



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2019
Том 18
№2
**(март-
апрель)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 18

№2 (март-апрель)

2019

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году. Периодичность – 6 раз в год.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бузук Г.Н. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Бурак И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Деркач Ю.Н. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кабанова С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Конева Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Коноров М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Кугач В.В. – к.ф.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Кунцевич З.С. – д.пед.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Прищепа И.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Подпалов В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Холод В.М. – д.б.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Чернявский Ю.П. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Басявичюс Р.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г.Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Клочкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Краснюк И.И. – д.ф.н., профессор, г.Москва, Россия;
Кубилиус Р.З. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Кулик С.П. – к.филос.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Лабанаускас Л.В. – д.м.н., профессор, г.Каунас, Литва;
Лея М.Ю. – д.м.н., профессор, Латвия;
Литвяков А.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко И.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Маланчук В.А. – д.м.н., профессор, г.Киев, Украина;
Матлавска И. – профессор, г.Познань, Польша;
Мрочек А.Г. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Новиков Д.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Осочук С.С. – д.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Бад-Гарцбург, Германия;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Титов Л.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Чумак А.Г. – д.б.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

Бешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филос.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапурсева И.Н.; Флоряну И.А., к.филос.н., доцент.

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 55-10-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

© Витебский государственный медицинский университет, 2019

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

VESTNIK of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 18 No. 2 (March-April) 2019

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 time per year.
The founder and publisher – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

Editor-in-chief:

Shchastnyi Anatoliy Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Buzuk G.N. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Burak I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Derkach Yu.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Kabanova S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Kozlovskiy V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kugach V.V. – PhD (Pharmacy), associate professor, Belarus;
Kuntsevich Z.S. – PhD, MD (Pedagogy), associate professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Prishchepa I.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Podpalov V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kholod V.M. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Chernyavsky Yu.P. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus.

Editorial council:

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Basyavichus R.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Klochko S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Krasnyuk I.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Kubilyus R.Z. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Kulik S.P. – PhD (Philosophy), associate professor, Belarus;
Labanauskas L.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Lithuania;
Leya M.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Latvia;
Litvyakov A.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko I.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Malanchuk V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Ukraine;
Matlavskaya I. – professor, Poland;
Mrochek A.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Novikov D.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Germany;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Titov L.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Tsyrunov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Chumak A.G. – PhD, MD (Biology), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

Editorial office: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 55-10-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration № 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Medical University, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Катина М.А., Тихоновская И.В.

Субэпидермальные буллезные дерматозы.
Часть I. Герпетиформный дерматит Дюринга,
линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз

Ходьков Е.К., Болобошко К.Б., Ходькова Ю.В.

Комплексный подход к периоперационному
обеспечению эндопротезирования коленного
сустава. Обзор литературы

Карпук Н.А.

Механизмы и роль оральной толерантности в
развитии аллергических заболеваний слизистой
оболочки полости рта

Биохимия

**Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю.,
Дорошенко Е.М., Олехнович Е.А.**

Острый эффект однократного введения таурина:
специфический или неспецифический?

Физиология

Лазуко С.С., Медведев М.Н., Беляева Л.Е.

Гиперэкспрессия индуцибельной NO-синтазы –
важная причина усиления эндотелийзависимой
дилатации и снижения адренореактивности
кольца аорты крыс при экспериментальном
сахарном диабете

Кардиология

Укла А.А.

Развитие артериальной гипертензии и оценка
влияния факторов риска в организованной
популяции (данные 10-летнего проспективного
исследования)

Педиатрия

Мысливец М.Г., Парамонова Н.С., Смирнов В.Ю.

Определение риска развития ювенильного
ревматоидного артрита у пациентов с суставным
синдромом

Ревматология

Подолинская Н.А., Выхристенко Л.Р.

Диагностика коморбидной патологии органов
брюшной полости и сосудов абдоминального
региона при ревматоидном артрите

CONTENTS

Review

7 Katina M.A., Tikhonovskaya I.V.

Subepidermal bullous dermatoses. Part I. Dermatitis
herpetiformis and linear IgA dependent bullous
dermatosis

16 Khadz Kou Y.K., Balaboshka K.B., Khadz kova Y.V.

Complex approach to perioperative management
of total knee replacement. Literature review

28 Karpuk N.A.

The role and mechanisms of the oral tolerance in the
development of allergic diseases of the oral cavity
mucosa

Biochemistry

**37 Sheibak V.M., Pauliukavets A.Y.,
Doroshenko E.M., Olekhovich E.A.**

Acute effect of single introduction of taurine:
specific or nonspecific?

Physiology

44 Lazuko S.S., Medvedev M.N., Belyaeva L.E.

Inducible NO-synthase hyperexpression as an
important cause of rats' aortic ring endothelium-
dependent dilatation enhancement and
adrenoreactivity reduction in experimental diabetes
mellitus

Cardiology

53 Ukla A.A.

The development of arterial hypertension and the
assessment of risk factors influence in the organized
population (data of the ten-year prospective study)

Pediatrics

60 Myslivets M.G., Paramonova N.S., Smirnov V.Y.

Determining the risk of juvenile rheumatoid arthritis
development in patients with the articular syndrome

Rheumatology

67 Podolinskaya N.A., Vykhrystenka L.R.

Diagnosing comorbidities of the abdominal cavity
organs and abdominal region vessels in rheumatoid
arthritis

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Бондаренко В.М.

Определение граничных значений ультразвуковых показателей количества околопочечной висцеральной жировой ткани у пациентов с метаболическим синдромом

Психиатрия

Лапанов П.С.

Сравнительная оценка влияния физических и психоэмоциональных нагрузок на сердечно-сосудистую систему

Янковская А.Г.

Взаимосвязи уровня эстрадиола, прогестерона, пролактина с откликом на фармакотерапию и качество жизни у женщин с первым психотическим эпизодом

Технология получения лекарств.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

Езерская А.А., Пивовар М.Л.

Определение оптимальных условий постобработки изделий, полученных при 3D-печати

Реабилитация

Бут-Гусаим В.В.

Оценка эффективности комплекса методов медицинской реабилитации пациентов с двигательной дисфункцией кисти вследствие острых нарушений мозгового кровообращения

Педагогика и психология высшей школы

Щастный А.Т., Конева Н.Ю.,

Городецкая И.В., Пашков А.А., Кунцевич З.С., Голубцов В.В.

Система наставничества в УО «ВГМУ»

Случай из практики

Дикарева Е.А., Величинская О.Г.

Дерматомиозит (клинический случай)

Новости

Правила для авторов

Radiodiagnosis and radiotherapy

Bondarenko V.M.

Determination of the cut-off ultrasound values of the perirenal visceral adipose tissue amount in patients with metabolic syndrome

Psychiatry

Lapanau P.S.

Comparative assessment of the impact of physical and psychoemotional load on the cardiovascular system

Yankouskaya A.H.

Associations between the levels of estradiol, progesterone, prolactin and treatment response and quality of life in women with the first psychotic episode

Technology of drugs production.

Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy

Ezerskaya A.A., Pivovarov M.L.

Determining optimal conditions for the postprocessing of products obtained by 3D-printing

Rehabilitation

But-Husaim U.U.

The efficacy evaluation of medical rehabilitation methods complex in patients with motor dysfunction of the hand due to acute cerebral circulation disturbances

Pedagogics and psychology of higher school

Shchastniy A.T., Konevalova N.Y.,

Gorodetskaya I.V., Pashkov A.A., Kuntsevich Z.S., Golubtsov V.V.

The system of mentoring in the educational establishment «VSMU»

Case from practice

Dikareva E.A., Velichinskaya O.G.

Dermatomyositis (clinical case)

News

Instructions for authors

СУБЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ БУЛЛЕЗНЫЕ ДЕРМАТОЗЫ. ЧАСТЬ I. ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТИТ ДЮРИНГА, ЛИНЕЙНЫЙ IgA-ЗАВИСИМЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ДЕРМАТОЗ

КАТИНА М.А., ТИХОНОВСКАЯ И.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 7-15.

SUBEPIDERMAL BULLOUS DERMATOSES. PART I. DERMATITIS HERPETIFORMIS AND LINEAR IgA DEPENDENT BULLOUS DERMATOSIS

KATINA M.A., TIKHONOVSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):7-15.

Резюме.

В данной части статьи описываются такие аутоиммунные буллезные заболевания кожи, как герпетиформный дерматит Дюринга и линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, объединяющими признаками которых являются субэпидермальное расположение пузырей с преимущественно нейтрофильной инфильтрацией при гистологическом исследовании, образование IgA антител и схожие клинические проявления на коже. В статье уделяется внимание различиям патогенетических механизмов развития данных патологий, диагностическим особенностям клинической картины с учетом характеристики первичных и вторичных элементов сыпи, их типичной локализации и конфигурации, вовлечения слизистых оболочек, развития возможных осложнений. В статье детально изложены современные подходы к диагностике герпетиформного дерматита Дюринга и линейного IgA-зависимого буллезного дерматоза, включающие патоморфологическое исследование, методы иммунофлюоресценции (ПИФ и нРИФ), серологические методы исследования (ИФА, иммуноблоттинг). Учитывая низкую специфичность гистологического исследования, дифференциальную диагностику данных заболеваний проводят с применением ПИФ. Подробно освещены вопросы серологической диагностики этих нозологий, направленной на поиск специфических антител класса IgA к различным антигенам-мишеням и подходы к терапии с проведением мониторинга возможных осложнений.

Ключевые слова: герпетиформный дерматит Дюринга, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, субэпидермальные пузыри, ПИФ.

Abstract.

This part of the article describes such autoimmune bullous skin diseases as dermatitis herpetiformis and linear IgA dependent bullous dermatosis, which have the following unifying features: the subepidermal blistering with predominantly neutrophilic infiltration on histological examination, the formation of IgA antibodies and similar clinical manifestations on the skin. In the article the attention is paid to the differences in the pathogenetic mechanisms of these pathologies development, the diagnostic features of the clinical pattern, considering the typical localization, configuration, characteristics of the primary and secondary lesions of the rash, the involvement of the mucous membranes, the development of possible complications. The article states in detail the modern approaches to the diagnosis of dermatitis herpetiformis and linear IgA dependent bullous dermatosis, including pathomorphological examination, immunofluorescence methods (DIF and IIF), serological methods of research (ELISA, immunoblotting). Taking into account the low specificity of the histological findings DIF is used for the differential diagnosis of these bullous dermatoses. The issues of serological diagnosis of these disorders aimed at the detection of specific IgA antibodies to various target antigens are highlighted as well as the approaches to therapy with possible complications monitoring.

Key words: dermatitis herpetiformis, linear IgA dependent bullous dermatosis, subepidermal blisters, DIF.

Герпетиформный дерматит Дюринга

Герпетиформный дерматит Дюринга (ГДД) представляет собой воспалительное аутоиммунное заболевание кожи с хроническим рецидивирующим течением с формированием зудящих полиморфных высыпаний. Случаи заболевания регистрируются в любом возрасте, в том числе и у детей, хотя преимущественно встречается в возрасте 40-50 лет, чаще у светложких [1-4].

