитического синдромов, лаборатор-

ными критериями которых являются изменение показателя тимоловой пробы и ферментемия соответственно. Установлено, что через 24 ч после введения ЛПС имело место увеличение соотношения активности активности АлАТ в сыворотке крови на 41,2 %: с $0,51 \pm 0,05$ до $0,72 \pm 0,04$ мккат/л ($p < 0,01$; $n = 10$) и соотношения активностей АлАТ/АсАТ на 45,5 %: с $0,77 \pm 0,07$ в контроле до $1,12 \pm 0,06$ у опытных крыс ($p < 0,002$; $n = 10$). Активность АсАТ через 20 ч после введения ЛПС достоверно не изменялась: $0,65 \pm 0,01$ мккат/л у контрольных крыс и $0,64 \pm 0,02$ мккат/л у опытных крыс. Опыты показали, что у крыс, получивших инъекцию ЛПС, показатель тимоловой пробы увеличивался на 101,0 % по сравнению с контролем: с $1,97 \pm 0,31$ до $3,96 \pm 0,35$ ед. ($p < 0,001$; $n = 10$).

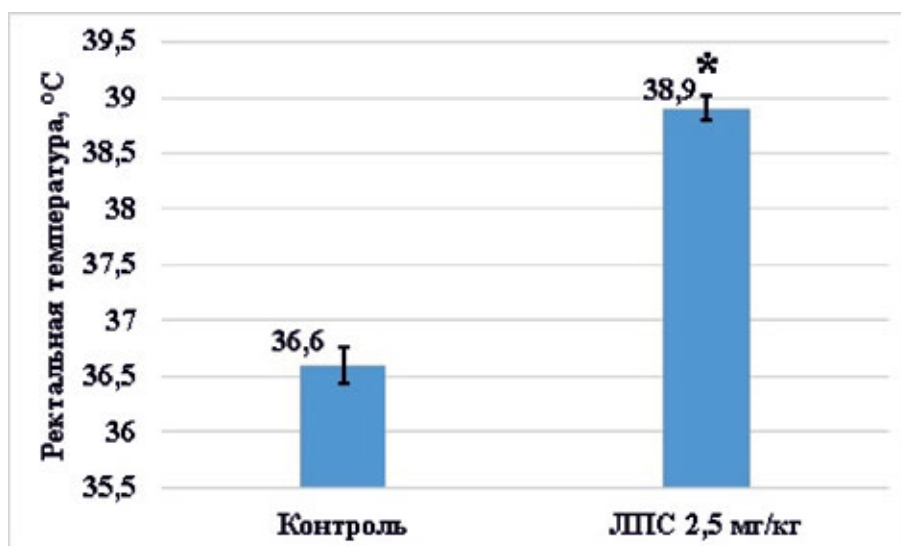


Рисунок 1 — Изменение ректальной температуры крыс после внутрибрюшинного введения бактериального ЛПС в дозе 2,5 мг/кг (* — $p < 0,001$)

Обнаружено, что действие ЛПС в организме у крыс через 120 и 180 мин после инъекции приводит к снижению в плазме крови уровня T_3 на 36,4 % ($p < 0,05$, $n = 8$) и повышению содержания T_4 на 27,1 % ($p < 0,05$, $n = 8$) на 180 мин действия бактериального эндотоксина.

В экспериментах установлено, что в условиях бактериальной эндотоксинемии происходят значительные изменения содержания ХС различных классов ЛП сыворотки крови у крыс (рисунок 2).

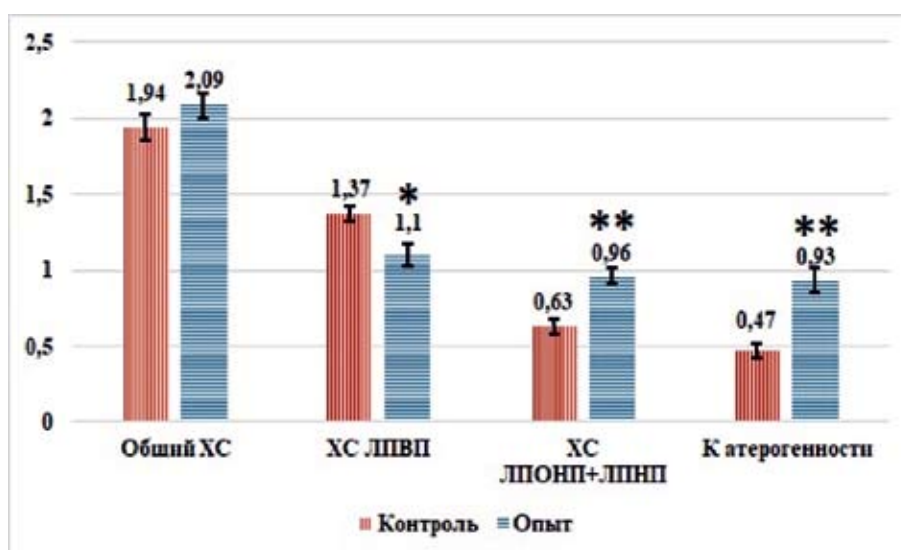


Рисунок 2 — Изменения содержания общего ХС, ХС различных фракций ЛП сыворотки крови и K_a в условиях бактериальной эндотоксинемии, вызванной введением ЛПС (* — $p < 0,02$; ** — $p < 0,001$)

Через 24 ч после введения ЛПС уровень общего ХС в сыворотке крови повышался на 7,7 % с $1,94 \pm 0,09$ до $2,09 \pm 0,08$ ммоль/л, уровень ХС ЛПВП в крови крыс снижался на 19,7 %: с $1,37 \pm 0,05$ до $1,10 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,02$, $n = 10$). Содержание ХС суммарной фракции ЛПОНП+ЛПНП возрастало на 52,4 % с $0,63 \pm 0,05$ до $0,96 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$, $n = 10$). Коэффициент атерогенности (K_a), который представляет собой отношение (ХС ЛПНП+ЛПОНП)/ХС ЛПВП возрастал на 97,9 % с $0,47 \pm 0,05$ до $0,93 \pm 0,8$ ($p < 0,001$, $n = 10$), что указывает о развитии вторичной атерогенной ДЛП. Увеличение K_a было вызвано, главным образом, повышением содержания ХС суммарных фракций ЛПНП+ЛПОНП ($r = 0,93 \pm 0,09$, $p < 0,001$), чем снижением уровня ХС ЛПВП в крови крыс ($r = -0,73 \pm 0,17$, $p < 0,001$).

В опытах показано, что интрагастральное введение животным ЧХУ в дозе 3,5 мл/кг через 24 ч вызывает у крыс значительную гипотермию: температура тела снизилась на $0,8$ °С с $37,2 \pm 0,16$ °С до $36,4 \pm 0,14$ °С ($p < 0,05$, $n = 10$). Действие ЧХУ привело к повышению массы печени на 60,7 % с $5,6 \pm 0,21$ г до $9,0 \pm 0,45$ г ($p < 0,001$, $n = 10$), повышению органно-весового коэффициента на 42,9 % с $0,028 \pm 0,001$ до $0,040 \pm 0,002$ ($p < 0,001$, $n = 10$). При остром токсическом повреждении печени крыс ее макроструктура значительно отличалась от нормальной: происходило увеличение размера органа, отмечалось изменение цвета, так рисунок поверхности печени был неоднородного характера («мускатная» печень).

Острое токсическое поражение печени ЧХУ у крыс ($n = 10$) через 24 ч после введения животным гепатотропного яда приводит к снижению в плазме крови уровней T_3 — на 45,1 % ($p < 0,05$) и T_4 — на 63,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (интрагастральное введение оливкового масла).

Установлено, что в условиях токсического поражения печени ЧХУ имели место выраженная гипохолестеринемией (ГХЕ) и изменения содержания ХС ЛП крови (рисунок 3).

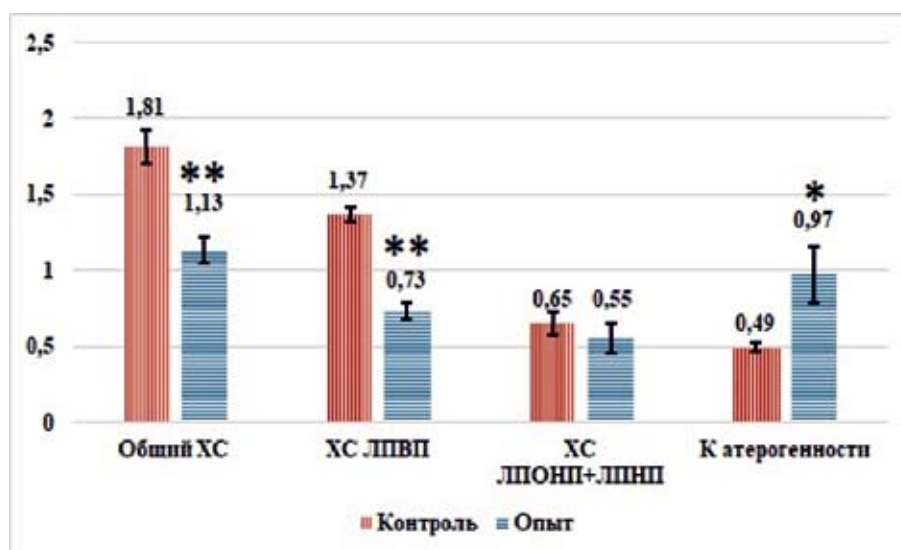


Рисунок 3 — Изменение содержания общего ХС, ХС в различных фракциях ЛП сыворотки крови и K_a в условиях острого токсического поражения печени ЧХУ (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$)

Через 24 ч после затравки животных ЧХУ уровень общего ХС в сыворотке крови снижался на 37,6 % с $1,81 \pm 0,11$ до $1,13 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,001$, $n = 10$). ГХЕ была обусловлена в основном снижением уровня ХС ЛПВП в крови на 46,7 % с $1,37 \pm 0,05$ до $0,73 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,001$, $n = 10$). Уровень ХС суммарной фракции ЛПНП+ЛПОНП, наоборот, практически не изменялся. В этих условиях имело место увеличение K_a на 98 % с $0,49 \pm 0,03$ до $0,97 \pm 0,19$ ($p < 0,05$, $n = 9$), обусловленное снижением содержания ХС ЛПВП, однако не изменением в сыворотке крови уровня ХС суммарных ЛПНП и ЛПОНП. Острое токсическое повреждение печени сопровождалось увеличением содержания общего ХС в ткани печени на 27,5 % в сравнении с группой контроля: с $0,247 \pm 0,006$ до $0,315 \pm 0,008$ мг/100 мг ($p < 0,001$, $n = 10$).

Обнаружено, что лихорадочная реакция на ЛПС предупреждается интрагастральным введением животным за 24 ч до инъекции ЛПС раствора ЧХУ. Выявлено, что действие ЛПС в этих условиях не только не вызывает повышение температуры тела, но и сопровождается более значительным сниже-

нием в плазме крови концентрации T_3 и повышением (а не понижением, как у животных контрольной группы) в ней концентрации T_4 .

Принимая во внимание известные сведения о том, что печень играет важную роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, обеспечивая регуляцию их обмена и поддержание оптимальной концентрации в крови, и что от функционального состояния печени зависит активность процессов дейодирования йодсодержащих гормонов щитовидной железы [10], участвующих в регуляции липидного обмена и температуры тела [9], полученные данные позволяют предположить, что выявленные в организме изменения йодсодержащих гормонов, развивающиеся при действии в организме как ЛПС, так и ЧХУ, могут играть компенсаторную роль, предотвращая развитие метаболических нарушений адаптивного характера.

Результаты исследования позволяют выделить показатели липопротеинового обмена, односторонние изменения которого имели место как при бактериальной эндотоксемии, так и при остром токсическом поражении печени. Таким показателем является уровень ХС ЛПВП крови, снижение которого отмечается как в условиях действия ЛПС, так и при повреждении печени ЧХУ.

Полученные в ходе исследования данные о понижении содержания ХС ЛПВП в сыворотке крови и увеличении уровня ХС в ткани печени, вероятнее всего, свидетельствуют о том, что в условиях повреждения печени ЧХУ и изменении тиреоидного статуса организма подавляется в печени синтез насыщенных ЛПВП, нарушается включение ХС в формирующиеся частицы ЛПВП и происходит его накопление в гепатоцитах. Свидетельством этого является обнаруженная отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем ХС ЛПВП и содержанием ХС в печени ($r = -0,57 \pm 0,21, p < 0,02$).

Сравнение характера изменений уровня тиреоидных гормонов щитовидной железы в плазме крови и направленности изменений показателей обмена ЛП в условиях повреждения печени при действии как ЧХУ, так и ЛПС дают основания полагать, что в обеих ситуациях у животных развивается вторичная атерогенная ДЛП, которая, однако, имеет, по-видимому, различную природу. В условиях бактериальной эндотоксемии развивающаяся атерогенная ДЛП обуславливается как увеличением уровня ХС суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, так и снижением содержания ХС ЛПВП, а ДЛП, формирующаяся под воздействием ЧХУ, вероятно, обусловлена синтетической дисфункцией печени, которая проявляется как острым понижением уровня ХС ЛПВП и общего ХС в сыворотке крови, так и увеличением количества ХС в печени.

Заключение. Характер изменения содержания ХС ЛП в сыворотке крови, уровня тиреоидных гормонов в плазме крови и температуры тела при бактериальной эндотоксемии зависит от функционального состояния печени. Степень снижения содержания ХС ЛПВП в крови как при бактериальной эндотоксемии, так и при токсическом поражении печени ЧХУ отражает тяжесть ее повреждения, а изменения тиреоидного статуса, по-видимому, играют компенсаторную роль, предотвращая развитие метаболических нарушений атерогенного характера.

Литература

1. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия в физиологии и патологии терморегуляции // Проблемы термофизиологии в биол. и мед. : сб. тр. // под ред. В. Н. Гурина [и др.]. — Минск : Бизнесофсет, 2004. — С. 61–63.
2. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия, дизрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. — 2018. — Т. 15, № 1. — С. 7–16.
3. Висмонт, Ф. И. Эндотоксемия, дизрегуляция и формирование предболезни / Ф. И. Висмонт // Новости медико-биологических наук = News of biomedical sciences — 2017. — Т. 16, № 1. — С. 24–25.
4. Гурин, В. Н. Обмен липидов при гипотермии, гипертермии и лихорадке / В. Н. Гурин. — Минск : Беларусь, 1986. — 190 с.
5. Климов, А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб. : Питер Ком, 1999. — 512 с.
6. Carpentier, Y. A. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response / Y. A. Carpentier, O. Scruel // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. — 2002. — Vol. 5, № 2. — P. 153–158.
7. Bassani, L. Lipid profile of cirrhotic patients and its association with prognostic scores: a cross-sectional study / L. Bassani, S. A. Fernandes, F. V. Raimundo, D. L. Harter, D. L. Gonzalez, C. A. Marroni // Arquivos de Gastroenterologia. — 2015. — Vol. 52, № 3. — P. 210–215. — DOI: 10.1590/S0004-28032015000300011.

8. Kelly, G. S. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review / G. S. Kelly // *Alternative Medicine Review*. — 2000. — Vol. 5, № 4. — P. 306–333.

9. Khovidhunkit, W. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins / W. Khovidhunkit, R. A. Memon, K. R. Feingold, C. Grunfeld // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2000. — Vol. 181. — P. 462–472.

10. Van Leeuwen, H. J. The role of high density lipoprotein in sepsis / H. J. van Leeuwen, A. P. van Beek, G. M. Dallinga-Thie, J. A. van Strijp, J. Verhoef, K. P. van Kessel // *The Netherlands Journal of Medicine*. — 2001. — Vol. 59, № 3. — P. 102–110.

To the importance of liver functional activity in the dyslipidemia development, thyroid status and body temperature during bacterial endotoxemia

Chepeleva E. N., Vismont F. I.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Studies in rats have shown that changes in cholesterol (CH) level of lipoproteins (LP) in blood and the level of thyroid hormone production during bacterial endotoxemia depend on hepatic dysfunction. Under endotoxemia caused by the injection of *E. Coli* bacterial endotoxin and acute toxic liver damage, significant changes in body temperature, thyroid hormone levels and CH level in different classes of LP occur in animals, contributing to the development of secondary atherogenic dyslipoproteinemia.

Keywords: bacterial endotoxemia, dyslipoproteinemia, lipoproteins, cholesterol, thyroid status, liver.

Поступила 30.10.2019

УДК 612.118.22:612.57:577.112.385

Об участии аргинина ликвора в формировании «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке

Висмонт Ф. И., Висмонт А. Ф.

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

Реферат. В опытах на крысах и кроликах с использованием современных физиологических, биохимических методов исследования и фармакологического подхода установлено, что аргинин ликвора, уровень которого при бактериальной эндотоксинеми, сопровождающейся лихорадкой, понижается и введение которого в желудочки мозга проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина, является важным фактором изменения порогов возбудимости холодо- и теплочувствительных нейронов в гипоталамусе и формирования «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Ключевые слова: эндотоксическая лихорадка, гипоталамус, хемореактивные свойства нейронов, аргинин, температура тела.

Введение. Лихорадка — один из сложнейших процессов, часто встречающихся при патологии у высших гомойотермных животных и человека.

Лихорадочная реакция организма характеризуется не только изменениями в процессах теплообмена и часто значимым повышением температуры тела, но также одновременно возникающими изменениями деятельности нервных центров и активности функциональных систем организма [1, 2, 3, 4, 5]. Принято считать, что смещение, (изменение) «установочного» уровня, уровня установочной точки (*Set point*) температурного гомеостаза на более высокий уровень (например, с 37 °С до 38–41 °С) является центральным звеном в патогенезе лихорадки [2, 4, 5]. Полагают, что этот механизм реализуется за счет изменения порогов возбудимости термочувствительных (холодовых и тепловых) нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса к температуре крови и афферентации от холодových и тепловых терморепцепторов организма. В результате изменения порогов возбудимости «холодовых» и «тепловых» нейронов гипоталамической области мозга изменяется чувствительность таких терморегуляторных нейронов в центрах терморегуляции к афферентной импульсации от холодových и тепловых рецепторов таким образом, что нормальную температуру крови, интерстициальной жидкости и нормальную афферентацию от терморепцепторов центр воспринимает как сигнал охлаждения, в результате чего повышается активность холодочувствительных и угнетается активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса, включаются механизмы терморегуляции, направленные на повышение температуры организма. Согласно современным представлениям это повышение биоэлектрической активности холодочувствительных нейронов и снижение активности теплочувствительных нейронов гипоталамической области мозга лежит в основе функциональной перестройки в центре терморегуляции, наблюдающееся при раздражении его клеточно-тканевыми (вторичными) пирогенами, так называемыми «медиаторами» лихорадки, идентифицированными как цитокины (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6). Полагают, что эти изменения порогов термочувствительности холодо- и теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса под влиянием вторичных пирогенов и определяет на нейрональном уровне смещение вверх «установочного» уровня регулируемого температурного гомеостаза при лихорадке. Такие представления нашли отражение в обзорах, посвященных проблемам нейрофизиологии лихорадочной реакции, механизмам ее развития [3, 4, 7, 8].

Известно, что определяющую роль в центральных механизмах регуляции температуры тела играют нейромедиаторные системы гипоталамуса и, в частности, при лихорадке адренореактивные системы [1, 2, 5]. В научной литературе много внимания уделено роли пептидов и простагландинов группы E в регуляции функционального состояния ЦНС и активности нейромедиаторных систем мозга в центрах терморегуляции при лихорадке (*W. Feldberg*, 1975; *W. Cranston*, 1979; *W. G. Clark*, 1983; *S. A. Dinarello*, 2004; *E. A. Tansey*, 2015; *N. Prajitha [et al.]*, 2018) Высказано предположение, что эндогенные пирогены реализуют свой эффект путем высвобождения эндотелиоцитами простагландинов группы E, которые оказывают непосредственное действие на терморегуляторные нейроны гипоталамуса (*A. S. Milton*, 1972; *S. A. Dinarello*, 2004; *P. I. Anochi*, 2013). Эта идея была подкреплена тем, что во время лихорадки в спинномозговой жидкости увеличивается количество простагландинов группы E, а также демонстрацией того, что жаропонижающие препараты, такие как аспирин, проявляют свое действие путем ингибирования процессов образования простагландинов (*A. S. Milton*, 1972; *A. Blomqvist*, 2018). Однако роль простагландинов группы E в механизмах лихорадки до конца еще не выяснена. Оказалось, что блокада простагландиновых рецепторов в центрах терморегуляции не устраняет эндотоксиновую лихорадку (*W. Cranston*, 1979). Таким образом, имеющиеся сведения не раскрывают в достаточной мере значение нейромедиаторных систем мозга и модуляторов их активности в регуляции температуры тела.

И хотя накоплен большой экспериментальный материал, раскрывающий участие в центральных механизмах терморегуляции целого ряда физиологически активных веществ, в частности регуляторов нейрорхимических процессов в центрах терморегуляции [2, 3, 4, 5, 6], однако до сих пор мы еще далеки от полного понимания нейрорхимических механизмов формирования «установочной точки» терморегуляции при лихорадке.

Результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о значимости монооксида азота (NO), основным субстратом для образования которого является аминокислота L-аргинин (*D. Scibior*, *H. Czebot*, 2004; Н. П. Дмитриенко и др., 2008), в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии, и в механизмах регуляции температуры тела, в частности (*R. Gerstberger*, 1999). Установлено, что агентами, ответственными за индукцию синтеза NO в ге-

паточитах, являются ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α — предполагаемые на сегодняшний день основные «медиаторы» воспаления и лихорадки [2, 3, 4, 5, 7], во многом определяющие резистентность организма к факторам внешней и внутренней среды и поддержание температурного гомеостаза. Имеются сведения, что изменения уровня тиреоидных гормонов в крови, процессов детоксикации и теплообразования при гипертермии и эндотоксической лихорадке тесно связаны с продукцией NO в организме [1, 6]. Остается открытым вопрос о значимости L-аргинина в этих процессах.

Цель работы — выяснение значимости L-аргинина в центральных нейромедиаторных механизмах терморегуляции и в формировании «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксической лихорадке.

Материалы и методы. Опыты выполнены на ненаркотизированных белых крысах обоего пола массой 160–180 г и взрослых кроликах обоего пола массой 2,5–3,0 кг. Животные получали полноценный пищевой рацион в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Рацион крыс состоял из комбикорма КК-92/ПХЧ-5, количество которого определялось нормами кормления лабораторных животных. Питьевой режим соответствовал принципу *ad libitum*.

В связи с тем, что в литературе имеются данные о том, что у животных в течение суток происходят значительные колебания уровня ряда гормонов и биогенных аминов в крови, которые сопровождаются изменениями в энергетическом и пластическом обмене, опыты проводили в строго определенное время (8–12 ч утра). Все наблюдения производили в термонеutralных условиях (20–22 °C).

Для создания общепринятой модели эндотоксической лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) — эндотоксин *E. Coli* (серия 0111: B4 Sigma, США), который вводили однократно: крысам — внутривентриально, кроликам — в краевую вену уха.

Для оценки вегетативных показателей в процессе развития лихорадки проводили, наряду с определением частоты дыхания (ЧД), регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС). Частоту дыхания фиксировали с помощью угольной манжетки и регистрировали на 4-канальном чернильнопишущем электрокардиографе в определенные интервалы времени. ЧСС контролировали по ЭКГ.

Взятие для исследований крови и ткани гипоталамуса у животных проводилось за возможно минимальное время после декапитации. Ткань гипоталамуса замораживали в жидком азоте и хранили до использования при температуре минус 15 °C. Выделение гипоталамуса при температуре 0...+4 °C проводили по методу *J. Glowinsky [et al.]* (1966).

Содержание катехоламинов норадреналина и дофамина в гипоталамической области мозга определяли спектрофлуориметрическим методом *R. Lawerty* (1968). Для изучения скорости оборота норадреналина в ткани гипоталамуса применяли ингибитор тирозингидроксилазы α -метил-п-тирозин (250 мг/кг) и ингибитор моноаминоксидазы паргалин (внутрибрюшинные инъекции, 75 мг/кг).

Количественное содержание свободных аминокислот в плазме крови крыс и спинномозговой жидкости у кроликов определяли методом обращено-фазной жидкостной хроматографии на аналитической колонке *Zorbax Eclipse XDB-C₈*.

Для изменения активности центральных нейромедиаторных систем использовали холино- и адреномиметики, а также аминокислоту L-аргинин, водные растворы которых вводили однократно: крысам под местной анестезией (5%-ный новокаин, подкожно) в правый боковой желудочек мозга в объеме 20 мкл или в боковую вену хвоста — 0,2 мл; кроликам — в полость правого бокового желудочка через вживленные химиотроды в объеме, не превышающем 50 мкл, или в краевую вену уха — 1,0 мл. При изучении влияния L-аргинина на показатели терморегуляции кроликам вводили внутривенно, а крысам внутрибрюшинно раствор L-аргинина гидрохлорида (*Carl Roth GmbH+ Co. KG*, Германия).

Опыты с регистрацией импульсной активности нейронов мозга выполняли на кроликах под хлоралозо-уретановым наркозом (60/600 мг/кг, внутрибрюшинно). Нейронную активность регистрировали внеклеточно, применяя вольфрамовые микроэлектроды с диаметром кончика 1–3 мкм. Отведения осуществляли от нейронов переднего гипоталамуса по координатам $A_3L_{1,5}H_{14}$ (*C. H. Sawyer*, 1954). Эффекты веществ оценивали по изменению текущей частоты разрядов нейрона, которые регистрировали каждые 4 с с помощью анализатора АМГ-1.

Для изучения распределения ^{14}C -аргинина солянокислого между кровью, ликвором и структурами головного мозга меченую аминокислоту вводили в краевую вену уха кроликам (25 мкКи/кг) на высоте лихорадки, вызываемой ЛПС. Через 30 мин после введения меченого по углероду арги-

нина животных декапитировали. Определение величины радиоактивности в пробах проводили при помощи сцинтилляционного счетчика LS-1801 фирмы Vekman (США).

Температуру кожи уха у кроликов, как и ректальную температуру у крыс и кроликов (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. В ряде опытов регистрацию глубокой температуры тела у бодрствующих крыс осуществляли при помощи телеметрической установки *Mini Mitter* (модель 4000, США).

Эксперименты на крысах и кроликах проводились в соответствии с этическими нормами обращения с животными. Полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента. Все данные представлялись в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего арифметического ($\bar{X} \pm S_x$). Достоверность результатов учитывали при «р» менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. В опытах установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ($n = 12$) бактериального эндотоксина (ЛПС) в дозе 5,0 мкг/кг приводит к медленному повышению температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на 1,3 °С, 1,2 °С, 1,8 °С, 1,2 °С и 0,7 °С ($p < 0,001$) через 120, 180, 240, 300 и 330 мин после инъекции эндотоксина и составляла $38,9 \pm 0,11$; $38,8 \pm 0,12$; $39,4 \pm 0,10$; $38,8 \pm 0,13$ и $38,3 \pm 0,12$ °С соответственно. Введение в кровотоки ЛПС (0,5 мкг/кг) кроликам ($n = 9$) приводило к быстрому и значительному повышению ректальной температуры. Температура тела у животных через 30, 60, 120 и 180 мин после введения ЛПС возрастала на 0,6 °С, 1,3 °С, 1,6 °С и 1,2 °С ($p < 0,001$) и составляла, соответственно, $39,2 \pm 0,12$; $39,9 \pm 0,10$; $40,2 \pm 0,11$ и $39,8 \pm 0,12$ °С.

Выявлено, что в развитии сдвигов в эффекторных процессах, гуморальных и гормональных механизмах регуляции теплообмена при эндотоксической лихорадке значительная роль принадлежит снижению активности центральных адренореактивных систем и, в частности, α -адренореактивных систем гипоталамической области мозга [1].

Обнаружено, что характер изменений в процессах теплообмена, их нейромедиаторной, гормональной и гуморальной регуляции в условиях развития эндотоксинемии во многом обусловлены снижением уровня аргинина в плазме крови и ликворе. В условиях эндотоксической лихорадки, через 120 мин после инъекции ЛПС, в плазме крови у крыс ($n = 7$) снижалось содержание аминокислоты аргинина на 32,4 % ($p < 0,02$) и составляло $163,5 \pm 12,96$ мкМоль/л. Опыты, выполненные на ненаркотизированных кроликах, показали, что введение в кровотоки ЛПС приводит к снижению (через 60 мин после инъекции) содержания свободной аминокислоты аргинина как в плазме крови (с $264 \pm 16,4$ до $115 \pm 23,5$ мкМоль/л; $p < 0,05$), так и в спинномозговой жидкости (с $44,7 \pm 4,5$ до $11,2 \pm 6,3$ мкМоль/л, $p < 0,05$).

Учитывая, что при эндотоксической лихорадке имеет место значительное снижение содержания аргинина в крови и ликворе у кроликов и в плазме крови у крыс можно было предположить, что аргинин плазмы крови и ликвора участвуют в центральных механизмах терморегуляции при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой. Для уточнения такой возможности нами было изучено влияние на температуру тела, некоторые эффективные процессы и механизмы терморегуляции аминокислоты аргинина как при центральном, так и системном введении.

Как видно из графических данных, представленных на рисунке 1, введение L-аргинина солянокислого в желудочки мозга в дозе 100 мкг на животное или в кровотоки в дозе 20 мг/кг в условиях развивающейся лихорадки (через 60 мин после внутривенного введения ЛПС в дозе 0,5 мкг/кг) оказывает выраженный антипиретический эффект. Антипиретический эффект L-аргинина солянокислого сопровождался угнетением теплопродукции (снижение частоты сердечных сокращений, угнетение липолиза и т. д.) и усилением теплоотдачи (полипное, вазодилатация поверхностных сосудов). После инъекции L-аргинина солянокислого крысам и кроликам в желудочки мозга в дозе 50 и 100 мкг на животное температура тела интактных животных в термонеutralных условиях (20–24 °С) не изменялась.

В серии исследований, проведенных с целью выяснения центральных механизмов антипиретического действия аминокислоты аргинина, установлено, что хотя содержание и скорость оборота норадреналина в гипоталамусе после введения в желудочки мозга крыс аргинина солянокислого в дозе 100 мкг достоверно не изменяется по сравнению с животными в контроле, однако хемореактивные свойства терморегуляторных структур мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина. В опытах

на крысах выявлено, что центральное действие 1-норадреналина в дозе 10 мкг в условиях предварительного введения в желудочки мозга L-аргинина солянокислого в дозе 100 мкг на животное (за 15 мин) оказывает более выраженное и более продолжительное понижение температуры тела по сравнению с контролем, в то время как длительность и выраженность гипотермического эффекта от введения в желудочки мозга ацетилхолина в дозе 2,5 мкг с эзеринумом (5 мкг) уменьшались (рисунок 2).

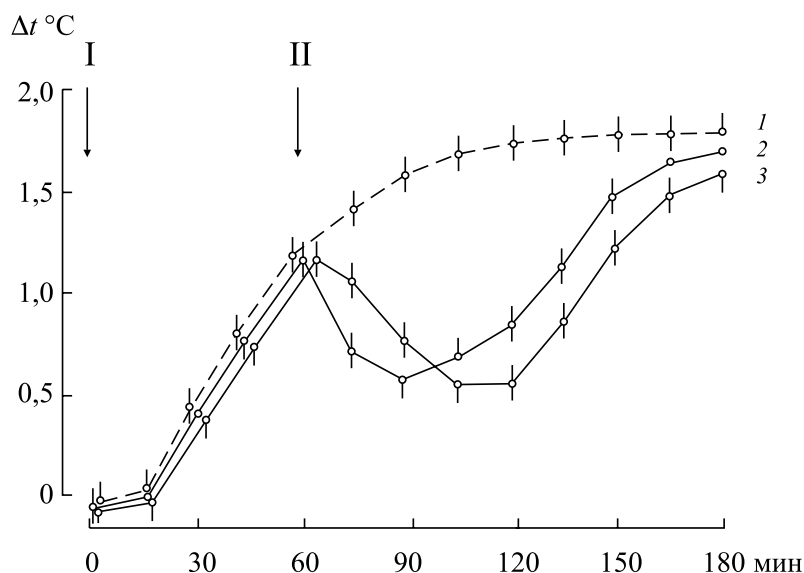


Рисунок 1 — Изменение температуры тела у кроликов под влиянием аргинина солянокислого в условиях эндотоксикозной лихорадки:
1 — ЛПС + бидист. вода ($n = 20$); 2 — ЛПС + аргинин-НСI (100 мкг в желудочки мозга, $n = 10$);
3 — ЛПС + аргинин-НСI (20 мг/кг внутривенно, $n = 16$), где n — число опытов.
 I (стрелка) — момент внутривенного введения ЛПС (0,5 мкг/кг);
 II (стрелка) — момент введения в желудочки мозга или в кровотока препарата или бидист. воды (в контроле)

В специальной серии исследований установлено, что аргинин солянокислый в дозе 100 мкг при введении в желудочки мозга стимулирует повышение импульсной активности теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса у кроликов, вызываемое повышением температуры мозга при нагревании тела животного. Введение в желудочки мозга кроликам L-аргинина солянокислого (100 мкг) при температуре мозга 35 °C вызывало значительное повышение (до 186,2 %) частоты импульсации всех 8 изученных нейронов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в основе одного из механизмов жаропонижающего действия аргинина лежит изменение адрено- и холинореактивных свойств церебральных нейронов и, в частности, повышение чувствительности адренорецепторов мозга к норадреналину. Учитывая, что в самих нейронах преоптической области переднего гипоталамуса прямая тепловая рецепция преобладает над холодной и что активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса играет ведущую роль в центральных механизмах теплоотдачи и, как следствие, в пусковых механизмах, обеспечивающих понижение температуры тела, представляло интерес изучить влияние L-аргинина на активность теплочувствительных нейронов медиальной преоптической области переднего гипоталамуса у кроликов.

С целью выяснения вопроса обусловлен ли антипиретический эффект L-аргинина солянокислого при его центральном введении на высоте эндотоксикозной лихорадки действием аминокислоты на терморегуляторные центры, мы исследовали, как распределяется радиоактивность между кровью, ликвором и тканями терморегуляторных структур мозга в условиях эндотоксикозной лихорадки после введения в кровотоки меченого по углероду аргинина солянокислого. Опыты показали, что через 30 мин после внутривенного введения кроликам ^{14}C -аргинина солянокислого (25 мкКи/кг) на высоте эндотоксикозной лихорадки (через 60 мин после инъекции ЛПС) происходит понижение (по сравнению с животными контрольной группы) уровня радиоактивности (на 28,9 %, $n = 8$,

$p < 0,05$) в плазме крови, повышение (до 253 %, $n = 7$, $p < 0,02$) в спинномозговой жидкости и ее увеличение (до 150 %, $n = 8$, $p < 0,05$) в ткани гипоталамуса.

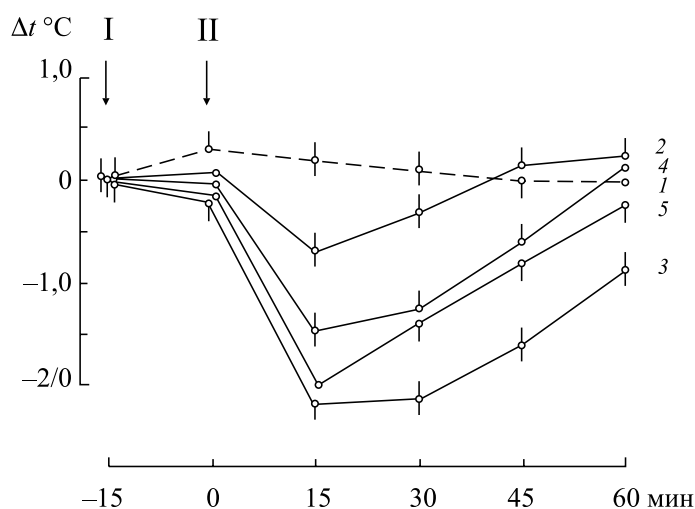


Рисунок 2 — Изменение температуры тела у крыс под влиянием центрального действия нейромедиаторов в условиях предварительного введения в желудочки мозга аргинина солянокислого:

1 — аргинин-HCl + бидист. вода, $n = 8$; 2 — бидист. вода + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 3 — бидист. вода + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг), $n = 8$;

4 — аргинин-HCl + норадреналин (10 мкг), $n = 9$; 5 — аргинин-HCl + ацетилхолин (2,5 мкг) с эзерином (5 мкг), $n = 9$, где n — число животных в опыте.

I (стрелка) — момент введения в желудочки мозга аргинина-HCl (100 мкг) или бидист. воды (в контроле);

II (стрелка) — момент введения в желудочки мозга нейромедиаторов или бидист. воды (в контроле)

Полученные данные дали основания полагать, что в условиях бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой идет усиленная утилизация из крови свободного аргинина тканями гипоталамуса, т. е. ведущей терморегуляторной структурой мозга.

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований, имеющих целью выяснить значимость аргинина в центральных нейромедиаторных механизмах регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке, свидетельствуют о том, что аргинин в центральной нервной системе принимает участие в механизмах регуляции температуры тела при действии в организме эндотоксина и является одним из факторов, ограничивающих выраженность лихорадочной реакции.

Если принять во внимание тот факт, что при действии в организме эндотоксина содержание аргинина в плазме крови и ликворе значительно снижается, а в тканях гипоталамуса повышается и что в этих условиях импульсная активность теплочувствительных нейронов переднего гипоталамуса и хемореактивные свойства терморегуляторных структур гипоталамической области мозга меняются, что проявляется в изменении выраженности и длительности терморегуляторных эффектов центрального действия норадреналина и ацетилхолина, то аргинин, по-видимому, может рассматриваться как важный фактор изменения порогов возбудимости холодо- и теплочувствительных нейронов в гипоталамусе, а соответственно как фактор формирования «установочного» уровня регуляции температуры тела при эндотоксиновой лихорадке.

Вмешательство в центральные нейрхимические процессы с помощью фармакологических веществ, способных направленно изменять содержание аргинина в плазме крови и ликворе, может быть использовано в качестве эффективного средства коррекции процессов теплообмена, эндогенного антипиреза при лихорадке и повышения устойчивости организма к действию пирогенных факторов.

Литература

1. Висмонт, Ф. И. К механизму формирования нейромедиаторной дизрегуляции в центральных структурах регуляции температуры тела при бактериальной эндотоксинемии / Ф. И. Висмонт, А. Ф. Висмонт // Медицинский журнал. — 2011. — № 2 (36). — С. 27–30.

2. Гурин, В. Н. Механизмы лихорадки / В. Н. Гурин. — Минск : Наука и техника, 1993. — 165 с.
3. Anochi, P. I. Mechanisms of fever in humans / P. I. Anochi // International Journal of Microbiology and Immunology Research. — 2013. — Vol. 2 (5). — P. 037–043.
4. Blomqvist, A. Neural mechanisms of inflammation-induced fever / A. Blomqvist, D. Engblom // Neuroscientist. — 2018. — Vol. 24 (4). — P. 381–399.
5. Feldberg, W. Body temperature and fever: changes in our views during last decade / W. Feldberg // Proc. R. Soc. Lond. — 1975. — Vol. 191 (1103). — P. 199–229.
6. Hypothalamic nitric oxide synthase gene expression is regulation by thyroid hormones / Y. Ueta [et al.] // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136 (10). — P. 4182–4187.
7. Tansey, E. A. Recent advances in thermoregulation / E. A. Tansey, C. D. Johnson // Adv. Physiol. Educ. — 2015. — Vol. 39 (3). — P. 139–148.
8. The pathophysiological basis and consequences of fever / E. J. Walter [et al.] // Critical Care. — 2016. — Vol. 20:200. — Mode of access : <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1375-5>. — Date of access : 28.08.2019.

Central neurochemical mechanisms antipyretic action of L-arginin in endotoxine fever conditions

Vismont F. I., Vismont A. F.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

In experiments on rats and rabbits using modern physiological, biochemical methods of research and pharmacological approach, it was established that arginine CSF, the level of which in animals with bacterial endotoxemia, accompanied by fever, decreases and, the introduction of which into the ventricles of the brain, manifests itself in a change in the severity and duration of thermoregulatory effects of norepinephrine and acetylcholine central action, is an important factor in changing the thresholds of excitability of cold and heat-sensitive neurons in hypothalamus and form a “set-point” regulation of body temperature during endotoxin fever.

Keywords: endotoxin fever, hypothalamus, chemoreactive properties of neurons, arginine, body temperature.

Поступила 09.09.2019

УДК 616.314:615.242:546.16

Сравнительный анализ химического состава ряда стеклоиономерных цементов и содержания фтора в дентине временных зубов под покрытиями из них

Терехова Т. Н., Бутвиловский А. В.

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

Реферат. Исследование посвящено сравнению химического состава ряда стеклоиономерных цементов и содержанию фтора в дентине временных зубов под покрытиями из них. Установлено, что содержание фтора в материале “Clinpro XT Varnish” составляет 18,1 % [12,3; 21,5], что в 2,5 раза статистически значимо выше по сравнению с “Vitrebond” (7,3 % [3,2; 9,1]). Содержание кремния в цементе “Vitrebond” (12,5 % [9,7; 15,2]) статистически значимо меньше по сравнению с “Clinpro XT Varnish” (17,6 % [13,5; 20,6]). Различия содержания алюминия в исследуемых стеклоиономер-

ных цементах статистически не значимы. В “Vitrebond” обнаружено большое содержание цинка (22,6 % [20,3; 27,2]). В ходе исследования обнаружено, что изучаемые материалы характеризуются разными профилями концентрации фтора в подлежащем дентине. Между содержанием фтора под покрытиями “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish” и расстоянием от дна кариозной полости существуют обратные статистически значимые средней силы корреляционные связи.

Ключевые слова: химический состав, стеклоиономерный цемент, содержание фтора.

Введение. Кариес зубов — широко распространенное заболевание, в патогенезе которого основная роль принадлежит деминерализации твердых тканей зубов [1]. По гистологическому строению и химическому составу кариозный дентин может быть разделен на 2 слоя [11]:

1. Наружный (инфицированный, *caries infected dentin*) — содержит большое количество бактерий, коллагеновые волокна денатурированы, органический остов не может быть реминерализован.

2. Внутренний (затронутый, пораженный, *caries affected dentin*) — содержит малое количество бактерий, органическая матрица сохранена; концентрации ионов кальция и фосфат-ионов высоки, что определяет возможность реминерализации.

Стеклоиономерные цементы (СИЦ) являются группой стоматологических материалов, способных вызывать реминерализацию внутреннего слоя дентина, что определяет их широкое использование для лечения кариеса зубов, особенно в детском возрасте [2–4, 7].

По типу отверждения данные материалы можно разделить на 3 группы:

1. СИЦ химического отверждения. В классическом варианте представлены порошком алюмофторсиликатного стекла с высоким содержанием фтора и 45–50 % раствором полиакриловой кислоты. Наиболее известными представителями данной группы являются “Ketac Fil”, “Ketac Molar”, “Ketac Molar Easy Mix”, “Ketac Universal” (“ЗМ”), “EQUIA”, “Fuji IX” (“ГС”).

2. СИЦ двойного отверждения. Помимо реакции взаимодействия между алюмофторсиликатным стеклом и полиакриловой кислотой имеют дополнительную фотополимеризацию, что позволяет контролировать процесс отверждения материала (“Vitrebond”, “Photac Fil”, “ClinPro XT Varnish” (“ЗМ») и “Fuji II LC” (“ГС”).

3. СИЦ тройного отверждения. Помимо перечисленных выше механизмов отверждения имеют дополнительную каталитическую полимеризацию. В настоящее время данная группа представлена одним материалом “Vitremer” (“ЗМ”).

В 2000 г., учитывая значительную эмиссию фторида (и, следовательно, реминерализацию внутреннего слоя кариозного дентина) из СИЦ двойного отверждения “Vitrebond”, его хорошие изолирующие свойства и управление временем отверждения, профессором M. Raadal была предложена методика бондинга дентина с использованием этого материала [12]. Данная методика предназначена для менеджмента кариеса дентина временных зубов и включает ряд этапов:

1. Удаление зубного налета.
2. Экскавацию размягченного дентина.
3. Нанесение СИЦ и его полимеризация.
4. Динамическое наблюдение (раз в месяц) до приостановления кариеса по клиническим критериям и при необходимости восстановления покрытия из СИЦ [12].

Необходимость ежемесячных посещений для контроля состояния покрытия (и при необходимости его восстановления), а также отсутствие эмиссии кальция и фосфатов являются недостатками бондинга дентина с использованием “Vitrebond” [6].

В связи с разработкой на основе “Vitrebond” нового материала “Clinpro XT Varnish” нами была предложена оригинальная техника бондинга дентина с его использованием [6]. Основанием для такого предложения послужило то, что данный СИЦ обладает рядом важных преимуществ:

1. Увеличенная прозрачность, что улучшает эстетический результат.
2. Быстрое и длительное выделение фтора с выраженным эффектом «перезарядки» [8].
3. Наличие эмиссии фосфатов и кальция.
4. Действие на ткани зуба под покрытием, реминерализация и профилактика возникновения кариозного процесса в радиусе 2 мм возле покрытия [9, 10].
5. Большая длительность срока службы покрытия (6 месяцев).
6. Очень низкая вязкость (благодаря форме выпуска «паста/жидкость»), что обеспечивает хорошую герметизацию дентинных канальцев.
7. Гладкая поверхность покрытия, что минимизирует образование зубных отложений.
8. Хорошая адгезия к твердым тканям зуба и улучшенные прочностные характеристики.
9. Меньшее время полимеризации.

В таблице представлены некоторые показатели сравнения материалов “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish”.

Таблица — Показатели сравнения СИЦ “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish”

Показатель	<i>Vitrebond</i>	<i>Clinpro XT Varnish</i>
Время отверждения	30 секунд	20 секунд
Адгезия к дентину	14 МПа	9,42 МПа
Адгезия к эмали	—	17,8 МПа
Компрессионная устойчивость	96,5 МПа	119,6 МПа
Устойчивость к диаметральному растяжению	17,4 МПа	26,8 МПа

Сравнение химического состава стеклоиономерных цемента “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish”, а также реминерализации дентина временных зубов под покрытиями из них до настоящего времени не проводилось, что и определяет актуальность исследования.

Цель работы — сравнение химического состава ряда стеклоиономерных цемента и содержание фтора в дентине временных зубов под покрытиями из них.

Задачи исследования:

1. Сравнить содержание фтора в СИЦ “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish”.
2. Сопоставить содержание кремния, алюминия и цинка в цементах “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish”.
3. Установить зависимость между содержанием фтора в дентине пораженных кариесом временных зубов под покрытиями “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish” и расстоянием от дна кариозной полости.

Материалы и методы. Исследования проводились на удаленных по причине физиологической смены временных верхних резцах, имеющих полостные кариозные поражения на уровне плащевое дентина. Зубы очищали щеткой с пастой без фтора, промывали водой и высушивали. Затем в группе № 1 проводили аппликацию СИЦ “Vitrebond” (“3М”), замешанного в пропорции порошок/жидкость 1:1, в группе № 2 — аппликацию СИЦ специального назначения “Clinpro XT Varnish” (“3М”) в рекомендованной производителем пропорции. Фотополимеризация выполнялась с помощью лампы *Elipar Deep CureS* (“3М”) в соответствии с инструкциями по применению исследуемых материалов.

Затем зубы распиливали вдоль для последующего изготовления образцов и подвергали анализу на предмет элементного содержания на рентгеновском энергодисперсионном спектрометре “INCA 350” (“Oxford Instruments”, Великобритания) при области возбуждения рентгеновского излучения 0,5 мкм и ускоряющем напряжении при съемке 20 кВ (147 точек измерения). Полученные результаты обработаны методами описательной статистики, описание количественных переменных представлено в виде медианы, нижнего и верхнего квантиля $Me(Q1-Q3)$. Достоверность различий определена по критерию U (Манна – Уитни) с критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез равном 0,05. Корреляционный анализ проведен путем ранговой корреляции по Спирмену (ρ).

Результаты и их обсуждение. Содержание фтора в модифицированном СИЦ “Vitrebond” (рисунок 1) составило 7,3 % (3,2–9,1) при минимальном и максимальном значении 1,0 % и 17,3 %, соответственно. В стеклоиономерном цементе специального назначения “Clinpro XT Varnish” данный показатель варьировал от 7,6 до 29,1 %, медианное значение было равно 18,1 % (12,3–21,5), что в 2,5 раза выше по сравнению с “Vitrebond” ($U = 44$; $p < 0,001$).

При этом следует отметить, что коэффициент вариации содержания фтора в “Vitrebond” оказался равным 62,12 %, а в “Clinpro XT Varnish” — 34,01 %. Меньшая вариабельность выборки “Clinpro XT Varnish”, по нашему мнению, может быть связана с более легким смешиванием компонентов благодаря форме выпуска этого материала (паста/жидкость) в отличие от “Vitrebond”, выпускающегося в системе порошок/жидкость.

Интерес представляет и сопоставление содержания алюминия и кремния, как двух других важнейших компонентов фторалюмосиликатного стекла в исследуемых материалах. Содержание алюминия в материалах “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish” оказалось равным 12,2 % (11,8–13,7) и 14,5 % (12,1–15,6), соответственно (значимые отличия не обнаружены, $U = 183$; $p > 0,05$). Содержание кремния в цементе “Vitrebond” составило 12,5 % (9,7–15,2), что статистически значимо меньше ($U = 129$; $p < 0,01$) по сравнению с “Clinpro XT Varnish” 17,6 % (13,5–20,6). Необходимо отметить, что в “Vitrebond” обнаружено большое содержание цинка — 22,6 % (20,3–27,2). Данный металл используется производителем в виде оксида, который обладает антисептическим действием, обеспечивает формирование

защитного барьера и является белым пигментом. Поскольку одним из важных свойств “Clinpro XT Varnish” является повышенная прозрачность [5], данное соединение в нем не используется.

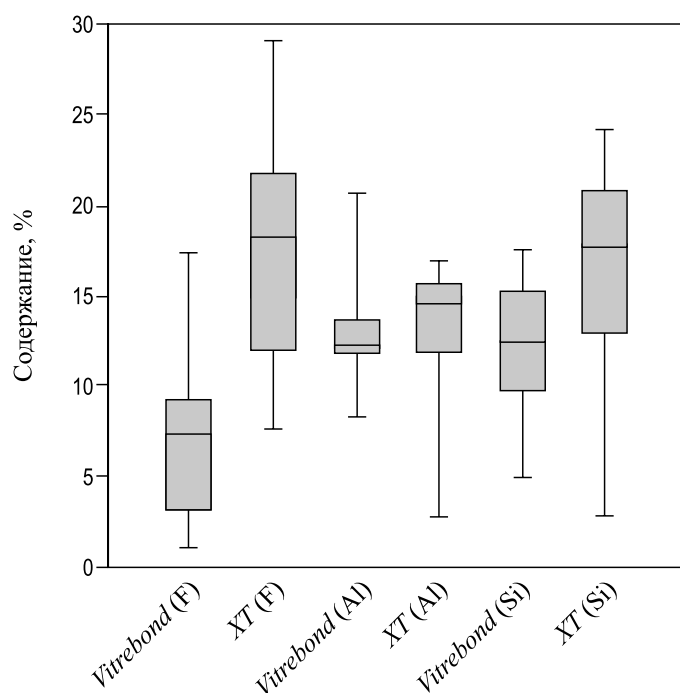


Рисунок 1 — Содержание фтора, алюминия и кремния в СИЦ, рекомендованных для бондинга дентина (XT — “Clin Pro XT Varnish”)

Зависимость между содержанием фтора под покрытием “Vitrebond” и “ClinproXTVarnish” и расстоянием от дна кариозной полости представлена на рисунках 2 и 3 соответственно. Выявлено, что между данными показателями для изучаемых материалов свойственны обратные статистически значимые средней силы корреляционные связи ($\rho = -0,69$; $p < 0,001$ и $\rho = -0,47$; $p < 0,01$ соответственно).

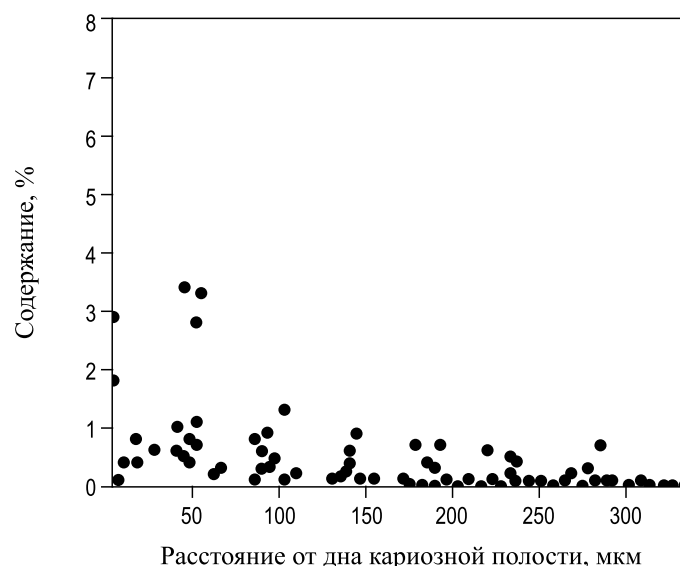


Рисунок 2 — Зависимость между содержанием фтора в дентине под покрытием “Vitrebond” и расстоянием от дна кариозной полости

Профиль концентрации фтора в дентине под покрытием “Vitrebond” (рисунок 2) характеризуется преимущественным содержанием фтора до 1% с проникновением на глубину до 310 мкм от дна

кариозной полости. Профиль концентрации фтора в дентине под предложенным нами покрытием (рисунок 3), напротив, характеризуется его более высоким содержанием (до 5 %) в слоях верхних слоев кариозного дентина.

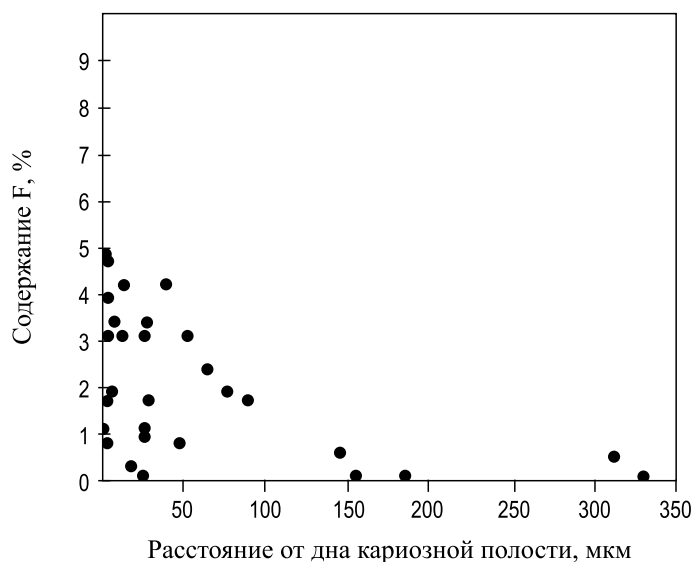


Рисунок 3 — Зависимость между содержанием фтора в дентине под покрытием “Clinpro XT Varnish” и расстоянием от дна кариозной полости

Заключение. На основании полученных данных в результате исследования можно сделать следующие выводы:

1. Содержание фтора в СИЦ “Clinpro XT Varnish” составляет 18,1 % (12,3–21,5), что в 2,5 раза статистически значимо ($p < 0,001$) выше по сравнению с “Vitrebond” (7,3 % (3,2–9,1)).

2. Содержание кремния в цементе “Vitrebond” 12,5 % (9,7–15,2) статистически значимо ($p < 0,01$) меньше по сравнению с “Clinpro XT Varnish” 17,6 % (13,5–20,6). Различия содержания алюминия в исследуемых СИЦ статистически не значимы. В “Vitrebond” обнаружено большое содержание цинка 22,6 % (20,3–27,2).

3. Изучаемые материалы характеризуются разными профилями концентрации фтора в подлежащем дентине. Между содержанием фтора под покрытиями “Vitrebond” и “Clinpro XT Varnish” и расстоянием от дна кариозной полости существуют обратные статистически значимые средней силы корреляционные связи ($\rho = -0,69$; $p < 0,001$ и $\rho = -0,47$; $p < 0,01$ соответственно).

Литература

1. Бутвиловский, А. В. Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов / А. В. Бутвиловский, Е. В. Барковский, И. С. Кармалькова // Вестник ВГМУ. — 2011. — № 1. — С. 138–144.
2. Использование стеклоиономерных цементах при лечении кариеса зубов в детской стоматологии / В. П. Михайловская [и др.] // Современная стоматология — 2009. — № 1. — С. 10–14.
3. Леонович, О. М. Оценка эффективности лечения временных зубов у детей с разным уровнем тревоги стеклоиономерными цементами / О. М. Леонович, Т. Н. Терехова // Медицинский журнал — 2017. — № 1 (59). — С. 84–89.
4. Петрук, А. А. Анализ клинического обоснования использования стеклоиономерного цемента «Гиофил» при лечении кариеса дентина и клиновидных дефектов зубов / А. А. Петрук // Медицинский журнал. — 2017. — № 4. — С. 95–99.
5. Применение стеклоиономерного цемента специального назначения в клинике терапевтической стоматологии / А. В. Бутвиловский [и др.] // Стоматологический журнал. — 2018. — № 2. — С. 128–130.
6. Терехова, Т. Н. Научное обоснование применения модифицированного стеклоиономерного цемента “Clinpro XT Varnish” для приостановления кариеса временных зубов / Т. Н. Терехова, А. В. Бутвиловский // Вестник СГМА. — 2018. — № 3. — С. 141–146.

7. Шаковец, Н. В. Оценка эффективности лечения кариеса зубов у детей раннего возраста / Н. В. Шаковец // Медицинские новости. — 2016. — № 4. — С. 76–80.
8. Comparative Evaluation of Longevity of Fluoride Release From three Different Fluoride Varnishes. — An Invitro Study / S. G. Virupaxi [et al.] // J. Clin. Diagn. Res. — 2016. — Vol. 10(8). — P. 33–36.
9. Effect of light-curable fluoride varnish on enamel demineralization adjacent to orthodontic brackets: an in-vivo study / A. Mehta [et al.] // Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. — 2015. — Vol. 148(5). — P. 814–820.
10. In vitro study of the effects of fluoride-releasing dental materials on remineralization in an enamel erosion model / S. L. Zhou [et al.] // J. Dent. — 2012. — Vol. 40(3). — P. 255–263.
11. Possible physico-chemical processes in human dentin caries / G. Daculsi [et al.] // J. Dent. Res. — 1987. — Vol. 66 (8). — P. 1356–1359.
12. Raadal, M., Interceptive versus restorative caries therapy in preschool children / M. Raadal // Eur. J. Paediatr. Dent. — 2000. — Vol. 1 (1). — P. 31–33.

Comparative analysis of the chemical composition of a number glass-ionomer cements and the fluorine content in the dentin of deciduous teeth under their coatings

Terekhova T. N., Butvilovsky A. V.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The research focuses on comparing the chemical composition of a number of glass-ionomer cements and the fluorine content in dentin of deciduous teeth under coatings made from them. The fluorine content in the Clinpro XT Varnish was found to be 18.1 % (12.3–21.5), which is 2.5 times significantly higher compared to Vitrebond (7.3 % (3.2–9.1)). The silicon content in Vitrebond cement (12.5 % (9.7–15.2)) is significantly lower compared to Clinpro XT Varnish (17.6 % (13.5–20.6)). Differences in the aluminum content in the studied glass-ionomer cements are not statistically significant. We found out high zinc content in Vitrebond (22.6 % (20.3–27.2)). During the research, it was found that the studied materials are characterized by different profiles of fluorine concentration in the underlying dentin. Significant inverse correlation relationships of medium strength exist between the fluorine content in dentin under Vitrebond and Clinpro XT Varnish coatings and the distance from the bottom of the cavity.

Keywords: chemical composition, glass ionomer cement, fluorine content.

Поступила 13.09.2019

УДК 577.218:574.2

Усовершенствование метода определения уровней экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков в коже пациентов

Руденкова Т. В., Костюк С. А., Шиманская И. Г., Милькото Н. А.

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

Реферат. Успех применения наружных лекарственных средств для местного лечения при atopическом дерматите и экземе во многом определяется уровнем активности системы трансформации ксенобиотиков в коже пациентов, которая может обуславливать фармакокинетичес-

кую невосприимчивость, за счет низкой концентрации активного вещества в ткани, или за счет резистентности клеток кожи. Изучение индивидуальных особенностей уровней экспрессии некоторых генов, вовлеченных в процесс биотрансформации ксенобиотиков (UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABC2, GSTP1), может служить маркером чувствительности клеток кожи к лекарственным средствам для местного лечения, так как уровень экспрессии гена дает представление о возможном количестве белкового продукта данного гена, который принимает участие в метаболизме лекарственных средств в клетках кожи.

Ключевые слова: биотрансформация ксенобиотиков, ферменты, гены, ПЦР, атопический дерматит, экзема.

Введение. Лечение атопического дерматита и экземы основано на эпизодическом применении местных глюкокортикоидов в комбинации со смягчающими средствами для быстрого купирования симптомов заболевания. В любом периоде заболевания, в том числе и в период ремиссии, применяют смягчающие и увлажняющие средства. Препаратами выбора для купирования симптомов обострения и поддерживающей терапии являются местные иммуномодуляторы [1, 2].

Лекарственные средства, применяемые в ходе лечения, обладают фармакологическим действием и способствуют нормализации физиологических функций организма, однако для организма они являются чужеродными веществами (ксенобиотиками) и в ряде случаев могут оказывать в том числе и токсическое воздействие. Попав в организм, ксенобиотики подвергаются тем или иным метаболическим превращениям, т. е. биотрансформации [3].

Метаболизм ксенобиотиков представляет собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма, направленный на обезвреживание токсичных экзогенных и эндогенных веществ. Этот процесс генетически детерминирован и с одной стороны универсален, а с другой имеет индивидуальные особенности для каждого человека. Наличие генетических особенностей (полиморфизмы, мутации, альтернативные варианты сплайсинга, регуляция экспрессии генов) обуславливает возможность появления у отдельных индивидов устойчивости к действию некоторых лекарственных средств, а у других, наоборот, способствует возникновению повышенной чувствительности. Описано более 300 генов, вовлеченных в процесс биотрансформации ксенобиотиков, среди них можно выделить гены-продукты, которые принимают участие в метаболизме, гены, участвующие в переносе сигнала и гены клеточных рецепторов [4].

Ген UGT1A7 (*UDP glucuronosyltransferase family 1 member A7*) кодирует белок уридин-5-дифосфат глюкурозилтрансферазу (*UDP-глюкуронозилтрансферазу*) — фермент участвующий в глюкоронировании, т. е. превращении небольших липофильных молекул, таких как стероиды, билирубин, гормоны и некоторые лекарственные средства, в растворимые в воде экскретируемые метаболиты. Этот ген является частью сложного локуса, который кодирует несколько UDP-глюкуронозилтрансфераз.

Ген HMOX2 (*Heme oxygenase 2*) кодирует белок гемоксигеназы 2, одного из основных ферментов в катаболизме гема. Оксигеназы — это класс ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции с участием молекулярного кислорода. Фермент гемоксигеназа 2 расщепляет гем с образованием биливердина, который впоследствии превращается в билирубин с помощью биливердинредуктазы и монооксида углерода. Активность гемоксигеназы индуцируется гемом субстрата и различными негемичными веществами. К семейству гемоксигеназы принадлежат HMOX1 и HMOX2. Для гена HMOX2 найдено несколько альтернативных вариантов сплайсинга транскриптов, кодирующих три разные изоформы.

Ген BLVRA (*biliverdin reductase A*) кодирует белок, принадлежит к семейству биливердинредуктаз, члены которого катализируют превращение биливердина в билирубин в присутствии NADPH или NADH.

Ген CCL13 (*C-C motif chemokine ligand 13*) — один из генов цитокинов, который расположен на q-плече 17 хромосомы. Продукт данного гена — белок CCL13 является хемокином, который участвует в иммунорегуляторных и воспалительных процессах, а также индуцирует хемотаксис моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов.

Ген APOBR кодирует белок рецептора аполипопротеина В (*Apolipoprotein B receptor*). Количество APOBR (рецепторов к ЛПНП) на поверхности клеток, регулируется в зависимости от потребности клетки в холестерине, необходимом для образования мембран: при недостаточной концентрации холестерина в клетке повышается количество рецепторов APOBR на поверхности клетки, что может служить маркером активности обменных процессов в клетке.

Значительную роль в процессе биотрансформации ксенобиотиков отводят ферментам системы глутатион-S-трансфераз (GST) и белкам семейства ABC-транспортеров. Ферменты GST участвуют

в детоксикации ксенобиотиков, катализируя процесс их конъюгации с глутатионом. Участие GST в развитии лекарственной устойчивости основано на прямом детоксифицирующем действии.

АВС белки (*ATP Binding Cassette transporters*, АТФ-зависимые транспортеры) принимают участие в формировании лекарственной устойчивости клеток на этапе реализации токсического воздействия веществ на клетку, т. е. на уровне проникновения препаратов через клеточную мембрану и накопления внутри клетки эффективных концентраций лекарства. АВС-транспортеры обеспечивают транспорт лекарственных средств из клетки, что приводит к снижению концентрации препарата внутри клетки.

Изучение индивидуальных особенностей уровней экспрессии некоторых генов биотрансформации ксенобиотиков может служить маркером чувствительности клеток кожи к лекарственным средствам для местного лечения, так как уровень экспрессии гена дает представление о возможном количестве белкового продукта данного гена, который принимает участие в метаболизме лекарственных средств в клетках кожи.

Цель работы — усовершенствование метода определения уровней экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков (*UGT1A7*, *HMOX2*, *BLVRA*, *CCL13*, *APOBR*, *ABCC2*, *GSTP1*) в соскобах глубоких слоев кожи пациентов на основе применения ПЦР в режиме реального времени.

Материалы и методы. Исследования проводили с использованием биологического материала от пациентов с атопическим дерматитом ($n = 3$) и экземой ($n = 3$), а также практически здоровых лиц контрольной группы ($n = 3$). В качестве биологического материала использовали соскобы глубоких слоев пораженных участков кожи пациентов с атопическим дерматитом и экземой; у практически здоровых лиц соскобы брали на локтевых сгибах. Для получения соскобного материала глубоких слоев кожи использовали стерильный скальпель. Полученный материал помещали в пробирку типа эппендорф объемом 1,5 мл, содержащую 200 мкл раствора для стабилизации и хранения РНК «RNA later» (*Sigma*). Пробирки замораживали и оставляли для хранения при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Непосредственно перед проведением исследований образцы, хранившиеся в растворе *RNA later* отмывали физиологическим раствором. К отмытому осадку клеток добавляли 1 мл *TRIzol* реагента (*Invitrogen*) и гомогенизировали их с использованием *TissueLyser II* (*Qiagen*) в течение 3 мин (частота 10/с).

Инкубировали образцы 5 мин при комнатной температуре. Добавляли в каждую пробирку 200 мкл хлороформа. Перемешивали содержимое пробирок в течение 15 с и инкубировали 3 мин при комнатной температуре. Пробирки центрифугировали 15 мин при $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ со скоростью 8 000 г. Верхнюю бесцветную фазу, содержащую РНК, переносили в чистые пробирки и использовали для дальнейшего выделения РНК.

Выделение РНК проводили с применением набора реагентов «Арт РНК *MiniSpin*» (ООО «Арт-БиоТех», Беларусь) согласно инструкции производителя.

Определение концентрации и степени чистоты выделенной РНК проводили спектрофотометрически (*NanoDrop 1000*, *Thermo scientific*, США) при длинах волн 230 и 260 нм. После оценки качества выделенной РНК, ее подвергали реакции обратной транскрипции с использованием набора «ArtMix-RT ревертаза» (ООО «АртБиоТех», Беларусь) согласно инструкции производителя.

Полученную в результате реакции обратной транскрипции к ДНК использовали для постановки *TaqMan* ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с применением реагента “Quick-Load Taq 2X Master Mix” (Праймтех, Беларусь), специально подобранных пар праймеров и зондов для каждого гена, включая *house-keeping* гены, на термоциклере Rotor-Gene-6000 (*Corbett research*, Австралия).

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования были подобраны пары праймеров (*forward* и *reverse*) и последовательности *TaqMan*-зондов для генов *UGT1A7*, *HMOX2*, *BLVRA*, *CCL13*, *APOBR*, *ABCC2*, *GSTP1* с использованием *Vector NTI* программного обеспечения (таблица 1).

Таблица 1 — Последовательности праймеров и зондов для определения уровней экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков

Ген	Праймер	Нуклеотидная последовательность
UGT1A7	прямой	TGGCTCTGGGCTGAAGTTCTCTGA
	обратный	AGCTTCCCTGACCTTGGCAAAG
	зонд	FAM-GGGTGGACTGGCCTCCTTCCCCTATAT- BHQ1
HMOX2	прямой	TTCACATACTCAGCCCTCGAGGAG
	обратный	ATACTCCATGTCCTTGGTCAGCGC
	зонд	FAM-CGAGGAGGAAATGGAGCGCAAC- BHQ1

Окончание табл. 1

Ген	Праймер	Нуклеотидная последовательность
BLVRA	прямой	CGTTGGAAGAAGAGCGGTTTGG
	обратный	GCTCTTCCAAAGTGGCAGACACAA
	зонд	FAM-TTCAGCGGCATCTCTCGCCTGACCTG- BHQ1
CCL13	прямой	TCATGACAGCAGCTTTCAACCCC
	обратный	CATAGCTCTTCAGCCTCTGCAAGG
	зонд	FAM-GATGCACTCAACGTCCCATCTACTTG- BHQ1
APOBR	прямой	TCTGTGGCTGCTGGGATTATGG
	обратный	TTCTTTCGAGTCCCAGCCTTGC
	зонд	FAM-ATGTGGTCCCACACATCAGCGCTGCT- BHQ1
ABCC2	прямой	TTCAGCGAGACCGTATCAGGTT
	обратный	TTCTGGTTGGTGTCAATCCTCA
	зонд	FAM-TGCCTTTGAGCACCAGCAGCGATTT- BHQ1
GSTP1	прямой	CTGCAGATCTCCTTCGCTGA
	обратный	ACATATGCTGAGAGCAGGGG
	зонд	FAM-CTGCTGGACTTGCTGCTGAT-BHQ1

В качестве флуоресцентной метки для зондов таргетных генов при проведении *TaqMan* ПЦР-РВ использовали FAM, в качестве гасителя — BHQ1.

Далее была изучена возможность использования подобранных пар праймеров и зондов для выявления экспрессии каждого из исследуемых генов. Амплификацию проводили для каждого гена в 9 образцах, пробы ставили в дублях.

Амплификационная смесь имела универсальный состав для всех таргетных генов и различалась только специфическими парой праймеров и зондом, которые вносили в пробирку: 15,0 мкл 2X *Quick-Load Taq Master Mix* (Беларусь), 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров (прямой и обратный) и зонда, 10,9 мкл воды и 3 мкл кДНК.

Так как рассчитанные температуры отжига всех пар праймеров находились в пределах от 59 до 61,5 °С, была составлена универсальная программа для амплификации таргетных генов: 1 цикл 95 °С — 10 мин, 45 циклов 95 °С — 10 с, 60 °С — 40 с (термоциклер *Rotor-Gene-6000, Corbett research, Австралия*). Результаты, полученные в ходе выполнения данного этапа, представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Значения пороговых циклов для генов UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1 полученные при выполнении моноплексной ПЦР

Образец, №		Значение пороговых циклов (Ct) для генов						
		UGT1A7	HMOX2	BLVRA	CCL13	APOBR	ABCC2	GSTP1
1	1.1	22,24	25,65	26,11	21,32	23,52	25,18	26,31
	1.2	22,47	25,47	25,85	21,05	23,82	25,06	26,14
2	2.1	26,85	25,62	24,33	22,81	25,35	31,44	28,65
	2.2	26,53	25,87	24,02	22,52	25,57	31,47	28,47
3	3.1	20,03	21,31	27,21	24,22	22,47	—	27,83
	3.2	20,18	21,05	27,45	24,67	22,71	—	28,02
4	4.1	26,35	23,33	26,11	26,52	25,54	27,62	—
	4.2	26,61	23,66	26,48	26,24	25,42	28,87	—
5	5.1	24,14	26,63	21,14	18,92	20,66	25,11	23,52
	5.2	23,85	26,42	20,88	18,64	20,41	25,28	23,34
6	6.1	25,78	25,26	26,63	28,35	27,15	29,35	—
	6.2	26,06	24,92	26,34	28,01	26,94	29,61	—
7	7.1	27,52	29,55	26,54	27,36	23,84	32,07	29,75
	7.2	27,93	29,01	26,61	27,82	23,49	31,97	29,66

Окончание табл. 2

Образец, №		Значение пороговых циклов (<i>Ct</i>) для генов						
		UGT1A7	HMOX2	BLVRA	CCL13	APOBR	ABCC2	GSTP1
8	8.1	31,82	32,11	29,12	31,92	31,15	—	—
	8.2	31,03	31,64	28,77	32,17	30,82	—	—
9	9.1	30,03	31,03	32,04	30,36	30,51	—	—
	9.2	29,88	31,24	32,01	30,65	30,24	—	—

В трех образцах были получены отрицательные результаты по выявлению экспрессии гена ABCC2, еще в трех пробах был получен отрицательный результат по выявлению экспрессии гена GSTP1. Во всех остальных случаях значения пороговых циклов, полученные при выполнении моноплексной ПЦР-РВ, для целевых генов находились в пределах от 18,64 до 32,04.

С целью оценки уровня амплификации неспецифических фрагментов ДНК был дополнительно проведен электрофоретический анализ полученных в ходе проведения моноплексной ПЦР ампликонов. При анализе результатов электрофоретической детекции было установлено присутствие четких полос на уровне детекции специфических фрагментов ДНК во всех анализируемых образцах.

Для оценки аналитической специфичности усовершенствованного метода ампликоны после проведения этапа электрофореза извлекли из геля с использованием набора реагентов *QIAquick Gel extraction kit (Qiagen 2)*. Данные образцы использовали для анализа нуклеотидной последовательности полученных фрагментов ДНК с применением сиквенс-анализа. Сиквенс-анализ проводили с использованием набора реагентов *BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v3.1 (Applied Biosystems)* и прямого праймера для каждого целевого гена. Отсеквенированные фрагменты ДНК подвергались очистке с использованием *DyeEx 2.0 Spin kit (Qiagen)* и последующему электрофоретическому анализу на генетическом анализаторе *ABI Prism 310 (Applied Biosystems)*.

Полученные данные о нуклеотидной последовательности образцов сравнивали с зарегистрированными последовательностями анализируемых генов в on-line поисковой системе BLAST (Режим доступа : www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html) для идентификации принадлежности той или иной последовательности к определенному гену [5]. Для всех проанализированных образцов совпадение нуклеотидных последовательностей с зарегистрированными находилось на уровне 100 %, что позволило сделать вывод о высокой аналитической специфичности усовершенствованного метода (100 %) [6].

Исходя из полученных значений пороговых циклов при проведении моноплексной ПЦР были выбраны образцы для проведения исследований по оценке эффективности усовершенствованного метода определения экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков. Для оценки генов UGT1A7 и ABCC2 был выбран образец № 1, для гена HMOX2 — образец № 3, для генов BLVRA, CCL13, APOBR, GSTP1 — образец № 5, 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 к ДНК в неразведенном образце условно принимали за 100 и делали 2 разведения (10, 1). Амплификацию проб проводили в дублях. При анализе результатов амплификации проводили построение стандартной кривой корреляции между значениями пороговых циклов *Ct* и \log_{10} условной концентрации кДНК для изучаемых генов.

Рассчитанные значения корреляции (R^2) между значениями пороговых циклов *Ct* и \log_{10} условной концентрации кДНК в образцах составила от 0,993 до 0,999. Полученные значения эффективности ПЦР находились в пределах от 1,56 (для гена ABCC2) до 1,71 (для гена CCL13). Все полученные результаты представлены в таблице 3.

Выбор референсного гена для расчета нормализованной экспрессии целевых генов проводили среди *house-keeping* генов человека: HGUS, GAPDH, NAGK. После проведения амплификации выбранных генов в тех же образцах, в которых оценивали амплификацию целевых генов (UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1), рассчитывали коэффициент вариации (CV) исходя из полученных значений концентраций *house-keeping* генов [6]. Амплификацию всех проб проводили в дублях, для расчета коэффициента вариации использовали средние значения концентраций.

В результате анализа полученных данных для нормализации значений уровней экспрессии целевых генов в качестве референсного был выбран ген GAPDH (*glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*), так как именно для него было установлено самое низкое значение коэффициента вариации — 6,1 %. Для генов HGUS и NAGK рассчитанные значения коэффициентов вариации находились на уровне 12,5 и 11,7 % соответственно.

Таблица 3 — Значения пороговых циклов, эффективности и корреляции для генов UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1

Ген	Образец, №	Значение пороговых циклов (<i>C_t</i>)						<i>E</i>	<i>R</i> ²
		100		10		1			
		100.1	100.2	10.1	10.2	1.1	1.1		
UGT1A7	1	22,33	22,51	25,51	25,78	28,32	28,57	1,67	0,997
HMOX2	3	21,44	21,57	25,28	25,16	30,27	30,65	1,59	0,994
BLVRA	5	21,21	21,36	26,47	26,71	31,41	31,24	1,67	0,997
CCL13	5	19,03	19,01	24,45	24,56	27,78	27,83	1,71	0,999
APOBR	5	20,36	20,58	26,74	26,69	31,12	31,35	1,65	0,995
ABCC2	1	25,38	25,47	29,12	29,68	33,32	33,71	1,56	0,993
GSTP1	5	23,41	23,62	28,13	28,25	31,61	31,27	1,66	0,995

Для амплификации *house-keeping* гена GAPDH использовали праймеры: прямой-GAPDH-f — GCCATCAATGACCCCTTCAT и обратный-GAPDH-r — GCCATGGAATTTGCCAT, а также зонд GAPDH-p — JOE-CTCAACTACATGGTTTACATGTTCCAAATATGATTCCA-BHQ2 (С. М. Leutenegger и соавт., 1999). В качестве метки для зонда использовали флуорофор JOE, в качестве гасителя — BHQ2.

Оценка эффективности протекания реакции амплификации для выбранного референсного гена GAPDH, позволила установить, что при использовании данных пар праймеров, зонда, универсального состава реакционной смеси и условий амплификации (которые были использованы и для целевых генов) рассчитанное значение эффективности протекания реакции составило 1,67.

При сравнении рассчитанных показателей эффективности протекания реакции амплификации для референсного гена GAPDH и целевых генов UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1, был сделан вывод о возможности проведения мультиплексной ПЦР для одновременной амплификации целевого и референсного генов в одной пробирке.

В ходе оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ в одной пробирке одновременно амплифицировали один из целевых генов (UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1) и референсный ген GAPDH. Детекцию целевых генов проводили по каналу *Green*, так как зонды для данных генов были мечены флуорофором FAM, а детекцию гена GAPDH проводили по каналу *Yellow*, так как зонд для него был мечен флуорофором JOE.

В пробирки для амплификации вносили 15,0 мкл 2X *Quick-Load Taq Master Mix* (РВ), 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда для одного из целевых генов (UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1), 1,1 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда для гена GAPDH, 9,8 мкл воды и 3 мкл кДНК. Праймеры и зонды вносили в конечной концентрации 3,2 рмоль/мкл.

Для выбора оптимального режима амплификации для каждого из исследуемых генов при проведении мультиплексной ПЦР были опробованы 3 режима (таблица 4). Амплификацию проводили с использованием термоциклера “Rotor-Gene-6000” (“Corbett research”, Австралия).

Таблица 4 — Программы амплификации, с изменением температуры отжига праймеров

Режим, №	Программа амплификации
1	1 цикл: 95 °С — 10 мин;
	45 циклов: 95 °С — 10 с, 62 °С — 20 с, 60 °С — 20 с
2	1 цикл: 95 °С — 10 мин;
	45 циклов: 95 °С — 10 с, 60 °С — 40 с
3	1 цикл: 95 °С — 10 мин;
	45 циклов: 95 °С — 10 с, 58 °С — 20 с, 60 °С — 20 с

Наилучший результат амплификации для всех целевых генов и референсного гена GAPDH был достигнут при использовании режима 2.

После анализа результатов амплификации целевых генов и референсного гена GAPDH в пробах биологического материала пациентов, рассчитывали процент уровня нормализованной экспрессии генов [7]. Для расчета использовали средние значения пороговых циклов целевого и референсного генов, полученные при постановке проб в дублях. Полученные результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Значения процента уровней нормализованной экспрессии генов UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1 в пробах биологического материала пациентов

Образец, №	Процент уровня нормализованной экспрессии гена						
	UGT1A7	HMOX2	BLVRA	CCL13	APOBR	ABCC2	GSTP1
1	22,45	62,26	55,95	120,01	141,06	2,66	9,81
2	37,11	42,15	81,32	91,74	105,25	10,84	6,22
3	76,23	19,58	39,56	99,81	129,50	—	25,18
4	15,65	52,54	28,78	62,88	111,43	6,60	—
5	7,20	9,90	6,25	152,53	77,17	11,84	9,66
6	52,48	36,61	69,55	36,73	129,78	5,73	—
7	58,83	51,90	16,76	73,23	124,15	81,37	45,75
8	6,55	15,12	27,06	21,15	6,28	—	—
9	3,74	0,02	5,52	6,53	9,52	—	—

Заключение. В ходе проведения исследований усовершенствован метод определения уровней нормализованной экспрессии генов биотрансформации ксенобиотиков в коже пациентов на основе использования мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Результаты постановки ПЦР с использованием подобранных пар праймеров, зондов, программы амплификации и проведенный расчет значений процента уровней нормализованной экспрессии генов UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1 позволяют сделать вывод, что усовершенствованный метод можно использовать для определения уровней экспрессии данных генов в соскобах глубоких слоев кожи пациентов.

Литература

1. Жерносек, В. Ф. Новое в патогенезе атопического дерматита и современные подходы к его лечению у детей / В. Ф. Жерносек // Медицинские новости. — 2013. — № 2. — С. 46–52.
2. Круглова, Л. С., Петрунин, Д. Д. Влияние наружной противовоспалительной терапии на морфофункциональные характеристики эпидермального барьера. Оптимизация схем лечения атопического дерматита / Л. С. Круглова, Д. Д. Петрунин // Вестник дерматологии и венерологии. — 2018. — Т. 94, № 4. — С. 73–82.
3. Григорцевич, Н. Ю. Генотипирование в помощь врачам-дерматологам, косметологам и их пациентам / Н. Ю. Григорцевич // Косметика и медицина. — 2016. — № 1. — С. 10–17
4. Cascorbi, I. Genetic basis of toxic reactions to drugs and chemicals / I. Cascorbi // Toxicol. Lett. — 2006. — Vol. 62(1). — P. 16–28. — DOI: 10.1016/j.toxlet.2005.10.015/.
5. Руденкова Т. В. Анализ нуклеотидных замен в генах, кодирующих белки цитоадгезии *Mycoplasma genitalium* / Т. В. Руденкова // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — № 5. — С. 185–188.
6. Организация системы контроля качества исследований методом полимеразной цепной реакции / Н. А. Бадыгина [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2012. — № 1. — С. 28–38.
7. Метод определения уровней экспрессии генов, обеспечивающих синтез коллагена и эластина, в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи / С. А. Костюк [и др.] // Дерматовенерология. Косметология. — 2017. — № 2. — С. 179–187.

Improvement of the method of the xenobiotics biotransformation genes expression levels identification in patients skin samples

Rudenkova T. V., Kostiuk S. A., Shimanskaya I. G., Milkoto N. A.