ГДД считается специфическим кожным проявлением целиакии (глютеновой энтеропатии). Фактически оба эти заболевания возникают у глютен-чувствительных индивидуумов, имеющих одинаковые HLA гаплотипы (DQ2 and DQ8) [1, 4, 5]. Более того, у пациентов с дерматитом Дюринга выявляются типичные для целиакии изменения в тонком кишечнике и циркуляция аутоантител к ферменту тканевой трансглутаминазе (tTG). В патогенезе ГДД ключевым механизмом является нарушение всасывания глинаина, который входит в состав глютена и содержится в таких зерновых культурах, как пшеница, рожь, ячмень. Глиадин служит субстратом tTG, функционирующей во многих тканях, в том числе в подслизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и в кератиноцитах эпидермиса за счет ее гомолога – эпидермальной трансглутаминазы (eTG). Под действием данных ферментов глиадин конвертируется в более иммуногенные пептиды. У предрасположенных лиц глютен и образованные модифицированные формы глинаина не всасываются, что сопровождается образованием антител IgA к tTG и eTG с реакцией воспаления и последующей атрофией слизистой оболочки кишечника, а также специфическим воспалением на коже с привлечением нейтрофилов. tTG является главным антигеном для антител при целиакии, а eTG – антиген при ГДД. Между анти-tTG и анти-eTG могут встречаться перекрестные реакции вследствие гомологичности структуры их молекул [1-4, 6, 7].

Пациенты с герпетиформным дерматитом редко предъявляют жалобы, связанные с желудочно-кишечной мальабсорбцией. Около 60-75% пациентов с ГДД имеют различную степень выраженности энтеропатии в виде уплощённой слизистой кишечника до частичной атрофии ворсинок, выявляемых при биопсии кишечника. И только у 24% пациентов с целиакией развивается герпетиформный дерматит.

Клиническими проявлениями ГДД являются

полиморфные, сгруппированные симметрично расположенные зудящие элементы в виде эритематозных пятен, уртикарных бляшек, папул, везикул, редко пузырей (1-2 см в диаметре). Чаще всего поражаются разгибательные поверхности конечностей, колени, локти, волосистая часть головы, плечи, ягодицы, крестцовая область. Герпетиформные везикулы могут появляться позже и, как правило, быстро расчесываются, превращаясь в эрозии, корочки, участки поствоспалительных гиперпигментаций, и могут оставаться незамеченными пациентами. Характерен зуд разной интенсивности, который может предшествовать появлению высыпаний. В некоторых случаях клиническая картина может быть представлена только эритемой и зудом, что затрудняет диагностику [1, 3, 6, 8, 9].

Диагностика заболевания должна проводиться у пациентов, не придерживающихся безглютеновой диеты или через месяц после ее отмены. Лабораторное обследование пациентов с ГДД включает: патоморфологическое исследование, прямую реакцию иммунофлюоресценции (ПИФ), серологическую диагностику, направленную на выявление специфических антител. В сложных случаях возможно назначение HLA типирования (DQ2/DQ8) и проведение дуоденальной биопсии, определение маркеров мальабсорбции (уровень железа, витамина B12, фолиевой кислоты) [1, 2, 4, 5, 7].

Типичными патогистологическими признаками ГДД являются субэпидермальные везикулы или пузыри со скоплением нейтрофилов на верхушках сосочков дермы. Иногда внутри полости или в воспалительном инфильтрате могут встречаться эозинофилы, что затрудняет дифференциальную диагностику с буллезным пемфигоидом. В ряде случаев могут выявляться только периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты с минимальным воспалением в области сосочков дермы. Таким образом, гистологическое исследование должно всегда выполняться в комбинации с ПИФ [1, 2, 7, 8]. Для проведения ПИФ исследуют биопсийный материал неизменной ткани вокруг высыпаний. ПИФ является золотым стандартом в диагностике ГДД с выявлением гранулярного отложения IgA на верхушках сосочков дермы или вдоль базальной мембраны, возможно комбинированное отложение [1, 3, 6].

Серологическая диагностика герпетиформного дерматита Дюринга основана на выявлении специфических IgA антител к tTG и eTG, IgA и

IgG антител к деамидированному пептиду глиаина, IgA антител к эндомиозию (табл. 1).

IgG антитела к ретикулину и IgA или IgG антитела к глиадину не являются специфичными: часто выявляются у пациентов с другими аутоиммунными буллезными дерматозами и даже у здоровых индивидуумов.

Дифференциальный диагноз ГДД проводят с атопическим дерматитом, чесоткой, чесухой, крапивницей, другими аутоиммунными буллезными заболеваниями кожи (буллезный пемфигоид, линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз, герпетическая пузырьчатка, IgA пузырьчатка).

Лечение ГДД включает назначение дапсона и безглютеновой диеты. Дапсон (4,4-диаминодифенилсульфон) относится к препаратам сульфоновой группы, имеющим схожее строение с сульфаниламидами. Механизм действия дапсона при дерматите Дюринга связывают с его ингибирующим влиянием на хемотаксис нейтрофилов. Начальная доза препарата должна быть низкой и составляет 50 мг/сутки с постепенным повышением до 200-300 мг/сутки в зависимости от переносимости пациентом. Детям рекомендуют 1-2 мг/кг/сутки. Как правило, после двух дней приема препарата прекращается появление новых высыпаний. После достижения клинического эффекта необходимо уменьшить дозу до

поддерживающей. Наименьшую эффективную дозу следует подбирать как можно раньше [1-3, 5]. Перед назначением дапсона необходимо провести следующие исследования: уровень фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД), общий анализ крови, количество ретикулоцитов, биохимический анализ крови (функция печени и почек).

Побочные эффекты дапсона – дозозависимые. Наиболее значимыми из них являются развитие гемолитической анемии, метгемоглобинемии, агранулоцитоза, нейтропатии. Маркерами гемолиза являются высокий уровень билирубина, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, снижение уровня гемоглобина. Развитие гемолитической анемии у пациентов на фоне приема дапсона связано с дефицитом Г6ФД или при ее нормальных уровнях может быть результатом дозозависимого эффекта препарата у пациентов с почечной недостаточностью, одновременного назначения медикаментов, использующих систему изофермента цитохрома P-450, у пациентов после трансплантации. Через 6 недель после начала приема дапсона возможно развитие сульфоновой синдрома: эксфолиативный дерматит, гепатит, лихорадка, лимфоаденопатия, лейкоцитоз, головная боль, рвота, гемолиз. Агранулоцитоз развивается в первые 12 недель лечения и разрешается после отмены препарата. К редким побочным эффектам

Таблица 1 – Серологическая диагностика дерматита Дюринга/глютеновой энтеропатии (целиакии)

Антитела		Интерпретация	Метод исследования
IgA anti-tTG антитела	Антитела к тканевой трансглутаминазе	1. Повышены у пациентов с активной формой целиакии; 2. Снижаются при эффективности безглютеновой диеты; 3. Применяются для оценки эффективности безглютеновой диеты у пациентов с ГДД / целиакией.	ИФА
IgA anti-endomysium антитела (EMAs)	Антитела субкласса IgA1 к компонентам тканевой трансглутаминазы	1. Для выявления глютеновой энтеропатии; 2. Повышены у 70% пациентов с ГДД; 3. Для оценки эффективности безглютеновой диеты.	Непрямая РИФ
Anti-DGP (Deamidated Gliadin Peptide (DGP) антитела	Антитела IgA и IgG к деамидированным пептидам глиаина	1. Менее специфичны по сравнению с anti-tTG and EMAs; 2. Используются в спорных случаях.	ИФА
IgA anti-eTG антитела	Антитела к эпидермальной трансглутаминазе	1. Могут присутствовать у пациентов при отрицательных результатах anti-tTG; 2. Для дерматита Дюринга специфичность составляет 90% и выше.	ИФА

относят аллергические реакции гиперчувствительности, чаще всего проявляющиеся через 3-6 месяцев после начала его приема в виде зуда, аллергического дерматита [1, 2, 4-6, 9]. Назначение дапсона противопоказано пациентам с гиперчувствительностью к дапсону и схожим препаратам (сульфонамиды, пара-аминобензойная кислота и др.), пациентам с острой порфирией, тяжелой анемией, при дефиците Г6ФД.

Дапсон подавляет образование новых элементов на коже, но не улучшает состояние слизистой кишечника. Поэтому основой терапии является безглютеновая диета, позволяющая уменьшить дозу дапсона. Отменяют его, когда становится возможным удерживать клиническую ремиссию, соблюдая только диету. Как правило, этот период длится 1-2 года. На фоне безглютеновой диеты гастроинтестинальные симптомы исчезают быстрее, чем высыпания на коже. Диета назначается пожизненно, так как у большинства пациентов с ГГД при ее нарушении возобновляются высыпания. Только у 10-20% пациентов развивается иммунная толерантность, что позволяет соблюдать обычный пищевой рацион после нескольких лет строгой безглютеновой диеты, что чаще наблюдается при начале заболевания в детском возрасте и у пациентов, получавших дапсон. Длительная безглютеновая диета дает следующие положительные эффекты: уменьшение дозы дапсона или полное прекращение его приема, разрешение энтеропатии и, таким образом, предотвращение нарушения всасывания важных питательных веществ (железо, витамина B12 и фолиевой кислоты), улучшение общего состояния, предупреждение развития лимфомы кишечника [1, 4, 6].

У пациентов при неэффективности дапсона или при развитии побочных эффектов проводят терапию сульфопиридином (1-1,5 мг/сутки), тетрациклином 2 г/сутки в сочетании с никотиномидом 1,5 г/сутки. Циклоспорин следует применять с осторожностью в связи с повышением

риска развития лимфомы кишечника. В тяжелых резистентных случаях назначают иммуносупрессивные препараты: азатиоприн, колхицин, микофенолата мофетил; биологические препараты (ритуксимаб). Для уменьшения зуда назначают антигистаминные препараты, системные стероиды в низких дозах. Местно назначают высокоактивные (бетаметазон валериат) или суперактивные (клобетазол пропионат) топические стероиды, при локализованных поражениях – местное лечение может выступать в виде монотерапии [1-3, 6, 7].

Учитывая серьезные побочные эффекты во время приема дапсона необходимо проводить тщательный мониторинг в процессе лечения: в течение первого месяца еженедельно, каждые 2 недели в течение второго и третьего месяцев, затем каждые 3 месяца в течение года и ежегодно. Перечень обследований включает: общий анализ крови, уровень Г6ФД, функция печени и почек, серологический контроль эффективности безглютеновой диеты (anti-tTG или EMAs), исключение других заболеваний, связанных с ГГД/целиакией (табл. 2).

В настоящее время проводится ряд экспериментальных клинических исследований по изучению новых подходов к лечению целиакии, включая использование инженерных зерновых культур и пептидов, ингибирующих активность глиадина, иммуномодулирующих стратегий для предотвращения развития иммунного ответа против глютена, коррекцию дефекта кишечного барьера и другие. Как и в случае безглютеновой диеты, такие варианты могут применяться и для контроля кожных проявлений герпетиформного дерматита [1, 7].

Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз (Linear IgA disease, LAD)

Линейный IgA-зависимый буллезный дер-

Таблица 2 – Заболевания, ассоциированные с ГГД / целиакией

Инсулин-зависимый сахарный диабет	Нефропатии
Аутоиммунный тиреоидит Хашимото	Заболевания печени
Синдром Дауна	Рассеянный склероз
B ₁₂ -дефицитная анемия	Синдром Шегрена
Красная волчанка	Ревматоидный артрит
Витилиго	Псориаз
Гнездная алопеция	Атопический дерматит
IgA пузырчатка	

матоз представляет собой редкое приобретенное хроническое аутоиммунное буллезное заболевание. Характеризуется образованием субэпидермальных пузырей и линейным отложением иммуноглобулина А (IgA) вдоль базальной мембраны [3, 10-14].

Случаи LAD регистрируются в любом возрасте, однако характерны два пика заболеваемости: первый – в раннем детском возрасте (младше 5 лет) и второй – после 60 лет. На этом основании выделяют две клинические разновидности заболевания: первый – детского возраста (хроническая буллезная болезнь детского возраста) и второй – линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз взрослых, имеющих ряд различий в характере высыпаний, но объединенных общими патогистологическими и иммунологическими изменениями (табл. 3). Заболевание чаще регистрируется в Западной Европе, детский вариант чаще встречается в Китае, Южной Азии, Африке [11, 13, 15].

Патогенез LAD основан на выработке IgA антител, что способствует активации системы комплемента, привлечению нейтрофилов в воспалительный инфильтрат с выделением протеолитических ферментов, что приводит к потере адгезии в области дермально-эпидермальном сочленения (ДЭС) и образованию пузырей. Изучены несколько антигенных структур ДЭС, участвующем в иммунном ответе в области lamina lucida, lamina densa или одновременно в этих двух локализациях. Наиболее важными из них

являются белки lamina lucida – 97-kDa (LABD-1) и 120-kDa (LAD-1), которые образуются в результате протеолитического расщепления трансмембранного белка гемидесмосомального типа II BP180 – коллагена XVII типа (ключевого структурного компонента, участвующего в эпидермально-дермальной адгезии). Антитела также могут определяться к BP180 (главному антигену при буллезном пемфигоиде), при взрослой форме LAD IgA антитела также могут образовываться к BP230. Список антигенов, играющих патогенетическую роль при линейном IgA зависимом дерматозе, постоянно растет (285 kDa, 100 kDa, 145 kDa) [3, 11, 12, 14, 16].

Сообщается о генетических ассоциациях между LAD и гаплотипами HLA: HLA-Cw7, HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQ2, в большей степени распространенные среди европейцев. Первые три из них чаще встречаются при LAD детского возраста. Также обнаружено, что ген фактора некроза опухолей-2 (TNF-2) имеет важную взаимосвязь с LAD, представляя собой неблагоприятный прогностический фактор с увеличением продолжительности заболевания, как у детей, так и у взрослых, хотя более выражен у детей. С другой стороны, аллель TNF-1, как сообщается, ассоциируется с меньшей продолжительностью заболевания и более благоприятным прогнозом [11, 12, 16].

В ряде случаев заболевание провоцируется приемом лекарственных препаратов: антибиотиков (ванкомицин, антибиотики пенициллинового

Таблица 3 – Дифференциальные особенности LAD у детей и взрослых

Признаки ЛАД	У детей	У взрослых
Начало	Острое	Острое или постепенное
Типичная локализация	Нижняя часть живота, область гениталий, внутренняя поверхность бедер	Туловище, разгибательные поверхности конечностей. Реже ягодицы, лицо (периоральное расположение), волосистая часть головы, кисти, стопы.
Типичная конфигурация везикуло-буллезных элементов	Кольцевидное, наподобие «нитей жемчуга»	Герпетиформное расположение по типу МЭЭ, ТЭН
Поражение слизистых	Характерно	Характерно (чаще)
Патогистологические данные	Субэпидермальные пузыри с нейтрофилами на верхушках сосочков дермы и/или вдоль базальной мембраны, возможно наличие эозинофилов	
ПИФ	Линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны	
нРИФ	IgA антитела в низком титре	
	70% случаев позитивности	30% случаев позитивности
Иммуноблоттинг	LABD-1, LAD-1, BP-180 83% случаев позитивных результатов	LABD-1, LAD-1, BP-180, BP-230 64% случаев позитивных результатов

ряда, цефалоспорины), гипотензивных препаратов (ингибиторы АПФ, амиадорон, каптоприл), иммуносупрессоров (циклоsporин), НПВС (диклофенак), биологических препаратов (инфликсимаб), а также интерферона, карбоната лития, фенитоина. Есть сообщения о случаях патологии после вакцинации против гриппа. Предшествующие инфекционные заболевания также могут выступать в качестве провоцирующего фактора. Ассоциация LAD с неоплазиями встречается в 5% случаев, чаще всего с лимфопролиферативными заболеваниями, карциномой мочевого пузыря и почек, реже с множественной миеломой, истинной полицитемией, карциномой пищевода, поджелудочной железы, щитовидной железы. Возможно сочетание LAD с системной красной волчанкой, дерматомиозитом, ревматоидным артритом, хроническим гепатитом, болезнью Крона, язвенным колитом, рассеянным склерозом, приобретенной гемофилией, IgA нефропатией [12-14, 16]. Однако в большинстве случаев LAD является идиопатическим. Интересным является факт улучшения состояния кожи при LAD во время беременности, что объясняется изменением способности IgA связываться с антигенами в результате его гликозилирования при повышенном уровне эстрогенов и пролактина [12].

У некоторых пациентов до начала высыпаний появляется продромальный зуд. У пациентов при наличии высыпаний в полости рта возникают болезненные ощущения.

Клинически LAD проявляется образованием напряженных пузырей/везикул различных размеров на уртикарном фоне или на неизменной коже, с симметричным или ассиметричным расположением. Пузыри могут быть крупными, с серозным и/или геморрагическим содержимым. У детей характерна кольцевидная конфигурация элементов с расположением пузырей по периферии, напоминающим «нити жемчуга». У взрослых пациентов возможно герпетическое расположение пузырей или LAD клинически может напоминать многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Возможен ложный полиморфизм высыпаний, находящихся на разных стадиях развития [6, 11, 15]. Высыпания сопровождаются переменными симптомами от легкого зуда до выраженного жжения, на коже разрешаются без рубцевания. Поражение слизистых клинически схоже с пемфигоидом слизистых оболочек с формированием эрозий/язв. Чаще поражается слизи-

стая полости рта (десны, мягкое и твердое небо, щеки) и конъюнктивы, реже носа, гортани, глотки, трахеи, гениталий [11-14, 16]. Вовлечение слизистых может предшествовать высыпаниям на коже. У 80% пациентов характерно сочетанное поражение кожи и слизистых оболочек. Поражение глаз характеризуется сухостью, ощущением инородного тела, рубцеванием конъюнктивы с трихиазом, энтропией, помутнением роговицы, неоваскуляризацией и потенциальной слепотой [17].

Дифференциальный диагноз включает буллезное импетиго, герпетический дерматит Дюринга, врожденный и приобретенный буллезный эпидермолиз, буллезный пемфигоид, герпетическую пузырчатку [3, 11, 12, 14].

Выделяют вариант заболевания с формированием на месте разрешившихся элементов рубцов и/или милиумов с обнаружением IgA к коллагену VII типа. В настоящее время данная патология рассматривается, как IgA-вариант приобретенного буллезного эпидермолиза – IgA ЕВА [15].

Диагностика LAD включает патоморфологическое исследование, ПИФ, серологическую диагностику для выявления специфических антител (нРИФ, иммуноблоттинг).

Гистологические данные не являются достаточными для постановки диагноза линейного IgA-зависимого дерматоза ввиду отсутствия специфичных признаков. При анализе ранних уртикарных бляшек и папул можно иногда выявить скопление нейтрофилов вдоль базальной мембраны в сочетании с вакуольной дегенерацией, на сосочках дермы могут выявляться нейтрофильные микроабсцессы (что идентично ГДД). Более поздние сформированные элементы позволяют обнаружить субэпидермальные пузыри с преимущественно нейтрофильным инфильтратом в верхней части дермы и вдоль базальной мембраны, хотя также могут выявляться мононуклеарные клетки и эозинофилы (что типично для буллезного пемфигоида). Часто описываются субэпидермальные пузыри с неспецифическими особенностями [11, 13-15]. Получение замороженного участка покрывки пузыря может помочь в некоторых случаях исключить обширный эпидермальный некроз, наблюдаемый при ТЭН.

ПИФ является наиболее специфичным и точным методом диагностики LAD. Выявляется линейное отложение IgA (иногда также C3, IgG, IgM) вдоль базальной мембраны. При нРИФ выявляются IgA антитела в низких титрах: 1:5/1:10

чаще у детей (75%), чем у взрослых (30%) [10]. Иммуноблоттинг сыворотки крови является более чувствительным и специфичным по сравнению с нРИФ, позволяет обнаружить ряд антител к антигенам-мишеням: LABD-97, LAD-1, BP-180, BP-230 [11, 15, 16].

Основные диагностические отличия LAD и ГГД представлены в таблице 4.

С целью проведения дифференциальной диагностики с буллезным импетиго у детей рекомендовано проведение бактериологического исследования (окраска по Граму), с герпетической инфекцией – пробы Тцанка.

LAD не имеет взаимосвязи с глютеновой энтеропатией и не реагирует на назначение безглютеновой диеты. В случае лекарственно-ассоциированного LAD новые элементы прекращают появляться через 2 недели после отмены причинного средства. Идиопатическая форма склонна к персистенции с ремиссиями и обострениями. Лечение заболевания включает назначение дапсона или сульфapiидина, сульфасалазина (при отсутствии эффекта в результате их назначения необходимо пересмотреть диагноз). Эффект отмечается через 48-72 часа. Доза дапсона составляет 50-200 мг/сутки для взрослых, 0,5-2 мг/кг/сутки детям. Мониторинг активности Г6ФД, общего анализа крови и биохимического анализа следует проводить перед началом и в процессе лечения [11, 13-15]. При обширных поражениях и/или

невысокой эффективности дапсона назначаются глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки). При агрессивном течении или при преобладании поражения слизистых оболочек назначается стероид-замещающая иммуносупрессивная терапия: микофенолата мофетил, азатиоприн, ритуксимаб (моноклональное CD-20 антитело), внутривенный иммуноглобулин. При получении достаточного клинического эффекта назначается поддерживающая доза супрессивной терапии. В случае поражения конъюнктивы препаратом первого ряда является ритуксимаб. Местная терапия направлена на предупреждение вторичной инфекции и уменьшение экссудативных явлений (антибактериальные средства, примочки с антисептиками, анилиновые красители) [11, 13, 16].

Таким образом, для описанных субэпидермальных буллезных дерматозов характерна клинико-гистологическая мимикрия, поэтому ключевое значение в диагностике данной патологии имеет применение метода прямой иммунофлюоресценции, дополняющими методами диагностики и мониторинга эффективности лечения являются серологические тесты.

Литература

1. Тихоновская, И. В. Буллезные дерматозы : метод. рекомендации / И. В. Тихоновская, М. А. Катина. – Витебск : ВГМУ, 2018. – 57 с.
2. Antiga, E. The diagnosis and treatment of dermatitis

Таблица 4 – Ключевые диагностические различия LAD и ГГД

Признак	LAD	ГГД
Поражение слизистых	80-90% случаев	Не поражаются
Типичная локализация	Туловище, конечности, гениталии	Волосистая часть головы, разгибательная поверхность конечностей (колени, локти), ягодицы
Конфигурация	Кольцевидное расположение элементов, пузыри/везикулы в виде «нитей жемчуга»	Герпетическое расположение элементов
Взаимосвязь с глютеновой энтеропатией	Нет	Есть
ПИФ	Линейное отложение IgA вдоль базальной мембраны	Гранулярное отложение IgA на вершущках сосочков дермы и/или вдоль базальной мембраны
ИФА / иммуноблоттинг	IgA anti-eTG антитела, IgA anti-tTG антитела, Anti-DGP (Deamidated Gliadin Peptide (DGP) антитела.	LABD-1 (97 kDa), LAD-1 (120 kDa), BP-180, BP-230
нРИФ	IgA anti-endomysium антитела (EMAs)	IgA в низких титрах

herpetiformis / E. Antiga, M. Caproni // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. – 2015 May. – Vol. 8. – P. 257–265.

3. Hull, C. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis / C. Hull // Dermatology / ed.: J. Bolognia, J. Jorizzo, R. Rapini. – 2nd ed. – Philadelphia, PA: Mosby, 2008. – P. 447–452.
4. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides / M. Kasperkiewicz [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2012 Apr. – Vol. 66, N 4. – P. 583–588.
5. Fry, L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects / L. Fry // Eur. J. Dermatol. – 2002 Nov-Dec. – Vol. 12, N 6. – P. 523–531.
6. Herrero-González, J. E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis / J. E. Herrero-González // Actas Dermosifiliogr. – 2010 Dec. – Vol. 101, N 10. – P. 820–826.
7. Rose, C. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring / C. Rose, E. B. Bröcker, D. Zillikens // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2010 Apr. – Vol. 8, N 4. – P. 265–271.
8. Review: dermatitis herpetiformis / F. B. R. Mendes [et al.] // An. Bras. Dermatol. – 2013 Jul-Aug. – Vol. 88, N 4. – P. 594–599.
9. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase / E. Sugai [et al.] // Clin. Chem. – 2010 Apr.

– Vol. 56, N 4. – P. 661–665.

10. Chaudhari, S. Linear IgA Bullous Dermatitis A Rare Clinicopathologic Entity with an Unusual Presentation / S. Chaudhari, N. Mobini // J. Clin. Aesthet. Dermatol. – 2015 Oct. – Vol. 8, N 10. – P. 43–46.
11. Линейный IgA-зависимый буллезный дерматоз / Н. П. Теплюк [и др.]. – Рос. журн. кож. и венер. болезней. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 40–45.
12. Velez, A. M. A. Linear IgA bullous disease with possible immunoreactivity to the basement membrane zone and dermal blood vessels / A. M. A. Velez, V. M. Brown, M. S. Howard // Our Dermatol. Online. – 2011. – Vol. 5, N 1. – P. 71–73.
13. Fortuna, G. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis / G. Fortuna, M. P. Marinkovich // Clin. Dermatol. – 2012 Jan-Feb. – Vol. 30, N 1. – P. 38–50.
14. Patsatsi, A. Chronic Bullous Disease or Linear IgA Dermatitis of Childhood-Revisited / A. Patsatsi // J. Genet. Syndr. Gene Ther. – 2013. – Vol. 4, N 6. – P. 4–6.
15. Venning, V. A. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis / V. A. Venning // Dermatol. Clin. – 2011 Jul. – Vol. 29, N 3. – P. 453–458.
16. Guide, S. V. Linear IgA bullous dermatosis / S. V. Guide, M. P. Marinkovich // Clin. Dermatol. – 2001 Nov-Dec. – Vol. 19, N 6. – P. 719–727.
17. Talhari, C. Ocular linear IgA disease resulting in blindness / C. Talhari, C. Althaus, M. Megahed // Arch. Dermatol. – 2006 Jun. – Vol. 142, N 6. – P. 786–787.

Поступила 27.12.2018 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Tikhonovskaya IV, Katina MA. Bullseed dermatoses: metod rekomendatsii. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. 57 p. (In Russ.)
2. Antiga E, Caproni M. The diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 May;8:257-65. doi: 10.2147/CCID.S69127
3. Hull C. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis. In: Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R, ed. Dermatology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2008. P. 447-52.
4. Kasperkiewicz M, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Stöcker W, Schlumberger W, et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. J Am Acad Dermatol. 2012 Apr;66(4):583-8. doi: 10.1016/j.jaad.2011.02.025
5. Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. Eur J Dermatol. 2002 Nov-Dec;12(6):523-31.
6. Herrero-González JE. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Actas Dermosifiliogr. 2010 Dec;101(10):820-6.
7. Rose C, Bröcker EB, Zillikens D. Clinical, histological and immunopathological findings in 32 patients with dermatitis herpetiformis Dühring. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Apr;8(4):265-70, 265-71. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07292.x
8. Mendes FBR, Hissa-Elia A, Morgado de Abreu MAM, Gonçalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. An Bras Dermatol. 2013 Jul-Aug;88(4):594-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20131775

9. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. Clin Chem. 2010 Apr;56(4):661-5. doi: 10.1373/clinchem.2009.129668
10. Chaudhari S, Mobini N. Linear IgA Bullous Dermatitis A Rare Clinicopathologic Entity with an Unusual Presentation. J Clin Aesthet Dermatol. 2015 Oct;8(10):43-6.
11. Teplyuk NP, Belousova TA, Grabovskaya OV, Pyatlova PM, Allenova AS. Linear IgA-dependent bullous dermatosis. Ros Zhurn Kozh Vener Boleznei. 2015;18(1):40-5. (In Russ.)
12. Velez AMA, Brown VM, Howard MS. Linear IgA bullous disease with possible immunoreactivity to the basement membrane zone and dermal blood vessels. Our Dermatol Online. 2011;5(1):71-3. doi: 10.7241/ourd.20141.19
13. Fortuna G, Marinkovich MP. Linear immunoglobulin A bullous dermatosis. Clin Dermatol. 2012 Jan-Feb;30(1):38-50. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.008
14. Patsatsi A. Chronic Bullous Disease or Linear IgA Dermatitis of Childhood-Revisited. J Genet. Syndr Gene Ther. 2013;4(6):4-6. doi: 10.4172/2157-7412.1000151
15. Venning VA. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. Dermatol Clin. 2011 Jul;29(3):453-8, ix. doi: 10.1016/j.det.2011.03.013
16. Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. Clin Dermatol. 2001 Nov-Dec;19(6):719-27.
17. Talhari C, Althaus C, Megahed M. Ocular linear IgA disease resulting in blindness. Arch Dermatol. 2006 Jun;142(6):786-7. doi: 10.1001/archderm.142.6.786

Submitted 27.12.2018

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Катина М.А. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Тихоновская И.В. – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Katina M.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Tikhonovskaya I.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Dermatovenereology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Катина Мария Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology. E-mail: maryia26-77@mail.ru – Mariya A. Katina.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПЕРИОПЕРАЦИОННОМУ ОБЕСПЕЧЕНИЮ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ХОДЬКОВ Е.К., БОЛОБОШКО К.Б., ХОДЬКОВА Ю.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 16-27.

COMPLEX APPROACH TO PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF TOTAL KNEE REPLACEMENT. LITERATURE REVIEW

KHADZKOU Y.K., BALABOSHKA K.B., KHADZKOVA Y.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):16-27.

Резюме.

Тотальное эндопротезирование коленного сустава, известное как эффективный метод хирургического лечения с целью избавления от боли, восстановления функции и улучшения качества жизни при остеоартрите коленного сустава, является одним из наиболее динамично развивающихся направлений ортопедии. Настоящий обзор посвящен определению и обобщению современных тенденций периоперационного обеспечения данной операции, важнейшими аспектами которого являются тщательное предоперационное планирование, всесторонняя подготовка и информирование пациента, совершенствование техники выполнения вмешательства и его анестезиологического обеспечения, разработка и оптимизация методов снижения кровопотери и обезболивания. Систематическое изучение литературных источников убедительно показало, что, по мнению большинства исследователей, совершенствование методов периоперационного обеспечения позволяет улучшить результат проводимого лечения, сократить экономические затраты и повысить удовлетворенность пациента исходом операции. Тем не менее, отсутствие единых протоколов кровосбережения и обезболивания обуславливает необходимость дальнейшего изучения и клинической апробации как новых, так и традиционных методик.

Ключевые слова: протезирование коленного сустава, периоперационное обеспечение, кровопотеря, анальгезия, реабилитация.

Abstract.

Knee replacement, known as an effective method of surgical treatment that decreases pain, restores the function and improves the over-all quality of life in people with osteoarthritis of the knee. Today it is one of the most popular and dynamically developing methods in modern orthopedics. The present review is devoted to the definition and generalization of current trends of ensuring proper perioperative management, the most important aspects of which being: careful preoperative planning, comprehensive preparation and informing the patient, technological improvement in different facets of the surgery itself, ensuring proper anesthesiological protocols, the development and optimization of methods of decreasing the over-all blood loss and optimal analgesia during the procedure. The systematic study of literature sources has convincingly shown that, according to the majority of researchers, the improvement in methods of perioperative management enables the improvement of the treatment result, reduction in economic costs and the increase of patient's satisfaction with the outcome of the operation. Nevertheless, the lack of unified protocols of preventing blood loss and utilizing proper analgesia techniques causes the need for further study and clinical trial of both new and traditional techniques.

Key words: knee joint replacement, perioperative management, blood loss, analgesia, rehabilitation.

Остеоартрит коленного сустава является распространённым дегенеративно – дистрофическим заболеванием у людей пожилого возраста – более одной трети населения старше 65 лет в той или иной степени страдают от его симптомов. Ежегодно, по данным различных источников, происходит увеличение частоты случаев и «омоложение» данной патологии [1]. При отсутствии адекватного лечения, а также несвоевременной диагностике неизбежное прогрессирование дегенеративно-дистрофических изменений в суставах нижних конечностей, как правило, приводит к инвалидности, утрате трудоспособности, снижению качества жизни, в том числе и у людей молодого возраста [2].

В случае прогрессирования функциональной недостаточности коленного сустава, постоянного болевого синдрома, который не купируется медикаментозно, методом выбора, а по мнению многих исследователей «золотым стандартом», является первичное тотальное (либо частичное) эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) [3]. С каждым годом, по данным крупнейших мировых регистров, происходит увеличение количества оперативных вмешательств данного рода. По предварительным прогнозам, только в США к 2030 году число ежегодно выполняемых артропластик достигнет 3,4 миллиона [4].