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

The success of use of external drugs for topical treatment of atopic dermatitis and eczema is largely determined by the level of activity of the xenobiotic transformation system in the skin of patients, which can

cause pharmacokinetic immunity due to the low concentration of the active substance in the tissue, or due to the resistance of the skin cells. The study of the individual characteristics of the expression levels of some genes involved in xenobiotics biotransformation (UGT1A7, HMOX2, BLVRA, CCL13, APOBR, ABCC2, GSTP1) can be considered as a marker of the sensitivity of skin cells to drugs for local treatment, because the level of gene expression gives an idea of the possible amount of the protein product of a given gene, which is involved in the metabolism of drugs in skin cells.

Keywords: xenobiotics biotransformation, enzymes, genes, PCR, atopic dermatitis, eczema.

Поступила 25.10.2019

УДК 616.857:577.175.823

Функциональный полиморфизм 5-HTTLPR серотонина — фактор риска развития мигрени с аурой

Костюк С. А.¹, Полуян О. С.¹, Марьенко И. П.², Лихачев С. А.²

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

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

Реферат. В настоящее время известно, что развитие мигрени тесно связано с продукцией серотонина (5-НТ). Проведенные исследования показали существование связи между генетически опосредованным метаболизмом 5-НТ и патогенезом мигрени. Установлено, что полиморфизм T102C гена 5-НТ2А является фактором риска развития мигрени. Функциональный полиморфизм 5-HTTLPR может обуславливать преобладание нарушения равновесия и головокружения у пациентов с мигренью с аурой, а также оказывать влияние на различающийся ответ на препараты агонистов 5-НТ, такие как триптаны.

Ключевые слова: 5-HTTLPR, серотонин, полиморфизм, мигрень, аура, головокружение.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности (9 место), сопоставимой с такими заболеваниями, как онкологическая патология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. В женской популяции показатель потери трудоспособности от мигрени занимает 3 место. По данным эпидемиологических исследований, распространенность мигрени в мире за год среди взрослого населения составляет в среднем 10,2–14,7 %. До сих пор диагноз «мигрень» является исключительно клиническим и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли [1, 2]. Важной проблемой является также и то, что мало изучены возможные заболевания, сопровождающие мигрень. Помимо головных болей, во время или между приступами мигрени существует множество различных симптомов, не связанных с головной болью. Головокружение, ассоциированное с мигренью, занимает второе место после доброкачественного позиционного головокружения и значительно превышает частоту головокружения при болезни Меньера. Эти симптомы мигрени влияют на повседневную деятельность пациентов и качество их жизни.

В настоящее время роль наследственного фактора в развитии мигрени не вызывает сомнения. Родственники пациентов с мигренью страдают от этого заболевания достоверно чаще, чем в общей популяции. С помощью популяционных исследований семей с мигренью показано повышение в 1,5 раза риска развития заболевания у ближайших родственников [3].

Изучение генетики мигрени началось с исследования ее моногенных форм. В настоящее время выделены пять типов семейной гемиплегической мигрени. Молекулярно-генетический анализ пяти генов семейной гемиплегической мигрени позволяет с высокой вероятностью поставить диагноз и прогнозировать тяжесть течения этого заболевания. Однако изучение этих генов в популяции пациентов с классической мигренью с аурой и мигренью без ауры не дало результатов [4, 5].

Известно, что серотонин вовлечен в патофизиологию мигрени и может играть роль в развитии мигренозной головной боли. Подтверждением этой теории является то, что в период приступа мигрени изменяется содержание серотонина в тромбоцитах, а противомигренозные лекарственные средства — триптаны — взаимодействуют с 5-НТ рецепторами [1]. Высказана гипотеза возникновения вестибулярной ауры, обусловленная формированием распространяющейся корковой депрессии (далее — РКД), при которой происходит одновременное вовлечение вестибулярных ядер, мозжечка, тригеминальной системы и таламокортикальных путей. Также предполагается, что при мигрени посредством нейротрансмиттерных нарушений механизм, сходный с РКД и нейрогенным воспалением, может реализовываться не только в пределах мозгового ствола, но и в структурах среднего уха. Именно это, по мнению авторов, объясняет, возникновение центральных и периферических вестибулярных нарушений во время атак мигрени и в межприступном периоде [9, 10]. Экспериментально было показано, что внутривенное введение серотонина вызывает экстравазацию плазмы во внутреннем ухе, в частности в верхушечной части спирального ганглия, стержне улитки и лабиринтной части вестибулярного нерва, что, может, является механизмом дисфункции внутреннего уха при мигрени в виде системного головокружения, а также объясняет феномен гиперчувствительности к звукам при мигрени [8].

Установлено, что активность 5-НТ регулируется посредством функционального полиморфизма в промоторной области гена-транспортера серотонина 5-НТ (5-НТТ *gene-linked promoter region*, 5-НТТLPR) [1]. 5-НТТLPR обеспечивает первичный механизм для обратного захвата 5-НТ после его высвобождения в синаптическую щель и, таким образом, обеспечивает поддержание гомеостаза 5-НТ в мозге. В проведенных ранее исследованиях *in vitro* было установлено, что базовая активность аллеля 5-НТТLPR с инсерцией по 44 паре оснований (длинный вариант, L) приводит к усилению транскрипции 5-НТТ более чем в 2 раза по сравнению с другим аллелем (короткий вариант, S) [6]. Тем не менее, роль генетических полиморфизмов 5-НТ рецепторов в формировании мигрени остается до конца не изученной.

Цель работы — оценка функционального полиморфизма 5-НТТLPR у пациентов с мигренью.

Материалы и методы. В данное исследование было включено 58 пациентов с мигренью и пароксизмами головокружения в анамнезе, находившихся на стационарном лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии». Все пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1 ($n = 33$) — пациенты с установленным диагнозом «мигрень без ауры», подгруппа 2 ($n = 25$) — пациенты с установленным диагнозом «мигрень с аурой» по критериям Международной классификации головной боли (МКГБ-3 бета, 2013). Аура представлена зрительными нарушениями у 9 пациентов, обонятельными нарушениями у 3 пациентов, нарушение равновесия 13 пациентов. Возраст пациентов подгруппы 1 на момент обследования составил 35 (28; 42) лет, подгруппы 2 — 33 (26; 40) года. В обследуемой группе пациентов преобладали лица женского пола (в подгруппе 1 удельный вес женщин составил $78,79 \pm 7,63$ %, в подгруппе 2 — $76,00 \pm 8,00$ %). Контрольную группу составили 19 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (37 (30; 44) лет) и полу (удельный вес женщин составил $78,95 \pm 8,19$ %).

Всем пациентам основной и контрольной групп проводили неврологическое обследование с учетом семейного анамнеза, наличие жалоб на головокружение оценивали с помощью «Дневника сопутствующих симптомов головной боли», тип головокружения оценивали на основе данных «Экспресс-опросника типа головокружения».

В качестве биологического материала для исследования использовали периферическую венозную кровь.

Выделение геномной ДНК из образцов биологического материала проводили с использованием TRIzol-реагента (*Invitrogen*, США) с последующей спектрофотометрической оценкой качества и количества выделенной нуклеиновой кислоты (*NanoDrop 1000*, *Thermoscientific*, США) на длинах волн 260 и 280 нм.

Проверка распределения частот генотипов в выборке проводилась согласно равновесию Харди — Вайнберга (*Hardy — Weinbergequilibrium*). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS-версия 16 (*SPSS Inc.*). Все количественные данные имели непараметрическое распределение и представлены в виде значений медиан (Me) с указанием 25 и 75 перцентилей: Me(25;75). Для относительных показателей определяли 95 % доверительный интервал (ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп качественных переменных применялся критерий хи-квадрат (χ^2 -тест); количественных переменных — критерий Манна — Уитни (*U*-тест). Расчет относительного риска (ОР) проводили с использованием онлайн-калькулятора (режим доступа : medstatistic.ru). Критическим принят уровень значимости $p < 0,05$ [7].

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных исследований установлено, что подгруппы 1 и 2 пациентов с мигренью не имели статистически значимых различий в гендерных характеристиках и семейном анамнезе ($p > 0,05$). При этом в подгруппе 1 обследуемых пациентов по сравнению с контрольной группой из симптомов, сопутствующих головной боли, установлен достоверно высокий удельный вес таких симптомов, как напряжение мышц шеи в 8 (24,24 %) случаях, нарушение равновесия в 4 (12,12 %) случаях, сонливость в 12 (36,36 %), нарушение сна в 16 (48,48 %) случаях ($p < 0,05$).

Таблица 1 — Клинические характеристики пациентов с мигренью 1-й и 2-й подгрупп и контрольной группы

Исследуемый признак, абс.,%	Подгруппа 1 (мигрень без ауры), $n = 33$	Подгруппа 2 (мигрень с аурой), $n = 25$	Контрольная группа, $n = 19$
Возраст, лет (Me(25; 75))	35 (28;42)	33 (26;40)	37 (30; 44)
Напряжение мышц шеи	8 (24,24) ¹	12 (48,0) ^{1,2}	4 (21,05)
Нарушение равновесия	4 (12,12)	10 (25,6) ²	5 (26,32)
Сонливость	12(36,36)	11(44,0)	5 (26,32)
Нарушение сна	16 (48,48) ¹	8 (32,0)	5(26,32)
Фотофобия	6 (18,18)	14 (55,0) ^{1,2}	2 (10,52)
Аудиофобия	3 (9,09) ¹	9 (18,55) ^{1,2}	0
Головокружение	9 (27,27)	16 (64) ^{1,2}	4 (21,05)

¹ Различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

² Различия достоверны между подгруппами.

В подгруппе 2 обследуемых пациентов по сравнению с контрольной группой из симптомов, сопутствующих головной боли, установлен достоверно высокий удельный вес таких симптомов, как напряжение мышц шеи в 12 (48 %) ($\chi^2 = 3,55, p = 0,05$), фотофобия в 14 (56%) ($\chi^2 = 7,41, p = 0,006$), аудиофобия в 8 (32 %) ($\chi^2 = 4,74, p = 0,03$), головокружение в 16 (64 %) ($\chi^2 = 7,29, p = 0,007$), нарушение равновесия в 10 (25,6 %) случаев ($\chi^2 = 4,61, p = 0,03$). Анализ жалоб на головокружение по данным экспресс-опросника позволил выявить преобладание позиционно зависимого системного головокружения в подгруппе 2—16 (64 %) из 25 и 5 (55 %) из 9 в подгруппе 1 после приступа головной боли, непереносимость оптокинеза и укачивание составило до 60 % случаев в обеих подгруппах пациентов с мигренью.

Выделение ДНК из биологического материала проводили с использованием набора реагентов АртДНКMiniSpin (АртБиоТех, Беларусь):

— В каждую пробирку вносили по 400 мкл сорбирующего раствора и по 12 мкл лизирующего раствора.

— В каждую пробирку с сорбирующим и с лизирующим раствором вносили по 100 мкл образца. При необходимости в пробирку, промаркированную ОКЭ (отрицательный контроль экстракции), вносили 100 мкл элюирующего раствора; в пробирку ПКЭ (положительный контроль экстракции) вносили 100 мкл положительного контрольного образца (ПКО).

— Пробы перемешивали на вортексе и помещали в термостат, предварительно разогретый до 65 °С, на 1 ч.

— Супернатант вносили в *MiniSpin* колонку. Центрифугировали при 10000 g в течение 30 с. «Проскок» удаляли.

— В колонку вносили 300 мкл сорбирующего раствора. Центрифугировали при 10000 g в течение 30 с. «Проскок» удаляли.

— В колонку вносили 500 мкл промывочного раствора. Центрифугировали при 10000 g в течение 30 с. «Проскок» удаляли.

— Повторяли промывку.

— Центрифугировали при максимальных скоростях (но не более 16000 g) в течение 3 мин с закрытой крышкой.

— Колонку переносили в чистую пробирку объемом 1,5 или 2 мл. На поверхность мембраны аккуратно наносили 15–100 мкл элюирующего раствора, инкубировали 1–3 мин. Для наибольшего выхода ДНК предварительно подогревали элюирующий раствор до температуры 60–65 °С.

— Центрифугировали при максимальных скоростях (но не более 16000 g) в течение 1 мин. Удаляли колонку.

– «Проскок» содержал очищенную ДНК.

Препарат ДНК можно хранить при температуре не выше 4 °С в течение суток, при температуре не выше –16 °С в течение 3 месяцев, при температуре не выше –68 °С в течение года.

Объем первичного биологического материала составил 10 мл.

Степень чистоты выделенной ДНК по соотношению показателей оптической плотности 260/280 составила Me (min...max) 1,96 (1,78...2,03), по соотношению 260/230 — 1,77 (1,62...1,85). Значения концентраций выделенной ДНК составили Me (min...max) 102,65 (20,84...198,69) мкг/мл.

Для выявления повторов в GC-обогащенных регионах, состоящих из 20–23 пар оснований, гена 5-НТТР были использованы следующие праймеры: прямой 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATGC-3' и обратный 5'-GAGGGGACTGAGCTGGACAACC-3'.

Дизайн олигонуклеотидов осуществляли последовательно для каждого выбранного гомологичного участка с использованием бесплатного онлайн-приложения Primer3 v. 0.4.0 (Режим доступа : <http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3>) и бесплатного онлайн-алгоритма mfold/DNAfold (Режим доступа : <http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold/dna-folding-form>). Для анализа вероятности образования вторичных шпильчатых структур и димеров олигонуклеотидов использовали бесплатное онлайн-обеспечение OligoAnalyzer 3.1 (Режим доступа : <http://eu.idtdna.com/calc/analyzer>) и демонстрационную версию коммерческого программного пакета *Vector NTI Advance* 11.0 (Режим доступа : <http://www.thermofisher.com/by/en/home/life-science/cloning/vector-nti-software/vector-nti-advance-software.html>).

Перед началом анализа последовательностей олигонуклеотидных праймеров провели анализ последовательности предполагаемого ампликона для оценки вероятности образования вторичных шпильчатых структур ампликона, а также вероятности стерических препятствий для связывания олигонуклеотидных праймеров. В результате анализа установлено, что во время протекания ПЦР в режиме реального времени на стадии отжига/элонгации при +60 °С все вероятные вторичные шпильчатые структуры были нестабильны в силу отсутствия отрицательных значений изменения свободной энергии Гиббса. Энергетика возможных шпильчатых структур (G , kcal/mol) составила 0,84; 0,90; 1,55; 1,77. Дальнейший анализ с использованием встроенного алгоритма *Vector NTI — Thermodynamicalproperties* показал наличие 23 вероятных вторичных шпильчатых структур, однако в модельных условиях все они характеризовались низкой стабильностью и как следствие низкой вероятностью образования. Анализ вероятности образования стабильных гомодимеров ампликона показал наличие 1 стабильной структуры ($\Delta G = -4,2$ kcal/mol) из 60 возможных. Результат анализа в режиме *Vector NTI — Oligo Duplexes* показал наличие стабильного гетеродимера обратного олигонуклеотидного праймера. Несмотря на слабоотрицательные значения ΔG димеров, до 70 % всех молекул рассматриваемых олигонуклеотидов с высокой вероятностью будут находиться в димеризованном состоянии и не будут участвовать в реакции.

Состав реакционной смеси для постановки реакции амплификации был подобран следующий: 50 нмоль геномной ДНК, по 0,17 ммоль/л dATP, dCTP, dGTP каждого, 0,083 ммоль/л dTTP; 1,5 ммоль/л MgCl₂, по 0,1 мкг каждого праймера, 1 Ед Taq-полимеразы. Конечный объем реакционной смеси составил 50 мкл.

Программа амплификации была следующая: денатурация при 95 °С в течение 3 мин; собственно амплификация 35 циклов — 95 °С 45 с, 66 °С 60 с, 72 °С 60 с; элонгация 72 °С 7 мин.

Детекция результатов генотипирования осуществлялась методом горизонтального гель-электрофореза в 2,5 % агарозном геле, при этом выявление фрагмента размером 484 пары оснований соответствовало короткому аллелю (S), 528 пар оснований — длинному аллелю (L). Сравнительный анализ полученных результатов осуществляли с использованием маркера молекулярных масс.

Распределение генотипов 5-НТТР статистически достоверно ($p < 0,001$) различалось в основной и контрольной группах, а также между подгруппами основной группы (таблица 2).

Таблица 2 — Полиморфизм гена 5-НТТР в биологическом материале пациентов основной и контрольной групп

Частота выявления геноварианта	Подгруппа 1 (мигрень без ауры), $n = 33$	Подгруппа 2 (мигрень с аурой), $n = 25$	Контрольная группа, $n = 19$
S/S, %	20,00	33,33 ^{1,2}	15,79
S/L, %	36,00 ¹	45,46	52,63
L/L, %	44,00 ^{1,2}	21,21	31,58

¹ Различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

² Различия достоверны между подгруппами.

Установлено, что генотип *S/S* гена 5-НТТРР ассоциирован с развитием мигрени с аурой, частота выявления статистически достоверно выше в подгруппе 2 по сравнению с подгруппой 1 и контрольной группой (критерий χ^2 , $p = 0,011$ и $p = 0,008$ соответственно).

Характерной генетической особенностью мигрени без ауры является выявление генотипа *L/L* гена 5-НТТРР, при этом частота его выявления статистически достоверно выше в подгруппе 1 по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой (критерий χ^2 , $p = 0,025$ и $p = 0,041$ соответственно).

Относительный риск возникновения мигрени с аурой, рассчитываемый с использованием онлайн калькулятора, при наличии генотипа *S/S* гена 5-НТТРР составляет 2,80 (95 % ДИ 1,75–3,85) по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц, и 2,31 (95 % ДИ 1,42–3,21) по сравнению с подгруппой пациентов с мигренью без ауры.

Относительный риск развития мигрени без ауры при наличии генотипа *L/L* гена 5-НТТРР составляет 3,44 (95 % ДИ 2,03–4,85) по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц, и 4,05 (95 % ДИ 2,65–5,45) по сравнению с подгруппой пациентов с мигренью с аурой.

Заключение. Проведенное исследование выявило в подгруппе пациентов с мигренью с аурой статистически достоверное преобладание жалоб на головокружение 64 % ($\chi^2 = 7,29$, $p = 0,007$) и нарушение равновесия в 25,6 % случаев ($\chi^2 = 4,61$, $p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой и подгруппой пациентов с мигренью без ауры. В большинстве случаев у пациентов с мигренью обеих подгрупп головокружение носило позиционно зависимый характер (60 %), наблюдались укачивание в транспорте и плохая переносимость оптокинетической стимуляции в повседневной жизни.

Исследование функционального полиморфизма 5-НТТЛРР у пациентов с мигренью позволило установить, что в основе формирования мигрени без ауры и мигрени с аурой лежат различные генетически опосредованные факторы. Данный полиморфизм транскрипции 5-НТ может обуславливать преобладание нарушения равновесия и головокружения у пациентов с мигренью с аурой, а также оказывать влияние на различающийся ответ на препараты агонистов 5-НТ, такие как триптаны.

Проведение дальнейших исследований по изучению роли полиморфизма 5-НТТЛРР в развитии мигрени будет способствовать уточнению патогенеза как мигрени, так и головокружения, ассоциированного с мигренью (изучение взаимоотношения генотип-фенотип), разработке прогностических критериев трансформации эпизодической мигрени в хроническую, развития осложнений и индивидуализации терапии.

Литература

1. Steiner, T. J. Migraine: the seventh disabler / T. J. Steiner, L. J. Stovner, G. L. Birbeck // J. Headache Pain. — 2013. — Vol. 14. — P. 1.
2. World Health Organization, Lifting the Burden (2011). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. — WHO, Geneva.
3. Time to act on headache disorders / T. J. Steiner [et al.] // J. Headache Pain. — 2011. — Vol. 12. — P. 501–503.
4. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: A systematic review / M. L. Westergaard [et al.] // Cephalalgia. — 2014. — Vol. 34. — P. 409–425.
5. Steiner, T. J. Can we know the prevalence of MOH? / T. J. Steiner // Cephalalgia. — 2014. — Vol. 34. — P. 403–404.
6. The global burden of headache in children and adolescents — developing a questionnaire and methodology for a global study / C. Wüßler-Bingöl [et al.] // J. Headache Pain. — 2014. — Vol. 15. — P. 86.
7. Наследов, А. Д. SPSS 15 : профессиональный статистический анализ данных. — СПб. : Питер, 2008. — 416 с.
8. Koo, J. W., Balaban C. D. Serotonin-induced plasma extravasation in the murine inner ear: possible mechanism of migraine-associated inner ear dysfunction // Cephalalgia. — 2006. — Vol. 26. — P. 1310–1319.
9. Furman, J. M., Marcus, D. A., Balaban, C. D. Migrainous vertigo: Development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview // Curr. Opin. Neurol. — 2003. — Vol. 16. — P. 5–13.
10. Phillips, J. S., Prinsley, P. R. A unified hypothesis for vestibular dysfunction? // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2009. — V. 101, no 4. — P. 403–404.
11. V. D. Udagatti, D. R. Dinesh Kumar. Migraine Related Vertigo // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. — 2017. — Vol. 69, no 4. — P. 563–567.

Functional 5-HTTLPR polymorphism of serotonin as a risk factor of migraine with aura

Kostiuk S. A.¹, Poluyan O. S.¹, Maryenko I. P.², Likhachev S. A.²

*¹State Educational Institution “The Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education”,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²State Institution “Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery”,
Minsk, Republic of Belarus*

Nowadays it is now known that the development of migraine is closely related to the production of serotonin (5-HT). Studies have shown a link between genetically mediated 5-HT metabolism and migraine pathogenesis. T102c polymorphism of the 5-HT2A gene was found to be a risk factor for migraine. Functional polymorphism of 5-HTTLPR may cause predominance of imbalance and dizziness in patients with migraine with aura, as well as influence differing response to 5-HT agonist drugs such as tryptans.

Keywords: 5-HTTLPR, serotonin, polymorphism, migraine, aura, dizziness.

Поступила 24.09.2019



Фармация

Pharmacy

УДК 615.276:615.4

Анализ наружных лекарственных форм с нестероидными противовоспалительными средствами

Сушинская О. А., Голяк Н. С.

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

Реферат. Проведен анализ наружных лекарственных форм с нестероидными противовоспалительными средствами (далее — НПВС), зарегистрированных на рынке Республики Беларусь. Установлено, что гели с НПВС составляют 76 % от всех наружных лекарственных форм с НПВС, а самым распространенным действующим веществом является диклофенак. Проведен анализ инновационных лекарственных форм для наружного применения с НПВС, зарегистрированных на зарубежных фармацевтических рынках. Выявлено, что перспективными для разработки наружными формами с НПВС являются спреи, трансдермальные пластыри и пены.

Ключевые слова: наружная лекарственная форма, нестероидные противовоспалительные средства, маркетинговые исследования, анализ рынка, эмульгель, спрей, пена, трансдермальная терапевтическая система.

Введение. Согласно Государственной программе развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь на 2016–2020 годы одним из главных вопросов развития современной фармацевтической отрасли является расширение номенклатуры наиболее эффективных лекарственных средств (далее — ЛС), а также создание новых современных инновационных лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками.

Наружные ЛС являются широко используемыми формами в таких областях медицины, как ревматология, травматология и ортопедия, хирургия, неврология и спортивная медицина. По распространенности заболевания опорно-двигательного аппарата находятся на третьем месте после болезней органов кровообращения и пищеварения. В структуре первичной инвалидности они занимают второе место, а в причинах временной нетрудоспособности находятся на первом месте. Согласно официальной статистике Всемирной организации здравоохранения, различными болезнями опорно-двигательного аппарата в мире страдает 80 % населения [1]. Наиболее часто среди заболеваний опорно-двигательного аппарата встречаются патологии суставов конечностей и позвоночника, а самым распространенным симптомом является воспаление и боль в суставах, в шейной области и нижней части спины. При назначении лечения лекарственными средствами первого выбора являются НПВС, облегчающие симптоматику и течение болезни. Использование наружных форм НПВС является практически единственным выбором для пациентов, не переносящих побочные эффекты от перорального применения НПВС.

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке лекарственные формы с НПВС для нанесения на кожные покровы представлены следующими видами: мази, крема, гели и эмульгели, трансдермальные пластыри, спреи и пены. Поэтому данная фармакотерапевтическая группа является перспективной для Республики Беларусь в области фармацевтической разработки инновационных наружных лекарственных форм с контролируемым высвобождением действующего вещества, пролонгацией эффекта, уменьшением риска развития местных побочных реакций и удобством их применения.

Цель работы — выявление перспектив в области фармацевтической разработки инновационных наружных лекарственных форм с НПВС в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Материалы формировались на основе официальных Реестров лекарственных средств Республики Беларусь, России, Украины и некоторых стран Европы [2–5], с использованием интернет-источников, в опубликованных справочниках, информационных бюллетенях и специальных медицинских и фармацевтических изданиях.

Методы исследования — маркетинговые исследования, анализ данных, сравнение и обобщение полученных данных.

Результаты и их обсуждение. Результаты анализа наружных ЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь по виду представлены в таблице 1 и на рисунке 1 [2].

Таблица 1 — Количество зарегистрированных наименований наружных ЛС с НПВС (на сентябрь 2019 г.)

Наружная лекарственная форма	Количество наименований ЛС на рынке Беларуси
Мазь	4
Гель (в том числе эмульгель)	34 (3)
Крем	6
Пластырь	1
Спрей	—
Пена	—
Общее количество	45

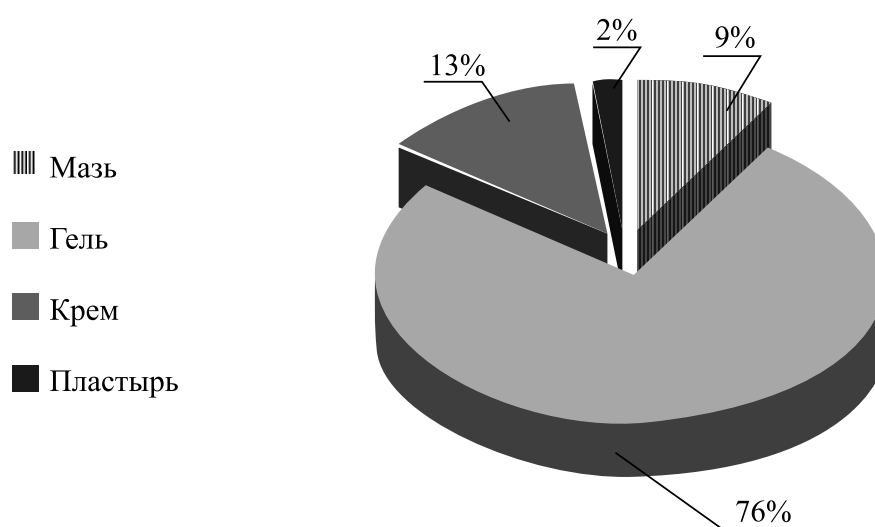


Рисунок 1 — Соотношение различных видов наружных лекарственных форм с НПВС на рынке Республики Беларусь

По результатам анализа Государственного реестра ЛС Республики Беларусь было выявлено, что в нашей стране зарегистрировано 45 наименований наружных форм с НПВС, самой распространенной из них является гель. Также на белорусском рынке присутствуют мази, крема и один трансдермальный пластырь. Стоит заметить, что на рынке отсутствуют инновационные формы с НПВС в виде спреев и аэрозольных пен.

Результаты анализа наружных ЛС по действующему веществу в соответствии с Государственным реестром ЛС Республики Беларусь (на сентябрь 2019 г.) представлены в таблице 2 и на рисунке 2 [2].

Таблица 2 — Анализ действующих веществ в наружных лекарственных формах с НПВС

Действующее вещество/ лекарственная форма	Мазь	Крем	Гель	Пластырь/ТТС	Спрей	Пена	Общее количество
Диклофенак	1	1	12	—	—	—	14
Ибупрофен	1	2	4	—	—	—	7
Ацеклофенак	—	1	—	—	—	—	1
Кетопрофен	—	2	8	1	—	—	11
Индометацин	2	—	5	—	—	—	7
Нимесулид	—	—	4	—	—	—	4
Кеторолак	—	—	1	—	—	—	1

По результатам анализа действующих веществ из группы НПВС можно сделать вывод, что наиболее распространенным в Беларуси топическим НПВС является диклофенак в виде двух его солей: диклофенака натрия и диклофенака диэтиламина, что составляет значительную часть рынка. На втором месте представлен кетопрофен и на третьем — ибупрофен и индометацин.

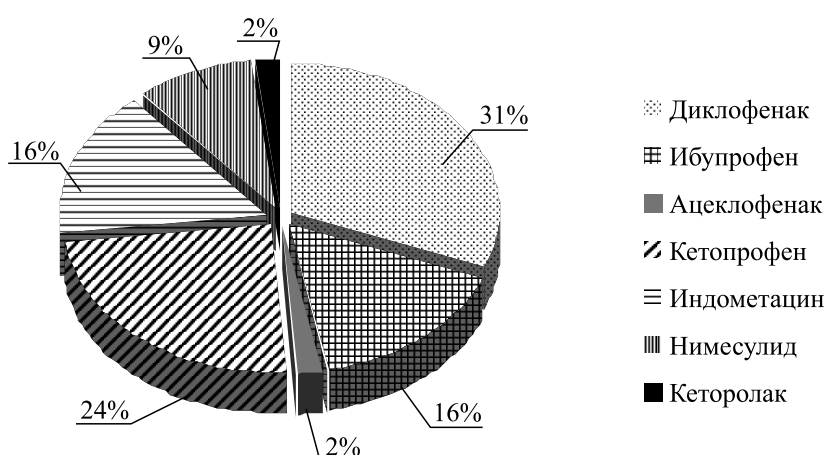


Рисунок 2 — Соотношение различных НПВС в наружных лекарственных формах на рынке Республики Беларусь

Из всех зарегистрированных наружных лекарственных форм белорусскими производителями выпускаются 12 наименований геля, 3 наименования мазей и 2 крема. Производство этих ЛС обеспечивают три белорусских предприятия: ООО «Фармтехнология», РУП «Белмедпрепараты» и ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов». Остальные 28 наименований (62 %) представлены импортными производителями (рисунок 3).

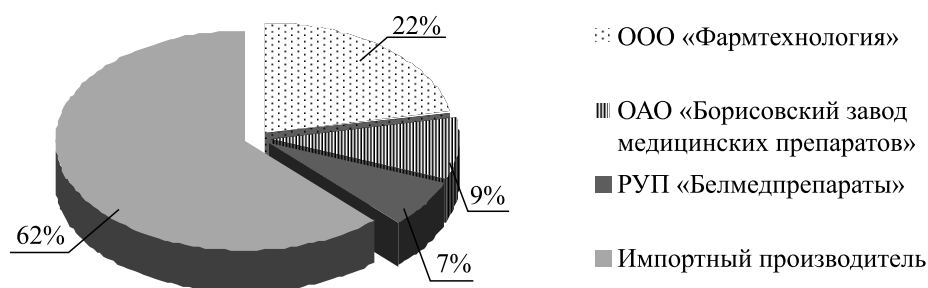


Рисунок 3 — Соотношение производителей наружных лекарственных форм с НПВС в Республике Беларусь

При изучении Реестров лекарственных средств зарубежных стран (стран Европы, Российской Федерации и Украины), официальных сайтов интернет-аптек, а также данных опубликованных справочников и информационных бюллетеней было обнаружено большое количество современных и перспективных топических форм с НПВС. Примеры инновационных топических форм с НПВС, зарегистрированных за рубежом, представлены в таблице 3 [3–5].

Таблица 3 — Инновационные формы ЛС для наружного применения с НПВС

Инновационная наружная лекарственная форма	Действующее вещество	Торговое наименование ЛС
Эмульгель или липогель	Диклофенак	Вольтарен® Эмульгель®, Диклак® Липогель
Спрей	Диклофенак	Вольтарен® Спрей, Inflamax® Spray, Uniren Spray, DicloFlex® Spray, Dynapar QPS®, Mobilat®, Диклофенак-здоровье ультра
	Ибупрофен	Ibuleve® Spray, Неофен Белупо Спрей
	Кетопрофен	Ketospray®
	Индометацин	Elmethacin® Spray, IndoTop-ratiopharm® Spray
	Этофенамат	Traumon® Spray

Инновационная наружная лекарственная форма	Действующее вещество	Торговое наименование ЛС
Трансдермальная терапевтическая система/пластырь	Диклофенак	Вольгарен® Пластырь, Olfen™ Patch, Diclofenac-ratiopharm® Patch, DicloTouch™, Flector® Patch, DicloPlast™, Diclorem® Patch
	Кетопрофен	ArthroTouch™, Infen™ Plaster, КетоПластин, Kenon-L Patch, KefenTech, Ketoprofen Hydrogel Patch, KetoPlast™, KetoTop® Plaster
	Пироксикам	Piroxicam Macroham®, Brexidol®, Dolaut mono
	Ибупрофен	Nurofen®, Ibupas
	Флурбипрофен	TransAct® lat
Пена (аэрозольная пенка)	Диклофенак	Voltagan®, Itamidol, Diclorem®, Доросан, Traulen, Flector®, Dolaut, Diclofenac Zentiva®, Diclofenac Mylan
	Пироксикам	Brexidolart, Pirobec®, Lampoflex
	Кетопрофен	Артрозилен

Необходимо отметить, что на белорусском рынке присутствует оригинальное ЛС с диклофенака диэтиленамином в виде эмульгеля Вольгарен® Эмульгель®. Данной разработкой занималась швейцарская компания *Novartis Pharma Services*. Эмульгель представляет собой масляную эмульсию 1,16 % диклофенака диэтиламина в водном геле с добавлением изопропанола и пропиленгликоля. Преимущества такой инновационной формы геля в том, что за счет липофильной основы происходит быстрое всасывание диэтиленаминовой соли диклофенака с поверхности кожи, а за счет гидрофильной фазы происходит охлаждение воспаленного места. Кроме того, эмульгель образует концентрационный градиент между кожей и синовиальной оболочкой сустава и распределяется в синовиальной жидкости [6].

На рынках Российской Федерации и Украины зарегистрирован Диклак® Липогель 1 % (*Sandoz Inc.*, Словения), который также представляет собой эмульсионный гель [3, 4].

Интересным способом трансдермальной доставки эмульгеля является аэрозольная форма упаковки. Например, на рынках Германии, Франции и Италии присутствует эмульгель диклофенака диэтиленамина 3 % в виде аэрозоля, на рынке Российской Федерации также есть 1 % аэрозоль-эмульгель с диклофенаком Доросан (*Rottapharm Ltd.*, Италия) [3]. Особенностью такой упаковки является то, что во флаконе ЛС находится в виде эмульгеля со смесью пропеллентов, а при высвобождении из клапанно-распылительного устройства превращается в пену, поскольку в состав эмульгеля добавлен поверхностно-активный компонент полисорбат-80. Поверхностно-активные вещества также используют для обеспечения стабилизации пены.

Огромное преимущество такой формы выпуска является ее дозированность, так как при распылении высвобождается одинаковое количество ЛС, ограниченное выходным отверстием распылителя. Кроме того, пены для наружного применения могут образовывать защитную пленку на поверхности кожи, пролонгируя действие ЛС. Кроме пен с диклофенаком, например, на рынке Италии присутствуют аэрозольные пены с пироксикамом и кетопрофеном.

Спреи являются еще одной инновационной формой трансдермальной доставки НПВС, которые широко представлены на рынках Европы, Российской Федерации и Украины, однако в Республике Беларусь не зарегистрировано ни одного ЛС в данной форме. Например, широко известен спрей с диклофенаком Вольгарен® Спрей 4 % (*Novartis Consumer Health, S.A.*, Швейцария), который представляет собой микроэмульсию [3–5].

Микроэмульсия — это микрогетерогенная система, которая образуется при смешивании двух взаимно нерастворимых жидкостей и с диаметром капелек дисперсной фазы от 10 до 200 нм. Преимущество такой формы заключается в том, что благодаря малым размерам капелек, в отличие от обычных эмульсий, микроэмульсии являются термодинамически устойчивыми системами и, как правило, однородными и прозрачными [7]. При распылении микроэмульсии на кожные покровы, она быстро впитывается, проникает в глубокие слои кожи, а также может образовывать на поверхности кожи тонкую пленку, тем самым пролонгируя эффект действующего вещества. Спреи являются дозированной лекарственной формой, кроме того, такая форма доставки является удобной для применения и экономичной.

Кроме диклофенака, например, на фармацевтическом рынке Великобритании представлен спрей с ибупрофеном *Ibuleve® Speed Relief Spray 5 % (Diomed Ltd., Великобритания)*, на рынке Украины присутствует Неофен Белупо Спрей 5 % (*Belupo Ltd., Хорватия*) [4, 5]. Также известны спреи с кетопрофеном, индометацином и этофенаматом в виде растворов.

Еще одной перспективной для Республики Беларусь наружной лекарственной формой являются трансдермальные пластыри. К основным преимуществам данной лекарственной формы можно отнести длительную и непрерывную подачу лекарства через неповрежденную кожу в организм, а также обеспечение максимального терапевтического эффекта лекарственного вещества при его минимальной концентрации, что делает лечение доступным и удобным [8].

В Республике Беларусь на сегодняшний день зарегистрирован только один пластырь КетоПластин (*Sinil Pharmaceutical Co. Ltd., Республика Корея*) с содержанием кетопрофена 30 мг. Действие пластыря начинает проявляться спустя 2–3 ч после нанесения на кожу. Время достижения пиковой плазменной концентрации составляет 5–6 ч, уровень в плазме крови составляет 0,08–0,15 мкг/мл [2]. Интересной формой является гидрогелевая ТТС с кетопрофеном *Ketoprofen Hydrogel Patch (Caleb Pharmaceuticals Inc., Тайвань)*. Система представляет собой мягкую тканевую подложку и гидрогелевый матрикс в котором находится 30 мг кетопрофена.

На рынке России присутствует Вольгарен® Пластырь (*Novartis Consumer Health, S.A., Швейцария*). Представляет собой основу с нанесенным адгезивным слоем, содержащим 30 мг диклофенака натрия. Количество диклофенака, которое всасывается системно из пластыря Вольгарен® в течение 24 ч, сходно с таковым при применении эквивалентного количества препарата Вольгарен® Эмульгель® [3]. На зарубежных рынках также присутствуют трансдермальные пластыри Олфен™ (*Merckle GmbH, Германия*) с содержанием диклофенака натрия 140 мг, Флектор® (*IBSA Institut Biochimique S.A., Швейцария*) с содержанием диклофенака эполамина 180 мг. Один трансдермальный пластырь рассчитан на непрерывное использование на протяжении 12 ч [5].

Впервые пластырь с ибупрофеном был создан в Англии профессором Д. Хэддлтоном, его коллегами из Уорикского университета и сотрудниками компании *Medherant*. Трансдермальный пластырь Нуروفен® (*Reckitt Benckiser Healthcare Ltd., Великобритания*) содержит 200 мг ибупрофена. Ибупрофен непосредственно растворяется в адгезиве пластыря и поддерживается в жидкой форме, поэтому его можно непрерывно использовать в течение 24 ч. В Италии, Норвегии и Швеции зарегистрирован трансдермальный пластырь *Vrexidol® (Promedica Srl., Италия)* с содержанием пироксикама 14 мг, кроме того, предпринимаются попытки создания пластыря с мелоксикамом [5].

Заключение. В Республике Беларусь зарегистрировано 45 наименований наружных лекарственных форм с НПВС в виде гелей, мазей, кремов и пластыря. Большую долю, а именно 62 % занимают средства импортного производства. Диклофенак является самым используемым действующим веществом во всех наружных лекарственных форм как на белорусском рынке, так и на зарубежных, поскольку считается «золотым стандартом» в фармакотерапии заболеваний опорно-двигательного аппарата.

В Беларуси практически отсутствуют инновационные топические формы с НПВС, на рынке представлен только Вольгарен® Эмульгель® в концентрациях 1 и 2 % и пластырь КетоПластин 30 мг. Спреи и аэрозольные пены с НПВС в республике не зарегистрированы.

На зарубежных фармацевтических рынках Европы, Российской Федерации и Украины широко представлены инновационные топические формы с НПВС. В виде спреев выпускаются диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, индометацин, этофенамат. В виде аэрозольных пен — диклофенак, кетопрофен, пироксикам. В виде трансдермальных пластырей — диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, пироксикам, флурбипрофен.

Таким образом, можно сделать вывод об узкой широте ассортимента топических форм НПВС в Беларуси и о необходимости обратить внимание отечественной фармацевтической промышленности на разработку инновационных наружных лекарственных форм с НПВС.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://www.who.int/ru>. — Дата доступа : 23.08.2019.
2. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.rceth.by/Refbank>. — Дата доступа : 14.09.2019.
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. — Дата доступа : 25.08.2019.

4. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. — Режим доступа : <http://www.drlz.com.ua>. — Дата доступа : 25.08.2019.
5. The Drugs.com Database [Electronic resource]. — Mode of access : <https://www.drugs.com/>. — Date of access : 25.08.2019.
6. Recent expansions in an emergent novel drug delivery technology : Emulgel / Ajazuddin [et al.] // J Control Release. — 2013. — Vol. 171(2). — P. 122–132.
7. Microemulsions for topical use — a review / Nirmala Grampurohit [et al.] // Ind. J. of Pharm. Ed. And Researh. — 2011. — Vol. 45. — P. 100–107.
8. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств / В.В. Береговых [и др.] // Вестник МИТХТ. — 2012. — № 5. — С. 17–22.

Analysis of external dosage forms with nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Sushinskaya O. A., Golyak N. S.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The analysis of external dosage forms with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), registered on the market of the Republic of Belarus is carried out. It was found that gels with NSAIDs make up 76 % of all external dosage forms with NSAIDs and the most common active ingredient is diclofenac. The analysis of innovative drug forms for external use with NSAIDs registered in foreign pharmaceutical markets is carried out. It was revealed that promising for the development of external forms with NSAIDs are sprays, transdermal patches and foams.

Keywords: external dosage form, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, marketing research, market analysis, emulgel, spray, foam, transdermal therapeutic system.