Успех ТЭКС, предполагающий избавление пациента от боли и функциональных ограничений, обусловлен влиянием множества объективных и субъективных факторов. Помимо тщательного предоперационного планирования и выбора оптимального для каждого конкретного случая имплантата, наиважнейшее значение имеет периоперационное обеспечение оперативного вмешательства, включающее всестороннюю подготовку и информирование пациента, совершенствование техники выполнения операции и анестезиологического обеспечения, разработку методов снижения кровопотери и обезболивания [5]. Концепции Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), «Fast-track» surgery были описаны ещё в 1997 году датским патофизиологом Henrik Kehlet и на сегодняшний день являются актуальным направлением научно-практических исследований, в том числе и в ортопедии [6]. Разработка и оптимизация методов периоперационного обеспечения в сфере эндопротезирования крупных суставов позволяют улучшить результат проводимого лечения, сократить экономические затраты и повысить удовлетворённость пациента

исходом операции. Технологии и алгоритмы периоперационного обеспечения разнообразны, не стандартизированы и существенно различаются в ортопедических клиниках, что обусловлено различным материально-техническим обеспечением и особенностями организации системы здравоохранения в целом [7, 8].

Цель настоящего обзора – определить основные тенденции современной ортопедии в совершенствовании периоперационного обеспечения тотального эндопротезирования коленного сустава, затрагивающие оптимизацию методик кровосбережения и снижения интенсивности болевого синдрома как основополагающих условий ранней реабилитации и достижения наилучших функциональных результатов.

Способы анальгезии

Известно, что эндопротезирование суставов – это ортопедическое вмешательство, связанное с интенсивным болевым синдромом в послеоперационном периоде, степень выраженности которого может быть значительной даже в покое. Зачастую именно боль в области операции препятствует проведению комплекса реабилитационных мероприятий. Неадекватное обезболивание затрудняет мобилизацию пациента, что увеличивает риск развития тромботических осложнений, может приводить к нарушению заживления раны, увеличивает длительность стационарного периода лечения, а также снижает удовлетворённость пациента результатом оперативного лечения [9].

Иннервация области коленного сустава вариабельна и обеспечивается комбинацией ветвей бедренного, запирательного и седалищного нервов. Чувствительные волокна бедренного нерва иннервируют передний и медиальный отделы коленного сустава. Седалищный нерв включает большеберцовую и малоберцовую части, которые обеспечивают иннервацию задне-наружного отдела коленного сустава. Кожная ветвь запирательного нерва отвечает за чувствительную иннервацию медиальной области бедра и коленного сустава [10].

На сегодняшний день описаны и применяются в клинической практике следующие методы купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде ТЭКС:

- упреждающая анальгезия,
- продлённая эпидуральная анальгезия,
- однократная или продлённая блокада пе-

реферических нервов,

- локальная инфильтрационная анестезия,
- анальгетики, НПВС в послеоперационном периоде.

Несомненно, разнообразие существующих методов анестезии предоставляет хирургической бригаде широкие возможности выбора. С другой стороны, это свидетельствует об отсутствии единого эффективного способа обезболивания при выполнении ТЭКС и подчёркивает актуальность дальнейших исследований и разработок в этом направлении.

Упреждающая анестезия

Идея превенции боли впервые введена в клиническую практику в 1913 году. George Washington Crile предложил гипотезу о зависимости степени выраженности послеоперационного болевого синдрома от защищённости структур центральной нервной системы при хирургической травме [11]. Дальнейшее развитие концепция, предложенная Crile, получила в работах P.D. Wall и C.J. Wolf, которые продемонстрировали, что применение анальгетиков в предоперационном периоде не только снижает интенсивность боли, но и позволяет расширить временные рамки продолжительности их действия [12, 13].

С целью упреждающей анестезии наиболее часто применяют нестероидные противовоспалительные средства, парацетамол либо их комбинации. Доказано, что использование данных лекарственных средств снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде и сокращает необходимость применения наркотических анальгетиков [14, 15]. Наравне с вышеуказанными препаратами, в последнее время используют противоэпилептические средства габапентин и прегабалин, которые избирательно влияют на ноцицептивный процесс, подавляя приток кальция через потенциал-управляемые кальциевые каналы. Эффективность данных препаратов в снижении интенсивности послеоперационной боли, а также уменьшения кратности и дозировки наркотических анальгетиков, используемых в раннем послеоперационном периоде ТЭКС, подтверждены двумя мета-анализами [16, 17].

Продлённая эпидуральная анестезия

Продлённая эпидуральная анестезия является широко распространённым и эффективным

методом послеоперационного обезболивания. Её эффективность в снижении интенсивности боли как в покое, так и при активных движениях в коленном суставе подтверждены различными исследованиями [18, 19]. Тем не менее, у данного способа отмечены определённые возможные осложнения, такие как нарушение гемодинамики, угнетение дыхания, нарушение моторной функции мочевого пузыря и кишечника. Что ещё более важно, имеются данные, что пациенты, которым выполняется ТЭКС, подвержены дополнительному риску развития неврологических нарушений при продлённой эпидуральной анестезии в связи с наличием дегенеративных изменений позвоночника и проводимой антикоагулянтной профилактикой тромбообразования [20]. Нами отмечено, что в настоящее время наблюдается тенденция применения менее инвазивных методов обезболивания в практике ТЭКС, которые сопоставимы по действенности с эпидуральной анестезией, но обладают меньшими побочными эффектами [21].

Блокада периферических нервов

В последнее время регионарная анестезия, в частности блокада периферических нервов, претерпела значительные изменения, подтвердив свою эффективность и превосходство над другими традиционными методами. Совершенствование техники, улучшение материального обеспечения (иглы, помпы, катетеры), а также разработка оборудования для визуализации способствовали популяризации и широкому применению данного метода.

Известно, что чувствительная иннервация области коленного сустава осуществляется преимущественно за счёт бедренного и седалищного нервов. Блокада данных структур позволяет обеспечить почти полное обезболивание после ТЭКС. Однако стоит учитывать, что использование указанных методик не обладает избирательностью и приводит к «выключению» как чувствительных, так и двигательных волокон, что в ряде случаев приводит к нарушению двигательной функции и затруднениям процесса реабилитации пациента в раннем послеоперационном периоде [22, 23].

Блокада бедренного нерва (ББН) является одним из наиболее часто используемых методов региональной послеоперационной анестезии при выполнении ТЭКС. Техника данного метода

относительно проста, а развитие ультразвуковой визуализации позволяет значительно повысить успех исполнения и снизить риск возможных осложнений. В Кохрановский обзор, проведенный E.Y. Chan и соавт. в 2014, было включено 45 рандомизированных клинических исследований, которые сравнивали эффективность ББН (однократная инъекция либо продлённое введение анестетика через катетер) с пациент-контролируемым введением опиоидных анальгетиков, эпидуральной анальгезией и локальной инфильтрационной анальгезией. При сравнении ББН с пациент-контролируемым введением опиоидных анальгетиков были получены лучшие показатели в группах ББН при оценке снижения степени выраженности болевого синдрома в покое и при активных движениях в коленном суставе в течение 72 часов, количестве опиоидных анальгетиков, объёме активного сгибания в коленном суставе. При анализе данных сравнения ББН с эпидуральной анальгезией не было выявлено различий в показателях интенсивности боли, однако в группах с периферической блокадой частота побочных эффектов (тошнота/рвота) была меньшей [24].

Несомненно, ББН обеспечивает отличные показатели анальгезии в послеоперационном периоде ТЭКС, однако недостатком данного метода является ослабление функции четырёхглавой мышцы и нарушение проприоцепции, что может препятствовать ранней активной реабилитации и, в ряде случаев, приводить к нарушению ходьбы и падению пациента в послеоперационном периоде [22, 25].

В последнее время набирает популярность метод блокады подкожного нерва (БПН), который является терминальной чувствительной ветвью бедренного нерва, проходит через приводящий канал вместе с поверхностной бедренной артерией, бедренной веной, двигательной ветвью медиальной головки четырёхглавой мышцы и далее делится на поднадколенную ветвь и медиальные кожные ветви голени. Исходя из этого, блокада приводящего канала может оказывать минимальное влияние на силу четырёхглавой мышцы, при этом обеспечивать адекватный уровень анальгезии и способность к ранней реабилитации [25].

Современные исследования подтверждают, что БПН обладает сопоставимым анальгетическим эффектом при сравнении с ББН и способствует более раннему восстановлению функции коленного сустава. На сегодняшний день данный

метод успешно применяется и входит в протоколы послеоперационного обезболивания различных ортопедических центров [25, 26].

Седалищный нерв обеспечивает чувствительную иннервацию задне-латеральных отделов коленного сустава. Техника блокады седалищного нерва (БСН) проста в исполнении, однако в литературе нет единого мнения о целесообразности использования данного метода для обезболивания послеоперационного периода ТЭКС. Как правило, с целью послеоперационной анальгезии БСН не применяется изолированно и ее комбинируют с ББН, что требует дополнительных временных затрат и постановки двух катетеров в случае продлённой блокады [27]. В мета-анализе, выполненном S. Grare, проведено сравнение эффективности изолированной ББН с комбинацией ББН+БСН. По результатам 12 рандомизированных клинических исследований были получены следующие данные: выполнение комбинированной блокады бедренного и седалищного нервов имело лучший анальгезирующий эффект в первые 12 часов с момента операции без каких-либо достоверных различий в функциональном результате, а также в степени выраженности боли свыше 12 часов [28]. В то же время, необходимо учитывать, что выполнение БСН может приводить к нарушению активного разгибания стопы вследствие блокады моторной функции общего малоберцового нерва. В связи с этим, ряд специалистов в своей практике использует блокаду большеберцового нерва в сочетании с ББН, что позволяет добиться сопоставимого анальгезирующего эффекта [29].

Локальная инфильтрационная анальгезия

Локальная инфильтрационная анальгезия (ЛИА) на сегодняшний день является одним из наиболее популярных в клинической практике ТЭКС и широко обсуждаемых в литературе методов послеоперационного обезболивания. К преимуществам ЛИА можно отнести простоту и доступность выполнения, достаточный уровень анальгезии, минимальный риск возможных осложнений.

В проведенном E. Albrecht мета-анализе не было выявлено различий в интенсивности болевого синдрома при использовании ББН или ЛИА. Однако, как отмечает автор, для проведения ЛИА требуется большее количество анестетика [30].

В обзоре L.Ø. Andersen демонстрирует эффективность ЛИА при сравнении с группами пациентов, в лечении которых данный метод не применяли. Степень выраженности болевого синдрома, а также количество введенных опиоидных анальгетиков, по наблюдениям автора исследования, было достоверно меньшим у пациентов с использованием ЛИА [31].

При выполнении ЛИА используются различные лекарственные средства и их комбинации: бупивакаин, липосомальный бупивакаин, ропивакаин, морфин, НПВС, стероиды, адреналин. На данный момент нет единого мнения о необходимости катетеризации операционной раны с целью продлённого введения анестетика, технике выполнения ЛИА, а также выборе оптимального объёма и вида лекарственных средств или их сочетания [32].

Мультимодальная анальгезия

Мультимодальная анальгезия заключается в комплексном подходе, подразумевающем использование сочетания лекарственных средств, а также различных методов обезболивания, обеспечивающих максимальный анальгезирующий эффект, минимальный риск развития осложнений и создание оптимальных условий для ранней активной реабилитации пациента. Основные компоненты мультимодальной анальгезии – упреждающее обезболивание, блокада периферических нервов и/или ЛИА, регулярная стандартизированная схема применения анальгетиков и НПВС в послеоперационном периоде. Однако на сегодняшний день нет стандартного протокола мультимодальной анальгезии при ТЭКС, что требует проведения дальнейших исследований [33].