Поступила 30.09.2019

УДК 615.322(476)

Анализ номенклатуры лекарственных средств растительного происхождения, зарегистрированных в Республике Беларусь

Курс И. Л., Гурина Н. С.

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

Реферат. Проанализирована номенклатура лекарственных средств растительного происхождения (далее — ЛСРП), зарегистрированных в Республике Беларусь. Установлено, что данная группа составляет 13,5 % от всего количества лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь, что свидетельствует о значимости данного сегмента рынка и актуальности его изучения. Номенклатура ЛСРП представлена широким ассортиментом лекарственных форм и производителей; большинство ЛСРП по составу являются монокомпонентными (64,3 %), представлены 13 группами анатомо-терапевтическо-химической классификации (далее — АТХ), что обуславливает широкий спектр их применения.

Ключевые слова: лекарственные средства растительного происхождения, реестр лекарственных средств, маркетинговые исследования.

Введение. Несмотря на огромный выбор лекарственных средств, поставляемых фармацевтической промышленностью, фитотерапия остается популярным методом лечения как у населения,

так и достаточно широко рекомендуется врачами различных специальностей. Постоянно растущий интерес населения и научно-практических работников к ЛСРП не ограничивается только экономическими аспектами вопроса (курс фитотерапии, как правило, обходится дешевле, чем применение синтетических лекарственных средств), но и связан с целым рядом достоинств фитопрепаратов. Использование средств природного происхождения на основе растительного сырья в рамках терапии различных заболеваний характеризуется относительной безопасностью действия и незначительным количеством побочных эффектов, что обуславливает возможность их длительного применения. Поливалентность действия растений предполагает возможность одновременного лечения ими основного и сопутствующего заболевания. Немаловажным преимуществом является простота и удобство приготовления и использования ЛСРП [1]. Сама идея фитотерапии широко поддерживается Всемирной организацией здравоохранения — по мнению ее экспертов в лечении примерно 75 % больных целесообразно применять средства растительного происхождения; задачей медицинской науки в этом случае становится органичная интеграция фитотерапии в систему здравоохранения [2]. По классификации Всемирной организации здравоохранения, фитотерапия является одной из составных частей традиционной медицины. Она относится к разновидности метаболической терапии, действующей на уровне метаболического жизнеобеспечения. Считается, что этот метод лечения в полной мере отвечает требованиям патогенетической терапии, поскольку он оказывает непосредственное влияние на процессы тканевого обмена [3].

Цель работы — проведение маркетингового анализа ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь.

Материалы и методы. Проведен анализ Реестра лекарственных средств Республики Беларусь унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [4] по количеству зарегистрированных ЛСРП, производителям, составу, лекарственным формам, признаку оригинальности, группам АТХ-классификации. Обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения *Microsoft Excel 2016*.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что на 01.01.2018 в Республике Беларусь было зарегистрировано 555 наименований ЛСРП, на 01.01.2019 — 577 ЛСРП. За один год данный сегмент рынка увеличился менее чем на 4 %. Доля ЛСРП к 2019 г. достигла 13,5 % от всего количества лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь.

Большинство ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, являются отечественными, их доля составляет 52,17 % (таблица 1).

Таблица 1 — Анализ ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь по составу

Вид	Лекарственные средства белорусского производства, %	Лекарственные средства импортного производства, %
Монокомпонентные ЛСРП	44,02	20,28
Комбинированные ЛСРП (в т. ч. сборы)	5,72	17,85
Комбинированные ЛСРП, содержащие в своем составе компоненты нерастительной природы	2,42	9,70
Всего	52,17	47,83

По составу в номенклатуре ЛСРП преобладают монокомпонентные лекарственные средства (64,3 %), большинство из которых отечественного производства (44,02 %). Среди комбинированных ЛСРП преобладают лекарственные средства импортного производства, комбинированных ЛСРП производства Республики Беларусь в 3 раза меньше, что свидетельствует о возможности импортозамещения в данном сегменте рынка.

Большинство ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь — генерические, на долю оригинальных и инновационных ЛСРП приходится менее 18 % (рисунок 1). Следует отметить, что большинство ЛСРП белорусского производства являются генерическими, доля оригинальных в десятки раз меньше, чем импортных, среди инновационных лекарственных средств также преобладают ЛСРП импортного производства.

ЛСРП представлены на рынке Республики Беларусь производителями из 25 стран (рисунок 2). Среди импортных производителей наиболее широко представлена номенклатура, зарегистрированных в Республике ЛСРП, у Германии и Украины.

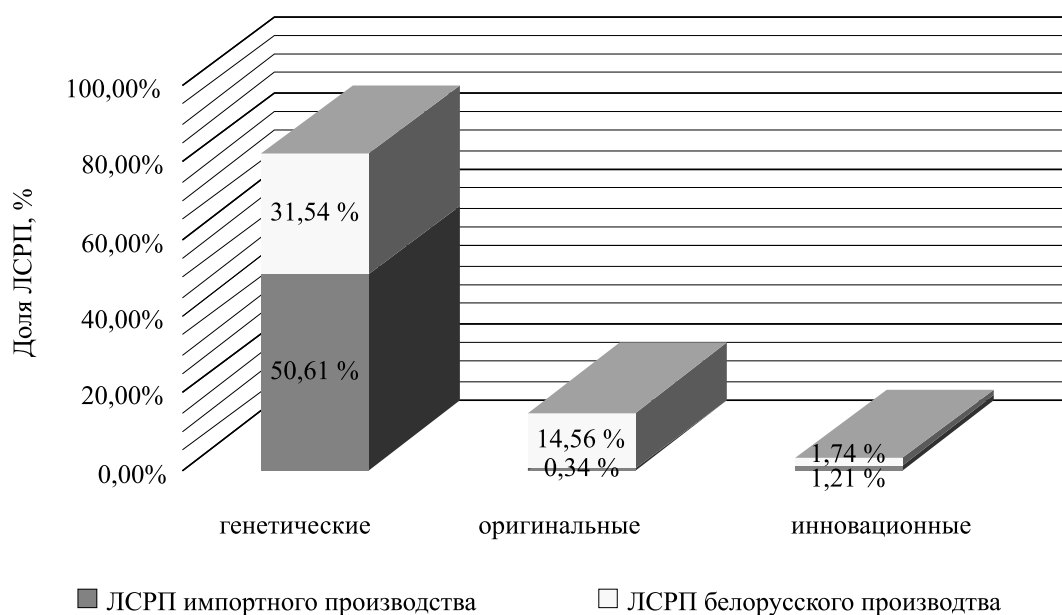


Рисунок 1 — Анализ ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, по оригинальности

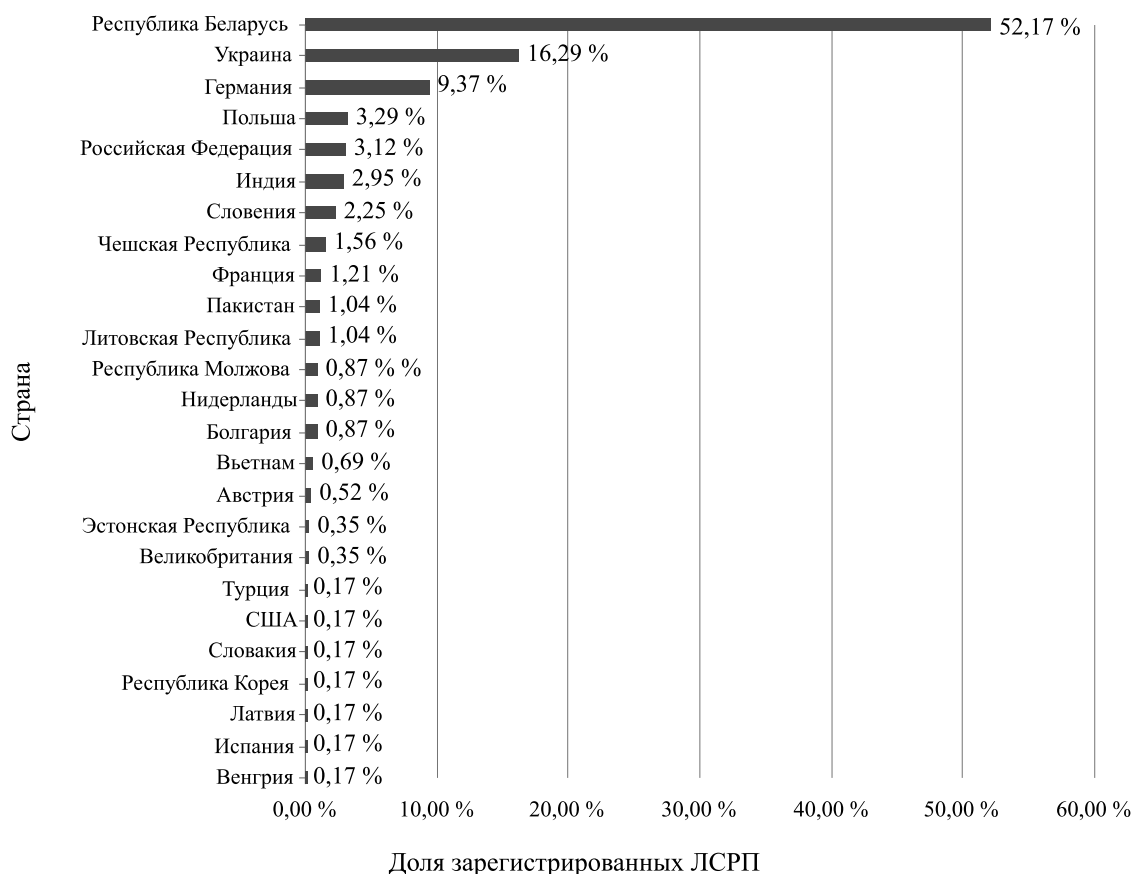


Рисунок 2 — Анализ ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, по странам-производителям

На отечественном рынке ЛСРП присутствует 17 белорусских производителей (рисунок 3). Среди них наиболее широкий ассортимент ЛСРП представлен у ООО НПК «БИОТЕСТ», ООО «Падис`С», ООО «Калина» и ЗАО «БелАсептика». Данные предприятия осуществляют производство ЛСРП в виде измельченного сырья, цельного сырья, сырья в фильтр-пакетах.

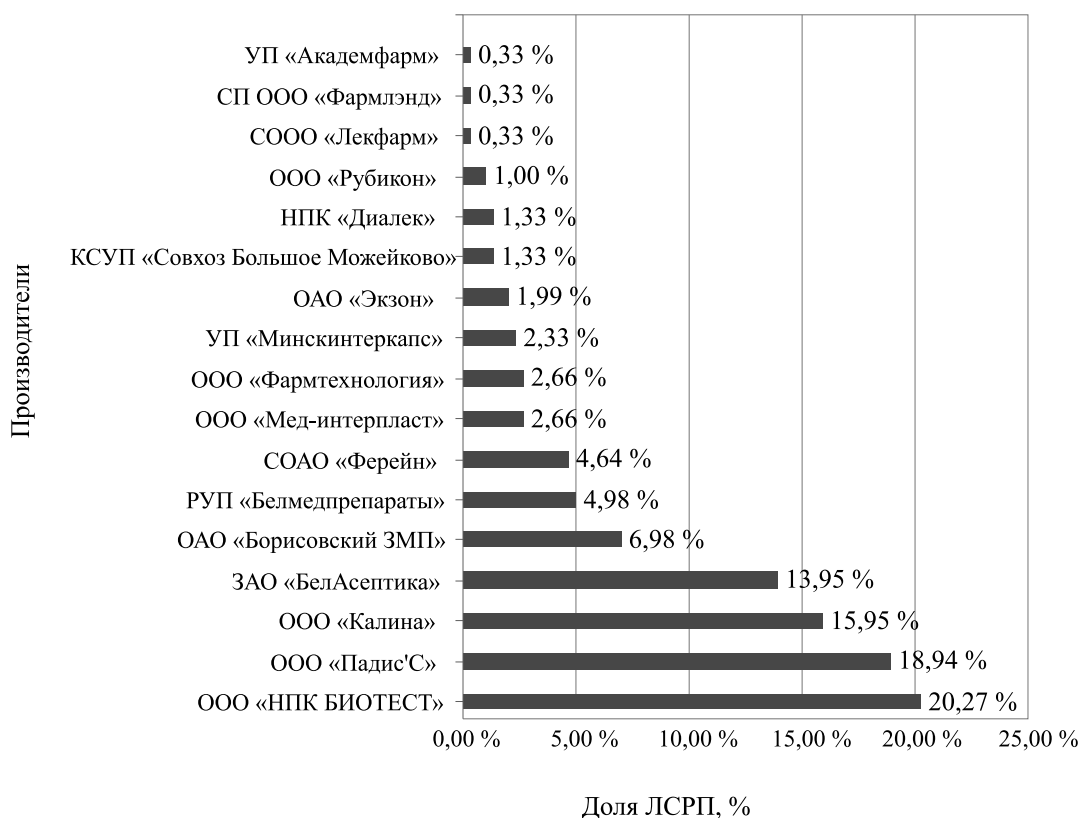


Рисунок 3 — Сегментирование рынка ЛСРП, зарегистрированных белорусскими производителями

ЛСРП представлены на рынке Республики Беларусь различными лекарственными формами (таблица 2). ЛСРП белорусского производства представлены в виде 20 лекарственных форм, номенклатура лекарственных форм импортного производства шире практически в 2 раза (38 различных форм). Отечественные производители выпускают в основном ЛСРП в виде сырья россыпью и в фильтр-пакетах (суммарно 35,53 % от всего количества зарегистрированных ЛСРП, что составляет более 68 % от всего количества ЛСРП, зарегистрированных отечественными производителями), на долю других лекарственных форм приходится менее 17 %, большинство из них представлены в виде настоек для приема внутрь (5,20 %). Большинство импортных ЛСРП представлено в виде твердых лекарственных форм (20,44 %, что составляет почти 43 % от всего количества ЛСРП, зарегистрированных импортными производителями), лидирующее место среди них занимают таблетки — суммарно 12,65 %. Среди жидких лекарственных форм импортного производства лидируют капли для приема внутрь (4,34 %) и сиропы (4,16 %). Таким образом, перспективным направлением является расширение отечественными производителями номенклатуры лекарственных форм ЛСРП. Наиболее актуальной является разработка таких лекарственных форм, как таблетки, драже, спреи, аэрозоли, обусловленная не только удобством их применения населением, но и преимуществами транспортировки и хранения, что является важным не только для потребителей, но и для производителей.

Таблица 2 — Лекарственные формы ЛСРП, зарегистрированные в Республике Беларусь

Лекарственная форма	Номенклатура лекарственных форм ЛСРП		
	Всего	Доля ЛСРП белорусского производства, %	Доля ЛСРП импортного производства, %
Сырье фасованное и россыпью (в т. ч.):	41,43	35,53	5,90
измельченное сырье россыпью	22,88	20,45	2,43
порошок в фильтр-пакетах	12,31	8,84	3,47
цельное сырье россыпью	6,24	6,24	—

Продолжение табл. 2

Лекарственная форма	Номенклатура лекарственных форм ЛСРП		
	Всего	Доля ЛСРП белорусского производства, %	Доля ЛСРП импортного производства, %
Твердая лекарственная форма (в т. ч.):	27,20	6,76	20,44
Таблетки (в т. ч.):	15,77	3,12	12,65
покрытые оболочкой	8,32	1,73	6,59
для приема внутрь	6,24	1,39	4,85
для рассасывания	0,52	—	0,52
покрытые пленочной оболочкой	0,52	—	0,52
жевательные	0,17	—	0,17
Капсула для приема внутрь (в т. ч.):	7,11	3,64	3,47
для приема внутрь	6,76	3,64	3,12
кишечнорастворимые	0,35	—	0,35
Пастилка	1,04	—	1,04
Гранула (в т. ч.):	0,69	—	0,69
для приема внутрь	0,52	—	0,52
для приготовления суспензии	0,17	—	0,17
для приема внутрь			
Порошок (в т. ч.):	0,34	—	0,34
лиофилизированный	0,17	—	0,17
для приготовления назального раствора			
лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения	0,17	—	0,17
Драже	0,52	—	0,52
Леденец	0,17	—	0,17
Суппозиторий ректальный	1,56	—	1,56
Жидкие лекарственные формы (в т. ч.):	24,96	9,17	15,79
Настойка (в т. ч.):	7,45	5,37	2,08
для приема внутрь	7,28	5,20	2,08
для наружного применения	0,17	0,17	—
Сироп	5,72	1,56	4,16
Капли для приема внутрь	5,03	0,69	4,34
Раствор (в т. ч.):	2,95	0,69	2,26
для приема внутрь	1,56	0,17	1,39
спиртовой	0,70	0,35	0,35
в масле	0,52	0,17	0,35
для инъекций	0,17	—	0,17
Спрей	1,39	0,17	1,22
Жидкие экстракты для приема внутрь	0,70	0,35	0,35
Жидкость для приема внутрь	0,17	—	0,17
Масло (в т. ч.):	0,51	0,34	0,17
для наружного применения	0,34	0,17	0,17
для приема внутрь	0,17	0,17	—
Эликсир	0,35	—	0,35
Бальзам	0,17	—	0,17
Аэрозоль	0,52	—	0,52

Окончание табл. 2

Лекарственная форма	Номенклатура лекарственных форм ЛСРП		
	Всего	Доля ЛСРП белорусского производства, %	Доля ЛСРП импортного производства, %
Мягкие лекарственные формы (в т. ч.):	6,41	0,69	5,72
Мазь	3,30	0,35	2,95
Гель для наружного применения	1,73	0,17	1,56
Линимент	0,52	0,17	0,35
Крем	0,35	—	0,35
Паста (в т. ч.):	0,34	—	0,34
для приема внутрь	0,17	—	0,17
для наружного применения	0,17	—	0,17
Карандаш для ингаляций	0,17	—	0,17

ЛСРП представлены в 13 разделах АТХ-классификации. Наибольшие доли на рынке Республики Беларусь занимают ЛСРП для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ (код А по классификации) — 26 %, заболеваний дыхательной системы (код R по классификации) — 25,30 % и для лечения заболеваний нервной системы (код N по классификации) — 15,42 %, среди которых наибольшее количество приходится на группы R05C «Отхаркивающие средства, исключая комбинации с противокашлевыми средствами» (14,38 %) и N05C «Снотворные и седативные средства» (12,13 %). Актуальным направлением является разработка ЛСРП из групп АТХ-классификации, номенклатура ЛСРП в которых представлена незначительно (антивирусные средства для системного применения (0,17 %), иммуностимуляторы (1,39 %), антигельминтные средства (0,52 %)), однако лекарственные средства данных групп пользуются популярностью у населения.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Доля ЛСРП составляет 13,5 % от всего количества лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь, из них 52,17 % — белорусского производства, 47,83 % — импортного. Значительная доля ЛСРП, необходимых для потребителей, производится за границей, что снижает их физическую доступность.

2. Установлена неравномерность распределения среди комбинированных ЛСРП: номенклатура комбинированных ЛСРП импортного производства в 3 раза больше, чем отечественных, что свидетельствует о возможности импортозамещения в данном сегменте рынка.

3. Среди ЛСРП, зарегистрированных в Республике Беларусь, наблюдается широкая географическая представленность: на рынке Республики Беларусь ЛСРП зарегистрированы производителями из 25 стран.

4. Установлено, что среди отечественных производителей наиболее широкий ассортимент ЛСРП представлен у ООО НПК «БИОТЕСТ», ООО «Падис'С», ООО «Калина» и ЗАО «БелАсептика», однако данные предприятия осуществляют производство ЛСРП в виде незначительного количества простых лекарственных форм.

5. Ассортимент лекарственных форм ЛСРП наиболее полно представлен в импортном сегменте (38 различных лекарственных форм). Отечественные производители выпускают в основном ЛСРП в виде сырья россыпью и в фильтр-пакетах, что составляет более 68 % от всего количества ЛСРП, зарегистрированных отечественными производителями. Таким образом, расширение номенклатуры лекарственных форм ЛСРП отечественного производства является перспективным направлением. Особенно актуальным является разработка таких лекарственных форм, как таблетки, драже, спреи, аэрозоли, что обусловлено не только удобством их применения населением, но и преимуществами транспортировки и хранения, что является важным не только для потребителей, но и для производителей.

6. ЛСРП представлены в 13 разделах АТХ-классификации. Наибольшие доли на рынке Республики Беларусь занимают ЛСРП для лечения заболеваний пищеварительного тракта и обмена веществ (26 %), заболеваний дыхательной системы (25,30 %) и для лечения заболеваний нервной системы (15,42 %). Актуальным направлением является разработка ЛСРП из групп АТХ-классификации, номенклатура ЛСРП в которых представлена незначительно: антивирусные средства для системного применения (0,17 %), иммуностимуляторы (1,39 %), антигельминтные средства (0,52 %). Однако лекарственные средства данных групп пользуются популярностью у населения.

Литература

1. Файзуллина, Р. А., Возможности фитотерапии в педиатрической практике / Р. А. Файзуллина, Е. А. Самороднова, Н. К. Шошина // Практическая медицина. — 2009. — № 7 (39). — С. 84–88.
2. Сергиенко, О. М., Роль и место фитотерапии в лечении состояний, сопровождающихся продуктивным кашлем / О. М. Сергиенко, А. К. Жигунова // Украинский медицинский журнал. — 2013. — № 1 (93). — С. 77–80.
3. Ершова, И. Б., Общие требования к приготовлению настоек, отваров. Дозирование фитопрепаратов / И. Б. Ершова, Т. Ф. Осипова // Фітотерапія від А до Я. — 2016. — № 3 (12). — С. 123–127.
4. Реестр лекарственных средств Республики Беларусь // Реестры Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://rceth.by/Refbank/>. — Дата доступа : 01.01.2019.

Analysis of nomenclature of herbal medicines registered in the Republic of Belarus

Kurs I. L., Gurina N. S.

Educational Establishment "The Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

The nomenclature of herbal medicines registered in the Republic of Belarus is analyzed. It was established that this group accounts for 13,5 % of the total number of medicines registered in the Republic of Belarus, which indicates the importance of this market segment and the relevance of its study. The nomenclature of herbal medicines is represented by a wide range of dosage forms and manufacturers; most herbal medicines are monocomponent in composition (64,3 %), are represented by 13 groups of anatomical-therapeutic-chemical classification, which leads to a wide range of their application.

Keywords: herbal medicines, drug registry, marketing research.

Поступила 14.10.2019

УДК 615.281.9:547.822

Антимикобактериальные свойства фторсодержащих дигидропиримидинов

Ковганко Н. Н.¹, Ковганко В. Н.², Слабко И. Н.²

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

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

Реферат. Конденсацией ацетоуксусного эфира и бензоилацетата с мочевиной и фторбензальдегидами получены замещенные 4-фторарилдигидропиримидиноны. Установлено, что некоторые из полученных соединений превосходят пипразинамид по способности замедлять рост и развитие микобактерий.

Ключевые слова: реакция Биджинелли, фторбензальдегиды, дигидропиримидиноны, антимикобактериальная активность.

Введение. Соединения ряда 4-арил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онов известны достаточно давно [1, 2]. Впервые получить соединения данного ряда удалось итальянскому ученому П. Биджинелли более 100 лет назад. Синтез был осуществлен взаимодействием ацетоуксусного эфира, бензаль-

дегида и мочевины в присутствии кислоты. Такую трехкомпонентную реакцию позже назвали реакцией Биджинелли [1, 2].

В последние десятилетия интерес к дигидропиримидинонам возрос. Это обусловлено тем, что для дигидропиримидинов обнаружили широкий спектр биологического действия. Согласно литературным данным, среди веществ данного класса найдены соединения, проявляющие антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую, противотуберкулезную, противогрибковую, антигипертензивную и антиаритмическую активности [1, 2].

Наше внимание привлекли литературные данные по синтезу и исследованию биологической активности дигидропиримидинов, содержащих атомы фтора в различных положениях молекулы. Значительная часть соединений данного ряда относится к 4-фторарилдигидропиримидинонам, которые могут быть получены в результате использования в реакции Биджинелли фторсодержащих бензальдегидов [3–6]. Следует отметить, что эти соединения чаще всего синтезировали в качестве примеров при разработке новых экспериментальных условий для трехмолекулярной конденсации.

Известны также дигидропиримидиноны, содержащие атомы фтора в других фрагментах молекул [1, 2], которые могут проявлять различную биологическую активность.

На протяжении последних лет наша исследовательская группа занимается синтезом фторсодержащих веществ с микобактерицидной активностью [7]. В развитие наших исследований нами решено осуществить синтез и исследовать микобактерицидные свойства различных фторсодержащих дигидропиримидинов.

Следует отметить, что сведения о проведении направленного исследования противотуберкулезных свойств различных фторсодержащих дигидропиримидинов в литературе нами не обнаружены.

Цель работы — исследование антимикобактериальных свойств фторсодержащих дигидропиримидинов.

Материалы и методы. ИК спектры в области 400–4000 см⁻¹ записаны в таблетках бромида калия на ИК-Фурье спектрометре *Nexus (Nicolet)*, УФ спектры — в циклогексане на спектрофотометре *Solar CM2203*. Спектры ЯМР записаны на приборе *Bruker Avance 500* (рабочая частота 500.13 МГц для ¹H и 125.75 МГц для ¹³C) в растворах в соответствующих дейтерированных растворителях. Химические сдвиги приведены относительно ТМС как внутреннего стандарта. Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали с помощью пластин *Kieselgel 60 F₂₅₄* фирмы *Merck*. Температуры плавления определены на приборе *SMP11 (Stuart)*.

4-(2-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4а. К раствору 0.458 г (3.52 ммоль) ацетоуксусного эфира, 0.290 г (2.34 ммоль) 2-фторбензальдегида и 0.145 г (2.42 ммоль) мочевины в 4 мл этанола прибавили 4 капли концентрированной соляной кислоты. Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 6.5 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровали, промыли на фильтре этанолом. После осушки получено 0.538 г дигидропиримидинона 4а. Выход 83 %. Аналитический образец получен после дополнительной перекристаллизации из 2-пропанола. Т. пл. 239–240 °С (2-пропанол). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 274. ИК спектр, см⁻¹: 3350, 3230, 3114 (NH), 2976, 2814 (C-H), 1693, 1644 (C=O), 1613, 1590, 1489 (C=C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 1.09 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.42 (с, 3H, 6-CH₃), 3.99 (2H, кв, J 7 Гц, OCH₂), 5.64 (1H, д, J 3 Гц, 4-CH); 7.12–7.21 (2H, м), 7.31–7.40 (2H, м) {аром. протоны}; 7.63 (1H, с, NH), 9.23 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 13.98 (CH₃), 17.81 (CH₃), 54.49 (4-CH), 59.70 (OCH₂), 99.67, 113.39 (д, J_{C-F} 22 Гц), 114.25 (д, J_{C-F} 21 Гц), 122.64, 130.72 (д, J_{C-F} 8 Гц), 148.34 (д, J_{C-F} 6 Гц), 149.35, 152.49, 163.83, 165.81.

Соединения 4b-d, 5a-c получены по аналогичной методике.

4-(3-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4b. Выход 65 %. Т. пл. 238 °С (ацетонитрил). Лит. т. пл. 202 °С [6]. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 269. ИК спектр, см⁻¹: 3348, 3228, 3112 (NH), 2977, 2939, 2812 (C-H), 1693, 1643 (C=O), 1614, 1592, 1486 (C=C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 1.16 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.41 (с, 3H, 6-CH₃), 4.08 (2H, м, OCH₂), 5.37 (1H, д, J 3.4 Гц, 4-CH); 7.08–7.14 (2H, м), 7.21 (1H, д, J 8 Гц), 7.42 (1H, дт, J₁ 6 Гц, J₂ 8 Гц) {аром. протоны}; 7.76 (1H, с, NH), 9.26 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформамид): 14.25 (CH₃), 18.14 (CH₃), 50.07 (4-CH), 59.94 (OCH₂), 98.72, 116.08 (д, J_{C-F} 22 Гц), 125.12 (д, J_{C-F} 2.5 Гц), 129.73 (д, J_{C-F} 4 Гц), 130.08 (д, J_{C-F} 8 Гц), 132.59 (д, J_{C-F} 14 Гц), 149.85, 152.53, 159.58, 166.01.

4-(4-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4с. Выход 56 %. Т. пл. 183 °С (ацетонитрил). Лит. т. пл. 184–186 °С [5]. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 274. ИК спектр, см⁻¹: 3244,

3120 (NH), 2980, 2954, 2929 (C-H), 1728, 1712, 1701, 1648 (C=O), 1601, 1508 (C=C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 1.15 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.40 (с, 3H, 6-CH₃), 4.06 (2H, м, OCH₂), 5.35 (1H, д, J 3.5 Гц, 4-CH); 7.17 (2H, т, J 9 Гц), 7.40 (2H, д, J 9 Гц) {аром. протоны}; 7.68 (1H, с, NH), 9.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 13.98 (CH₃), 17.79 (CH₃), 54.37 (4-CH), 59.63 (OCH₂), 100.09, 115.28 (д, J_{C-F} 21 Гц), 128.75 (д, J_{C-F} 8 Гц), 141.81, 148.93, 152.45, 161.11, 165.83.

4-(3,4-Дифторфенил)-5-карбэтокси-6-метил-2,3-дигидропиримидин-2-он 4d. Выход 30 %. Лит. т. пл. 188–189 °С (этанол) [4]. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (циклогексан): 277. ИК спектр, см⁻¹: 3316 (NH), 2990, 2939, 2908 (C-H), 1708, 1680, 1660, 1640 (C=O), 1519 (C=C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 1.16 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 2.42 (с, 3H, 6-CH₃), 4.08 (2H, м, OCH₂), 5.36 (1H, д, J 3.5 Гц, 4-CH); 7.20-7.24 (1H, м), 7.33 (1H, ддд, J₁ 2 Гц, J₂ 8 Гц, J₃ 12 Гц), 7.41 (1H, дт, J₁ 8.5 Гц, J₂ 11 Гц) {аром. протоны}; 7.78 (1H, с, NH), 9.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 14.40 (CH₃), 18.26 (CH₃), 54.59 (4-CH), 60.18 (OCH₂), 99.92, 116.17 (д, J_{C-F} 17 Гц), 188.10 (д, J_{C-F} 17 Гц), 123.83, 143.66, 149.95, 152.78, 166.18.

4-(2-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5a. Выход 31 %. ИК спектр, см⁻¹: 3321, 3225, 3112 (NH), 2985, 2972, 2933 (C-H), 1702, 1663 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 0.77 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 5.75 (1H, д, J 3 Гц, 4-CH); 7.21 (1H, ддд, J₁ 1 Гц, J₂ 8 Гц, J₃ 10 Гц), 7.26 (1H, дт, J₁ 1 Гц, J₂ 7.5 Гц), 7.36–7.40 (1H, м), 7.40-7.47 (5H, м), 7.58 (1H, дт, J₁ 2 Гц, J₂ 8 Гц) {аром. протоны}; 7.77 (1H, с, NH), 9.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 13.69 (CH₃), 50.56 (4-CH), 59.82 (OCH₂), 99.88, 116.21 (д, J_{C-F} 22 Гц), 125.24 (д, J_{C-F} 2 Гц), 128.43, 128.92, 129.41, 129.70 (д, J_{C-F} 3 Гц), 130.25 (д, J_{C-F} 8 Гц), 132.09 (д, J_{C-F} 14 Гц), 136.29, 150.31, 152.47, 159.75, 165.51.

4-(3-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5b. Выход 30 %. ИК спектр, см⁻¹: 3301, 3223, 3113 (NH), 2986, 2928 (C-H), 1702, 1663, 1640 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 0.79 (3H, т, J 7 Гц, CH₃), 3.80 (2H, д.кв., J₁ 1 Гц, J₂ 7 Гц, OCH₂), 5.47 (1H, д, J 3.5 Гц, 4-CH); 7.14 (1H, м), 7.28 (1H, тд, J₁ 2 Гц, J₂ 10 Гц), 7.36-7.50 (7H, м) {аром. протоны}; 7.86 (1H, с, NH), 9.34 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (Δ, м.д., дейтеродиметилформаид): 13.79 (CH₃), 55.13 (4-CH), 59.98 (OCH₂), 101.24, 113.90 (д, J_{C-F} 22 Гц), 114.83 (д, J_{C-F} 21 Гц), 123.09, 128.45, 129.13, 129.56, 131.26 (д, J_{C-F} 8 Гц), 136.26, 148.41 (д, J_{C-F} 6 Гц), 150.37, 152.87, 164.35, 165.96.

4-(4-Фторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5c. Выход 26 %. ИК спектр, см⁻¹: 3350, 3199, 3080, 3063 (NH), 2988, 2905 (C-H), 1698, 1659, 1640 (C=O), 1604, 1507 (C=C_{аром.}).

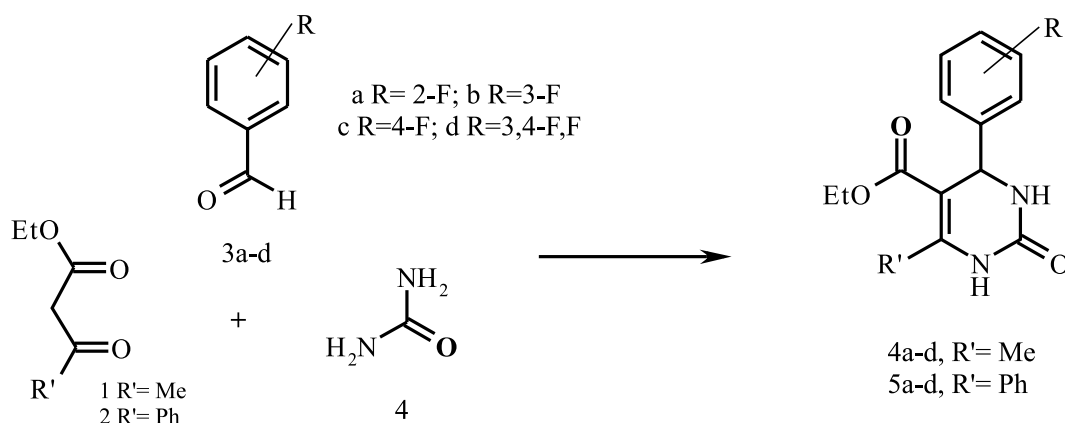
4-(3,4-Дифторфенил)-5-карбэтокси-6-фенил-2,3-дигидропиримидин-2-он 5d. Выход 18.5 %. ИК спектр, см⁻¹: 3369, 3199, 3084 (NH), 2986, 2940 (C-H), 1695, 1659, 1641 (C=O), 1599, 1515 (C=C_{аром.}).

Для изучения антимикобактериальных свойств полученных соединений по отношению к *Mycobacterium terrae* 15755 был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6.25 мг/л). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид, в таком же количестве, как и в образцах с максимальной концентрацией анализируемого вещества — 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. Результаты определения антимикобактериальных свойств изученных соединений приведены в таблице.

Результаты и их обсуждение. В качестве начальных объектов исследования по синтезу и изучению микобактерицидной активности нами выбраны 4-фторарил-дигидропиримидиноны 4, 5. В качестве исходных кетозэфиров использованы ацетоуксусный эфир и бензоилацетат. Данные соединения вводили в реакцию Биджинелли с различными фторбензальдегидами.

Так, при взаимодействии ацетоуксусного эфира 1 с фторбензальдегидами 3a-d и мочевиной 4 получен ряд фторсодержащих 6-метилдигидропиримидинонов 4a-d. Синтезы осуществлены при кипячении этанольных растворов реагентов в присутствии соляной кислоты.

При реакции бензоилацетата 2 с фторбензальдегидами 3a-d и мочевиной 4 в аналогичных условиях получен ряд фторсодержащих 6-фенилдигидропиримидинонов 5a-d:



Строение синтезированных пиримидинов 4a-d и 5a-d доказано на основании данных УФ, ИК и ЯМР спектров.

Так, в ИК спектрах всех синтезированных дигидропиримидинов присутствуют полосы колебаний связей N-H в области 3370–3060 см⁻¹ и C=O в области 1730–1640 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H соединений 4a-d и 5a-d присутствуют сигналы протонов всех структурных фрагментов, характерных для трех исходных веществ. Это подтверждает образование пиримидинового цикла при реакции.

Например, в спектрах ЯМР ¹H соединений 4a-d присутствуют трехпротонные синглеты 6-метильных групп при Δ 2.40 м.д. В спектрах ЯМР ¹H соединений 5 в области, характерной для сигналов ароматических протонов, присутствуют пятипротонные мультиплеты фенильного заместителя. В спектрах ЯМР ¹H всех синтезированных соединений присутствуют сигналы протонов группы 4-СН в слабом поле при Δ 5.35–5.75 м.д. и два уширенных синглета протонов NH-групп.

Строение синтезированных соединений подтверждается также данными спектров ЯМР ¹³C. Так, в спектрах соединений 4a-d присутствует сигнал углерода 6-метильной группы при Δ 17.79–18.26 м.д. Для спектров ЯМР ¹³C соединений 4 и 5 характерно присутствие сигналов углерода группы 4-СН при Δ 50.07–55.13 м.д., а также двух сигналов углеродов этоксигруппы при Δ 13.69–14.40 м.д. (СН₃) и Δ 59.63–60.18 м.д. (ОСН₂).

Изучение антимикобактериальной активности синтезированных соединений проводили на штамме *Micobacterium terrae*. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [7]. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальных ингибирующих концентраций (далее — МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В параллельных экспериментах в качестве эталона использовали пипразинамид, который обладает микобактерицидным действием и используется для лечения туберкулеза [7].

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК*, мкг/мл
4a	200	4d	>200	5c	200
4b	200	5a	100	5d	>200
4c	200	5b	100	Пипразинамид	200

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что некоторые из исследованных соединений обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась выше в сравнении с пипразинамидом. Полученные данные несомненно будут полезны при проведении дальнейшего направленного исследования по синтезу микобактерицидов ряда фторсодержащих дигидропиримидинов.

Также следует отметить, что в результате проведенного исследования нами синтезирован ряд фторсодержащих дигидропиримидинов, которые могут быть использованы в качестве эталонных веществ при изучении биологической активности других фторсодержащих веществ данного класса.

Литература

1. Sandhu, S. S., Sandhu, J. S. // *Arkivoc.* — 2012 — № 1. — P. 66–133.
2. Kappe, C. O. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 35. — P. 1043–1052.

3. Hu, E. H., Sidler, D. R., Dolling, U.-H. // *J. Org. Chem.* — 1998. — Vol. 63, № 10. — P. 3454–3457.
4. Falsone, F., S., Kappe, C. O. // *Arkivoc.* — 2001. — Part II. — P. 122–134.
5. Borse, A., Patil, M., Patil, N., Shind, R. // *ISRN Org. Chem.* — 2012. — Article ID 415645. — 6 p.
6. Dandia, A., Saha, M., Taneja, H. // *J. Fluor. Chem.* — 1998. — Vol. 90. — P. 17–21.
7. Ковганко, Н. Н., Ковганко, В. Н., Слабко, И. Н. // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук.* — 2017. — № 1. — С. 66–72.

Antimicrobial properties of fluorine containing dihydropyrimidinones

Kauhanka H. H.¹, Kauhanka V. N.², Slabko I. N.²

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”,
Minsk, Republic of Belarus*

4-Fluoraryl-dihydropyrimidinones were prepared by the condensation of ethyl acetoacetate and ethyl benzoylacetate with urea and fluorine containing benzaldehydes. Antimicrobial properties of the synthesized compounds were studied.

Keywords: Biginelli reaction, fluorine containing benzaldehydes, dihydropyrimidinones, antimicrobial activity.

Поступила 19.09.2019

УДК 615.322:615.451.16

Влияние параметров термической обработки травы золотарника канадского на экстракцию флавоноидов

Лукашов Р. И., Гурина Н. С.

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

Реферат. Установлено положительное влияние предварительной термической обработки на последующую экстракцию флавоноидов из травы золотарника канадского. Экспериментально подобраны оптимальные параметры проведения предварительной термической обработки: температура обработки — 120 °С; продолжительность обработки — 1 ч; степень измельчения сырья — (500), толщина слоя сырья 2–4 мм. Качественный состав доминирующих флавоноидов в нативном и термически обработанном сырье не различался. Критическими факторами при проведении предварительной термической обработки можно считать температуру обработки и степень измельчения сырья.

Ключевые слова: золотарник канадский, термическая обработка, флавоноиды.

Введение. Золотарник канадский — травянистое растение семейства *Asteraceae*, широко произрастающее на территории Республики Беларусь. Это инвазивный вид для Беларуси, который вытесняет аборигенные виды растений, несет угрозу популяциям редких и исчезающих видов. Одним из методов борьбы с ним является скашивание надземной части (травы) два раза в год: в мае и августе [1].

Несмотря на инвазивность вида в Европе золотарник канадский включен наряду с золотарником гигантским в Европейскую фармакопею и используется для заготовки травы, стандартизацию которой проводят по флавоноидам (суммарное содержание составляет не менее 2,5 %) [2].

В августе наблюдается массовое цветение золотарника канадского на территории Беларуси. Заготовка травы в этот период нерациональна ввиду того, что при естественной сушке соцветия золотарника канадского распадаются на отдельные части, формируются плоды и сырье становится непригодным для последующего использования в технологических процессах получения лекарственных средств. Целесообразно срезать верхушку надземной части в начале цветения. При этом заготовка травы золотарника канадского для фармацевтической промышленности может стать одним из методов борьбы с этим растением и в то же время рациональным приемом использования природных ресурсов. Предлагается скашивать заросли золотарника канадского в июле в период начала цветения. Из скошенной надземной части отрезать верхушки с соцветиями не более 30–40 см, которые будут являться морфологической группой сырья «Травы» и могут использоваться для получения экстрактов.

Трава золотарника канадского в форме жидкого экстракта 1:1 входит в состав лекарственного средства «Простанорм», который применяют при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Данное средство зарегистрировано в Республике Беларусь [3].

Для повышения эффективности использования травы золотарника канадского в целях получения лекарственных средств рекомендуется увеличить выход флавоноидов путем предварительной обработки воздушно-сухого сырья. Одним из таких способов может стать термическая обработка, которая представляет собой воздействие высоких температур на высушенное сырье, сопровождающееся разрушением клеточных и субклеточных структур, стенок специальных образований (влагалищ, млечников и т. п.), удалением влаги и деструкцией растительных ферментов.

Флавоноиды, как правило, локализируются в вакуолях (гликозидные формы), смоляных и эфиромасличных ходах, каналах, вместилищах, железках, хлоропластах (агликоны). При этом при проведении экстракции зачастую экстрагент не так глубоко проникает в частички лекарственного растительного сырья, чтобы наиболее полно извлечь из него данную группу действующих веществ. Это связано, прежде всего, с недостаточной степенью измельчения, которая на сегодняшний момент является фактически единственным способом предварительной подготовки лекарственного растительного сырья. Весьма сложно добиться такой степени измельчения, при которой повреждаются все структуры, накапливающие флавоноиды. Повреждение таких структур сопровождается большим выходом действующих веществ в экстрагент и, соответственно, увеличением их концентрации в конечной галеновой лекарственной форме.

Важным фактором, способствующим снижению концентрации флавоноидов, является влага. Водная среда представляет собой фазу, в которой протекает большинство реакций деструкции флавоноидов (гидролиз, окисление в присутствии кислорода воздуха и т. п.). Удаление свободной влаги при термической обработке также будет способствовать сохранению действующих веществ.

Ряд фенолоксидаз [4] сохраняет свою активность в высушенном лекарственном растительном сырье и при последующей экстракции может вызывать деструкцию флавоноидов в жидкой среде экстрагента. Одним из эффективных способов денатурации ферментов является тепловое воздействие, которое сопровождается разрушением структур белковой молекулы различных уровней.

Таким образом, температура, действуя на различные процессы в лекарственном растительном сырье, в совокупности должна приводить к увеличению экстракции биологически активных веществ.

Цель работы — изучение влияния параметров термической обработки травы золотарника канадского на последующую экстракцию флавоноидов.

Материалы и методы. Объектом исследования служила трава золотарника канадского, заготовленная в местах естественного произрастания в окрестностях г. Витебска (д. Ольгово) в фазу массового цветения в конце августа 2018 г. Срезали 30–40 см от верхушки.

Собранное сырье подвергли воздушно-теневого сушке и до проведения исследований хранили в бумажных пакетах. Воздушно-сухое сырье измельчали (500), взвешивали, помещали в фольгу и подвергали предварительной термической обработке в сушильном шкафу при температурах: 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 и 180 °С в течение различных промежутков времени (0,5; 1; 1,5; 2; 3 и 6 ч). Также последовательно исследовали цельное, резаное и измельченное сырье; различные массы сырья (10 и 20 г); сырье, завернутое в фольгу, и сырье, подвергнувшееся обработке без упаковывания при вентилировании; различную толщину слоя сырья: 1–2, 2–4 и 4–6 см.

В качестве реактивов использовали 96 % спирт *P*, воду *P*, кислоту уксусную разведенную *P*, алюминия хлорид *P*, гексаметилентетрамин *P*.

Исследования проводили при помощи спектрофотометрического метода и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Испытуемые растворы для анализа получали, используя ранее подобранные условия экстракции [5, 6].

Спектрофотометрический анализ. К 20,0 мл испытуемого раствора прибавляли 150 мл 96%-ного спирта *P*, 2,00 мл кислоты уксусной разведенной *P*, 30,0 мл раствора 50 г/л алюминия хлорида *P* в спирте

(70 %, об/об) Р, 40,0 мл раствора 70 г/л гексаметилентетрамина Р и довели водой Р до объема 250 мл. Измерение оптической плотности проводили через 20 мин при 407 нм. Пересчитывали содержание суммы флавоноидов на изокверцитрин методом одного стандарта.

ВЭЖХ. Извлечения анализировали на жидкостном хроматографе *Agilent 1260* в комплекте с системой подачи и дегазации на четыре растворителя G5611A, диодно-матричным детектором G1315D, термостатом колонок G1316C, устройством для автоматического ввода образцов (автосэмплер) G5667A. Сбор данных, обработка хроматограмм и спектров поглощения осуществлялась при помощи программы *Agilent Open LAB*.

Использовали хроматографическую колонку *Zorbax SB* длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненную *силикагелем октадецилсилильным для хроматографии Р* с размером частиц 5 мкм, температура колонки составила 30 °С.

Подвижная фаза — смесь *ацетонитрила Р* и 0,01 М раствора *калия дигидрофосфата Р*, доведенного *кислотой фосфорной Р* до рН 3,0±0,2, в соотношении 20:80 (об/об). Режим элюирования — изократический. Скорость подвижной фазы — 1,0 мл/мин. Объем инжектируемой пробы — 20,0 мкл. Температура в автосэмплере — 25 °С.

Длина волны детекции — 360 нм. Записаны спектры поглощения исследуемых веществ в диапазоне длин волн от 190 до 400 нм.

Идентификацию флавоноидов проводили путем сопоставления коэффициентов удерживания и спектров поглощения веществ в исследуемых извлечениях со стандартными образцами флавоноидов; базой, которая включала спектральные и хроматографические характеристики 27 флавоноидных соединений: агликонов, моно- и дигликозидов [7].

Параллельно с получением исследуемых извлечений готовили для инжектирования растворы стандартных образцов рутина, изокверцитрина, гиперозида и гвайяверина.

Концентрации идентифицированных флавоноидов в мкг/мл рассчитывали при помощи метода внешнего стандарта. Удельное содержание индивидуальных флавоноидов определяли методом внутренней нормализации.

Статистическую обработку проводили при помощи компьютерных программ *Microsoft Office Excel 2007* (пакет «Анализ данных») и *Statistica Advanced 10.0*. Каждое испытание выполняли три раза ($n = 3$).

Результаты представляли в виде

$$\bar{X} \pm \Delta_x,$$

где \bar{X} — среднее значение; Δ_x — полуширина доверительного интервала. Значения статистически значимо различались при $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. На рисунках 1 и 2 представлены зависимости содержания суммы флавоноидов в пересчете на изокверцитрин от температуры и продолжительности проведения предварительной термической обработки травы золотарника канадского соответственно.

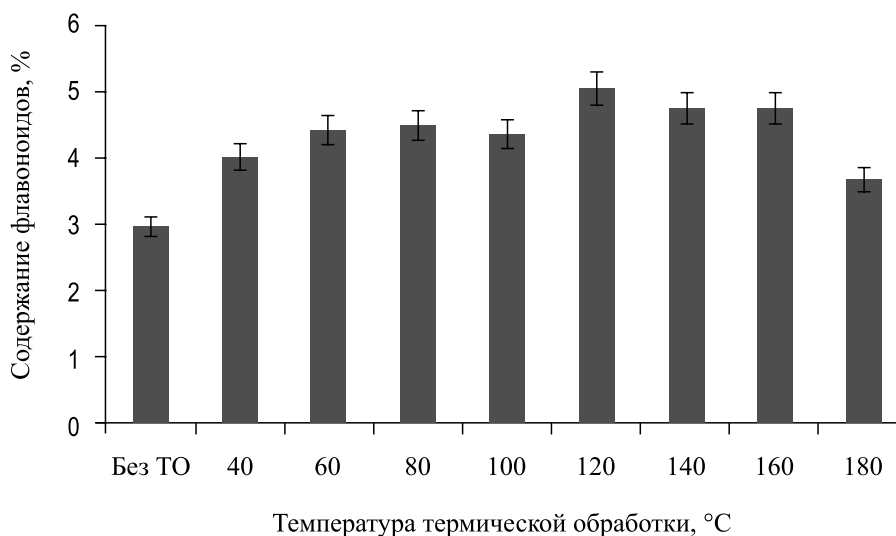


Рисунок 1 — Зависимость суммарного содержания флавоноидов от температуры термической обработки (Без ТО — в отсутствие термической обработки (нативное лекарственное растительное сырье))

Из рисунка 1 видно, что трава золотарника канадского, подвергаясь термической обработке при различных температурах, содержала в 1,2–1,7 раза больше флавоноидов, чем нативное сырье, что указывало на термическую активацию изучаемого сырья. Термическая активация сырья сопровождается увеличением последующей экстракции из него действующих веществ.

Наибольшая экстракция флавоноидов отмечена для сырья, подвергнувшегося термической обработке при 120 °С. В нем полностью отсутствует свободная влага. При такой температуре растительные ферменты, участвующие в процессах деструкции флавоноидов, полностью теряют свою активность, что способствует большему выходу флавоноидов из сырья при последующей экстракции.

При увеличении температуры обработки от 40 до 120 °С наблюдали плавное увеличение содержания флавоноидов, что может быть связано с постепенным послойным разрушением структур, содержащих флавоноиды и повышением их доступности для экстракции. Также плавное увеличение содержания флавоноидов может быть связано с постепенной деструкцией ферментов и уменьшением содержания влаги в сырье при повышении температуры.

При переходе в ряду температур от 120 до 180 °С выявлено плавное снижение содержания флавоноидов, что связано с деструкцией флавоноидов в результате окисления кислородом воздуха. В этом случае из-за высокой температуры и разрушения структур, содержащих флавоноиды, увеличивалась доступность последних для действия кислорода воздуха. При температурах 60–80 и 140–160 °С наблюдали два плато содержания флавоноидов.

Содержание флавоноидов в сырье, обработанном при температурах 120 и 140 °С, статистически значимо различалось (24,2 % (отн.), $p = 4,62 \cdot 10^{-2}$).

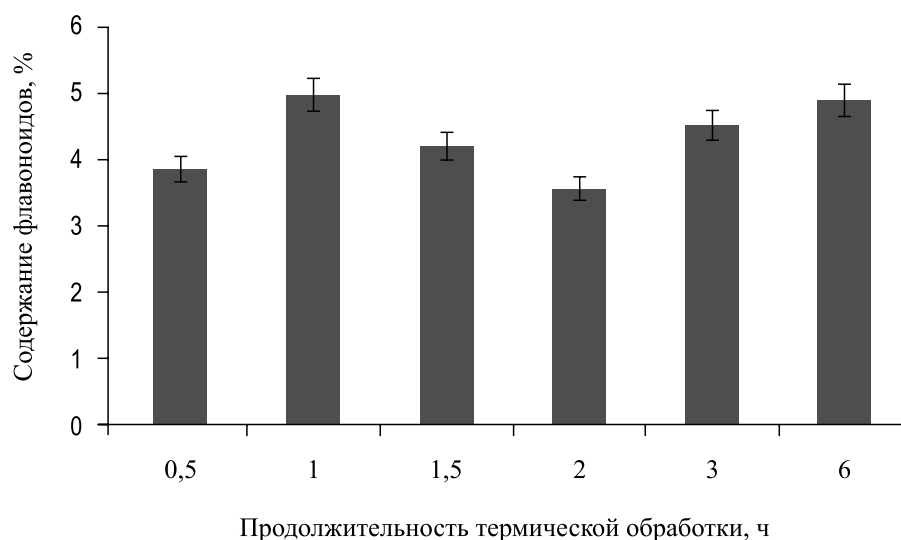


Рисунок 2 — Зависимость суммарного содержания флавоноидов от продолжительности термической обработки

При анализе данных на рисунке 2 выявлено, что термическая обработка травы золотарника канадского в течение одного часа способствовала наиболее полной последующей экстракции флавоноидов. Минимум содержания отмечен для двухчасовой термической обработки. Дальнейшее нагревание (до 6 ч) способствовало увеличению экстракции флавоноидов до уровня трехчасовой термической обработки (1,1 % (отн.), $p = 1,96$).

Характер зависимости, представленной на рисунке 2, связан с тем, что сначала разрушение клеточных и субклеточных структур происходит в эпидерме (максимум при одночасовой обработке). Затем при более длительном тепловом воздействии протекает деструкция «доступных» флавоноидов под действием кислорода воздуха. В дальнейшем происходит разрушение структур более глубоких основных тканей, содержащих данные биологически активные вещества, что в итоге приводит вновь к увеличению их экстракции.

Изучали влияние на содержание флавоноидов следующих параметров предварительной термической обработки: степень измельчения, наличие упаковки и толщину слоя сырья.

Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Содержание флавоноидов при различных параметрах термической обработки

Изучаемый параметр	Содержание флавоноидов, %
Степень измельчения сырья	
Порошок (500)	5,05 ± 0,24
Резаное	3,14 ± 0,23
Цельное	3,03 ± 0,19
Наличие упаковки	
Без упаковки	7,34 ± 0,68
Помещенное в фольгу	7,24 ± 0,79
Толщина слоя сырья	
Слой до 2 см	5,19 ± 0,65
Слой 2–4 см	7,46 ± 0,77
Слой 4–6 см	6,42 ± 0,98

Из таблицы 1 видно, что наибольшее содержание флавоноидов характерно для порошкованного сырья (500) при слое толщиной 2–4 см. При уменьшении толщины слоя содержание снижалось на 43,3 % (отн.) ($p = 2,6 \cdot 10^{-4}$), что обусловлено доступностью флавоноидов разрушенных структур для окисления кислородом воздуха и обугливанием сырья. При увеличении толщины слоя до 6 см содержание также снижалось в виду неравномерности нагревания всей массы сырья. Сырье, помещенное в фольгу, и сырье без упаковки содержали примерно равное количество флавоноидов, т. е. наличие упаковки не влияло на равномерность действия термического фактора. Наличие непосредственного контакта сырья с теплоносителем и присутствие теплопроводника (фольги) не влияло на содержание флавоноидов. При этом можно говорить о том, что ведущим механизмом повышения последующей экстракции является деструкция клеточных и субклеточных структур и растительных ферментов.

Для оценки влияния параметров предварительной термической обработки травы золотарника канадского на содержание флавоноидов провели дисперсионный анализ. Уровни значимости при анализе следующих факторов: температуры, продолжительности обработки, степени измельчения сырья, наличия упаковки и толщины слоя сырья составили $2,77 \cdot 10^{-5}$; $3,33 \cdot 10^{-3}$; $7,55 \cdot 10^{-5}$; $1,17 \cdot 10^{-1}$ и $7,56 \cdot 10^{-3}$ соответственно. Все изученные факторы, кроме наличия упаковки, статистически значимо влияли на содержание флавоноидов. Наиболее критическими факторами явились температура обработки и степень измельчения сырья. Таким образом, при проведении термической обработки травы золотарника канадского необходимо четко соблюдать температурный режим обработки и степень измельчения сырья.

Методом ВЭЖХ анализировали качественный и количественный состав доминирующих флавоноидов нативного и термически обработанного сырья (таблица 2).

Таблица 2 — Удельные содержание доминирующих флавоноидов в термически обработанной и нативной траве золотарника канадского

Название флавоноида	Нативное сырье	Термически обработанное сырье
Рутин	7,4 ± 0,9	7,9 ± 0,6
Изокверцитрин	69,8 ± 1,4	69,4 ± 1,2
Гвайяверин	9,7 ± 0,9	8,7 ± 0,8
Гиперозид	13,1 ± 1,2	14,0 ± 1,2

Из таблицы 2 видно, что удельное содержание индивидуальных флавоноидов в нативном и термически активированном сырье практически не различалось.

Заключение. Предварительная термическая обработка позволяет повысить последующую экстракцию флавоноидов из травы золотарника канадского в 1,7 раза. Выявлены следующие оптимальные параметры предварительной термической обработки травы золотарника канадского: температура обработки — 120 °С; продолжительность обработки — 1 ч; степень измельчения — (500), толщина слоя обрабатываемого сырья 2–4 мм. Значимо на содержание флавоноидов не влияет наличие упаковки. Критическими факторами предварительной термической обработки травы золотарника канадского являются температура обработки и степень измельчения сырья. Качественный состав доминирующих флавоноидов нативного и термически активированного сырья практически идентичен.

Литература

1. Внимание! Золотарник канадский [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://myadel.minsk-region.by/ru/info_naseleniyu-ru/view/vnimanie-zolotarnik-kanadskij-9418/. — Дата доступа : 19.09.2019.
2. European Pharmacopoeia: EDQM. 9th Edition [Электронный ресурс]. — Mode of access : <http://www.edqm.eu/>. — Date of access : 09.08.2017.
3. Простанорм [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://apteka.103.by/prostanorm-instruktsiya/>. — Дата доступа : 18.09.2019.
4. Омиадзе, Н. Растительные феноксидазы и пероксидазы в пищевой промышленности. Характеристика ферментов, пути их регулирования и применения / Н. Омиадзе. — LAP, 2011. — 64 с.
5. Лукашов, Р. И. Факторы, влияющие на водно-спиртовую экстракцию флавоноидов из травы золотарника канадского / Р. И. Лукашов // Рецепт. — 2018. — Т. 21, № 1. — С. 10–25.
6. Лукашов, Р. И. Влияние природы и концентрации экстрагентов на извлечение флавоноидов из травы золотарника канадского / Р. И. Лукашов // Химия растительного сырья. — 2019. — № 4. — С. 113–123.
7. Моисеев, Д. В. Идентификация флавоноидов в растениях методом ВЭЖХ / Д. В. Моисеев, Г. Н. Бузук, В. Л. Шелюто // Хим.-фарм. журн. — 2011. — Т. 45, № 1. — С. 35–38.

Influence of the thermal processing of canadian goldenrod herb on the extraction of flavonoids

Lukashou R. I., Gurina N. S.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The positive effect of preliminary thermal processing on the subsequent extraction of flavonoids from the Canadian Goldenrod herb was established. The optimal parameters of preliminary thermal processing were experimentally selected: processing temperature — 120 °C; processing time — 1 h; the degree of grinding of plant raw material — (500), the thickness of plant raw material the layer — 2–4 mm. The qualitative compositions of the dominant flavonoids in the native and thermal processing plant raw material did not differ. The processing temperature and the degree of grinding of plant raw material are the critical factors of the preliminary thermal processing.

Keywords: Canadian goldenrod, heat treatment, flavonoids.

Поступила 15.10.2019

УДК 615.322:615.451.232

Изучение острой токсичности водных извлечений из травы галеги лекарственной

Бакун А. С., Гурина Н. С.

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

Реферат. Статья посвящена изучению безопасности водных извлечений из травы галеги лекарственной. Острые опыты проводили на двух видах грызунов: белых мышках самках и белых рандомбредных крысах самках, поскольку в соответствии с литературными данными они являются более чувствительными (FDA 2003). Острую токсичность изучали при двух способах введения: пероральном (рекомендован для клинического применения) в дозировке 8000 мг/кг

(по сухому остатку) и внутрибрюшинном в дозировке 1000,0 мг/кг (по сухому остатку). В эксперименте соблюдены требования гуманности обращения с животными.

Установлено, что водное извлечение (отвар) из травы галеги лекарственной в соотношении 1:10 при однократном внутрижелудочном введении (8000 мг/кг) и однократном внутрибрюшинном введении (1000 мг/кг) не вызывает интоксикации и гибели лабораторных крыс и мышей. По классификации токсичности веществ Организации экономического содействия и развития (ОЭСД) водные извлечения из травы галеги лекарственной можно отнести к относительно безвредным веществам (VI класс опасности) — при интрагастральном способе введения, в случае внутрибрюшинного введения — к V классу опасности (практически нетоксичные вещества).

Ключевые слова: галега лекарственная, безопасность, острая токсичность.

Введение. Лекарственные средства растительного происхождения широко применяются населением для профилактики и лечения различных заболеваний, что обусловлено разнообразным химическим составом лекарственных растений, мягким действием, простотой использования. Существенным аргументом в пользу использования лекарственных растений является их доступность, сравнительная дешевизна, а также доверие больных к фитотерапии как к традиционному методу лечения. Кроме этого возможно их длительное применение, а также комбинирование с синтетическими лекарственными средствами.

Все этапы производства фитопрепаратов должны быть строго стандартизированы, начиная с качества семян, климатических условий, особенностей почвы, способа заготовки растений и контроля качества конечного продукта. Данный подход позволяет производить лекарственные средства, содержащие строго дозированное количество фармакологически активных веществ, а также соответствовать требованиям доказательной медицины и международным стандартам — GMP. Для регистрации лекарственного средства (в том числе растительного происхождения) необходимо провести комплекс исследований, доказывающих его безопасность, эффективность и качество [1].

Объем, схема и процедура проведения исследований по безопасности лекарственных средств природного происхождения (далее — ЛСПП) должны соответствовать международным стандартам — Европейской директиве 2004/24/ЕС. Документ обеспечивает основу для использования растительных лекарственных средств в Европе. Лекарственные средства природного происхождения должны иметь признанный уровень эффективности и безопасности, который должен быть оценен на основе данных доклинических и клинических исследований [2].

Проведение доклинических исследований — основной этап доказательства безопасности лекарственных средств. Доклинические токсикологические исследования устанавливают характер и выраженность повреждающего действия лекарственного средства на организм экспериментальных животных.

Изучение общетоксического действия является обязательным требованием при оценке безопасности и позволяет решить следующие задачи:

1. Определить переносимые и токсические дозы лекарственных средств.
2. Выбрать наиболее чувствительные к изучаемому веществу органы и системы, изучить характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость вызываемых повреждений.
3. Изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения лекарственных средств [2, 3].

Все испытуемые объекты подразделяются на шесть классов токсичности: от I класса (чрезвычайно токсичные; доза, вызывающая гибель половины животных, составляет менее 5 мг/кг при интрагастральном (внутрижелудочном) введении) до VI класса (относительно безвредные: доза, вызывающая гибель половины животных, составляет более 5000 мг/кг при внутрижелудочном введении) [4].

Обязательным условием при проведении токсикологических исследований лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья является соблюдение всех правил приготовления изучаемого образца в соответствии с инструкцией по медицинскому применению или государственной фармакопеей. Это связано с установленной нормой содержания в исследуемом образце биологически активных веществ в виде сухого остатка или количества экстрактивных (действующих) веществ.

Общепринятым является разделение токсикологических исследований на изучение общетоксического действия и исследование специфических видов токсичности (аллергенность, иммунотоксичность, репродуктивная токсичность, мутагенность, канцерогенность). Первый этап исследования общетоксичности — определение параметров острой токсичности. Острая токсичность — вредное действие лекарственного средства, проявляющееся после его однократного применения или повторного введения через короткие (не более 6 ч) интервалы в течение суток.

Цель изучения — определение переносимых, токсических и летальных доз фармакологического вещества и причин наступления гибели с анализом клинической картины интоксикации [4].

В соответствии с Директивой все ЛСПП делятся на две группы. Первая — ЛСПП с научно установленной эффективностью и безопасностью. Вторая — традиционные ЛСПП, не имеющие научно подтвержденного подтверждения эффективности, но малотоксичные. В эту группу включаются только те лекарственные средства, которые имеют 30-летнее широкомасштабное использование, из этого срока — не менее 15 лет в пределах стран Европейского союза. Для решения вопроса о регистрации ЛСПП первой группы требуется полный объем токсикологических доклинических исследований. ЛСПП второй группы могут быть зарегистрированы на основании данных литературы, характеризующих острую и хроническую токсичность, а также специфических видов токсичности, в тех же качественных стандартах, что и для препаратов первой группы [2].

Фитотерапия сахарного диабета — актуальное направление в медицине. Основными задачами лечения больных сахарным диабетом являются максимальная нормализация углеводного, жирового, белкового обмена и энергетического дисбаланса, профилактика острых и хронических осложнений, диабетических ангиопатий и нейропатий. Использование сахароснижающих лекарственных растений способствует стабилизации течения сахарного диабета и позволяет во многих случаях уменьшить дозировку пероральных лекарственных средств, необходимую для достижения компенсации заболевания [5].

Расширение перечня эффективного и доступного для пациентов лекарственного растительного сырья за счет растений отечественной флоры является необходимым условием повышения качества лекарственного обеспечения населения нашей страны. Лекарственное сырье и фитопрепараты из него, как правило, совместимы между собой и с другими лекарственными средствами, что особенно важно в лечении таких заболеваний, как сахарный диабет.

Галега лекарственная — перспективный объект растительного происхождения, обладающий рядом полезных фармакологических свойств, среди которых следует отметить гипогликемический эффект, а также антиоксидантный, противомикробный, гиполипидемический (др.) [6]. Растение распространено в Западной и Южной Европе (Средиземноморье), Великобритании, на севере Скандинавии, в Западной и Юго-Западной Азии (на востоке Ирана), на Кавказе, на Украине, в горном Крыму, в США. Культивируется в Средней и Южной Европе, на Украине. На территории Республики Беларусь климатические условия позволяют культивировать галегу лекарственную, что в будущем позволяет использовать данное лекарственное растение в промышленных масштабах.

В качестве лекарственного растительного сырья используют надземную часть растения (траву), которая обладает разнообразным химическим составом и содержит флавоноиды, дубильные вещества, алкалоиды, микро- и макроэлементы и т. д. [6]. Галега лекарственная не является фармакопейным растением, что послужило причиной для его изучения.

Цель работы — изучение параметров острой токсичности водных извлечений из травы галеги лекарственной.

Задачи исследования:

1. Изучение острой токсичности и переносимости водного извлечения из травы галеги лекарственной при однократном пероральном введении крысам.
2. Изучение острой токсичности и переносимости водного извлечения из травы галеги лекарственной при однократном парентеральном введении мышам.

В эксперименте с лабораторными животными соблюдены рекомендации Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях [7].

Материалы и методы. Объектом исследования служило водное извлечение из травы галеги лекарственной. Ранее было установлено, что содержание суммы фенольных соединений в отваре галеги лекарственной выше, чем в настое. Таким образом, в качестве лекарственной формы водного извлечения из травы галеги лекарственной нами рекомендован отвар. Отвар готовили в соответствии со статьей «Настои, отвары, чай» Государственной фармакопеи Республики Беларусь II, том I: измельченное лекарственное растительное сырье в соотношении 1:10 заливали водой комнатной температуры, настаивали в соответствующей емкости в водяной бане при частом помешивании в течение 30 мин, затем охлаждали при комнатной температуре 10 мин, процеживали (отжимая растительное сырье). Далее упаривали до сухого остатка, взвешивали и растворяли в воде (изотоническом растворе натрия хлорида при внутрибрюшинном введении) для дальнейшего использования в эксперименте.

В эксперимент отбирались животные, прошедшие 14-дневный карантин, в течение которого проводили ежедневный осмотр каждого животного (оценивали поведение и общее состояние). Перед

началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены на группы с помощью метода рандомизации. Содержание животных и проведение эксперимента соответствовали требованиям Надлежащей лабораторной практики [4].

В исследовании использовали тест-системы, рекомендованные ТКП 125-2008. Изучение острой токсичности проводили на 2-х видах грызунов: белые мыши самки и белые рандомбредные крысы самки. В эксперименты включали здоровых половозрелых особей с чистым и гладким шерстным покровом, с нормальной двигательной активностью, массой 19–21 г для мышей, 180–200 г для крыс, при этом число животных в группе составляло 7 особей для крыс и 8 особей для мышей. Возраст мышей — 2,0–2,5 месяца, возраст крыс — 2,0–2,5 месяца.

Токсичность исследуемых образцов изучали при пероральном пути введения, который рекомендован для клинического использования, и парентерально (внутрибрюшинно). В обоих случаях вводились максимальные возможные дозы, которые составляют: 8000,0 мг/кг (по сухому остатку) для перорального введения и 1000,0 мг/кг (по сухому остатку) для парентерального введения. Введение животным осуществлялось однократно. Внутрижелудочное введение проводили с помощью шприца с атравматичным металлическим зондом, внутрибрюшинное — с помощью одноразового шприца в правую паховую область.

Для внутрижелудочного введения крысам в остром эксперименте соблюдалось соотношение: 800,0 мг сухого остатка / дистиллированная вода до объема 1,5 мл. Группе контроля (7 самок) таким же способом вводили воду очищенную.

Для внутрибрюшинного введения мышам в остром эксперименте соблюдалось соотношение: 20,0 мг сухого остатка / 0,9%-ный водный раствор хлорида натрия до объема 0,5 мл. В качестве контроля использовали растворитель — 0,9%-ный водный раствор хлорида натрия. Группе контрольных животных его вводили внутрибрюшинно в том же объеме — 0,5 мл на мышь весом 20 ± 1 г.

После введения водных извлечений из травы галеги лекарственной проводили непрерывное наблюдение в течение 6 ч.

Экспериментальная программа изучения острой токсичности включала:

- ежедневную регистрацию общего состояния всех животных;
- взвешивание на 7-е и 14-е сутки.

Оценку общего состояния и поведения животных проводили по следующим показателям: характер двигательной активности, координация движений, наличие судорог и их характер, наличие тремора, рефлекторных реакций на внешние раздражители — звуковые (постукивание по клетке), тактильные (прикосновение к коже), состояние шерстного покрова (шерсть взъерошенная или гладкая, блестящая или тусклая), положение хвоста, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания, потребление корма и воды, изменение массы тела и другие показатели, которые могли быть использованы для выявления токсического эффекта. Каждые сутки в течение двух недель отмечали количество погибших и выживших животных.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы *Statistica 7.0*. Полученные результаты представлены

$$\bar{x} \pm S_x,$$

где \bar{x} — среднее арифметическое в выборочной совокупности, S_x — стандартная ошибка средней арифметической.

Достоверность различий исследуемых несвязанных выборочных данных определяли при помощи метода непараметрической статистики (*U*-критерий Манна – Уитни).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что извлечение из травы галеги лекарственной при однократном интрагастральном введении крысам-самкам в максимально возможной дозе (с учетом технических возможностей) — 8000,0 мг/кг, не вызывает обнаруживаемых токсических эффектов и гибели животных при 14-суточном наблюдении.

В первые часы после введения отмечалась незначительная заторможенность животных и снижение потребления корма, что обусловлено стрессом, связанным с процедурой введения исследуемого образца в больших объемах.

В течение последующих двух недель ежедневного мониторинга состояния подопытных крыс не отмечалось изменений в поведении, спонтанной двигательной активности, признаков интоксикации и вегетативных расстройств.

Подопытные животные потребляли обычное количество корма и воды, соответствующее весовому приросту. Динамика нарастания массы тела оставалась в пределах нормы для данного периода времени.

Данные эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Летальность и динамика массы тела крыс после однократного внутрижелудочного введения извлечения из травы галеги лекарственной ($\bar{x} \pm S_x$)

Группа, доза (мг/кг)	Масса тела, г ($n = 7$)			Летальность, число погибших животных из 7
	Исходная	7-е сутки	14-е сутки	
Контрольная	187,2 ± 6,5	190,0 ± 7,6	210,0 ± 8,3	0/7
Опытная 8000,0	184,0 ± 2,3	195,4 ± 5,6	207,8 ± 10,9	0/7

Учитывая полученные данные, максимальная переносимая доза извлечения из травы галеги лекарственной при однократном внутрижелудочном введении для крыс может быть принята равной 8000,0 мг/кг, что позволяет отнести извлечение из травы галеги лекарственной по классификации токсичности веществ OECD к относительно безвредным веществам (VI класс опасности).

При однократном внутрибрюшинном введении мышам-самкам извлечения из травы галеги лекарственной в дозе 1000,0 мг/кг, наблюдали болевую реакцию сразу после инъекции, которая сохранялась непродолжительное время и не приводила к гибели подопытных животных в течение и по окончании 14-суточного мониторинга их состояния.

Наблюдение за экспериментальными животными показало, что динамика массы тела не вызывает признаков интоксикации (таблица 2). Вялость в поведении, отказ от приема пищи и воды наблюдались первые 2–3 суток. Через 2–3 суток после внутрибрюшинного введения все животные приходили к нормальному состоянию и в последующий период их внешние признаки и поведение не отличались от состояния животных контрольной группы, которым вводили стерильный изотонический раствор.

Таблица 2 — Летальность и динамика массы тела мышей-самок после однократного внутрибрюшинного введения извлечения из травы галеги лекарственной ($\bar{x} \pm S_x$)

Группа, доза (мг/кг)	Масса тела, г ($n = 8$)			Летальность, число погибших живот- ных из 8
	Исходная	7-е сутки	14-е сутки	
Контрольная	19,8 ± 0,4	22,2 ± 0,5	23,6 ± 0,7	0/8
Опытная 1000,0	19,2 ± 0,6	19,3 ± 0,4	20,7 ± 0,8	0/8

Учитывая полученные данные, максимальная переносимая доза водного извлечения из травы галеги лекарственной при однократном внутрибрюшинном введении для мышей может быть принята равной 1000,0 мг/кг, по классификации токсичности веществ OECD — практически нетоксичное вещество (V класс опасности).

Заключение. Водное извлечение (отвар) из травы галеги лекарственной, полученное фармакопейным методом в соотношении 1:10, не обладает острой токсичностью, т. е. не вызывает интоксикации и гибели лабораторных мышей и крыс.

Литература

1. Годовальников, Г. В. Современное лекарствоведение / Г. В. Годовальников.— Брест : Брестская типография, 2008. — 520 с.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть I / председатель редколлегий А. Н. Миронов. — М. : Гриф и К, 2012. — 944 с.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 2005. — 832 с.
4. Надлежащая лабораторная практика: Технический кодекс установившейся практики (ТКП) 125-2008 (02040) : утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь от 28.03.2008 № 56.
5. Руженкова, И. В. Фитотерапия при сахарном диабете: лечение лекарственными растениями / И. В. Руженкова. — Ростов-н/Д : Феникс, 2014. — 125 с.
6. Бакун, А. С. Фитохимический анализ травы галеги лекарственной / А. С. Бакун, Н. С. Гурина // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. реценз. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. — Минск : РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 224–227.
7. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes. — Strasbourg, Council of Europe. — 1986. — № 51. — P. 12

Research of acute toxicity of water extracts from the galega officinalis herbs'

Bakun A. S., Gurina N. S.

Educational Establishment «The Belarusian State Medical University», Minsk, Republic of Belarus

This article focuses on is devoted to the research of the safety of water extracts from the Galega officinalis herbs'. The aim of this investigation was to determine the parameters of acute toxicity of water extracts from the Galega officinalis herbs'.

Determined Established that the water extraction of the Galega officinalis herbs' with a single intragastric administration to rats (8000 mg / kg) and a single intraperitoneal administration to mice (1000 mg / kg) does not cause intoxication and death of laboratory rats and mice.

According to the classification of the toxicity of substances of the Organization for Economic Assistance and Development (OECD), water extracts of the Galega officinal's herbs' can be classified as relatively harmless substances (class 6) with the intragastric route of administration, in case of intraperitoneal administration to class 5 (practically non-toxic substances).

Keywords: galega officinalis, safety, acute toxicity.

Поступила 02.10.2019

УДК 615.322:535.243

Количественное определение водорастворимых полисахаридов в фармакопейных видах сырья рудбекии шершавой и эхинацеи пурпурной спектрофотометрическим методом

Сыса М. Г., Лукашов Р. И.

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

Реферат. В статье представлены результаты спектрофотометрического определения содержания водорастворимых полисахаридов в водных извлечениях из фармакопейного сырья рудбекии шершавой и эхинацеи пурпурной после гидролиза фенол-серноокислым методом и методом определения с пикриновой кислотой. Результаты фенол-серноокислого метода значительно отличались от результатов гравиметрического анализа и были невоспроизводимы. Количественное определение при помощи метода с пикриновой кислотой провести не удалось, так как на спектрах поглощения всех испытуемых растворов отсутствовал максимум поглощения образующегося продукта реакции при длине волны 470 нм. При помощи тонкослойной хроматографии подтверждено протекание гидролиза водорастворимых полисахаридов с преимущественным образованием глюкозы.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, фенол-серноокислый метод, пикриновая кислота, рудбекия шершавая, эхинацея пурпурная.

Введение. Лекарственные средства и биологически активные добавки к пище, полученные на основе лекарственного растительного сырья (далее — ЛРС) эхинацеи пурпурной, широко представлены на фармацевтическом рынке и применяются в расчете на иммуномодулирующее действие [6, 7]. К основным группам веществ, проявляющих иммуномодулирующий эффект, относят гликопротеины (лектины), фенольные соединения, алкиламины и водорастворимые полисахариды (далее — ВПС) [7].

ВПС являются одними из наиболее сильных иммуномодуляторов [6]. Из наземной части эхинацеи пурпурной выделены следующие ВПС: 4-О-метил-глюкуроноарабиноксилан (35 кДа), кислый арабинорамногалактан (50 кДа) и кислый арабиногалактан (75 кДа) [6, 7].

Полученные индивидуальные ВПС в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [6] увеличивают фагоцитарную активность, хемотаксис, продукцию цитокинов гранулоцитами и макрофагами [7]. Кислый арабиногалактан вызывает дозозависимое высвобождение фактора некроза опухоли- α , интерферона- β_2 и интерлейкина-6 *in vitro*, его эффект высокоизбирателен в отношении макрофагов [6].

Несмотря на наличие во многих лекарственных растениях ВПС, унифицированного подхода к их количественному определению на данный момент не разработано [1, 4, 7]. Используют гравиметрические, спектрофотометрические, вискозиметрические, нефелометрические и поляриметрические методики. Гравиметрический метод количественного определения ВПС описан в Европейской фармакопее и Государственной фармакопее Республики Беларусь. Вариант спектрофотометрического метода приведен в проекте Государственной фармакопее Российской Федерации [3]. Поэтому представляет научно-практический интерес определение возможности использования того или иного фармакопейного метода для определения ВПС в изучаемом ЛРС.

К растениям с доказанной иммуномодулирующей активностью также относится рудбекия шершавая, цветки которой включены в Государственную фармакопею Республики Беларусь [2].

Цель работы — определение возможности использования фенол-сернокислого метода (далее — ФСМ) и метода определения с пикриновой кислотой (далее — МОПК) для оценки содержания ВПС в фармакопейных видах сырья рудбекии шершавой и эхинацеи пурпурной.

Материалы и методы. Для оценки данных, полученных с использованием спектрофотометрических методик, проводили количественное определение ВПС в изучаемом сырье гравиметрическим методом после удаления фенольных соединений (далее — ФС) [1].

Так как концентрацию ВПС при проведении ФСМ вычисляли методом одного стандарта в пересчете на глюкозу [7], то определяли ее фактическое наличие в растворе ВПС изучаемых растений после проведения гидролиза при помощи тонкослойной хроматографии (далее — ТСХ) [1].

Материалы: рудбекии шершавой цветки, заготовленные в период массового цветения (середина июля) 2018 г. в поселке Улановичи (окрестности г. Витебска). Сушку сырья проводили воздушно-теневым способом в хорошо вентилируемых помещениях без доступа прямых солнечных лучей. Эхинацеи пурпурной трава — измельченное сырье 50 г в пачке; производитель «Падис'С», Республика Беларусь (серия: 08571017, годен до: 08.20), ТСХ пластинка со слоем *силикагеля Р*.

Реактивы: *метанол (80 %, об/об) Р, ацетон (60 %, об/об) Р, вода Р, 96 % спирт Р, кислота серная Р, раствор 9,8 г/л кислоты серной Р, раствор 50 г/л фенола Р, раствор 0,1 г/л глюкозы безводной Р, кислота хлористоводородная концентрированная Р; раствор 10 г/л кислоты пикриновой Р; раствор 200 г/л натрия гидроксида Р, бутанол Р, кислота уксусная ледяная Р, анилин Р, кислота фталевая Р.*

Удаление фенольных соединений. Три точные навески (около 1 г) измельченного ЛРС (1400) обоих растений помещали в стеклянные флаконы и приливали *метанол (80 %, об/об) Р* для рудбекии шершавой цветков или *ацетон (60 %, об/об) Р* для эхинацеи пурпурной травы при соотношении сырья и экстрагента 1 к 10. Флаконы плотно закупоривали и помещали на водяную баню при температуре 60 °С на 60 мин.

Полученные извлечения процеживали через кусочек ваты, который отжимали и вместе с остатками сырья изучаемых растений помещали во флакон с ЛРС после удаления ФС, затем оставляли при комнатной температуре до полного высыхания (около 5 дней).

Экстракция ВПС. К высохшему ЛРС добавляли *воду Р* (экстрагент для ВПС обоих видов сырья) при соотношении сырья и экстрагента 1 к 10 и помещали на кипящую водяную баню на 60 мин.

Полученные водные извлечения процеживали через кусочек ваты, отбирали по три пробы объемом 2,00 мл для дальнейшего осаждения ВПС трехкратным объемом *96 % спирта Р*. Осадки переносили на предварительно взвешенные бумажные фильтры, которые оставляли при комнатной температуре до их полного высыхания (около 5 дней), после чего взвешивали и рассчитывали массовую долю ВПС в пересчете на сухое сырье.

Из полученных осадков готовили испытуемые растворы для спектров фотометрического количественного определения ВПС путем их растворения в 10,0 мл *воды Р*, подогретой до 80 °С (10,0 мл *воды Р* смывали с фильтра ВПС, объем полученного раствора доводили *водой Р* до 10,0 мл). Фильтры высушивали при комнатной температуре (около 3 дней) и взвешивали для вычисления массы перешедших в раствор ВПС.

Таким же образом готовили испытуемые растворы ВПС для проведения ТСХ.

Испытуемый раствор для ТСХ. К 2,00 мл водного раствора ВПС изучаемых растений добавляли 2,00 мл раствора 9,8 г/л *кислоты серной Р*, флаконы плотно закупоривали и выдерживали на кипящей водяной бане 3 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры.

Раствор сравнения: растров 0,1 г/л глюкозы *P*.

Пластинка: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *P*.

Подвижная фаза: бутанол *P* — кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* (3:1:1, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 20 мкл в форме пятна.

Фронт подвижной фазы: 10 см от линии старта.

Высушивание: при температуре от 100 °С до 105 °С.

Проявление: пластинку обрабатывали раствором анилин-фталатного реактива (930 мг анилина *P* и 1660 мг кислоты фталевой *P* растворяли в 100 мл бутанола *P*) и высушивали при температуре от 100 °С до 105 °С. Просматривали в ультрафиолетовом свете.

Испытуемый раствор для ФСМ. К 0,50 мл водного раствора ВПС изучаемого ЛРС добавляли 1,25 мл кислоты серной *P* и 0,25 мл раствора 50 г/л фенола *P*. Флаконы плотно закупоривали и помещали на водяную баню при 85 °С на 60 мин.