Снижение кровопотери

Одним из основных компонентов периоперационного ведения пациентов при ТЭКС является снижение кровопотери.

Развитие послеоперационной анемии негативно сказывается на возможности проведения ранней активной реабилитации, связано с ухудшением заживления послеоперационной раны, увеличением риска развития инфекционных осложнений [34]. В ряде случаев данное состояние требует компенсации за счёт переливания компонентов донорской крови. Частота применения аллогемотрансфузии при ТЭКС по

данным современных источников составляет от 10% до 38%. Пациенты, в случае необходимости данной процедуры, подвержены риску развития трансфузионных реакций, передачи инфекций, тромбоэмболических осложнений. Также стоит учитывать увеличение длительности стационарного периода лечения и значительную стоимость компонентов донорской крови [35].

В настоящее время описаны и широко используются в клинической практике различные стратегии кровосбережения, методы и их комбинации, которые позволяют сократить объём периоперационной кровопотери, свести к минимуму риск переливания донорской крови. Тем не менее, доступные сведения об эффективности и целесообразности применения известных методик в практике ТЭКС различаются, а иногда и противоречат друг другу. В зависимости от целевого назначения известные методы подразделяют на предоперационные, интраоперационные и послеоперационные.

Предоперационный менеджмент кровопотери

На данном этапе необходимо тщательное и комплексное обследование пациента. Существует ряд факторов, которые могут быть связаны с большим объёмом кровопотери при выполнении ТЭКС: женский пол, низкое значение индекса массы тела, наличие анемии при поступлении, длительность оперативного вмешательства [36]. Также к этой группе факторов можно отнести наличие выраженных изменений коленного сустава, что увеличивает травматичность операции, сопутствующую патологию (артериальная гипертензия, сахарный диабет), приём медикаментов (антикоагулянты, антиагреганты).

Анемия – это состояние, при котором происходит снижение концентрации гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин. По данным различных исследований, частота предоперационной анемии у пациентов, которым планируется ТЭКС, может достигать 25%. R. Spahn в своём обзоре отмечает, что наличие анемии на этом этапе достоверно увеличивает частоту переливания компонентов донорской крови, повышает риск развития инфекционных осложнений, продлевает продолжительность стационарного периода лечения [37]. Предоперационное обследование должно проводиться заранее. Наиболее часто в структуре пациентов встречается железодефицитная анемия.

В случае выявления низкого уровня гемоглобина пациент должен быть консультирован у гематолога с последующим проведением соответствующей лабораторной диагностики (железо в сыворотке крови, трансферрин, ферритин, железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферрином железа, цианокобаламин, фолиевая кислота, С-реактивный белок и т.д.) и выявлением причины, вызвавшей данное состояние. Лечение железодефицитной анемии подразумевает комплексный подход, основой которого является использование препаратов железа. По данным проспективного исследования О.М. Theusinger парентеральное применение препаратов железа является наиболее оптимальным методом, позволяющим в кратчайшие сроки повысить уровень гемоглобина [38]. В настоящее время имеется ряд исследований, которые демонстрируют высокую эффективность эритропоэтина. Эритропоэтин является синтетическим гормоном, который стимулирует образование эритроцитов в костном мозге. В мета-анализе, проведенном Y. Zhao, отражено, что использование эритропоэтина в предоперационном периоде ТЭКС повышает уровень гемоглобина и снижает необходимость использования аллогемотрансфузии [39]. Однако данный препарат имеет высокую стоимость, как правило, применяется в лечении анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью и, не входит в протоколы лечения железодефицитной анемии.

Одним из возможных способов компенсации периперационной кровопотери является заготовка и применение аутологичной крови и её компонентов. Данный метод широко применяется при плановых хирургических вмешательствах, которые сопровождаются значительным объемом кровопотери. По данным мета-анализа, проведенного М. Miñoz, использование аутокрови при эндопротезировании суставов нижней конечности позволяет сократить частоту переливания донорской крови. Однако стоит учитывать, что данная процедура может индуцировать развитие предоперационной анемии, требует комплекса организационных мероприятий и значительных экономических затрат [40].

Интраоперационный менеджмент кровопотери

Комплексный подход к анестезиологическому обеспечению ТЭКС является одним из возможных путей снижения кровопотери. Использование

гемодилюции, а также методов и лекарственных средств, обеспечивающих проведение операции в условиях управляемой гипотонии (среднее артериальное давление 55-60 мм.рт.ст), достоверно снижает объем периперационной кровопотери, частоту переливания компонентов донорской крови без увеличения частоты каких-либо осложнений. Также важным является принятие единых показаний для гемотрансфузии. На сегодняшний день определяется тенденция к снижению минимально допустимого уровня гемоглобина (менее 70 г/л, либо 80 г/л в случае наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии или признаков нарушения гемодинамики). Данные методики являются эффективным и доступным компонентом менеджмента кровопотери, однако требуют стандартизации и внедрения в отдельно взятое отделение клиники [34, 41].

Как правило, при выполнении ТЭКС применяют пневматический турникет. Обескровливание операционного поля обеспечивает хорошую визуализацию на всех этапах операции, необходимо для постановки компонентов эндопротеза с использованием цементной фиксации, а также сводит к минимуму объем интраоперационной кровопотери. Однако на момент снятия турникета происходит усиление диффузного кровотечения за счет рефлекторной вазоплегии, «включения» эндотелиальных, клеточных и тканевых активаторов пламиногена. В результате активации системы фибринолиза происходит расщепление фибрина, что ведет к образованию низкомолекулярных фрагментов с выраженным антикоагулянтным действием [42]. Исходя из этого, послеоперационная кровопотеря в виде отделяемого по дренажу, внутрисуставной и межтканевых гематом может составлять значительный объем. По результатам исследования, проведенного К. R. Sehat, объем кровопотери при ТЭКС может превышать 1500 мл, причём «скрытая кровопотеря» составляет 49% от суммарного объема и зачастую не учитывается хирургической бригадой [43]. В проведенном мета-анализе T.W. Tai продемонстрировал, что использование турникета не сокращает объем суммарной кровопотери в сравнении с операциями, проведенными без наложения жгута. В то же время, применение пневматического турникета может быть связано с увеличением частоты тромбоэмболических осложнений и ухудшением заживления операционной раны [44].

В настоящее время в мировой клинической практике в целях уменьшения периперационной

кровопотери широко применяются ингибиторы фибринолиза. Среди них наиболее распространены транексамовая кислота и аминокaproновая кислота. Данные препараты являются синтетическими аналогами лизина, которые путём блокирования лизин связывающего участка плазминогена препятствуют его активации и превращению в плазмин. В результате этого не происходит расщепления фибрина с последующим лизисом фибринового сгустка [45].

Эффективность, безопасность, а также снижение экономических затрат при применении антифибринолитиков в хирургической практике подтверждены во многих источниках, в том числе большом Кохрановском обзоре, в который вошло 252 исследования [46].

Транексамовая кислота фигурирует как наиболее «сильный» антифибринолитик. Уменьшение интраоперационной и послеоперационной кровопотери при использовании данного препарата доказано как при внутривенном, так и при внутрисуставном введении [41, 47]. Однако в некоторых публикациях авторы отмечают отсутствие существенных различий между транексамовой и аминокaproновой кислотой при парентеральном введении [48].

Учитывая, что на момент снятия турникета такие процессы, как рефлекторная вазоплегия, активация плазминогена, носят преимущественно местный характер [49], то применение внутривенного введения ингибиторов фибринолиза в сочетании с местной аппликацией будет иметь более выраженный гемостатический эффект. Этот факт требует дальнейшего изучения путём проведения рандомизированных клинических исследований с целью выбора наиболее оптимального и безопасного антифибринолитика и способа его применения.

Послеоперационный менеджмент кровопотери

Одним из дискуссионных вопросов послеоперационного периода ТЭКС является необходимость дренирования операционной раны. Как правило, большинство ортопедов выполняет дренирование операционной раны по завершении оперативного вмешательства. Однако стоит учитывать, что наличие дренажа нарушает эффект тампонады раны, что в свою очередь может приводить к увеличению послеоперационной кровопотери [50]. Кровотечение из периапартулярных

тканей в области оперативного вмешательства наиболее интенсивно в течение 4 часов в послеоперационном периоде. Исходя из этого, на сегодняшний день предложены различные алгоритмы закрытия дренажной системы в данном временном интервале, в том числе с внутрисуставным введением ингибиторов фибринолиза [51]. В то же время, ряд авторов не отмечает каких-либо преимуществ в рутинном использовании дренирования, при ТЭКС, однако, по их мнению, отсутствие дренажной системы упрощает уход за пациентом и в определённой степени сокращает экономические затраты [52].

Одним из возможных методов компенсации кровопотери в хирургической практике является реинфузия дренажного отделяемого. Однако с учётом высокой стоимости систем ряд специалистов отдаёт предпочтение более выгодным с точки зрения экономической эффективности методам. Наиболее ярким примером сочетания безопасности и эффективности является широкое клиническое использование транексамовой кислоты [53]. В исследовании, проведенном А.В. Овсянкиным, авторы отмечают неудовлетворительные качественные и количественные характеристики дренажного отделяемого и ставят под сомнение эффективность его использования в качестве реинфузии [54].

Стоит не забывать, что в ближайшем послеоперационном периоде доступными и легко воспроизводимыми методами снижения кровопотери являются локальная гипотермия и сгибание конечности в коленном суставе [55].

Метод авторов

В большинстве случаев в клинической практике при выполнении ТЭКС мы придерживаемся разработанного нами единого протокола ведения пациентов. В качестве упреждающей анальгезии используем парацетамол в сочетании с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2. Анестезиологическое обеспечение, как правило, представлено монолатеральной малообъёмной спинальной анестезией. С целью блокирования избыточного фибринолиза проводим внутривенное введение аминокaproновой кислоты (до наложения жгута и перед его снятием) в сочетании с местной аппликацией при завершении операции. Также при выполнении этапов оперативного вмешательства выполняем локальную инфильтрационную анальгезию, учитывая

особенности иннервации коленного сустава. Рану ушиваем без использования дренажной системы [56]. В течение двух часов в послеоперационном периоде конечности придаётся положение сгибания в коленном суставе с локальной гипотермией. Затем пациент выполняет активные движения в суставах нижних конечностей по разработанным инструкциям. Вертикализация и ходьба со средствами дополнительной опоры осуществляется вечером в день оперативного вмешательства.

Заключение

Анализ литературных источников, посвященных актуальным вопросам периоперационного обеспечения тотального протезирования коленного сустава, показывает отсутствие единых подходов к тактике пред- и послеоперационной анальгезии, а также методам эффективного кровосбережения. Дальнейшая разработка и обоснование комплексного подхода к ведению пациентов до и после тотального протезирования коленного сустава позволят существенно улучшить результат лечения за счёт создания благоприятных условий для ранней активной реабилитации пациента, а также значительно сократить суммарные экономические затраты на выполнение и обеспечение данного оперативного вмешательства.