В качестве стандарта использовали раствор 0,1 г/л глюкозы безводной *P*.

Под действием кислоты серной *P* происходит гидролиз полисахаридов до глюкозы, которая дегидратируется с образованием оксиметил фурфурола. Оксиметил фурфурол взаимодействует с фенолом *P* с образованием ауринового красителя (реакция конденсации), имеющего в видимой области спектра максимум поглощения при длине волны 490 нм [5].

Концентрацию ВПС определяли методом одного стандарта в пересчете на глюкозу.

Испытуемый раствор для МОПК. К 1,00 мл водного раствора ВПС добавляли 0,5 мл кислоты хлористоводородной концентрированной *P*, флаконы плотно закупоривали и помещали на 30 мин на кипящую водяную баню, после чего к раствору добавляли 1,50 мл раствора 10 г/л кислоты пикриновой *P* и 3,50 мл раствора 200 г/л натрия карбоната *P* и помещали еще на 10 мин на кипящую водяную баню [3].

В качестве стандарта использовали раствор 0,1 г/л глюкозы безводной *P*.

Метод основан на цветной реакции моносахаров (образуются после гидролиза полисахаридов под действием кислоты хлористоводородной концентрированной *P*) с кислотой пикриновой *P*, протекающей с образованием кислоты пикраминовой в результате восстановления сахаром группы NO₂ до NH₂. Продукт реакции имеет в видимой области спектра максимум поглощения при длине волны 470 нм [3].

Спектры поглощения снимали в интервале длин волн от 200 до 800 нм на спектрофотометре Solar PV 2201. Все определения выполняли три раза ($n = 3, p = 95 \%$).

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили при помощи пакета «Анализ данных» компьютерной программы Microsoft Office Excel 2016. Результаты представляли в виде среднего значения. Статистически значимыми считали отличия при уровне значимости менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. Результаты хроматографического определения методом ТСХ моносахаридов, полученных после гидролиза ВПС, представлены на рисунке 1.

Верх хроматографической пластинки		
	Флуоресцирующая зона голубоко цвета	Флуоресцирующая зона голубоко цвета
	Слабо флуоресцирующая зона голубоко цвета	Слабо флуоресцирующая зона голубоко цвета
Интенсивно флуоресцирующая зона голубоко цвета (глюкоза)	Интенсивно флуоресцирующая зона голубоко цвета (глюкоза)	Интенсивно флуоресцирующая зона голубоко цвета (глюкоза)
1	2	3

Рисунок 1 — Последовательность расположения хроматографических зон на ТСХ пластинке испытуемых растворов и раствора сравнения:

1 — раствор 0,1 г/л глюкозы безводной *P*; 2 — раствор ВПС рудбекии шершавой цветков после гидролиза; 3 — раствор ВПС эхинацеи пурпурной травы после гидролиза

Из рисунка 1 видно, что для растворов ВПС рудбекии шершавой цветков и эхинацеи пурпурной травы после гидролиза характерно наличие на хроматограмме зоны с интенсивной голубой флуоресценцией. R_f глюкозы безводной *P* равно 0,2, что совпадало с R_f продукта гидролиза ВПС ЛРС рудбекии шершавой (0,2) и R_f продукта гидролиза ВПС ЛРС эхинацеи пурпурной (0,19).

Учитывая сходные значения R_f и одинаковый характер флуоресценции, можно предположить, что после гидролиза ВПС изучаемых растений в растворе обнаруживалась в глюкоза, которая являлась преобладающим моносахаридом. Также могли обнаруживаться другие флуоресцирующие зоны.

Результаты определения содержания ВПС в изучаемом сырье при помощи ΦCM в сравнении с гравиметрическим методом для различных проб приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты определения концентрации ВПС в водном растворе ΦCM в сравнении с гравиметрическим методом

Анализируемая проба	Массовая доля ВПС в пересчете на сухое сырье (гравиметрия), %	Массовая доля ВПС в пересчете на сухое сырье (ΦCM), %	p^*
Рудбекия 1-3	17,8	7,97	$3,63 \cdot 10^{-12}$
Рудбекия 3-1	17,6	3,59	0
Эхинацея 1-1	2,89	1,33	0,269
Эхинацея 2-1	3,34	0,93	0,088

* значение p (уровня значимости) рассчитывали по z -критерию Фишера для средних.

Как видно из таблицы 1, результаты определения содержания ВПС в рудбекии шершавой цветках и эхинацеи пурпурной траве при помощи ΦCM статистически значимо отличались от результатов гравиметрического анализа ($p < 0,05$). Результаты, которые статистически значимо не различались ($p > 0,05$), оказались не воспроизводимы, так как величина RSD равна 52,3 % и 79,8 %.

Поскольку результаты гравиметрического анализа и ΦCM значительно отличались и результаты ΦCM не были воспроизводимы для всех четырех проб, проводили определение ВПС с помощью ΦCM для серии разведений одной и той же пробы. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2— Результаты определения концентрации ВПС в водном растворе ΦCM для серии разведений одной пробы

Анализируемая проба	Массовая доля ВПС в пересчете на сухое сырье (гравиметрия), %	Массовая доля ВПС в пересчете на сухое сырье (ΦCM), %	p^*
Рудбекия 1-1	17,8	5,33	$1,1 \cdot 10^{-3}$
Рудбекия 1-2		4,82	
Рудбекия 1-3		6,22	
Рудбекия 2-1	17,7	1,46	$6,2 \cdot 10^{-2}$
Рудбекия 2-2		8,77	
Рудбекия 2-3		10,7	
Рудбекия 3-1	17,6	9,27	$2,7 \cdot 10^{-3}$
Рудбекия 3-2		3,36	
Рудбекия 3-3		7,91	
Эхинацея 1-1	2,89	1,83	0,15
Эхинацея 1-2		2,21	
Эхинацея 1-3		0,093	
Эхинацея 2-1	3,34	4,08	0,17
Эхинацея 2-2		4,66	
Эхинацея 3-1	2,75	5,76	0,11
Эхинацея 3-2		7,01	

* значение p (уровня значимости) рассчитывали по t -критерию Стьюдента.

Как видно из таблицы 2, результаты определения содержания ВПС в изучаемом ЛРС при помощи ΦCM статистически значимо отличались от результатов гравиметрического анализа ($p < 0,05$) при изучении разведений одной и той же пробы. Результаты, которые статистически значимо не различались ($p > 0,05$), оказались не воспроизводимы, так как величина RSD для результатов ΦCM варьировала от 9,4 до 81,9 %.

Для подтверждения протекания реакции образования ауринового красителя записали спектры поглощения реакционных смесей.

На рисунке 2 представлены спектры поглощения продуктов реакции ФСМ для водных растворов ВПС рудбекии шершавой цветков и стандарта.

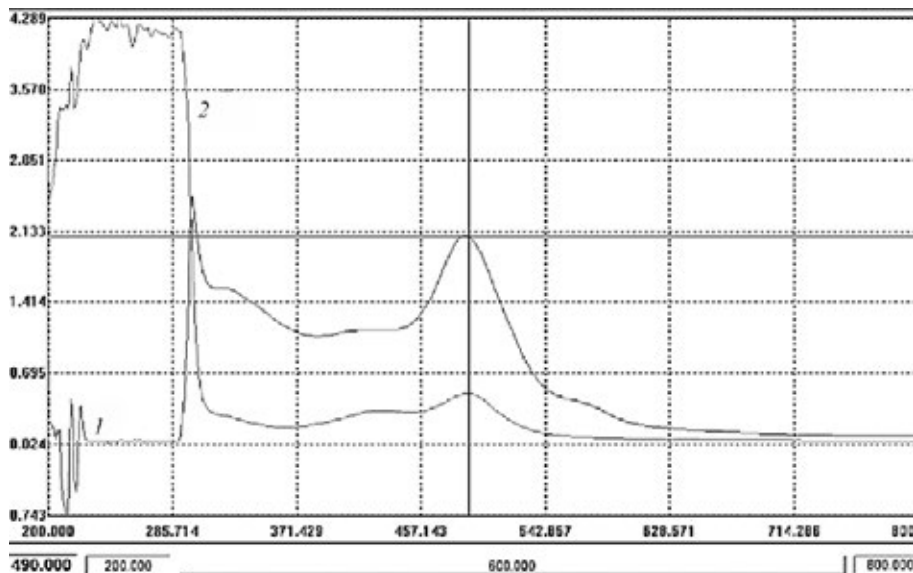


Рисунок 2 — Спектры поглощения продуктов реакции ФСМ для водных растворов ВПС рудбекии шершавой цветков и глюкозы:
 1 — испытуемый раствор ВПС рудбекии шершавой цветков;
 2 — испытуемый раствор 0,1 г/л глюкозы безводной P

Как видно из рисунка 2, продукты реакции растворов ВПС рудбекии шершавой цветков и глюкозы имели максимум поглощения при длине волны 490 нм, что соответствовало литературным данным [5] и являлось свидетельством протекания реакции образования ауринового красителя.

На рисунке 3 представлены спектры поглощения продуктов реакции ФСМ для водных растворов ВПС эхинацеи пурпурной травы и стандарта.

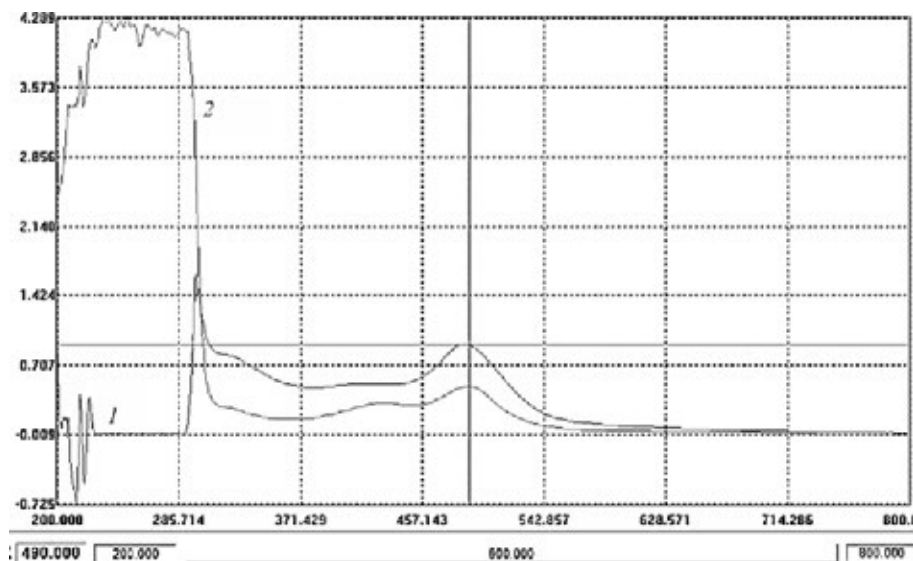


Рисунок 3 — Спектры поглощения продуктов реакции ФСМ для водных растворов ВПС эхинацеи пурпурной травы и глюкозы:
 1 — испытуемый раствор ВПС эхинацеи пурпурной травы;
 2 — испытуемый раствор 0,1 г/л глюкозы безводной P

Как видно из рисунка 3, продукты реакции ВПС эхинацеи пурпурной травы и глюкозы имели максимум поглощения при длине волны 490 нм, что подтверждало протекание соответствующей реакции.

У всех проанализированных проб растворов ВПС изучаемого ЛРС наблюдали максимум поглощения при длине волны 490 нм.

На рисунке 4 представлены спектры поглощения продукта МОПК для водных растворов ВПС рудбекии шершавой цветков и стандарта.

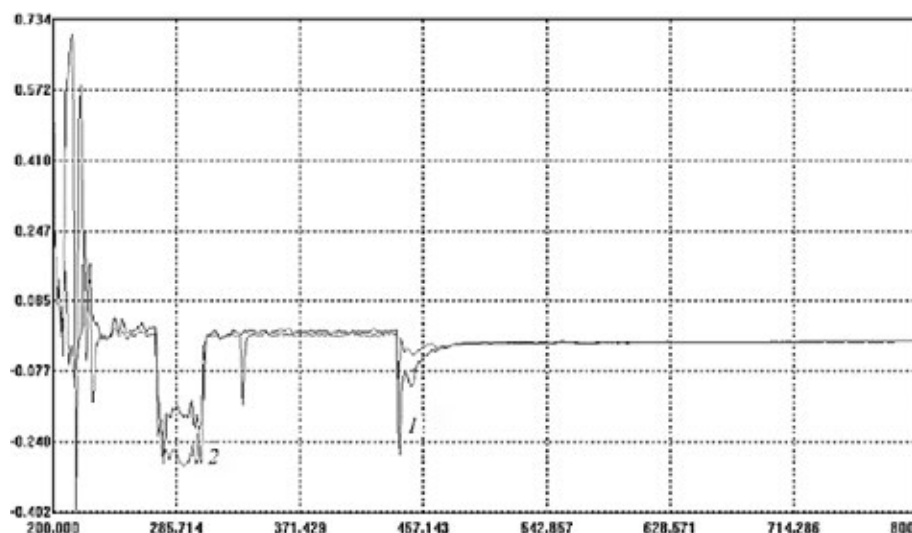


Рисунок 3 — Спектры поглощения продуктов реакции МОПК для водных растворов ВПС рудбекии шершавой цветков и глюкозы:
1 — испытуемый раствор ВПС рудбекии шершавой цветков;
2 — испытуемый раствор 0,1 г/л глюкозы безводной P

Как видно из рисунка 4, спектр поглощения реакционной смеси с раствором 0,1 г/л глюкозы практически не отличался от спектра поглощения реакционной смеси с ВПС рудбекии шершавой цветков. Необходимо отметить, что аналитически значимые максимумы поглощения при длине волны 470 нм не обнаружены.

На рисунке 5 представлены спектры поглощения продукта МОПК для водных растворов ВПС эхинацеи пурпурной травы и стандарта.

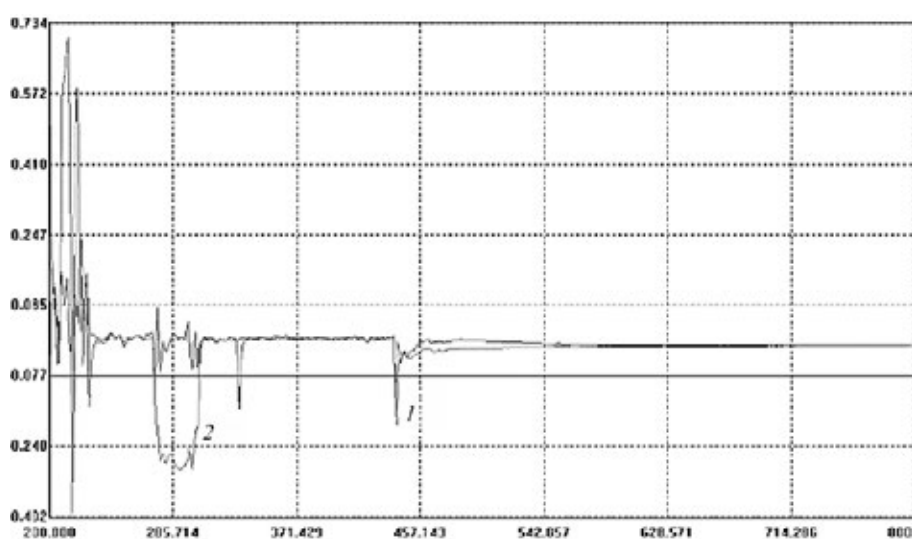


Рисунок 4 — Спектры поглощения продуктов реакции МОПК для водных растворов ВПС эхинацеи пурпурной травы и глюкозы:
1 — испытуемый раствор ВПС эхинацеи пурпурной травы;
2 — испытуемый раствор 0,1 г/л глюкозы безводной P

Из рисунка 5 видно, что аналитически значимые максимумы поглощения при длине волны 470 нм отсутствовали в спектрах поглощения реакционных смесей с растворами 0,1 г/л глюкозы безводной Р и ВПС эхинацеи пурпурной травы.

Исходя из данных рисунков 3 и 4, реакция сахаров с пикриновой кислотой не протекала в описанных условиях, и провести количественное определение ВПС в анализируемом ЛРС МОПК не представлялось возможным.

Заключение. Проведение ТСХ подтверждало наличие глюкозы (доминирующий моносахарид) в растворе ВПС изучаемых растений после выполнения гидролиза.

Использование ФСМ для количественного определения ВПС рудбекии шершавой цветков и эхинацеи пурпурной травы не дало воспроизводимых результатов. Однако в спектрах поглощения продуктов реакции для обоих видов ЛРС присутствовал характерный максимум поглощения при длине волны 490 нм, что указывало на образование ауринового красителя.

В спектрах поглощения всех образцов, проанализированных с использованием МОПК, отсутствовали максимумы поглощения при длине волны 470 нм, характерные для продуктов реакции сахаров с пикриновой кислотой. Поэтому провести надежное количественное определение ВПС изучаемого ЛРС при помощи этого метода не представлялось возможным.

Таким образом, при помощи использованных спектрофотометрических методик невозможно достоверно количественно определить содержание ВПС рудбекии шершавой цветков и эхинацеи пурпурной травы.

Литература

1. Бубенчиков, Р. А. Фенольные соединения и полисахариды фиалки собачей / Р. А. Бубенчиков // Вестник ВГУ. — 2004. — № 1. — С. 156–59.
2. Лукашов, Р. И. Фенольные соединения рудбекии шершавой цветков и их иммунотропная активность / Р. И. Лукашов, Д. В. Моисеев // Вестник фармации. — 2015. — № 4. — С. 118–124.
3. Тринеева, О. В. Определение суммы полисахаридов и простых сахаров в листьях крапивы двудомной / О. В. Тринеева, А. И. Сливкин // Вестник ВГУ. — 2007. — № 1. — С. 164–169.
4. Bergeron, C. Quantitative Analysis of the Polysaccharide and Glycoprotein Fractions in *Echinacea purpurea* and *Echinacea angustifolia* by HPLC-ELSD for Quality Control of Raw Material / C. Bergeron, S. Gafner // *Pharmaceutical Biology*. — 2007. — Vol. 45. — P. 98–105.
5. Colorimetric Method for Determination of Sugars and Related Substances / M. Dubois [et al.] // *Analyt. Chem.* — 1956. — Vol. 28. — P. 350–356.
6. Miller, S. C. The genus *Echinacea* / S. C. Miller. — Helsinki : SRS Press, 2004. — 270 p.
7. Optimization and use of a spectrophotometric method for determining polysaccharides in *Echinacea purpurea* / N. K. Glavach [et al.] // *Central European Journal of Biology*. — 2012. — Vol. 7. — P. 126–131.

Quantitative determination of the water-soluble polysaccharides in the belorussian pharmacopeia plant raw material of *Rudbeckia hirta* and *Echinacea purpurea* by the spectrophotometric method

Sysa M. G., Lukashou R. I.

Educational Establishment “The Belarussian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the results of spectrophotometric determination of the water-soluble polysaccharides in aqueous extracts from the Belorussian pharmacopeia plant raw material of *Rudbeckia hirta* and *Echinacea purpurea* after hydrolysis with use phenol-sulfuric method and picric acid determination method. The results of the phenol-sulfuric method were significantly different from the results of gravimetric analysis and were irreproducible. Quantification by the picric acid determination method failed, since the absorption spectrum of all test solutions did not have a maximum absorption of the reaction product at a wavelength of 470 nm. By thin-layer chromatography, the hydrolysis of water-soluble polysaccharides with the predominant formation of glucose was confirmed.

Keywords: water-soluble polysaccharides, phenol-sulfuric method, picric acid, *Rudbeckia hirta*, *Echinacea purpurea*.

Поступила 07.10.2019

УДК 615.254.1:504.5

Обезвреживание фармацевтических отходов диуретических средств химическим способом

Яранцева Н. Д., Авсейко М. В.

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

Реферат. Статья посвящена разработке химического способа обезвреживания фармацевтических отходов, обеспечивающего эффективность и экологическую безопасность. Проведена была химическая инактивация фармакофоров лекарственных средств, обладающих диуретической активностью. Экспериментально установлены структура полученных в ходе разрушения продуктов, доказана эффективность обезвреживания отходов методом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния с использованием в качестве активных субстратов наноструктур, изготовленных способом иммерсионного осаждения серебра на пористый кремний, с целью подтверждения уменьшения неблагоприятного влияния на окружающую среду программными методами респираторной токсичности и способности к биоаккумуляции образующихся при разрушении веществ.

Ключевые слова: фармацевтические отходы, обезвреживание, экологическая безопасность.

Введение. Озабоченность современного общества вызывает феномен медиализации, влекущий за собой неуклонный рост объема мирового фармацевтического рынка. Столь бурное развитие фармацевтической науки и промышленности не лишено своих недостатков: актуальной становится проблема утилизации отходов фармацевтических предприятий, лекарственных средств, пришедших в негодность на различных этапах жизненного цикла [8]. Единый механизм обезвреживания фармацевтических отходов не разработан. Чаще всего для этих целей используют методы высоко- и среднетемпературного сжигания, захоронение, слив в канализацию, смешивание с бытовыми отходами. Однако эти способы утилизации оказывают в целом неблагоприятное влияние на окружающую среду: так захоронение фармацевтических отходов сопровождается загрязнением почвы и грунтовых вод, при сжигании образуется достаточно большое количество диоксинов, воздействие которых на человека ассоциировано с рядом токсических последствий, таких как иммунотоксичность, нарушения неврологического развития, сбои в работе эндокринной и репродуктивной систем [2].

На сегодняшний день большое внимание ученых уделяется сердечно-сосудистым заболеваниям, которые, невзирая на существенные успехи, достигнутые в области их профилактики и терапии, занимают лидирующие позиции среди причин смертности в большинстве стран мира. В Республике Беларусь одним из ключевых шагов в деле лечения и профилактики артериальной гипертензии стало принятие в 2005 г. Клинических протоколов диагностики и лечения больных с заболеваниями системы кровообращения — совокупности подходов к диагностике и лечению артериальной гипертензии, приближенных к международным стандартам. Особенность фармакотерапии артериальной гипертензии, согласно международным и национальным руководствам, заключается в необходимости пожизненного приема антигипертензивных средств. Выбор оптимального набора таких средств, а также схемы их приема основываются на множестве фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований. При этом основными средствами при фармакотерапии артериальной гипертензии признаны следующие пять групп лекарственных средств: диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Вышесказанное обуславливает большое количество назначений лекарственных средств группы диуретиков, в том числе пожилым пациентам, что влечет за собой образование большого количества фармацевтических отходов рассматриваемой группы. В качестве фармацевтических отходов в данном случае рассматриваются не только отходы фармацевтических предприятий, но и невостребованные пациентами лекарственные средства, а также препараты с истекшим сроком годности.

Цель работы — разработка химического метода утилизации фармацевтических отходов диуретических лекарственных средств, обеспечивающего эффективность обезвреживания и экологическую безопасность.

Материалы и методы. В качестве образцов для разработки метода химической деградации были использованы субстанции следующих лекарственных средств, обладающих диуретической активностью: фуросемид, гидрохлортиазид и спиронолактон. Согласно экологической классификации лекарственных средств, субстанции фуросемида и гидрохлортиазида характеризуются высокими значениями стойкости, т. е. медленно разрушаются и являются потенциально стойкими в окружающей среде, а также способны аккумулироваться в биологических системах.

Для разрушения фармакофора фуросемида, в структуре которого присутствует карбоксильная группа, необходимая для проявления фармакологического действия, была выбрана реакция декарбоксилирования (рисунок 1) с применением 0,4 г/л раствора гидроксида кальция и последующим нагреванием до 300 °С [3].

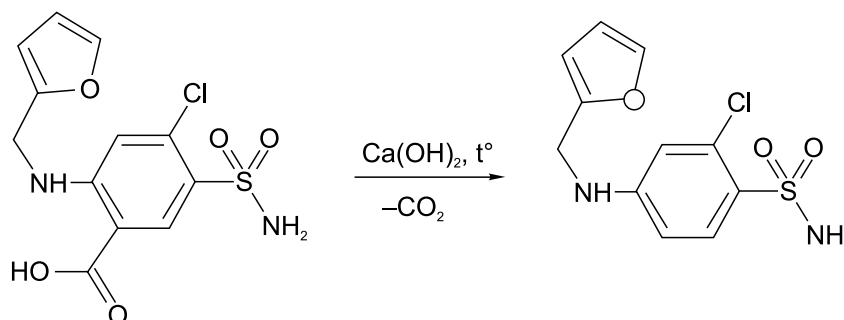


Рисунок 1 — Инактивация фармакофора фуросемида реакцией декарбоксилирования

Фармакологическую активность гидрохлортиазида обеспечивает сульфонамидная группа. Для инактивации данной группы проводилась реакция окисления с концентрированной азотной кислотой (рисунок 2).

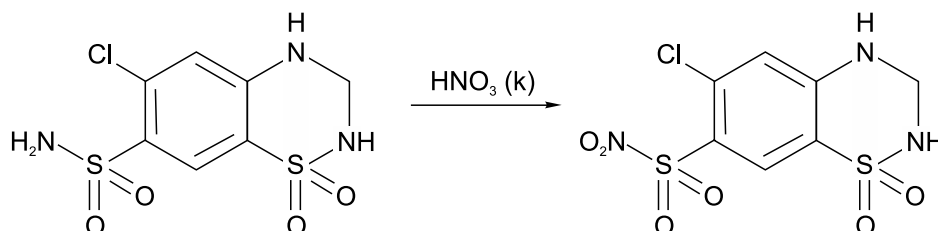


Рисунок 2 — Инактивация фармакофора гидрохлортиазида реакцией окисления

Диуретическое действие спиронолактона обусловлено наличием пятичленного ненасыщенного лактонного цикла и ацетилтиогруппы в 7 положении [7]. Для уменьшения активности исходного соединения использовалась реакция кислотного гидролиза с концентрированной соляной кислотой, сопровождаемая повышением температуры до 60 °С (рисунок 3).

С целью установления структуры полученных соединений регистрировался спектр гигантского комбинационного рассеяния исходных и разрушенных образцов субстанций анализируемых лекарственных средств. Измерения проводили на 3D-сканирующем конфокальном Рамановском микроскопе *Confotec NR500* при длине волны возбуждающего излучения 633 нм. В качестве подложек были использованы *BeISERS*, созданные в результате совместных исследований ученых Института физики Национальной академии наук и Белорусского государственного университета информатики и радиоэлектроники на основе наноструктур серебра и пористого кремния, изготовленные путем электрохимического травления пластин монокристаллического кремния с последующим химическим контактно-обменным осаждением серебра из водного раствора нитрата серебра [4].

Использование подложек, содержащих наноструктуры серебра на пористом кремнии, обусловлено тем, что они обладают уникальными оптическими свойствами, связанными с сильными локальными электромагнитными полями, возникающими благодаря возбуждению плазмонов на поверхности серебра, когда на определенных частотах падающего излучения наблюдается эффект локализованного поверхностного плазмонного резонанса. Основываясь на данных об областях проявления локализованного поверхностного плазмонного резонанса, выбираются оптимальные режимы снятия спектров гигант-

ского комбинационного рассеяния с максимальной интенсивностью ГКР-сигнала, что позволяет обнаруживать даже следовые количества лекарственных средств и их метаболитов.

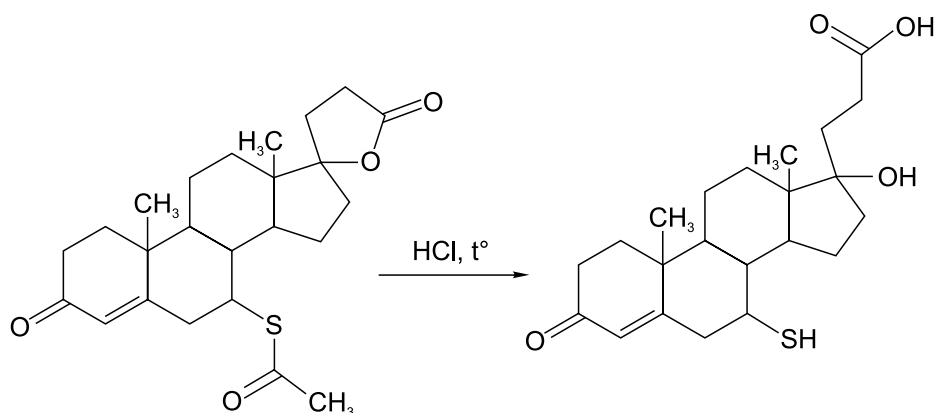


Рисунок 3 — Инактивация фармакофора спиронолактона реакцией гидролиза

Токсичность исходных соединений, а также структур, полученных в ходе разрушения, определялась на основании расчета полулетальной дозы (LD_{50}) для крыс при пероральном применении с использованием пакета программ для компьютерного моделирования *GUSAR Rat acute toxicity* [5].

Для ряда органических веществ установлена значительная взаимосвязь между коэффициентом распределения в системе октанол-вода и их биоаккумуляцией в гидробионтах. Более того, существуют доказательства взаимосвязи коэффициента распределения с токсичностью для живых организмов и с сорбцией химических веществ в твердых телах, например, почве и осадках [1]. Таким образом, коэффициент распределения может быть использован в качестве ключевого параметра в оценке рисков химических веществ для окружающей среды. Расчет коэффициента распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$) для анализируемых веществ был осуществлен с использованием программы Molinspiration.

Результаты и их обсуждение. Рамановский спектр исходного образца субстанции фуросемида характеризуется максимумами пиков при следующих частотах: 479 см^{-1} , 544 см^{-1} , 590 см^{-1} , 693 см^{-1} , 745 см^{-1} , 801 см^{-1} , 1084 см^{-1} , 1154 см^{-1} , 1219 см^{-1} , 1275 см^{-1} , 1346 см^{-1} , 1415 см^{-1} , 1464 см^{-1} , 1511 см^{-1} , 2862 см^{-1} , 2910 cm^{-1} , 3286 см^{-1} , 3346 см^{-1} , 3393 см^{-1} , 3444 см^{-1} (рисунок 4).

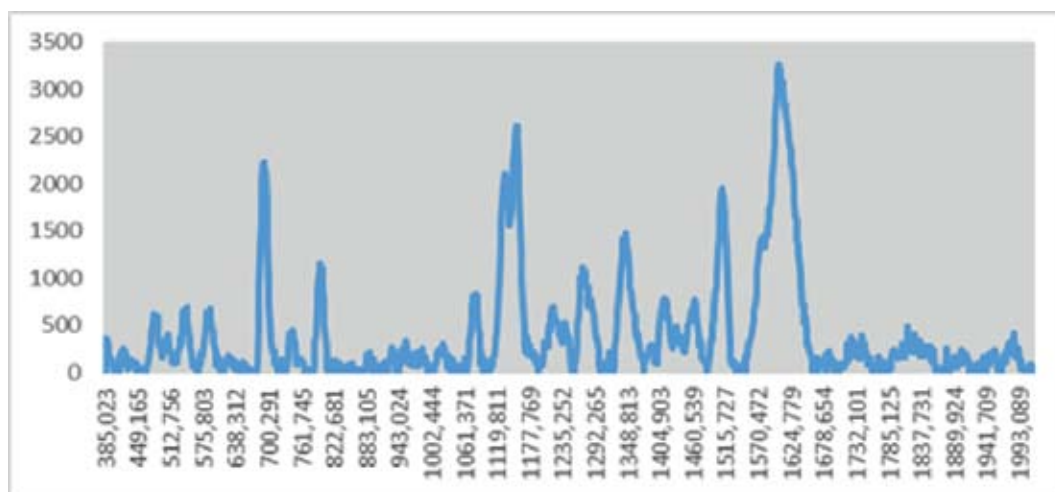


Рисунок 4 — Рамановский спектр исходного образца субстанции фуросемида

Рамановский спектр образца разрушенной субстанции фуросемида (рисунок 5) характеризуется отсутствием пика 1154 см^{-1} и уменьшением интенсивности пика 1605 см^{-1} . 1154 см^{-1} является характеристической частотой поглощения карбоксильной группы, пик с частотой 1605 см^{-1} проявляется как при наличии карбоксильной группы, так и трудноразрушаемой ароматической системы, следствием чего является не полное отсутствие описанного пика, а лишь сниженная его интенсивность, соответствующая только ароматическому ядру [6].

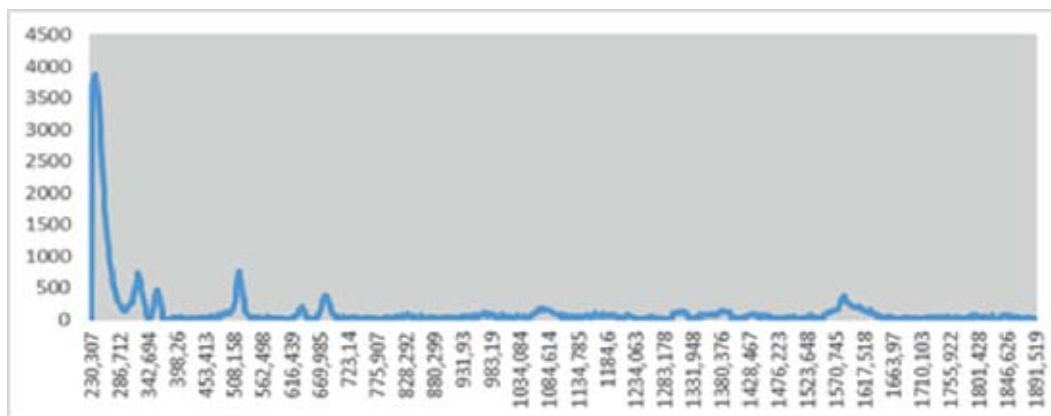


Рисунок 5 — Рамановский спектр разрушенного образца субстанции фуросемида

На спектре комбинационного рассеяния исходного образца субстанции гидрохлортиазида (рисунок 6) были зарегистрированы пики на следующих частотах: 265 cm^{-1} , 317 cm^{-1} , 713 cm^{-1} , 942 cm^{-1} , 1154 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} , 1527 cm^{-1} , 1599 cm^{-1} , 1810 cm^{-1} , 2443 cm^{-1} , 2957 cm^{-1} , 3079 cm^{-1} , 3182 cm^{-1} , 3247 cm^{-1} , 3374 cm^{-1} , 3715 cm^{-1} , 3946 cm^{-1} .

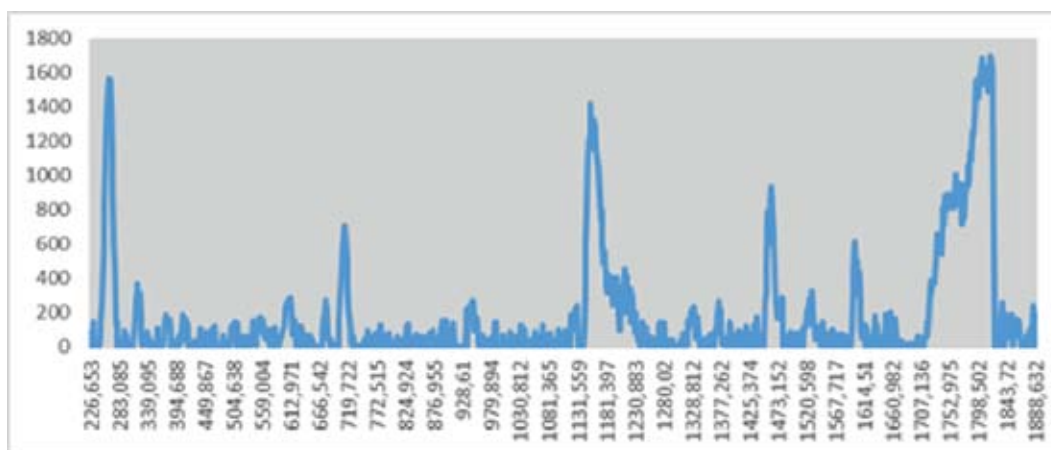


Рисунок 6 — Рамановский спектр исходного образца субстанции гидрохлортиазида

Спектр образца разрушенной субстанции гидрохлортиазида (рисунок 7) не содержит характерный для сульфонамидной группы пик на частоте 1810 cm^{-1} .

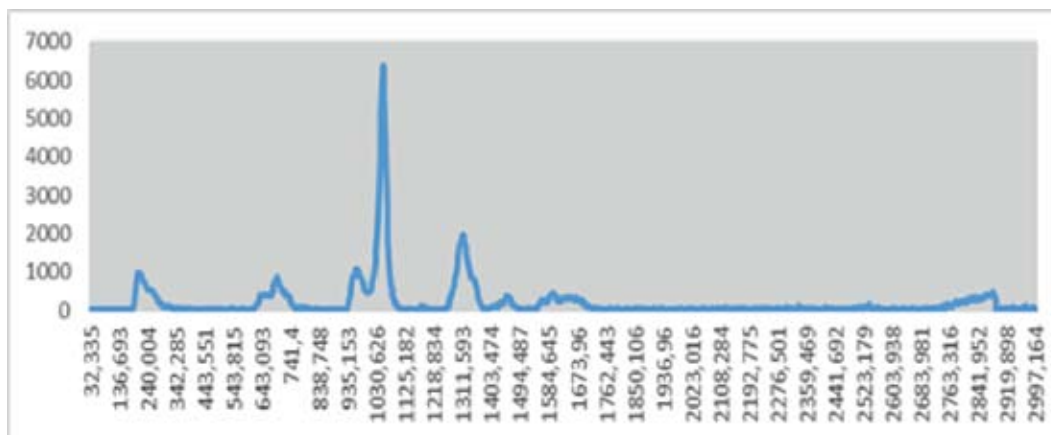


Рисунок 7 — Рамановский спектр разрушенного образца субстанции гидрохлортиазида

Положение максимумов характеристических групп фармакофора спиронолактона отмечается при 1675 см^{-1} и 660 см^{-1} . Пики при данных частотах регистрируются на спектре комбинационного рассеяния исходного образца субстанции спиронолактона (рисунок 8).

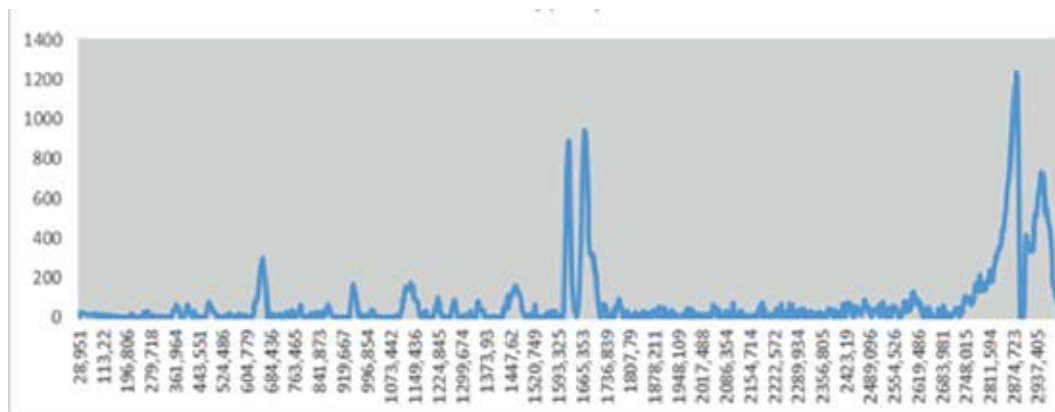


Рисунок 8 — Рамановский спектр исходного образца субстанции спиронолактона

Спектр образца спиронолактона после инактивации характеризуется значительным уменьшением интенсивности пика на частоте 1675 см^{-1} и отсутствием при 660 см^{-1} (рисунок 9).

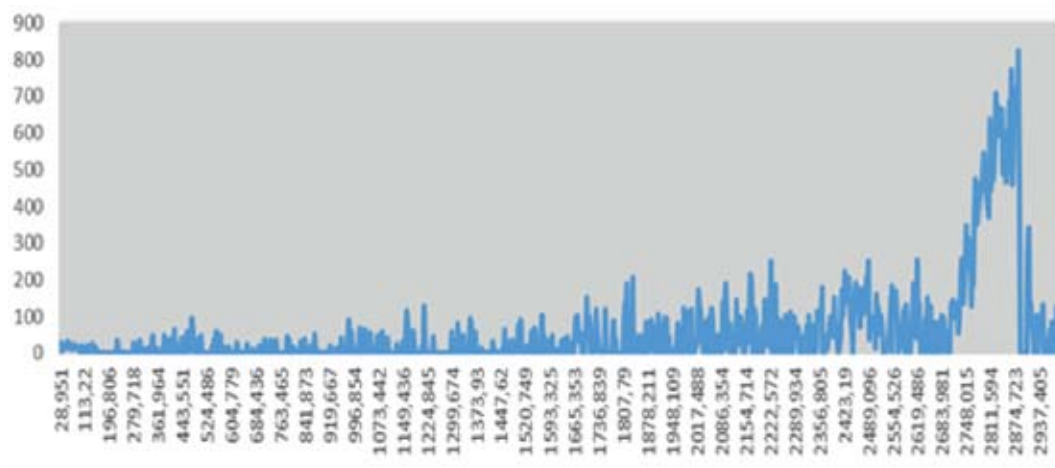


Рисунок 9 — Рамановский спектр разрушенного образца субстанции спиронолактона

Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния является высокочувствительным методом идентификации соединений и позволяет подтвердить эффективность химического способа обезвреживания фармацевтических отходов.

Значения полулетальной дозы (LD_{50}) для крыс при пероральном применении и коэффициент распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$) исходных молекул диуретиков и их метаболитов приведены в таблице 1.

Анализируя данные, приведенные в таблице, необходимо отметить следующие закономерности: значение полулетальной дозы (LD_{50}) разрушенных образцов исследуемых диуретических лекарственных средств увеличивается по сравнению с исходными молекулами, коэффициент распределения в системе октанол-вода ($\log P_{ow}$) уменьшается. Это свидетельствует о снижении токсичности, липофильности и, как следствие, уменьшении способности к аккумуляции в биологических системах полученных метаболитов.

Заключение. Проведенные исследования доказывают возможность применения химического способа для утилизации фармацевтических отходов группы диуретических лекарственных средств. Достоинствами данного метода является дешевизна и доступность используемых реактивов, простота методик утилизации, образование прогнозируемых метаболитов, обладающих низкой токсичнос-

тью, стойкостью и способностью к биоаккумуляции. Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния является высокочувствительным методом для контроля эффективности обезвреживания фармацевтических отходов.

Таблица 1 — Показатели токсичности и способности к биоаккумуляции для анализируемых диуретических лекарственных средств и продуктов их инактивации

Вещество	Rat Oral LD ₅₀		logP _{ow}
	log 10 (ммоль/кг)	мг/кг	
Фуросемид	0,907	2668,000	1,77
Продукт инактивации фуросемида	1,103	3634,000	1,75
Гидрохлортиазид	1,128	3947,000	0,31
Продукт инактивации гидрохлортиазида	1,136	4425,000	-0,06
Спиринолактон	0,543	1454,000	3,03
Продукт инактивации спинолактона	0,605	1839,000	2,94

Литература

1. Андреева Е. П., Раевский О. А. Расчет липофильности органических соединений на основе структурного сходства и молекулярных физико-химических дескрипторов / Е. П. Андреева, О. А. Раевский // Химико-фармацевтический журнал. — 2009. — Т. 43. — № 5. — С. 28–32.
2. Останина, Н. В. Проблемы, связанные с уничтожением некачественных лекарственных препаратов / Н. В. Останина, Е. И. Кузнецова, Н. Н. Очеретянна // Сотрудничество для решения проблем с отходами : тез. докл. конф. с междунар. участием. — X., 2009. — С. 221–229.
3. Drug Repositioning and Pharmacophore Identification in the Discovery of Hookworm MIF Inhibitors / Y. Cho, J. Vermeire, J. Merkel [et al.] // Chemistry and Biology — 2011. — № 18. — P. 1089–1101.
4. Progress in the development of SERS-active substrates based on metal-coated porous silicon / Н. V. Vandarenka, K. V. Girel, S. A. Savatski [et al.] // Materials — 2018. — Vol. 11. — № 5. — P. 852.
5. QSAR моделирование острой оральной токсичности млекопитающих / О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, А. В. Ярковидр // Biomedical Chemistry: Research and Methods. — 2018. — Vol. 1. — № 3. — P. 1–3.
6. Socrates, G. Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts / G. Socrates. — England: John Wiley & Sons Ltd, 2001. — 362 p.
7. Spironolactone-related inhibitors of type II 17β-hydroxysteroid dehydrogenase: chemical synthesis, receptor binding affinities, and proliferative/antiproliferative activities / M. Tremblay, V. Luu-The, G. Leblanc [et al.] // Bioorganic & medicinal chemistry. — 1999. — Vol. 7. — № 6. — P. 1013–1023.
8. Thomas, F. Фармацевтические отходы в окружающей среде: взгляд с позиций культуры / F. Thomas // Панорама общественного здравоохранения. — 2017. — № 1. — С. 133–139.

Disposal of diuretic pharmaceutical waste by chemical method

Yarantseva N. D., Avseiko M. V.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The article deals with the development of a chemical method of pharmaceutical waste disposal, ensuring efficiency and environmental safety. Diuretic drugs' pharmacophores were inactivated. The structure of resulting products was identified using Raman spectroscopy, the instrumental method. Toxicity and bioaccumulation potential were calculated to confirm the reduction of an adverse impact on the environment.

Keywords: pharmaceutical waste, disposal, environmental safety.

Поступила 24.09.2019

УДК 615.281.9:577.112.384

Получение и антимикобактериальные свойства амидов 3-(трифторметилфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты

Ковганко Н. Н.¹, Слабко И. Н.², Ковганко В. Н.²

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

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

Реферат. Получены и изучены антимикобактериальные свойства амидов 3-(трифторметилфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Ключевые слова: амид, 2-изоксазолин, антимикобактериальная активность, фтор.

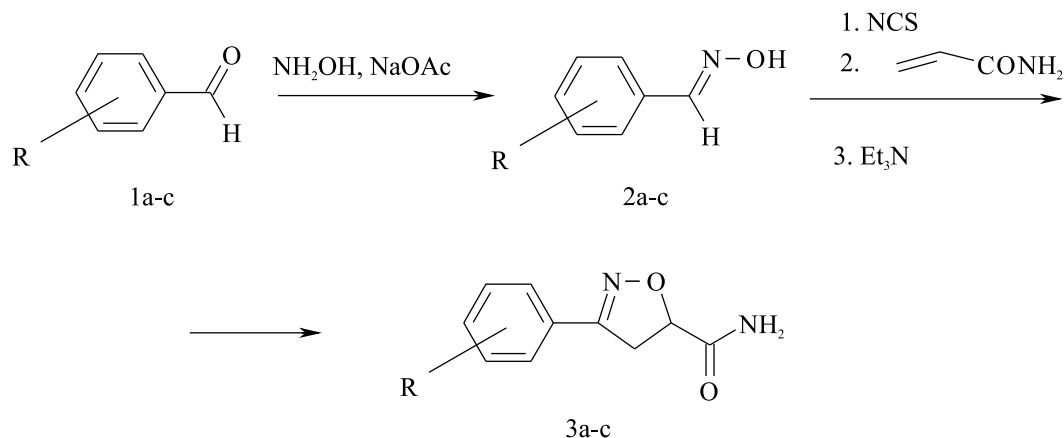
Введение. Туберкулез — это заболевание, которое тяжело поддается лечению, особенно в запущенных формах. Благоприятный исход зависит от стадии выявления патологии. Добиться полного выздоровления за несколько месяцев можно при правильном выборе противотуберкулезного препарата. В обратном случае лечение может затянуться на годы, так и не приведя к положительному результату. Подбор медикаментозной схемы для лечения туберкулеза начинается после постановки точного диагноза и основывается на многих факторах. Если заболевание было диагностировано впервые, его начинают лечить веществами первого ряда, включающими синтетические антибактериальные препараты и средства природного происхождения. Они обладают наибольшей активностью против палочки Коха; оказывают на организм минимальное токсическое действие; рассчитаны на длительное применение. В настоящее время наиболее действенными в лечении считаются «Изониазид», «Рифампицин», «Стрептомицин», «Пиразинамид», «Этамбутол». Их принято назначать в качестве основных медикаментов, причем для повышения эффективности применяют 2–3 одновременно. Это позволяет уменьшить вероятность привыкания [1, 2]. Однако в связи с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей [1–5]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных амидов гетероциклических соединений как аналогов эффективного лекарственного средства пиразинамида [4–6]. Достаточно высокую активность проявляют производные изоксазола и 2-изоксазолина [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе трифторметилсодержащих амидов, содержащих 2-изоксазолиновый цикл в своей структуре [3]. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3]. Так, полученные ранее моно- и дифторпроизводные амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты показали перспективные результаты [7].

Цель работы — исследование антимикобактериальных свойств трифторметилзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты.

Материалы и методы. Синтез трифторметилзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли по приведенной ниже схеме. На первой стадии, исходя из коммерчески доступных трифторметилзамещенных альдегидов **1a-c** реакцией с гидрохлоридом гидросиламина в присутствии ацетата натрия, получили соответствующие оксимины **2a-c**. Дальнейшее хлорирование полученных оксиминов **2a-c** с помощью N-хлорсукцинимидом и последующее дегидрохлорирование промежуточно образовавшегося хлорангидрида гидроксамовой кислоты под действием триэтиламина привело к генерированию нитрилоксида. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения указанного нитрилоксида к акриламиду получили целевые амиды 3-(трифторметилфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a-c**.

К раствору 0,284 г оксима 4-(трифторметил)бензальдегида в 10 мл ДМФА добавили порциями 0,220 г N-хлорсукцинимидом. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение

1 ч внесли 0,160 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,42 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2 × 15 мл). Объединенный органический слой промыли водой (20 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,150 г продукта **3a**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,004 г продукта.



R = 4-CF₃ (a), 2-CF₃ (b), 3-CF₃ (c).

Рисунок — Амид 3-(4-(трифторметил)фенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3a

Общий выход 39,7 %.

Т. пл. 201–203 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 267.

ИК спектр (KBr, см⁻¹): 3402, 3220 (N–H), 1655, 1617 (CO–NH₂).

Спектр ¹H (DMF-d₇, Δ, м. д., 500 МГц): 3,72 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 17,2 Гц, 4-CH), 3,84 (1H, дд, J₁ 11,7 Гц, J₂ 17,2 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 11,7 Гц, 5-CH), 7,52 (1H, уш. с, NH), 7,76 (1H, уш. с, NH), 7,88 (1H, д, J 8,2 Гц, аром протон), 8,00 (1H, д, J 8,2 Гц, аром протон).

Амид 3-((2-трифторметил)фенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3b.

К раствору 0,284 г оксима 4-(2-трифторметилфенил)бензальдегида в 15 мл ДМФА добавили порциями 0,2420 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч внесли 0,160 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,42 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промыли водой (2 × 25 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,139 г продукта **3b**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,018 г продукта. После повторного упаривания маточника дополнительно получили 0,043 г.

Общий выход 51,6 %.

Т.пл. 129–131 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH, λ_{max}, нм): 217, 232 (плечо).

ИК спектр (KBr, см⁻¹): 3393, 3203 (N–H), 1659, 1603 (O = C–NH₂), 1130 (C–F).

Спектр ¹H (DMF-d₇, Δ, м. д., 500 МГц): 3,64 (1H, дд, J₁ 6,5 Гц, J₂ 17,4 Гц, 4-CH), 3,78 (1H, дд, J₁ 11,6 Гц, J₂ 17,4 Гц, 4-CH), 5,23 (1H, дд, J₁ 6,5 Гц, J₂ 11,6 Гц, 5-CH), 7,53 (1H, уш. с, NH), 7,69 (1H, уш. с, NH), 7,75 (2H, дд, J₁ 7,9 Гц, J₂ 16,4 Гц, аром. протоны), 7,83 (1H, т, J 7,5 Гц, аром. протон), 7,93 (1H, д, J 7,9 Гц, аром. протон).

Амид 3-((3-трифторметил)фенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3c.

К раствору 0,284 г оксима 4-(3-трифторметилфенил)бензальдегида в 15 мл ДМФА добавили порциями 0,2420 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч внесли 0,160 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,42 мл триэтила-

мина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промыли водой (2 × 25 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,255 г продукта **3c**.

Выход 65,8 %.

Т.пл. 175–176 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH, λ_{\max} , нм): 263.

ИК спектр (KBr, cm^{-1}): 3431, 3154 (N–H), 1701 (C = N), 1676, 1618 (CO–NH₂).

Спектр ¹H (DMF–d₇, Δ , м.д., 500 МГц): 3,75 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 17,2 Гц, 4–CH), 3,87 (1H, дд, J₁ 11,7 Гц, J₂ 17,2 Гц, 4–CH), 5,25 (1H, дд, J₁ 6,9 Гц, J₂ 11,7 Гц, 5–CH), 7,51 (1H, уш. с, NH), 7,71 (1H, уш. с, NH), 7,78 (1H, т, J 7,5 Гц, аром. протон), 7,89 (1H, д, J 7,5 Гц, аром. протон), 8,03 (1H, с, аром. протон), 8,07 (1H, д, J 7,5 Гц, аром. протон).

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и используется в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты «Пиразинамид» и «Изониазид». Для этого был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбука 7Н9 с глицерином для получения требуемых концентраций (200, 100, 50, 25, 12,5 и 6,25 мкг/мл). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Из данных таблицы видно, что активность двух новых синтезированных соединений — амида 3-((2-трифторметил)фенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3b** и амида 3-((3-трифторметил)фенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3c** оказалась высокой и сравнима с активностью противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
3a	>200
3b	200
3c	200
Пиразинамид	200
Изониазид	200

Заключение. В результате проведенных экспериментов синтезированы новые соединения ряда амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты и установлено, что некоторые из них обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Литература

1. Janin, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. / Y. L. Janin // Bioorg. Med. Chem. — 2007. — Vol. 15. — № 7. — P. 2479–2513.
2. Substituted N–Phenylpyrazine–2–carboxamides: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation. / M. Dolehal [et al.] // Molecules. — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил–2–изоксазолинов. / Н. Н. Ковганко [и др.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2013. — № 1. — С. 73–77.
4. Synthesis and evaluation of new fluorinated anti–tubercular compounds. / M. Esfahanizadeh [et al.] // Iran. J. Pharm. Res. — 2014. — Vol. 13, № 1. — P. 115–126.
5. Design, synthesis and anti–mycobacterial evaluation of some new N–phenylpyrazine–2–carboxamides. / J. Zitko [et al.] // Chem. Pap. — 2016. — Vol. 70, № 5. — P. 649–657.

6. Chauhan, P. M. Recent advances in the design and synthesis of heterocycles as anti-tubercular agents. / P. M. Chauhan, N. Sunduru, M. Sharma // *Future Med. Chem.* — 2010. — Vol. 2, № 9. — P. 1469–1500.

7. Ковганко, Н. Н., Слабко И. Н., Ковганко В. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, И. Н. Слабко, В. Н. Ковганко // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. рецензир. науч. работ // М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина. — Минск : РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 219–220.

Synthesis and antimycobacterial properties of 3-(trifluoromethylphenyl)-2-isoxazoline-5-carboxamides

Kauhanka N. N.¹, Slabko I. N.², Kauhanka V. N.²

*¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”,
Minsk, Republic of Belarus*

Antimycobacterial properties of some 3-(trifluoromethylphenyl)-2-isoxazoline-5-carboxamides were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

Keywords: amide, 2-isoxazoline, antimycobacterial activity, fluorine.

Поступила 19.09.2019

УДК 616.514:614.27

Разработка алгоритма фармацевтического консультирования пациентов при реализации безрецептурных лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы

Янушевская А. В., Ищенко И. Д., Годовальников Г. В.

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

Реферат. Проведено исследование современного состояния фармацевтического консультирования в розничных аптеках г. Минска методом «тайного покупателя». Разработан алгоритм фармацевтического консультирования пациентов при реализации безрецептурных лекарственных средств (далее — ЛС) для лечения аллергической крапивницы. Сформулированы определения понятий: фармацевтическая помощь и фармацевтическое консультирование.

Ключевые слова: фармацевтическое консультирование, фармацевтическая помощь, розничная аптека, фармацевтический работник, безрецептурные лекарственные средства.

Введение. Сегодня как никогда растет профессиональная ответственность фармацевтических работников, занятых реализацией лекарственных средств: все более значимым становится внимательное отношение к потребности пациента получать квалифицированную помощь и консультацию при обращении в розничную аптеку. Эта тенденция в мировой фармацевтической практике привела к изменению роли как розничной аптеки, так и лиц с высшим фармацевтическим образованием, занятых реализацией лекарственных средств с обычной торговли на оказание фармацевтической помощи.

К сожалению, в Республике Беларусь это направление находится лишь в зачаточном состоянии: полное отсутствие нормативных правовых документов в этой области, хотя есть ярко выраженное желание фармацевтических работников заниматься консультированием, как ответ на вызов со стороны пациентов розничных аптек.

Цель работы — определение качественного уровня фармацевтического консультирования в розничных аптеках г. Минска, разработка алгоритма фармацевтического консультирования при реализации безрецептурных лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы и уточнение понятийного аппарата в этой области.

Материалы и методы. Уточнение понятийного аппарата в области оказания фармацевтической помощи в розничной аптеке проводилось методом системного анализа существующих определений в мировой фармацевтической практике и моделирования эталонного варианта совершения практических действий в реальности.

Алгоритм фармацевтического консультирования разрабатывался методом логического моделирования практической ситуации консультирования в розничной аптеке на основе клинических рекомендаций и учебно-методического пособия по крапивнице, разработанного на кафедре кожных и венерических болезней Белорусского государственного медицинского университета.

Исследование по вопросам качества фармацевтического консультирования проводилось методом «тайного покупателя» в январе—марте 2019 г. Было опрошено 40 фармацевтических работников аптек г. Минска государственной и негосударственной формы собственности. Запись диалога интервьюирования производилась на диктофон с последующим анализом на соответствие разработанному алгоритму консультирования.

Результаты исследования обрабатывались при помощи программы *Microsoft Excel 2016* и анализировались методом системного и логического анализа.

Результаты и их обсуждение. Уточнение терминологии в области фармацевтической помощи. Отсутствие общепризнанных определений отдельных понятий в области оказания фармацевтической помощи в розничной аптеке приводит к непониманию того, как должно проводиться фармацевтическое консультирование и что оно в себя включает и в конечном счете тормозит внедрение ее в практику работы розничной аптеки.

Одно из первых определений понятия «фармацевтическая помощь» было дано *Hepler CD, Strand LM.* в 1990 г.: «Фармацевтическая помощь — это ответственное обеспечение лекарственной терапией с целью достижения четко выраженных исходов, которые бы улучшили качество жизни пациента». С учетом современных мировых тенденций и распространением различных фармацевтических услуг в аптеке было сформулировано следующее концептуальное определение указанного понятия: «Фармацевтическая помощь — это деятельность фармацевта по предоставлению пациенту услуг по лекарственному и информационно-консультационному обеспечению, направленная на выявление и решение проблем, касающихся использования лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний» [1, 2].

Таким образом, весь объем предоставляемых в аптеке фармацевтических услуг и является фармацевтической помощью для конкретного пациента. Соответственно такой вид услуг, как информационно-консультационное обеспечение или фармацевтическое консультирование, является лишь частью фармацевтической помощи. Фармацевтическое консультирование рассматривает вопросы фармацевтической помощи пациентов во время отпуска безрецептурных лекарственных средств в процессе самолечения.

Анализ нормативных правовых актов и научных публикаций показал, что общепризнанного определения понятия «фармацевтическое консультирование» не существует. В проекте изменений в надлежащую аптечную практику Российской Федерации понятие «фармацевтическое консультирование» раскрыто следующим образом: «Это консультирование о рациональном применении лекарственных препаратов в целях ответственного самолечения, включая выявление состояния и жалоб, требующих консультации врача, по правилам приема и режиму дозирования лекарственных препаратов, их взаимодействию с пищей, хранению в домашних условиях, оказание информационно-консультационной помощи при выборе безрецептурных лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента, а также правилам эксплуатации медицинских изделий в домашних условиях с учетом технической и эксплуатационной документации производителя (изготовителя) на медицинское изделие» [3]. Безусловно, данное определение в полной мере отражает структуру фармацевтического консультирования и указывает на определенную группу фармацевтических услуг. При этом лексическая массивность конструкции затрудняет восприятие самого термина. Более лаконичным является следующее

определение: «Фармацевтическое консультирование — оказание помощи покупателю в подборе препарата безрецептурного отпуска с предоставлением информации, ориентированной на персональные потребности покупателя» [4]. Данная формулировка передает главное, что само консультирование по своей сути является процессом, в ходе которого аптечный специалист помогает пациенту понять суть существующей у него проблемы со здоровьем и предложить различные варианты, которые могут быть использованы для ее решения, остальное образует этапы консультирования в аптеке. С учетом вышеизложенного и терминологии законодательства Республики Беларусь нами было сформулировано следующее определение: «Фармацевтическое консультирование — это оказание информационно-консультационной помощи пациенту в подборе лекарственных средств безрецептурного перечня с предоставлением информации, ориентированной на персональные потребности пациента».

Разработка алгоритма фармацевтического консультирования. Алгоритмы тематического фармацевтического консультирования необходимы для регламентации процесса опроса пациента и подбора лекарственного средства в розничной аптеке и минимизации ошибок провизора-рецептара при обращении человека в аптеку с конкретным симптомом или заболеванием.

Для разработки алгоритма фармацевтического консультирования была выбрана аллергическая крапивница. Актуальность выбранного заболевания обусловлена в первую очередь широким ассортиментом безрецептурных лекарственных средств, применяемых для ее лечения (97 % лекарственных средств среди препаратов для лечения аллергической крапивницы, по данным Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь от 10.11.2018 г.), во вторую — частотой диагностирования заболевания. По данным эпидемиологических исследований, выполненных в США, хотя бы один раз на протяжении жизни аллергическая крапивница наблюдается у 15–25 % населения, а хронический характер крапивницы развивается в 25 % случаев [5].

Разработанный нами алгоритм фармацевтического консультирования включает разделы для рекомендации безрецептурных лекарственных средств, изложенные в стандартной операционной процедуре «Порядок реализации лекарственных средств без рецепта врача», а также содержит таблицы подбора лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы, которые составлены по результатам анализа Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь в ноябре 2018 г. (рисунок 1, таблицы 1–3) [6, 7].

Таблица 1 — Подбор лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы

ТАБЛИЦА ПОДБОРА 1	
С 2 мес.	1 пок. таб. Хлоропирамин: «Супрастин»
С 6 мес.	1 пок. таб. Клемастин: «Тавегил» 2 пок. кап. вн. Цетиризин: «Парлазин» 3 пок. сироп Дезлоратадин: «Лордес»
С 1 года	1 пок. кап. вн. Диметинден: «Фениден», «Алимет», «Фенистил Нью» 3 пок. сироп Дезлоратадин: «Эриус»
С 2 лет	2 пок. кап. вн. Цетиризин: «Зодак», «Ролиноз», «Цетиризин-ФТ» Левоецетиризин: «Парлазин Нео» таб. Лоратадин: «Кларистин», «Лоратадин», «Кларитин» сироп Лоратадин: «Кларитин», «Лоризан», «Лоратадин»
С 3 лет	1 пок. таб. Хифенадин: «Фенкарол»
С 6 лет	1 пок. таб. Мекгидролин: «Диазолин 100» 2 пок. капс. Цетиризин: «Аллеркапс» таб п/о Цетиризин: «Амертил», «Зодак», «Парлазин», «Цетиризин» «Цетрин»; Левоецетиризин: «Аллерголок», «Парлазин Нео», «Цезера», «Ранозин» (таб. п/о), «Неоклер» таб. Лоратадин: «Лоратадин Фармлэнд»; Цетиризин: «Ролиноз»
С 7 лет	1 пок. драже Мекгидролин: «Диазолин»
С 12 лет	2 пок. таб. п/о Эбастин: «Кестин» 3 пок. таб. п/о Дезлоратадин: «Дезлоратадин», «Лордес», «Лортин», «Эриус»; Фексофенадин: «Фексомакс» капс. «Дезлоратадин-ЛФ»,
С 14 лет	1 пок. таб. Хлоропирамин: «Аллергозан»

Таблица 2 — Подбор лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы

ТАБЛИЦА ПОДБОРА 2		
С 0 мес.	1 пок.	Хлоропирамин: «Аллергозан» (крем), «Аллергозан» (мазь)
С 4 недель		Хлоропирамин: «Хлоропирамин» (крем)
С 2 мес.		Диметинден: «Диместин» (гель) Дифенгидрамин: «Димедрол ЛМП» (гель)
С 2 лет		Диметинден: «Фениден» (гель), «Фенистил» (гель) Дифенгидрамин: «Псило-бальзам» (гель)

Таблица 3 — Подбор лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы

ТАБЛИЦА ПОДБОРА 3	
С 4 мес.	Активные Метилпреднизолон ацепонат «Адвантан» (мазь / эм. н.)
С 1 года	Слабоактивные Преднизолон: «Преднизолон» (мазь) Умеренно активные Триамцинолон: «Фторокорт» (мазь) Активные Бетаметазон: «Ц-дерм» (мазь) Высокоактивные Клобетазол: «Псоридерм» (мазь /р-р н. / крем), «Клобетазол» (крем)
С 2 лет	Активные Бетаметазон: «Дипросалик» (мазь) Слабоактивные Гидрокортизон: «Гидрокортизон» (НИЖФАРМ, мазь), Умеренно активные Флуметазон и антисептики: «Лоринден С» (мазь) Комбинация кортикостероидов «Лоринден А» (мазь) Гидрокортизона бутират «Латикорт» (мазь / крем) Активные Бетаметазон: «Бетасалик» (мазь), «Бетасалин» (р-р н.), «Бетасалицилик» (мазь), «Мезосалик» (мазь), Флуоцинолона ацетонид: «Синаф» (мазь), «Синафлан» (мазь), «Синафлан-ФТ» (мазь / гель), «Флуцинар» (гель) Мометазон: «Момедерм» (крем), «Элоком» (мазь / крем)
С 10 лет	Слабоактивные Гидрокортизон: «Гидрокортизон» (БМП, мазь) Умеренно активные Гидрокортизона бутират: «Локоид» (крем / мазь)
С 12 лет	Умеренно активные Алклометазон: «Афлодерм» (крем / мазь) Высокоактивные Клобетазол: «Кловейт» (крем / мазь)
С 18 лет	Активные Бетаметазон: «Целестодерм-В» (мазь)

При наличии у пациента хронических заболеваний (почечная / печеночная недостаточность), прием других ЛС режим и длительность применения ЛС должны быть согласованы с инструкцией по медицинскому применению ЛС.

Оценка качества фармацевтического консультирования в аптеке. При проведении опроса фармацевтических работников аптек г. Минска использовалась специально разработанная легенда: «Пациент, мужчина 25 лет. Имеются высыпания в виде волдырей по рукам и ногам, небольшой зуд в месте высыпаний. Симптомы не имеют периодичности, за долгое время столкнулся с ними впервые. Возникли накануне вечером. Предполагает крапивницу. До этого были съедены морепродукты, которые не употреблялись ранее. Другие симптомы отсутствуют».

Информация не предоставлялась полностью, предполагалось, что в ходе консультирования рецептар должен задать уточняющие вопросы. Оценка результата осуществлялась по разработанному алгоритму фармацевтического консультирования. Для предлагаемых лекарственных средств фармацевтический работник должен был уточнить режим и продолжительность приема, возможность влияния на сон.

Проведенный анализ полученной информации позволил установить следующее: сотрудники аптек сразу же переходили к подбору лекарственных средств, не уточняли наличие симптомов, угрожающих жизни пациента. Только 7 (17 %) сотрудников аптек задали вопрос о масштабе высыпаний (о размере очага поражения); всего 9 (22 %) фармацевтических работников задали вопрос о возможной причине возникновения высыпаний.

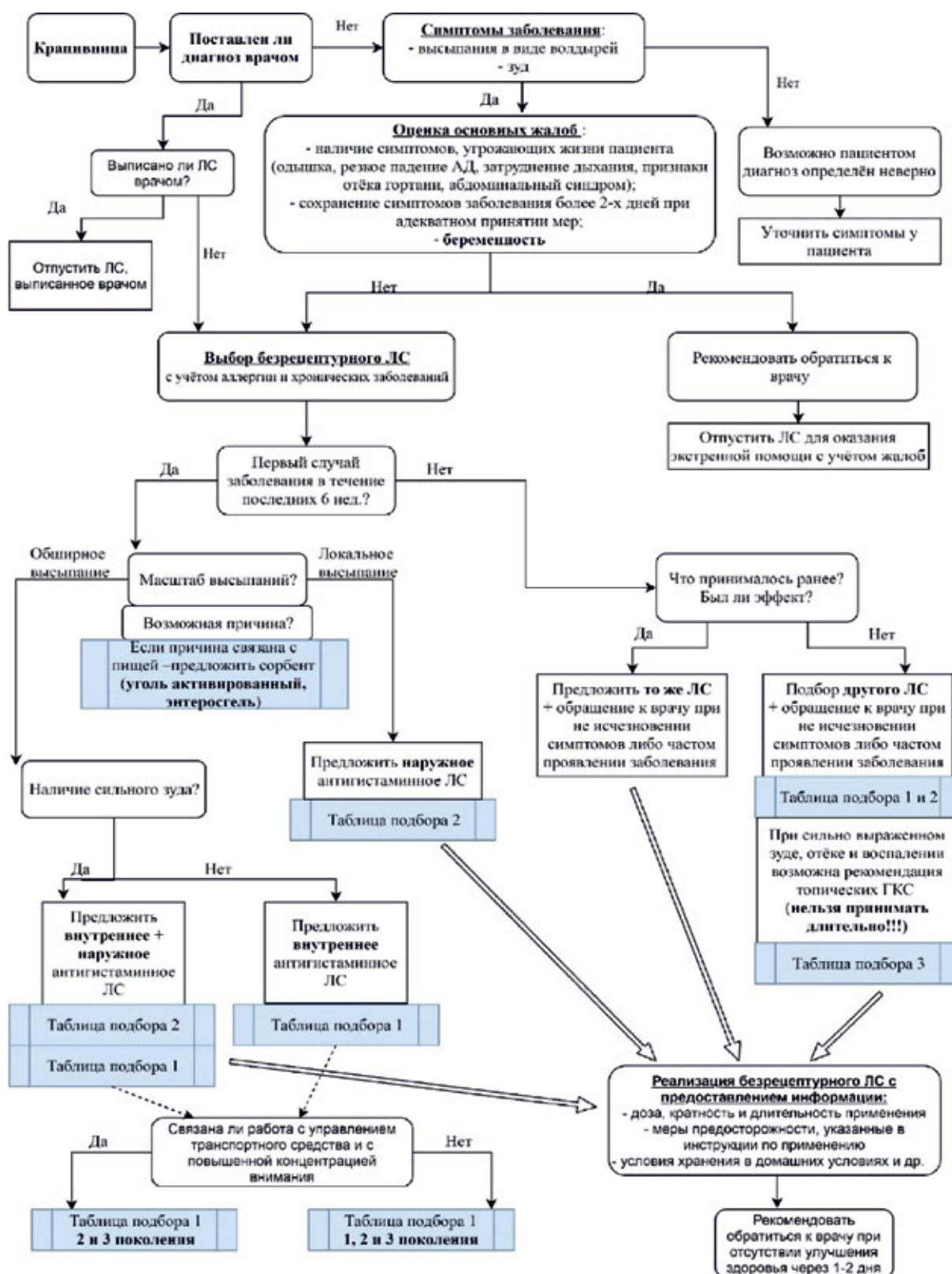


Рисунок 1 — Алгоритм фармацевтического консультирования пациентов с аллергической крапивницей

Особенно следует отметить, что более половины специалистов 26 (65 %), не уточнив диагноз, сразу задавали вопрос о желаемой лекарственной форме (внутри — таблетки или наружно — мазь/гель) (рисунок 2).

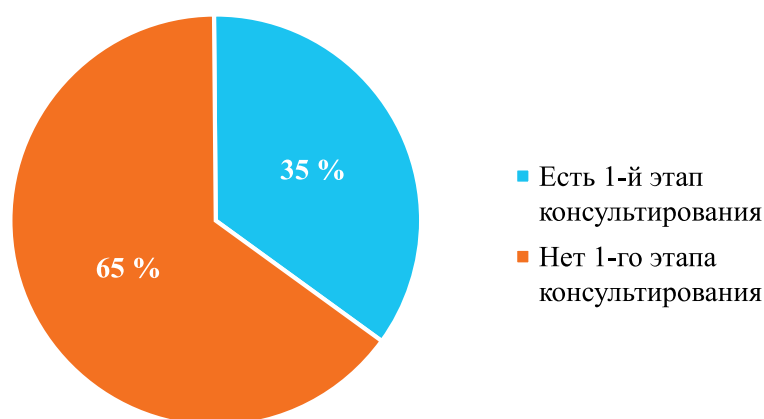


Рисунок 2 — Диаграмма частоты пропуска первого этапа консультирования

Предложенные лекарственные формы распределились следующим образом: наружное лекарственное средство предложили 4 специалиста (10 %), 5 (12 %) — одновременное применение наружного и внутреннего лекарственного средства, а 31 (78 %) — лекарственное средство для внутреннего применения (рисунок 3).



Рисунок 3 — Диаграмма предложенных лекарственных форм

Всего было предложено 21 торговое наименование антигистаминных лекарственных средств, большая часть — это 26 (65 %) работников аптек, рекомендовали лекарственные средства на основе цетиризина («Цетрин», «Парлазин», «Цетиризин», «Амертил»).

Это свидетельствует о полном отсутствии единообразия в понимании тактики современного лечения данного заболевания.

Информацию по применению пациентом лекарственного средства предоставили всего 18 сотрудников аптек (46 %), остальные 22 рецептара сообщили информацию только после вопроса пациента о способе применения лекарственного средства. Стоит отметить, что только один фармацевтический работник из опрошенных указал о необходимости обращения пациента к врачу в случае сохранения симптомов аллергии в течение двух дней после начала терапии.

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Разработали алгоритм фармацевтического консультирования при реализации безрецептурных лекарственных средств для лечения аллергической крапивницы.

2. Результаты оценки состояния фармацевтического консультирования методом «тайного покупателя» показали, что консультирование в розничных аптеках проводится некачественно и не в полном объеме.

3. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что работу фармацевтических работников по фармацевтическому консультированию в розничных аптеках необходимо регламентировать посредством внедрения частных алгоритмов консультирования.

Литература

1. American Journal of Hospital Pharmacy [Electronic resource] : Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. — США, 1990. — Mode of access : <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/47/3/533/5178454?redirectedFrom=fulltext>. — Date of access : 04.05.2019.
2. Майорова, У. В. Фармацевтическая помощь: история, современное состояние и перспективы развития (литературный обзор) / У. В. Майорова, И. С. Козьярский, Г. В. Годовальников. — Рецепт, 2015. — № 1. — С. 16–35.
3. Нормативные правовые акты [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <https://regulation.gov.ru/projects#пра=25530>. — Дата доступа : 27.04.2019.
4. Дмитриева, Е. Г. Фармацевтическое консультирование [Электронный ресурс] / Режим доступа : <http://clinicalpharmacia.ru/page27>. — Дата доступа : 20.04.2019.
5. Официальный сайт газеты «Медицинский Вестник» [Электронный ресурс] : Аллергия в Беларуси. — Режим доступа : http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podход/view/allergija-v-belarusi-12131-2014. — Дата доступа : 15.01.2019.
6. Развитие фармацевтической практики: фокус на пациента / Всемирная организация здравоохранения и Международная фармацевтическая федерация : Руководство. — СитиХоуп Интернешнл, Инк., 2008. — 112 с.
7. Музыченко, А. П. Крапивница : учеб.-метод. пособие / А. П. Музыченко. — Минск : БГМУ, 2014. — 16 с.

Algorithm development for pharmaceutical counselling in the implementation of otc medicines for the treatment of allergic urticaria

Janusheuskaya A. V., Ischenko, I. D., Godovalnikov G. V.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

The research of the current state of pharmaceutical consulting in retail pharmacies in Minsk is carried out by the method of “mystery shopper”. The algorithm of pharmaceutical consulting of patients at realization of over-the-counter medicines for treatment of allergic urticaria is developed. The definitions of the concepts: pharmaceutical assistance and pharmaceutical consulting are formulated.

Keywords: pharmaceutical consulting, pharmaceutical care, pharmacy, pharmaceutical worker, over-the-counter medicines.

Поступила 14.10.2019

УДК 547.2:577.152.199

Рациональный дизайн модели ациклических аналогов гидроксиизонипекотиновых кислот

Лахвич Ф. Ф., Зущик П. Ю., Лахвич А. Ф.

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

Реферат. Проведен синтез и изучена зависимость биологической активности (*in vitro* и *in silico*) от строения производных гидроксиизонипекотиновых кислот. На основании сравнения результатов *in vitro* и *in silico* предложена модель молекулярного докинга для массового скри-

нинга новых противотуберкулезных средств ряда циклических и ациклических производных полигидроксизамещенных кислот. Установлены основные структурно-функциональные особенности соединений, ответственных за эффективность связывания лиганда с рецептором. Предложена модель фармакофора.

Ключевые слова: ациклические аналоги, докинг; зависимость строение-активность; производные изонипекотиновой кислоты, фармакофор.

Введение. В настоящее время около трети населения мира инфицирована в латентной форме возбудителем туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis*. Из них ежегодно около 10 млн человек приобретают патогенную форму, которая уносит около 1,5 млн жизней [1]. Это делает туберкулез лидером среди причин смертности в развивающихся странах. Основные факторы, определяющие смертность от туберкулеза в развивающихся странах — пандемия ВИЧ/СПИДа, бедность и недоступность эффективного лечения. Однако туберкулез представляет серьезную проблему и для развитых стран, что связано с появлением новых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* [2], ростом числа микобактериозов, которые вызывается нетуберкулезными видами микобактерий [3].

Противотуберкулезные лекарственные средства (далее — ЛС) — вещества химиотерапевтического назначения, активные по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* и применяемые для лечения туберкулеза. Современная фармакотерапия туберкулеза предусматривает комплексное использование специфических антибактериальных лекарственных средств разных фармакологических групп [4, 5].

Ранее специфические противотуберкулезные ЛС делили на [4]:

а) ЛС I ряда (основные); б) ЛС II ряда (резервные).

К ЛС I ряда, являющимся основными химиотерапевтическими средствами для лечения различных форм туберкулеза, относили *Изониазид* и его производные, антибиотики (*Стрептомицин*).

ЛС II ряда (резервные) менее активны по действию на микобактерии туберкулеза, чем изониазид и стрептомицин; однако они действуют на микобактерии, ставшие устойчивыми к ЛС I ряда. К ЛС II ряда относили *Этионамид*, *Протионамид*, *Этамбутол*, *Циклосерин*, *Пиразинамид*, *Тиоацетазон*, *Канамицин*, *Флоримицин* [3].

В настоящее время противотуберкулезные ЛС разделяют на 3 ряда [5].

I ряд — жизненно важные ЛС (применяемые для лечения впервые выявленных больных): *Изониазид*, *Рифампицин*, *Пиразинамид*, *Этамбутол*, *Стрептомицин*

II ряд — резервные ЛС (используются у больных, у которых предшествующая химиотерапия была неэффективной в связи с устойчивостью микобактерий или при плохой переносимости ЛС I ряда): аминогликозиды (*Канамицин*, *Амикацин*); полипептиды: капреомицин, виомицин, энвиомицин; фторхинолоны (*Офлоксацин*, *Ципрофлоксацин*, *Левифлоксацин*, *Моксифлоксацин*); тиамиды (*Тионамид*, *Протионамид*); *Циклосерин*; *Теризидон*. В большинстве случаев это более токсичные или более дорогие ЛС, которые требуют более длительного и затратного лечения.

III ряд — ЛС с недостаточно проверенной эффективностью или те, которые одобрены к использованию в ограниченном числе стран: *Рифабутин*; *Кларитромицин*; *Кинезолид*; *Тиоацетазон*; *Тиоридазин*; *Бедаквилин*.

С конца прошлого века наблюдается резкий рост заболеваний туберкулезом, резистентного как к традиционному лечению (ЛС первого ряда), так и к лечению резервными препаратами другого ряда. При туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью (*Multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB)) *Mycobacterium tuberculosis* резистентна, по меньшей мере, к *Изониазиду* и *Рифампицину*, двум самым мощным противотуберкулезным препаратам первой линии. При лечении такой формы используют ЛС второй линии, что требует проведения экстенсивной химиотерапии (лечения длительностью до двух лет) относительно дорогими и токсичными ЛС [6]. В ряде случаев развивается еще более резистентная форма заболевания — туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (*Extensively drug-resistant TB* (XDR-TB)). При данной форме пациенты не реагируют на лечение ЛС второй линии. В 2017 г., по данным ВОЗ [1], было выявлено около 500000 новых случаев MDR-TB, из них около 10 % составлял XDR-TB. В связи с резистентностью *Mycobacterium tuberculosis* к традиционным ЛС поиск новых противотуберкулезных ЛС среди представителей других классов соединений может повысить выживаемость и качество жизни пациентов больных туберкулезом [7].

В этом контексте особую актуальность приобретают исследования, направленные на разработку новых эффективных противотуберкулезных ЛС с отличными от доступных в настоящее время ЛС механизмами бактерицидного действия [8]. После 40-летнего перерыва *Бедаквилин* стал первым новым ЛС, одобренным для лечения туберкулеза в США в 2012 г. [9]. В том же году были одобрены клинические испытания нового ЛС SQ109, биологическая активность которого была показана в начале этого века [10].

В последнее время проводились интенсивные исследования по изучению механизма действия новых противотуберкулезных ЛС. Так, было показано, что микобактериальные мембранные белки MmpLs, которые играют решающую роль в транспорте липидов, полимеров и иммуномодуляторов, а также экструдируют ЛС, являются одними из наиболее важных терапевтических мишеней для указанных ЛС. Были изучены кристаллические структуры микобактериального MmpL3 отдельно и в комплексе с четырьмя кандидатами в ЛС против туберкулеза (SQ109 (в фазе 2b-3 клинических испытаний), AU1235, ICA38 и Римонабант) (рисунок 1). Эти структурные данные будут способствовать разработке ингибиторов MmpL3 в качестве новых противотуберкулезных препаратов [11].

Был синтезирован ряд структурных аналогов SQ109, которые были испытаны на противотуберкулезную активность, а также активность по отношению к другим бактериям, грибкам и паразитам. Было показано, что помимо ингибирования транспортера MmpL3, который участвует в биосинтезе клетки бактерий, SQ109 и его структурные аналоги могут действовать на целевые ферменты, которые участвуют в биосинтезе менахинона, нарушая тем самым электрон-транспортные цепи бактерий. Результатом такого многоцелевого (*Multitarget Drug*) действия является сильное ингибирование роста клеток *Mycobacterium tuberculosis*, а также очень низкие показатели спонтанной лекарственной устойчивости. Подобный механизм характерен для бактерий, рост клеток которых тормозится при использовании ЛС данного типа [7].

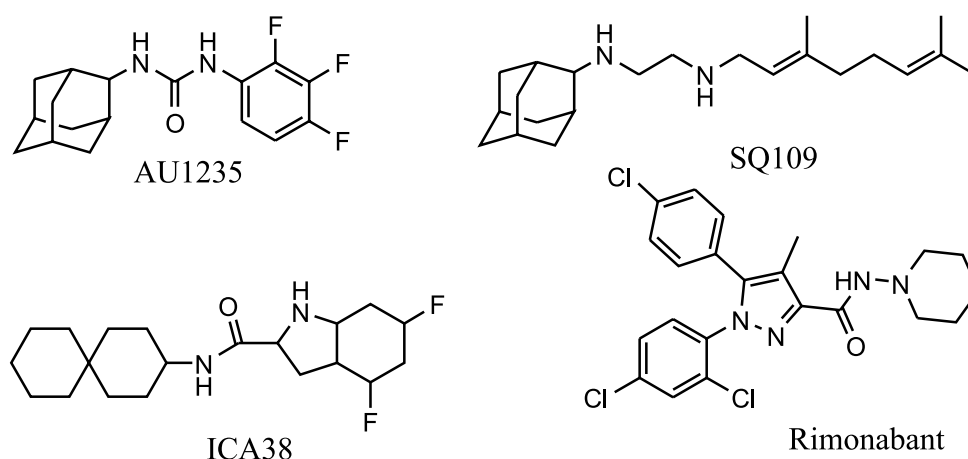


Рисунок 1 — Структура ингибиторов микобактериального MmpL3

Очевидно, что поиск новых противотуберкулезных ЛС среди представителей других классов соединений является актуальной и практически значимой задачей, решение которой повысит выживаемость и качество жизни пациентов больных туберкулезом.