Литература

1. Bhatia, D. Current interventions in the management of knee osteoarthritis / D. Bhatia, T. Bejarano, M. Novo // J. Pharm. Bioallied Sci. – 2013 Jan. – Vol. 5, N 1. – P. 30–38.
2. Amoako, A. O. Osteoarthritis in young, active, and athletic individuals / A. O. Amoako, G. G. Pujalte // Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord. – 2014 May. – Vol. 22, N 7. – P. 27–32.
3. Nikolaou, V. S. Common controversies in total knee replacement surgery: Current evidence / V. S. Nikolaou, D. Chytas, G. C. Babis // World J. Orthop. – 2014 Sep. – Vol. 18, N 5. – P. 460–468.
4. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2007 Apr. – Vol. 89, N 4. – P. 780–785.
5. Perioperative management in total knee arthroplasty: patient selection, pain management, thromboprophylaxis, and rehabilitation / D. F. Amanatullah [et al.] // Curr. Orthop. Pract. – 2015 May-Jun. – Vol. 26, N 3. – P. 217–223.
6. Kehlet, H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation / H. Kehlet // Br. J. Anaesth. – 1997 May. – Vol. 78, N 5. – P. 606–617.
7. Enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / S. Zhu [et al.] // Postgrad. Med. J. – 2017 Dec. – Vol. 93, N 1106. – P. 736–742.
8. Оптимизация периоперационного обеспечения эндопротезирования коленного сустава / Е. К. Ходьков [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 74-й науч. сес. сотр. ун-та, 23–24 янв. 2019 г. – Витебск : ВГМУ, 2019. – С. 49–51.
9. Acute postoperative pain following hospital discharge after total knee arthroplasty / E. Y. Chan [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2013 Sep. – Vol. 21, N 9. – P. 1257–1263.
10. Nerve distribution to the human knee joint: anatomical and immunohistochemical study / Y. Hirasawa [et al.] // Int. Orthop. – 2000. – Vol. 24, N 1. – P. 1–4.
11. Crile, G. W. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation) / G. W. Crile // The Lancet. – 1913 Dec. – Vol. 182, N 4688. – P. 7–16.
12. Wall, P. D. The prevention of postoperative pain / P. D. Wall // Pain. – 1988 Jun. – Vol. 33, N 3. – P. 289–290.
13. Woolf, C. J. Generation of acute pain: central mechanisms / C. J. Woolf // Br. Med. Bull. – 1991 Jul. – Vol. 47, N 3. – P. 523–533.
14. Impact of Preemptive Analgesia on inflammatory responses and Rehabilitation after Primary Total Knee Arthroplasty: A Controlled Clinical Study / X. Jianda [et al.] // Sci. Rep. – 2016 Aug. – Vol. 6. – P. 30354.
15. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: a randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery / G. Khalili [et al.] // J. Clin. Anesth. – 2013 May. – Vol. 25, N 3. – P. 188–192.
16. The use of gabapentin in the management of postoperative pain after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials / C. Han [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016 Jun. – Vol. 95, N 23. – P. e3883.
17. Is pregabalin effective and safe in total knee arthroplasty? A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized-controlled trials / C. Han [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017 Jun. – Vol. 96, N 26. – P. e6947.
18. Кузьмин, В. В. Односторонняя эпидуральная анальгезия после тотального эндопротезирования коленного сустава / В. В. Кузьмин, Н. Н. Шадурский // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 4. – С. 20–25.
19. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / S. J. Fowler [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2008 Feb. – Vol. 100, N 2. – P. 154–164.
20. Moen, V. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999 / V. Moen, N. Dahlgren, L. Irestedt // Anesthesiology. – 2004 Oct. – Vol. 101, N 4. – P. 950–959.
21. Local infiltration anesthesia versus epidural analgesia for postoperative pain control in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / C. Li [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2018 May. – Vol. 13, N 1. – P. 112.
22. Complications of femoral nerve block for total knee arthroplasty / S. Sharma [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010 Jan. – Vol. 468, N 1. – P. 135–140.
23. Peripheral nerve blocks and postoperative physical therapy: a single-institution survey of physical therapists' preferences and opinions / R. L. McClain [et al.] // Rom. J. Anaesth. Intensive Care. – 2017 Oct. – Vol. 24, N 2. – P. 115–124.

24. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery / E. Y. Chan [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014 May. – Vol. 13, N 5. – P. CD009941.
25. Adductor canal block versus femoral nerve block for total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials / D. Wang [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017 Jan. – Vol. 7. – P. 40721.
26. Femoral Nerve Block versus Adductor Canal Block for Analgesia after Total Knee Arthroplasty / I. J. Koh [et al.] // *Knee Surg. Relat. Res.* – 2017 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 87–95.
27. Danninger, T. Perioperative pain control after total knee arthroplasty: An evidence based review of the role of peripheral nerve blocks / T. Danninger, M. Opperer, S. G. Memtsoudis // *World J. Orthop.* – 2014 Jul. – Vol. 5, N 3. – P. 225–232.
28. The analgesic efficacy of sciatic nerve block in addition to femoral nerve block in patients undergoing total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / S. Grape [et al.] // *Anaesthesia.* – 2016 Oct. – Vol. 71, N 10. – P. 1198–1209.
29. Femoral nerve block with selective tibial nerve block provides effective analgesia without foot drop after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, observer-blinded study / S. K. Sinha [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2012 Jul. – Vol. 115, N 1. – P. 202–206.
30. The analgesic efficacy of local infiltration analgesia vs femoral nerve block after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis / E. Albrecht [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2016 May. – Vol. 116, N 5. – P. 597–609.
31. Andersen, L. Ø. Analgesic efficacy of local infiltration analgesia in hip and knee arthroplasty: a systematic review / L. Ø. Andersen, H. Kehlet // *Br. J. Anaesth.* – 2014 Sep. – Vol. 113, N 3. – P. 360–374.
32. Local anaesthetic infiltration for peri-operative pain control in total hip and knee replacement: systematic review and meta-analyses of short- and long-term effectiveness / E. M. Marques [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2014 Jul. – Vol. 15. – P. 220.
33. Halawi, M. J. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty / M. J. Halawi, S. A. Grant, M. P. Bolognesi // *Orthopedics.* – 2015 Jul. – Vol. 38, N 7. – P. e616–e625.
34. Blood Management Strategies in Total Knee Arthroplasty / D. Liu [et al.] // *Knee Surg. Relat. Res.* – 2016 Sep. – Vol. 28, N 3. – P. 179–187.
35. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now? / T. Themistoklis [et al.] // *World J. Orthop.* – 2017 Jun. – Vol. 8, N 6. – P. 441–454.
36. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty / N. B. Frisch [et al.] // *J. Arthroplasty.* – 2014 Sep. – Vol. 29, N 9, suppl. – P. 189–192.
37. Spahn, D. R. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature / D. R. Spahn // *Anesthesiology.* – 2010 Aug. – Vol. 113, N 2. – P. 482–495.
38. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study / O. M. Theusinger [et al.] // *J. Anesthesiology.* – 2007 Dec. – Vol. 107, N 6. – P. 923–927.
39. The effectiveness and safety of preoperative use of erythropoietin in patients scheduled for total hip or knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016 Jul. – Vol. 95, N 27. – P. e4122.
40. Muñoz, M. Preoperative autologous blood donation in lower limb arthroplasty surgery: has the time come for its retirement? / M. Muñoz, A. García-Erce // *Blood Transfus.* – 2013 Jul. – Vol. 11, N 3. – P. 333–336.
41. Perioperative Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty / Q. Lu [et al.] // *Orthop. Surg.* – 2018 Feb. – Vol. 10, N 1. – P. 8–16.
42. Kam, P. C. The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications / P. C. Kam, R. Kavanagh, F. F. Yoong // *Anaesthesia.* – 2001 Jun. – Vol. 56, N 6. – P. 534–545.
43. Sehat, K. R. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account / K. R. Sehat, R. L. Evans, J. H. Newman // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2004 May. – Vol. 86, N 4. – P. 561–565.
44. Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis / T. W. Tai [et al.] // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* – 2011 Jul. – Vol. 19, N 7. – P. 1121–1130.
45. Balaboshka K. B. Blood-saving effect of aminocaproic acid in total knee joint replacement / K. B. Balaboshka, Y. K. Khadzrou // *Novosti Khirurgii.* – 2017 Jul-Aug. – Vol. 25, N 4. – P. 389–393.
46. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion / D. A. Henry [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011 Jan. – N 1. – P. CD001886.
47. Пшеницына, Е. В. Местное применение транексамовой кислоты при эндопротезировании коленного сустава / Е. В. Пшеницына, В. И. Загреков, Е. Е. Малышев // *Травматология и ортопедия России.* – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 16–24.
48. Comparing ε-Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Reducing Postoperative Transfusions in Total Knee Arthroplasty / J. L. Churchill [et al.] // *J. Knee Surg.* – 2017 Jun. – Vol. 30, N 5. – P. 460–466.
49. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin / J. M. Engel [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2001 Mar. – Vol. 92, N 3. – P. 775–780.
50. The effect of drainage tube on bleeding and prognosis after total knee arthroplasty: a prospective cohort study / X. H. Liu [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2014 Apr. – Vol. 9. – P. 27.
51. Zhang, Y. Efficacy of tranexamic acid plus drain-clamping to reduce blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis / Y. Zhang, J. W. Zhang, B. H. Wang // *Medicine (Baltimore).* – 2017 Jun. – Vol. 96, N 26. – P. e7363.
52. Tourniquet and closed-suction drains in total knee arthroplasty. No beneficial effects on bleeding management and knee function at a higher cost / D. Yin [et al.] // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2017 Jun. – Vol. 103, N 4. – P. 583–589.
53. Springer, B. D. What Is the Benefit of Tranexamic Acid vs Reinfusion Drains in Total Joint Arthroplasty? / B. D. Springer, S. M. Odum, T. K. Fehring // *J. Arthroplasty.* – 2016 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 76–80.
54. Овсянkin, А. В. Клинико-лабораторная характеристика дренажного отделяемого как возможного объекта реинфузии у пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов / А. В. Овсянkin, Н. Д. Гречанюк, А. В. Зверьков // *Трансфузиология.*

– 2014. – Т. 15, № 4. – С. 58–67.

55. Effect of different postoperative limb positions on blood loss and range of motion in total knee arthroplasty: An updated meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Wu [et al.]

// Int. J. Surg. – 2017 Jan. – Vol. 37. – P. 15–23.

56. Ходьков, Е. К. Роль вакуумного дренирования при эндопротезировании коленного сустава / Е. К. Ходьков, К. Б. Болобошко // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 73–80.