Рациональное конструирование ЛС (*Rational Drug Design*) является перспективным направлением в поиске новых методов лечения больных туберкулезом. Схематично разработку нового ЛС можно разделить на несколько этапов. На первом этапе химик-фармацевт проводит молекулярный дизайн нового вещества. После получения вещества химиком-синтетиком фармакологи проводят изучение биологической активности. После интерпретации данных всей командой проводят расширение базы соединений (те же этапы, но намного больше работы и материальных затрат). И на завершающей стадии проводят доклинические и клинические испытания. Синтез и исследование биологической активности в клинике и на культурах клеток является сложным и дорогостоящим процессом. Для уменьшения временных, материальных и финансовых затрат параллельно с основными исследованиями целесообразно проводить моделирование с помощью компьютерных программ молекулярного докинга для скрининга большого массива «претендентов» для целевого синтеза и дальнейших биологических и клинических испытаний [12].

Широкое использование молекулярного докинга для скрининговых исследований потенциальных ЛС сталкивается с рядом проблем и, в первую очередь, с необходимостью выбора адекватной модели для изучения взаимодействия субстрат (протеин из базы данных) — лиганд (потенциальный лекарственный агент). Строго говоря, следует рассматривать взаимодействия с субстратом продуктов трансформации потенциального ЛС, а не нативного соединения. Однако при скрининговых исследованиях, которые включают вещества различных классов, зачастую невозможно предсказать все возможные биохимические превращения субстрата *in vitro*, и тем более *in vivo*. Вариантом выбора

является модель докинга, построенная на сравнительном анализе зависимости биологической активности ограниченного массива синтезированных веществ одного класса на реальных культурах клеток (*in vitro*) с результатами моделей *in silico*. При выявлении схожей зависимости биологической активности от строения соединений, можно предположить, что выбранная модель в исследованиях только *in silico* покажет для смоделированных «претендентов» адекватные результаты. Выбранные «претенденты» являются перспективными кандидатами для синтеза и дальнейшего изучения биологической активности *in vitro*.

Нами в данном исследовании были синтезированы производные гидроксизонипекотиновых кислот, которые были изучены на противотуберкулезную активность *in vitro*. Была выявлена зависимость структура-активность (SAR), которая включала анализ природы заместителей и относительную конфигурацию стереоцентров. Выбор модели докинга включал выбор активных рецепторов с учетом результатов установленной SAR *in vitro*. На основании выбранной модели был проведен дизайн и исследование биологической активности *in silico* синтетически легкодоступных ациклических аналогов биологически активных гидроксизонипекотиновых кислот. В качестве базисных исходных были выбраны производные моносахаридов, которые характеризовались набором функциональных групп и относительной конфигурацией стереоцентров веществ — лидеров циклического ряда. При этом предполагалось, что ациклические соединения могут образовывать при взаимодействии с рецептором биологически-активную квази-циклическую конформацию.

Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью химических программ *ChemOffice*. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот *Protein Data Bank*. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы *Docking server* с использованием полуэмпирического метода расчетов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчета заряда *Gasteiger* при значении pH 7.0 [13].

К атомам лиганда были добавлены частичные заряды Гастейгера. неполярные атомы водорода были объединены, и были определены вращающиеся связи. Моделирование стыковки проводилось с использованием генетического алгоритма Ламарка (LGA) и метода локального поиска *Solis & Wets*. Исходное положение, ориентация и кручение молекул лиганда были установлены случайным образом. Все вращающиеся торсионы были выпущены во время стыковки. Каждый эксперимент по стыковке был получен из 100 различных прогонов, которые должны были завершиться расчетом энергии связывания для максимум 2500000 поз лиганда в рецепторе [13, 14]

Исходные вещества: реактивы и растворители, используемые в работе, имели квалификацию «ч», «ч.д.а.», «х.ч.» и перед введением в реакцию подвергались перегонке или кристаллизации. Исходные пиперидин-4-оны и пергидрохинолин-4-оны были получены взаимодействием соответствующих циннамоилоксиранов с бензальдегидами в присутствии щелочи в спиртах или водном диоксане.

ИК спектры в таблетках КВг или растворов в CCl_4 или CHCl_3 (концентрация $c = 5 \cdot 10^{-1}$ моль/л, длина поглощающего слоя $l = 2$ мм), а также разбавленных растворов в CCl_4 (концентрация $c = 5 \cdot 10^{-4}$ моль/л, длина поглощающего слоя $l = 10$ мм) записаны на спектрофотометрах *Specord IR-75*.

Спектры ЯМР ^1H растворов в CDCl_3 , CD_3OD , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, DMCO-d_6 ($5 \cdot 10^{-2} - 10^{-1}$ моль/л) и ^{13}C в CD_3OD и DMCO-d_6 ($4 \cdot 10^{-1} - 1$ моль/л) получены на спектрометрах *Bruker AC-500* с рабочей частотой для ядер ^1H 500 МГц, а для ядер ^{13}C 200 МГц соответственно.

Контроль процесса, чистота и индивидуальность полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах *Silufol*, Плазмахром RP 3, *Kieselgel 60 F₂₅₄*, а также с помощью масс, ИК и ЯМР спектроскопии. Масс-спектры регистрировались на хромато-масс-спектрометре QP- 5000 (энергия электронов 70 эВ). Данные элементного анализа на С,Н,N соответствуют расчетным.

Синтез ацетоксикарбоксамидов IVD-Н.

Метод А. Растворили при комнатной температуре 6,8 ммоль соответствующего пиперидона в 12 мл дихлорметана, затем добавили 1,5 мл (13,3 ммоль) трет-бутилизонитрила и 1,5 мл (26,2 ммоль) ледяной уксусной кислоты. Через 3 ч растворитель и реагенты отогнали при пониженном давлении, а к остатку добавили диэтиловый эфир. выпадающий кристаллический остаток представляет α -ацетоксикарбоксамид D или E, которые при кипячении в толуоле в течение 15 мин количественно переходят в соответствующие β -ацетоксикарбоксамиды.

Метод В аналогичен методу А, однако после удаления реагентов и растворителя остаток растворяют при нагревании в 10 мл толуола. Кристаллизация из толуола при -15°C дает β -ацетоксикарбоксамиды (67 %). При кристаллизации остатка из смеси гексана и эфира получили 0,7 г амида G или H (24 %).

Количественное соотношение продуктов реакции, вычисленное при сравнении интенсивностей сигналов метильной группы эимерных амидов в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси составляет 75/25 соответственно.

При взаимодействии пиперидона *C* с трет-бутилизонитрилом в условиях методик *A* и *B* образуется только ацетоксамид *F* без видимых следов второго эимера.

Синтез (*N*-трет-бутил)дигидроксикарбоксамидов *I*, *II*, *VI*.

1,1 ммоль соответствующего амида растворили при нагревании в смеси 20 мл диоксана и 8 мл воды, содержащей 0,3 г NaOH, и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. По окончании реакции смесь разбавили 30 мл воды и выпавшие кристаллы отделили на фильтре. Кристаллизация из этилацетата дала хроматографически и спектрально чистый продукт.

Синтез эфиров дигидроксипиперидинкарбоновых кислот *III*, *V*.

2,5 ммоль соответствующего амида растворили в 25 мл концентрированной соляной кислоты и кипятили с обратным холодильником до исчезновения в смеси исходного амида. Реакционную смесь упарили при пониженном давлении и полученный в остатке гидрохлорид растворили в 20 мл сухого метилового спирта, насыщенного хлороводородом. По окончании реакции растворитель отогнали досуха при пониженном давлении, а гидрохлорид растворили в воде и подщелочили раствором гидрокарбоната натрия. Свободное основание экстрагировали этилацетатом и после отгонки растворителя кристаллизовали из смеси этилацетата и гексана.

Результаты и их обсуждение. Синтез производных гидроксиизонипектониновых кислот. Синтез данных соединений представляет особый интерес, так как в них присутствуют все четыре возможные относительные конфигурации у C_3 , C_4 .

Трехкомпонентная реакция присоединения изонитрилов по двойной связи кетонов, известная как реакция Пассерини, является эффективным методом синтеза производных α -гидрокси-карбоновых кислот, хотя до наших исследований не была изучена стереохимия присоединения изонитрилов по карбонильной группе циклических кетонов. Нами были синтезированы производные *I*–*VI* при взаимодействии трет-бутилизонитрила с исходными гидроксипиперидонами в условиях реакции Пассерини, а также при дальнейшем гидролизе и алкоголизе полученных ацетокси-производных.

Нами изучены стереохимия и реакции продуктов присоединения трет-бутил-изонитрила к 3-гидроксипиперидин-4-онам *A*, *B*, *C* с целью синтеза производных гидроксиизонипектониновой кислоты. Показано, что реакция присоединения трет-бутилизонитрила к пиперидонам *A*, *B*, *C* протекает стереоселективно с образованием диастереомерных ацилированных амидов *D*–*H* (рисунок 2).

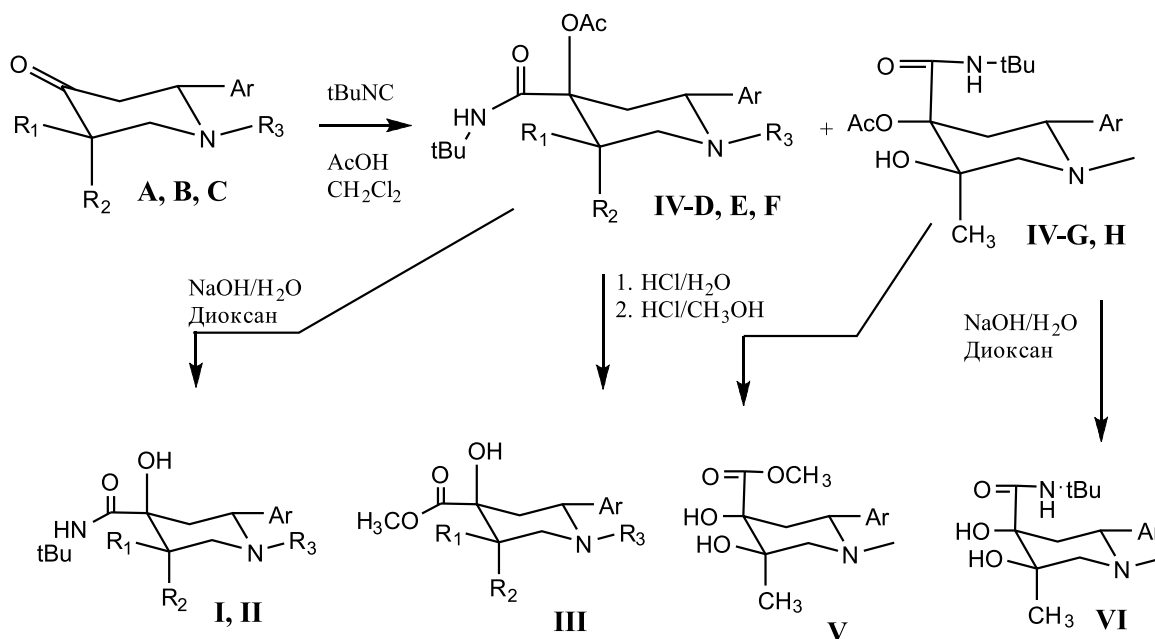


Рисунок 2 — Схема синтеза производных α -гидроксикарбоновых кислот: $R_1 = \text{OH}$, $R_2, R_3 = \text{CH}_3$: *A, D, G, VI*; $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{Bn}$: *B, E, H, V, III, II*; $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{Bn}$: *C, F, I, V*

Так, при взаимодействии пиперидинов **A**, **B** с изонитрилом и уксусной кислотой в дихлорметане образуется смесь амидов **D**, **G** и **E**, **H** соответственно с преобладанием продукта экваториальной атаки реагентом карбонильной группы (75/25) с общим выходом 90 %. В случае пиперидинона **C** удалось выделить только продукт с экваториальной ориентацией амидной группы **F** с выходом 92 %. Следует отметить, что при кипячении в толуоле амидов **D**, **E** с *cis*-расположением ацетокси- и гидроксильной групп происходит миграция ацильного остатка на вицинальную ОН с образованием изомерных амидов. При гидролизе ацетатов щелочным воднодиоксидным раствором образуются диастереомерные дигидроксиамиды **I**, **II**, **VI** с выходом 92–95 %. При гидролизе ацилированных амидов **E**, **F**, **H** в концентрированной соляной кислоте с последующей этерификацией метиловым спиртом образуются соответствующие сложный эфир **III**, **V** с общим выходом 86–93 %.

Идентификация полученных в индивидуальном состоянии соединений **I–V**, **D–H** проведена на основании данных ИК, ЯМР ^{13}C и ^1H спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ^1H указанных соединений сигналы протонов у C_5 и C_6 наблюдаются в виде трех квадруплетов, а у C_2 в виде двух дублетов или неразрешенной АВ системы с константами, указывающими на кресловидную конформацию пиперидинового цикла. Интересно отметить, что согласно спектрам ЯМР ^1H при переходе от дейтерометанола к дейтерохлороформу меняется конформация пиперидинового цикла гидроксиамида **VI** (рисунок 3).

Так, CDCl_3 сигнал метильной группы сдвигается в область более сильного поля, что характерно для пиперидинов с аксиально ориентированной 3-ОН группой, а КССВ атома водорода у C_6 и вицинальных атомов водорода у C_5 свидетельствуют о их *gauche*-расположении, что возможно в конформации ванны (или твист).

Стабилизация конформера **B** может быть объяснена выводом объемной N-трет-бутиламидной группировки из заслонения при переходе в экваториальное положение, а также возможностью образования прочной ВВС между протоном аксиальной ОН и электронной парой атома азота цикла. По-видимому, эти два фактора компенсируют повышение конформационной энергии при переходе цикла в менее стабильную конформацию. Можно предположить, что в дейтерометаноле электронная пара атома азота блокирована за счет межмолекулярного взаимодействия с протонами гидроксильных групп растворителя и фактор стабилизации конформера **B** за счет образования прочной ВВС между ОН и электронной парой пиперидинового цикла становится несущественным.

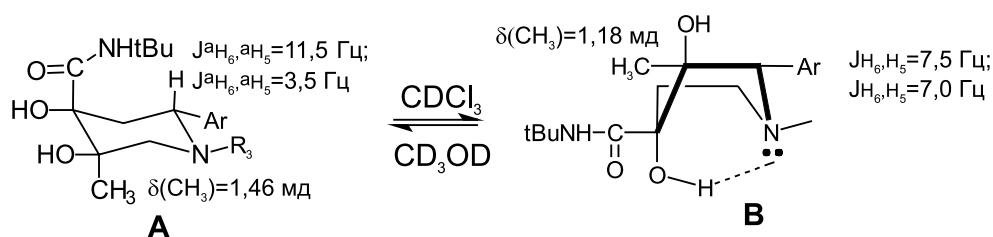


Рисунок 3 –Изменение конформации пиперидинового цикла

ИК спектры разбавленных растворов амидов и эфиров характеризуются наличием полос колебаний амидной, ацетильной и сложноэфирной карбонильных групп при 1660–1690, 1720–1740 и 1730–1740 cm^{-1} соответственно. Спектральные характеристики сложных эфиров идентичны продуктам, полученным при гидролизе и этерификации соответствующих дигидроксиизонитрилов из предыдущих исследований.

Изучение зависимости активности от строения замещенных гидроксиизонипекотиновых кислот и их аналогов. Для выбора модели драг-дизайна было проведено сравнение противотуберкулезной активности *in silico* синтезированных веществ, проверенных ранее на биологическую активность на штаммах бактерий *in vitro* в TAACF, Southern Research Institute. Для анализа *in silico* в программе *Docking Server* производных изонипекотиновой кислоты (лиганды) из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот *Protein Data Bank* (PDB) были выбраны субстраты рецепторов. Выбор конкретных белков-ферментов, катализирующих реакцию синтеза миколовых кислот, основан на механизме действия одного из эффективных специфических лекарственных средств против туберкулеза изониазида. Известно, что изониазид ингибирует синтез миколовых кислот в клеточной стенке *Mycobacterium tuberculosis*. Для анализа результатов докинга были выбраны свободная энергия связывания лиганда и рецептора и константа ингибирования.

Анализ данных таблицы показывает корреляцию результатов исследования активности на штаммах бактерий и *in silico* (таблица 1). Наиболее выраженное действие характерно для производных I и II. Анализ структуры синтезированных веществ показывает, что ингибирование жизнедеятельности бактерий напрямую зависит не только от класса веществ, но и от относительной конфигурации заместителей.

Так, более активными являются производные с трет-бутиламидной, затем сложноэфирными группами (что видно из сравнения активности амида II и сложного эфира III с одинаковой конфигурацией стереогенных центров), затем следуют соединения с амидной и нитрильной группами (можно предположить, что условия конверсии амидов до кислот в организме бактерий близки к механизму типа S_N1 и трет-бутиламидная группировка оказывается наиболее активной в реакции гидролиза).

Таблица 1 — Зависимость структура-активность против *Mycobacterium tuberculosis*

№	Структура	<i>in vitro</i>	<i>in silico</i>	
		% ингибирования	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I		65	-10,43 ккал/моль	22,46 нМ
II		23	-8,14 ккал/моль	1,07 мМ
III		18	-8,88 ккал/моль	307,63 нМ
IV		13	-6,34 ккал/моль	22,50 мМ
V		12	-8,68 ккал/моль	433,06 нМ
VI		0	-6,96 ккал/моль	7,90 мМ

Среди всех проанализированных веществ выделяется лиганд I с транс-диаксиальным расположением гидроксильных групп, активность которого в 5 раз превышает активность его ацилированного производного IV и в 2,5 раза превышает активность эпимерного по C_3 лиганда II. Очевидно, именно подобная конфигурация с транс-диаксиальным расположением гидроксильных групп обеспечивает наиболее выраженное ингибирующее действие на развитие бактерий в результате нарушения естественных процессов метаболизма. В то же время соединения с аксиальным расположением кислотообразующей группировки обладают минимальной активностью (отсутствие активности для амида VI).

Молекулярный дизайн полигидрокси *N*-трет-бутилкарбоксамидов на основе углеводов. Исходя из полученных результатов, мы предприняли попытку провести молекулярный дизайн веществ более простой структуры, которые будут обеспечивать подобное производным изонипекотиновых кислот связывание с рецептором. При выборе структур были учтены следующие особенности строения самого активного лиганда.

1. Возможность образования креслоподобной конформации (при этом лиганд не обязательно должен быть циклическим)
2. Наличие вицинальных ОН-групп, при этом их взаимное расположение соответствует треоконфигурации (для цикла аналогично транс-диаксиальному).
3. Наличие объемной и крайне гидрофобной трет-бутиламидной группы в геминальном положении (через две связи) к одной из гидроксильных групп.
4. Возможность беспроблемного синтеза указанных соединений из доступных природных веществ с указанным относительным расположением гидроксильных групп.

В качестве потенциальных природных веществ, которые содержат различные конфигурации гидроксильных групп и легко могут быть трансформированы в целевые структуры, были выбраны моносахариды: пентозы и гексозы, и в частности, ликсоза, рибоза, арабиноза, галактоза и их дезокси-аналоги.

Принципиальная схема конверсии углевода в производное для базы веществ молекулярного дизайна представлен на рисунке 3.

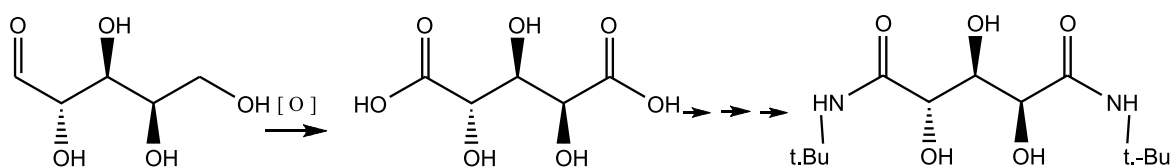


Рисунок 3 — Схема трансформации углевода в целевую структуру

На схеме хорошо видно, что терминальная гидроксильная группа при C_5 или C_6 может быть легко окислена до соответствующей уроновой кислоты. Альдегидная группа (при C_1) также может быть окислена до кислотной или трансформирована до аминогруппы через имин ($C = NHR$). *D*-галактоза, *D*-ликсоза, *D*-рибоза и *D*-арабиноза являются доступными исходными веществами, содержат все возможные варианты относительной конфигурации гидроксильных групп и с учетом легкости трансформации до целевых структур являются хорошими потенциальными субстратами для синтеза веществ базы молекулярного дизайна.

Корреляция местоположений функциональных групп циклического лиганда I и его фармакологической активности позволили предложить фармакофор: Трет-бутиламидная группа — углеродная цепь с гидроксигруппами у стереогенных центров определенной конфигурации. На основе фармакофора были предложены структуры ациклических лигандов для молекулярный докинга. Результаты исследования взаимодействия лигандов с рецептором представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Зависимость структура-активность веществ *in silico*

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
I		-10,43 ккал/моль	22,46 nM
АII		-5,46 ккал/моль	98,71 uM

Окончание табл. 2

№	Лиганд	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
AIII		-6,96 ккал/моль	7,86 μM
AIV		-5,59 ккал/моль	79,34 μM
AV		-6,07 ккал/моль	35,76 μM
AVI		-6,21 ккал/моль	27,88 μM
AVII		-7,55 ккал/моль	2,92 μM
AVIII		-6,22 ккал/моль	27,40 μM
AIX		-5,24 ккал/моль	143,78 μM
AX		-5,16 ккал/моль	164,37 μM

Лиганд AVII оказался лидером среди ациклических аналогов. Нами было проведено сравнение структуры связывания циклического лиганда I и ациклического лиганда AVII аминокислотами белка-рецептора (таблицы 3 и 4).

У обоих лигандов образуются водородные связи между карбоксильной группой GLU199 белка-рецептора и атомом азота третичной аминогруппы каждого лиганда со свободной энергией связывания -0,8474 и -0,6109 ккал/моль для лигандов I и AVII соответственно. Водородные связи с ALA119 лиганда I и GLY200 лиганда AVII образуются посредством NH аминокислоты и аналогичных по расположению гидроксильных групп лигандов и их свободная энергия составляет -0,4037 и -0,4638 ккал/моль соответственно (рисунок 4). Полярные взаимодействия лигандов осуществляются с GLU120 и проходят по обеим гидроксильным группам лиганда I и лиганда AVII и составляют -1,0659 и -1,1216 ккал/моль соответственно.

Таблица 3 — Связи лиганда I с аминокислотами белка-рецептора

Водородные	Полярные	Гидрофобные
GLU199 (–0,8474)	GLU120 (–1,0659)	PRO206 (–1,6846)
ALA119 (–0,4037)		PRO201 (–0,9636)
		LEU116 (–0,9235)
		PHE239 (–0,8592)
		ILE347 (–0,5076)
		PHE210 (–0,4891)
		VAL83 (–0,088)

Таблица 4 — Связи лиганда AVII с аминокислотами белка-рецептора

Водородные	Полярные	Гидрофобные
GLU199 (–0,6109)	GLU120 (–1,1216)	PRO201 (–0,6739)
GLY200 (–0,4638)		PRO206 (–0,497)
		ALA119 (–0,4946)
		ILE347 (–0,3652)
		GLU203 (–0,5827)
		VAL83 (–0,2864)

Схожие гидрофобные взаимодействия с PRO201 и PRO206 осуществляются с трет-бутиламидной группировкой. Также встречаются подобные гидрофобные взаимодействия лигандов с ILE347 и VAL83. У лиганда AVII имеется взаимодействие с ALA119, с которым также имеются водородные связи лиганда I.

Для циклического и ациклического лигандов коррелируют 7 типов взаимодействия: GLU199, GLU120, ALA119, PRO201, PRO206, ILE347, VAL83.

Схожесть взаимодействий позволила выявить структурную модель: трет-бутиламидная группа — углеродная цепь с гидроксильными группами — третичная аминогруппа. Вицинальные гидроксильные группы формируют эритро-конфигурацию, что позволяет синтезировать вещества подобной структуры из сахаров с арабино- (глюко-; альтро; идо-) конфигурациями для альдегидной «головы» углевода и лико- (галакто-; гуло-; тало-) конфигурациями для первичногидроксильного «хвоста» углевода.

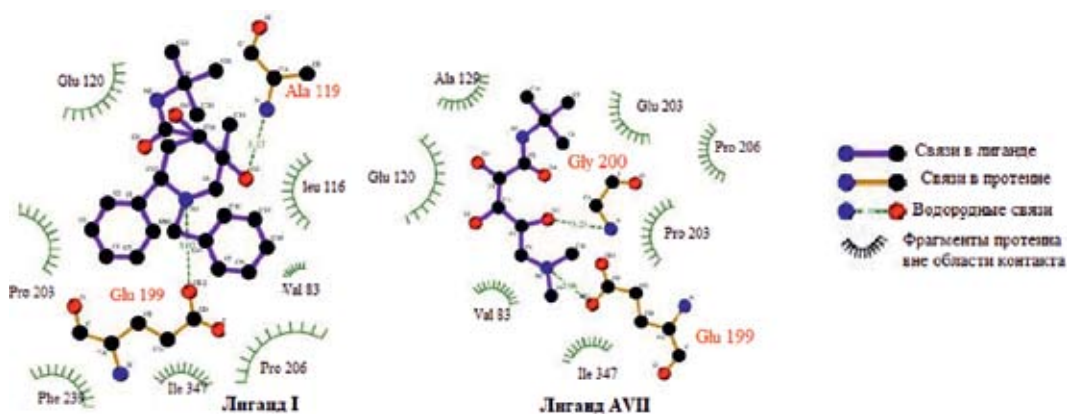


Рисунок 4 — Водородные связи лигандов IиAVIIс аминокислотами белка-рецептора

Заключение. В результате исследования были синтезированы производные изоникотиновой кислоты. На основании сравнительного анализа зависимости биологической активности от строения *in vitro* и *in silico* предложена модель для молекулярного дизайна и докинга легкодоступных ациклических аналогов на основе моносахаридов. Особенности этой модели являются трет-бутиламидная группа; третичная аминогруппа; трехуглеродная цепь между трет-бутиламидной группой и третичной аминогруппой; концевые вицинальные гидроксильные группы с эритро-конфигурацией.

Літаратура

1. World Health Organization. Tuberculosis fact sheet, 2018. — Mode of access : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. — Date of access : 18.09.2018.
2. Keshavjee, S. Moving Toward Tuberculosis Elimination: Critical Issues for Research in Diagnostics and Therapeutics for Tuberculosis Infection. / S. Keshavjee [et al.] // *Am.J.Resp.Crit.Care.Med.* — 2019. — Vol. 199, № 5. — P. 564–571.
3. Wu, M. L. NTM drug discovery: status, gaps and the way forward / M. L. Wu, D. B. Aziz, V. Dartois, T. Dick // *Drug Discovery Today.* — 2018. — Vol. 23, № 8. — P. 1502–1519.
4. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. — М. : Новая Волна, 2010. — С. 855.
5. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. — WHO/HTM/TB/2015.01. — Geneva: World Health Organization, 2015.
6. Leimane V., Riekstina V., Holtz T., et al. 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.
7. Li, K. Multitarget Drug Discovery for Tuberculosis and Other Infectious Diseases. / K. Li [et al.] // *J. Med. Chem.* 2014. — Vol. 57. — P. 3126–3139.
8. Lienhard, C. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Needs, Challenges, Promise, and Prospects for the Future. / C. Lienhardt [et al.] // *JID* 2012.— Vol. 205, Suppl 2. — P. 241–249.
9. Worley, M. Bedaquiline: a novel antitubercular agent for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. / M. Worley, S. J. Estrada // *Pharmacotherapy.* — 2014. — Vol. 34, N 11. — P. 1187–1197.
10. Lee, Jia. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. / Lee Jia [et al.]. — *British Journal of Pharmacology.* — 2005. — Vol. 144. — P. 80–87.
11. Chang, B. Crystal Structures of Membrane Transporter MmpL3, an Anti-TB Drug Target. / B. Chang [et al.] // *Cell.* — 2019. — Vol. 176, № 3. — P. 636–648.
12. Kitchen, D. B. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D. B. Kitchen, H. Decornez, J. R. Furr, J. Bajorath // *Nature Reviews. Drug Discovery.* — 2004. — Vol. 3, № 11. — P. 935–949.
13. Docking Server / DockingServer, 2006. — Mode of access : <https://www.dockingserver.com/web>. — Date of access : 18.09.2018.
14. Bikadi, Z., Hazai, E. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock J. *Cheminf.* — 2009. — Vol. 1, N 15.

Rational design of the model of acyclic analogues of hydroxyisonipecotic acids

Lakhvich T. T., Zushchuk P.U., Lakhvich A. T.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Synthesis of hydroxy isonipecotic acid derivatives and correlation between their structure and biological activity (both in in vitro and in silico) has been studied. Based on comparative analysis of results obtained the model for screening of cyclic and acyclic polyhydroxy substituted acid derivatives as potential TB pharmaceutical drugs has been proposed. The main structural and functional features of the compounds responsible for the efficiency of ligand-receptor binding have been established. A pharmacophore model has been proposed.

Keywords: acyclic analogues, derivatives of isonipecotic acid, docking; pharmacophore, structure-activity relationship.

Поступила 25.10.2019

Содержание

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

АЛГОРИТМ СКРИНИНГА АРИТМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ <i>Паторская О. А.</i>	6
АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕКОТОРЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИКРОФЛОРЫ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ЭКЗЕМОЙ <i>Милькото Н. А., Руденкова Т. В., Шиманская И. Г., Костюк С. А.</i>	12
ВЛИЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ <i>Латицкий Д. В., Ряполов А. Н., Пупкевич В. А., Чирикова Т. В., Арабей А. А., Гончарик А. В., Ибрагимова Ж. А., Митьковская Н. П.</i>	20
ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СТРОМЫ РОГОВИЦЫ <i>Семак Г. Р., Захарова В. А., Клецкий С. К., Летковская Т. А., Жерко И. Ю.</i>	30
ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОГО ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ <i>Семак Г. Р., Клецкий С. К., Жерко И. Ю.</i>	38
ДИАГНОСТИКА ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ДЕСТРУКЦИЯМИ ЛЕГКИХ <i>Петухов В. И., Ермашкевич С. Н., Сачек М. Г., Куцевич М. В.</i>	47
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЮВЕНИЛЬНОЙ ФОРМЫ НАРУЖНОГО ЭКССУДАТИВНОГО РЕТИНИТА КОАТСА <i>Суценыя Г. А., Марченко Л. Н., Далидович А. А., Скрытник О. В., Гудиевская И. Г.</i>	53
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕТИНОШИЗИСА И ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ <i>Качан Т. В., Марченко Л. Н., Скрытник О. В., Далидович А. А., Гудиевская И. Г., Суценыя Г. А.</i>	59
КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С КРУПНООЧАГОВЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК <i>Бранковская Е. Ю., Митьковская Н. П., Ходосовская Е. В.</i>	64
ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ, УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ, СОСТОЯНИЕ ПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА <i>Люй Янь, Митьковская Н. П., Патеюк И. В., Картун Л. В., Козич И. А.</i>	69
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОБАКТЕРИОЗОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ <i>Суркова Л. К., Николенко Е. М., Залуцкая О. М., Слизень В. В., Бородин Г. Л., Бородин Д. И., Севрукевич В. В.</i>	74

МИОКАРДИТ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА, ЛАБОРАТОРНЫЕ СДВИГИ <i>Бальш Е. М., Митьковская Н. П., Статкевич Т. В., Петрова Е. Б.</i>	81
НОВЫЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>Жерко О. М.</i>	88
ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С АРТРОПАТИЯМИ КОЛЕННОГО СУСТАВА <i>Полуян О. С., Руденкова Т. В., Костюк С. А.</i>	94
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Митьковская Н. П., Патеюк И. В., Статкевич Т. В., Горбат Т. В., Русак Т. В., Терехов В. И., Шкробнева Э. И.</i>	99
ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ В 2018 ГОДУ <i>Борисевич С. Н., Грищенкова Л. Н., Боровикова Л. Н., Жалейко Г. А.</i>	104
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОКОРТИКАЛЬНОГО МЕТОДА ФИКСАЦИИ РЕЗОРБИРУЕМЫХ МЕМБРАН ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ЧЕЛЮСТНЫХ КОСТЯХ <i>Шевела Т. Л., Рачков А. А.</i>	110
ОЦЕНКА ЗНАЧИМОСТИ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ СПЕКЛ-ОПТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СОСТОЯНИЯ КРОВОТОКА В ПУЛЬПЕ ИНТАКТНЫХ ЗУБОВ, ПРИ КАРИЕСЕ ДЕНТИНА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯХ <i>Чистякова Г. Г.</i>	115
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИТИКОЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМНОЙ ОПТИКОНЕЙРОПАТИЕЙ <i>Качан Т. В., Марченко Л. Н., Далидович А. А., Джумова М. Ф.</i>	128
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ПУТЕЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КЛЕТОК <i>Пономарев В. В., Бойко А. В., Зафранская М. М., Нижегородова Д. Б., Алейникова Н. Е., Чижик В. А., Шмарловский Р. П., Барановский А. Е., Жуковская С. С.</i>	132
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ <i>Хурса Р. В.</i>	137
ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ЭРИТРОПОЭТИНА В КРОВИ КАК ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ <i>Смолякова М. В.</i>	148
РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ <i>Шевела Т. Л.</i>	153

**СИНДРОМ ПОВЫШЕННОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ
СЕРДЦА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТОВ ПЕЧЕНИ В ОТДАЛЕННОМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Григоренко Е. А., Руммо О. О., Митьковская Н. П. 157

**СОПОСТАВЛЕНИЕ ВЫРАЖЕННОСТИ СТРЕСС-ПРОТЕКТОРНОГО ЭФФЕКТА
ТИРОКСИНА И ГИДРОКОРТИЗОНА**

Гусакова Е. А., Городецкая И. В. 166

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА, АКТИВНОСТЬ И СТАДИЯ
БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ**

Федорович С. Е. 172

**ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН
С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

Хисамо С. А., Пристром А. М., Маслинская Л. Н., Гайшуун Е. И., Пацев С. В., Примакова А. М. 177

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ОЦЕНКИ РИСКА
РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

Волох Е. В., Борисова Т. С. 184

**К ВОПРОСУ О ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ
НА РАБОЧИХ МЕСТАХ ВОДИТЕЛЕЙ ПОДЪЕМНОГО АВТОТРАНСПОРТА**

Кравцов А. В., Сычик С. И., Соловьева И. В., Арбузов И. В. 189

**ОЖИДАЕМАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕДСТОЯЩЕЙ ЖИЗНИ
ПРИ РОЖДЕНИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Павлович Т. П., Черевко А. Н., Куницкая С. В. 198

**ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ**

Лис А. П. 203

**ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

Хващевская Г. М., Карпович А. И., Неробеева С. И. 209

**РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
НА 2011–2015 ГОДЫ ПО УВЕЛИЧЕНИЮ РОЖДАЕМОСТИ**

Перковская А. Ф., Ушакевич И. Г. 216

**СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВУХ РАЗЛИЧНЫХ ЗУБНЫХ ПАСТ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ С ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ЗУБНОЙ ЩЕТКОЙ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ
ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ 18–25 ЛЕТ**

Мирная Е. А., Захарова И. А., Макарова О. В., Пупирайте Р., Ширшова А. Д. 221

ТРУДНО ЛИ ПОСТАВИТЬ ДИАГНОЗ ПОДАГРЫ ВРАЧУ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА?

Михневич Э. А., Павлович Т. П. 226

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА – МЕДИЦИНЕ

АНАТОМИЯ КОЛЛАТЕРАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ ПУПОЧНОЙ И ОКОЛОПУПОЧНЫХ ВЕН С ДРУГИМИ ВЕНАМИ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ) <i>Гордионюк Д. М., Денисов С. Д., Мацкевич П. А.</i>	234
ДИНАМИКА ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОЧАГА У ПАЦИЕНТОВ С ФУРУНКУЛАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ <i>Флерьянович М. С., Походенько-Чудакова И. О., Карпенко Е. А.</i>	244
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ <i>Хотько Е. А., Кадущкин А. Г., Марчук С. И., Мигас А. А., Таганович А. Д.</i>	249
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ЛЕГКИХ НОВОРОЖДЕННЫХ МОРСКИХ СВИНОК В УСЛОВИЯХ ГИПЕРОКСИИ <i>Котович И. Л.</i>	255
ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ РЕСПИРАТОРНОГО ЭПИТЕЛИЯ <i>IN VITRO</i> ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> И РЕКОМБИНАНТНОГО CARDS-ТОКСИНА <i>Глинкина Т. В., Костюк С. А.</i>	259
ИЗМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО <i>Таганович А. Д., Ковганко Н. Н., Прохорова В. И., Готько О. В., Державец Л. А.</i>	264
ИССЛЕДОВАНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ КОЛЕЦ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ <i>Александрович А. С.</i>	269
МАКРО- И МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПУПОЧНОЙ И ОКОЛОПУПОЧНЫХ ВЕН ЧЕЛОВЕКА <i>Гордионюк Д. М., Денисов С. Д., Мацкевич П. А.</i>	274
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> – ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТА АРТРОПАТИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА <i>Полуян О. С., Костюк С. А.</i>	281
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НИЖНЕГО ГОРТАННОГО НЕРВА В ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА <i>Чеченец А. Е., Трушель Н. А.</i>	287
МОРФОМЕТРИЯ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ И МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ДИСКОВ У ЗАРОДЫШЕЙ ЧЕЛОВЕКА <i>Заточная В. В., Кабак С. Л.</i>	293

О ЗНАЧИМОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АРГИНАЗЫ И L-АРГИНИН-НО-СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ В РЕГУЛЯЦИИ ЕЕ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ <i>Лобанова В. В., Висмонт Ф. И.</i>	298
О ЗНАЧИМОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ М-ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В РЕАЛИЗАЦИИ КАРДИОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ДИСТАНТНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА У СТАРЫХ КРЫС <i>Чепелев С. Н., Висмонт Ф. И., Юшкевич П. Ф.</i>	304
О ЗНАЧИМОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ, ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ <i>Чепелева Е. Н., Висмонт Ф. И.</i>	311
ОБ УЧАСТИИ АРГИНИНА ЛИКВОРА В ФОРМИРОВАНИИ «УСТАНОВОЧНОГО» УРОВНЯ РЕГУЛЯЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА ПРИ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКЕ <i>Висмонт Ф. И., Висмонт А. Ф.</i>	316
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА РЯДА СТЕКЛОИОНОМЕРНЫХ ЦЕМЕНТОВ И СОДЕРЖАНИЯ ФТОРА В ДЕНТИНЕ ВРЕМЕННЫХ ЗУБОВ ПОД ПОКРЫТИЯМИ ИЗ НИХ <i>Терехова Т. Н., Бутвиловский А. В.</i>	322
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ В КОЖЕ ПАЦИЕНТОВ <i>Руденкова Т. В., Костюк С. А., Шиманская И. Г., Милькото Н. А.</i>	327
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ 5-HTTLPR СЕРТОНИНА – ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ МИГРЕНИ С АУРОЙ <i>Костюк С. А., Полуян О. С., Марьенко И. П., Лихачев С. А.</i>	334
ФАРМАЦИЯ	
АНАЛИЗ НАРУЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ <i>Сушинская О. А., Голяк Н. С.</i>	342
АНАЛИЗ НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ <i>Курс И. Л., Гурина Н. С.</i>	347
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ДИГИДРОПИРИМИДИНОНОВ <i>Ковганко Н. Н., Ковганко В. Н., Слабко И. Н.</i>	353
ВЛИЯНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТЕРМИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ТРАВЫ ЗЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО НА ЭКСТРАКЦИЮ ФЛАВОНОИДОВ <i>Лукашов Р. И., Гурина Н. С.</i>	357

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ТРАВЫ ГАЛЕГИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ <i>Бакун А. С., Гурина Н. С.</i>	362
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В ФАРМАКОПЕЙНЫХ ВИДАХ СЫРЬЯ РУДБЕКЦИИ ШЕРШАВОЙ И ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ <i>Сыса М. Г., Лукашов Р. И.</i>	367
ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОТХОДОВ ДИУРЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ХИМИЧЕСКИМ СПОСОБОМ <i>Яранцева Н. Д., Авсейко М. В.</i>	374
ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АМИДОВ 3- (ТРИФТОРМЕТИЛФЕНИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ <i>Ковганко Н. Н., Слабко И. Н., Ковганко В. Н.</i>	380
РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ <i>Янушевская А. В., Ищенко И. Д., Годовальников Г. В.</i>	383
РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН МОДЕЛИ АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ГИДРОКСИИЗОНИПЕКОТИНОВЫХ КИСЛОТ <i>Лахвич Ф. Ф., Зущик П. Ю., Лахвич А. Ф.</i>	389

Научное издание

БГМУ
в авангарде медицинской
науки и практики

Рецензируемый сборник научных трудов

Выпуск 9

Ответственные за выпуск *В. Я. Хрыщанович, Е. И. Гудкова*

Редактор *В. А. Захарычева*

Дизайн обложки *Н. П. Засулевич*

Компьютерная верстка *Н. П. Засулевич*

Подписано в печать 23.12.2019. Формат 60×84/8

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 47,20. Уч.-изд. л. 37,00.

Тираж 115 экз. Заказ 458.

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.