Поступила 27.02.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Bhatia D, Bejarano T, Novo M. Current interventions in the management of knee osteoarthritis. J Pharm Bioallied Sci. 2013 Jan;5(1):30-8. doi: 10.4103/0975-7406.106561
2. Amoako AO, Pujalte GG. Osteoarthritis in young, active, and athletic individuals. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2014 May 22;7:27-32. doi: 10.4137/CMAMD.S14386
3. Nikolaou VS, Chytas D, Babis GC. Common controversies in total knee replacement surgery: Current evidence. World J Orthop. 2014 Sep;18(5):460-8. doi: 10.5312/wjo.v5.i4.460
4. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 Apr;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
5. Amanatullah DF, Pallante G, Chalmers BP, Pagnano MW. Perioperative management in total knee arthroplasty: patient selection, pain management, thromboprophylaxis, and rehabilitation. Curr Orthop Pract. 2015 May-Jun;26(3):217-23. doi: 10.1097/BCO.0000000000000230
6. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth. 1997 May;78(5):606-17.
7. Zhu S, Qian W, Jiang C, Ye C, Chen X1. Enhanced recovery after surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2017 Dec;93(1106):736-742. doi: 10.1136/postgradmedj-2017-134991
8. Khod'kov EK, Boloboshko KB, Abdulina ZN, Khod'kova YuV. Optimization of perioperative support for knee arthroplasty. V: Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 74-i nauch ses sotr. un-ta, 23–24 ianv 2019 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2019. P. 49-51. (In Russ.)
9. Chan EY, Blyth FM, Nairn L, Fransen M. Acute postoperative pain following hospital discharge after total knee arthroplasty. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Sep;21(9):1257-63. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.011
10. Hirasawa Y, Okajima S, Ohta M, Tokioka T. Nerve distribution to the human knee joint: anatomical and immunohistochemical study. Int Orthop. 2000;24(1):1-4.
11. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association (shockless operation). The Lancet. 1913 Dec;182(4688):7-16. doi: 10.1016/S0140-6736(01)65552-1
12. Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain. 1988 Jun;33(3):289-90.
13. Woolf CJ. Generation of acute pain: central mechanisms. Br Med Bull. 1991 Jul;47(3):523-33.
14. Yuxing Q, Yi G, Hong Z, Libo P, Jianning Z. Impact of Preemptive Analgesia on inflammatory responses and Rehabilitation after Primary Total Knee Arthroplasty: A Controlled Clinical Study. Sci Rep. 2016 Aug;6:30354. doi: 10.1038/srep30354
15. Khalili G, Janghorbani M, Saryazdi H, Emaminejad A. Effect of preemptive and preventive acetaminophen on postoperative pain score: a randomized, double-blind trial of patients undergoing lower extremity surgery. J Clin Anesth. 2013 May;25(3):188-92. doi: 10.1016/j.jclinane.2012.09.004
16. Han C, Li XD, Jiang HQ, Ma JX, Ma XL. The use of gabapentin in the management of postoperative pain after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2016 Jun;95(23):e3883. doi: 10.1097/MD.0000000000003883
17. Han C, Kuang MJ, Ma JX, Ma XL. Is pregabalin effective and safe in total knee arthroplasty? A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized-controlled trials. Medicine (Baltimore). 2017 Jun;96(26):e6947. doi: 10.1097/MD.0000000000006947
18. Kuz'min VV, Shadurskiy NN. Unilateral epidural analgesia after total knee replacement. Vestn Anesteziologii Reanimatologii. 2015;(4):20-5. (In Russ.)
19. Fowler SJ, Symons J, Sabato S, Myles PS. Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth. 2008 Feb;100(2):154-64. doi: 10.1093/bja/aem373
20. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. Anesthesiology. 2004 Oct;101(4):950-9.
21. Li C, Qu J, Pan S, Qu Y. Local infiltration anesthesia versus epidural analgesia for postoperative pain control in total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis.
22. Sharma S, Iorio R, Specht LM, Davies-Lepie S, Healy WL. Complications of femoral nerve block for total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2010 Jan;468(1):135-40. doi: 10.1007/s11999-009-1025-1
23. McClain RL, Porter SB, Arnold SM, Robards CB. Peripheral nerve blocks and postoperative physical therapy: a single-institution survey of physical therapists' preferences and opinions. Rom J Anaesth Intensive Care. 2017 Oct;24(2):115-24. doi: 10.21454/rjaic.7518.242.prh
24. Chan EY, Fransen M, Parker DA, Assam PN, Chua N. Femoral nerve blocks for acute postoperative pain after knee replacement surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May;(5):CD009941. doi: 10.1002/14651858.CD009941.pub2
25. Li Q, Tang S-L, Zeng W-N, Xu J, Xie T-H, et al. Adductor canal block versus femoral nerve block for total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. Sci. Rep. 2017 Jan;7:40721. doi: 10.1038/srep40721
26. Koh IJ, Choi YJ, Kim MS, Koh HJ, Kang MS, In Y. Femoral Nerve Block versus Adductor Canal Block for Analgesia after Total Knee Arthroplasty. Knee Surg Relat Res. 2017 Jun 1;29(2):87-95. doi: 10.5792/ksrr.16.039
27. Danninger T, Opperer M, Memtsoudis SG. Perioperative pain control after total knee arthroplasty: An evidence based review of the role of peripheral nerve blocks. World J Orthop. 2014 Jul;5(3):225-32. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.225
28. Grape S, Kirkham KR, Baeriswyl M, Albrecht E. The analgesic efficacy of sciatic nerve block in addition to femoral

- nerve block in patients undergoing total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2016 Oct;71(10):1198-209. doi: 10.1111/anae.13568
29. Sinha SK, Abrams JH, Arumugam S, D'Alessio J, Freitas DG, Barnett JT, et al. Femoral nerve block with selective tibial nerve block provides effective analgesia without foot drop after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, observer-blinded study. *Anesth Analg*. 2012 Jul;115(1):202-6. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182536193
30. Albrecht E, Guyen O, Jacot-Guillarmod A, Kirkham KR. The analgesic efficacy of local infiltration analgesia vs femoral nerve block after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2016 May;116(5):597-609. doi: 10.1093/bja/aew099
31. Andersen LØ, Kehlet H. Analgesic efficacy of local infiltration analgesia in hip and knee arthroplasty: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2014 Sep;113(3):360-74. doi: 10.1093/bja/aeu155
32. Marques EM, Jones HE, Elvers KT, Pyke M, Blom AW, Beswick AD. Local anaesthetic infiltration for perioperative pain control in total hip and knee replacement: systematic review and meta-analyses of short- and long-term effectiveness. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jul;15:220. doi: 10.1186/1471-2474-15-220
33. Halawi MJ, Grant SA, Bolognesi MP. Multimodal Analgesia for Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2015 Jul;38(7):e616-25. doi: 10.3928/01477447-20150701-61
34. Liu D, Dan M, Martos SM, Beller E. Blood Management Strategies in Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res*. 2016 Sep;28(3):179-87. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.3.179
35. Themistoklis T, Theodosia V, Konstantinos K, Georgios DI. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now? *World J Orthop*. 2017 Jun;8(6):441-454. doi: 10.5312/wjo.v8.i6.441
36. Frisch NB, Wessell NM, Charters MA, Yu S, Jeffries JJ, Silverton CD. Predictors and complications of blood transfusion in total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9 Suppl):189-92. doi: 10.1016/j.arth.2014.03.048
37. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010 Aug;113(2):482-95. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181e08e97
38. Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology*. 2007 Dec;107(6):923-7.
39. Zhao Y, Jiang C, Peng H, Feng B, Li Y, Weng X. The effectiveness and safety of preoperative use of erythropoietin in patients scheduled for total hip or knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(27):e4122. doi: 10.1097/MD.00000000000004122
40. Muñoz M, García-Erce A. Preoperative autologous blood donation in lower limb arthroplasty surgery: has the time come for its retirement? *Blood Transfus*. 2013 Jul;11(3):333-6. doi: 10.2450/2013.0057-13
41. Lu Q, Peng H, Zhou GJ, Yin D. Perioperative Blood Management Strategies for Total Knee Arthroplasty. *Orthop Surg*. 2018 Feb;10(1):8-16. doi: 10.1111/os.12361
42. Kam PC, Kavanagh R, Yoong FF. The arterial tourniquet: pathophysiological consequences and anaesthetic implications. *Anaesthesia*. 2001 Jun;56(6):534-45.
43. Sehat KR, Evans RL, Newman JH. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 May;86(4):561-5.
44. Tai TW, Lin CJ, Jou IM, Chang CW, Lai KA, Yang CY. Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011 Jul;19(7):1121-30. doi: 10.1007/s00167-010-1342-7
45. Balaboshka KB, Khadzouk YK. Blood-saving effect of aminocaproic acid in total knee joint replacement. *Novosti Khirurgii*. 2017 Jul-Aug;25(4):389-93. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.389
46. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan;(1):CD001886. doi: 10.1002/14651858.CD001886
47. Pshenitsyna EV, Zagrekov VI, Malyshev EE. Local application of tranexamic acid in knee arthroplasty. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*. 2016;22(4):16-24. (In Russ.)
48. Churchill JL, Puca KE, Meyer E, Carleton M, Anderson MJ. Comparing ε-Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid in Reducing Postoperative Transfusions in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg*. 2017 Jun;30(5):460-466. doi: 10.1055/s-0036-1593362
49. Engel JM, Hohaüs T, Ruwoldt R, Menges T, Jürgensen I, Hempelmann G. Regional hemostatic status and blood requirements after total knee arthroplasty with and without tranexamic acid or aprotinin. *Anesth Analg*. 2001 Mar;92(3):775-80.
50. Liu XH, Fu PL, Wang SY, Yang YJ, Lu GD. The effect of drainage tube on bleeding and prognosis after total knee arthroplasty: a prospective cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2014 Apr;9:27. doi: 10.1186/1749-799X-9-27
51. Zhang Y, Zhang JW, Wang BH. Efficacy of tranexamic acid plus drain-clamping to reduce blood loss in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(26):e7363. doi: 10.1097/MD.00000000000007363
52. Yin D, Delisle J, Banica A, Senay A, Ranger P, Laflamme GY, et al. Tourniquet and closed-suction drains in total knee arthroplasty. No beneficial effects on bleeding management and knee function at a higher cost. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017 Jun;103(4):583-589. doi: 10.1016/j.otsr.2017.03.002
53. Springer BD, Odum SM, Fehring TK. What Is the Benefit of Tranexamic Acid vs Reinfusion Drains in Total Joint Arthroplasty? *J Arthroplasty*. 2016 Jan;31(1):76-80. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.006
54. Ovsyankin AV, Grechanyuk ND, Zver'kov AV. Clinical-laboratory characterization of the drainage separable as a possible object of reinfusion in patients after total hip and knee arthroplasty. *Transfuziologiya*. 2014;15(4):58-67. (In Russ.)
55. Wu Y, Yang T, Zeng Y, Si H, Li C, Shen B. Effect of different postoperative limb positions on blood loss and range of motion in total knee arthroplasty: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2017 Jan;37:15-23. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.11.135
56. Khod'kov EK, Boloboshko KB. The role of vacuum drainage in knee arthroplasty. *Vestn VGMU*. 2017;16(4):673-80. (In Russ.)

Submitted 27.02.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Ходьков Е.К. – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>;

Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Ходькова Ю.В. – преподаватель-стажер кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Khadzkou Y.K. – lecturer of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>;

Balaboshka K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Khadzkova Y.V. – lecturer-trainee of the Chair of Anesthesiology & Resuscitation, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ. E-mail: khadzkou@gmail.com – Ходьков Евгений Константинович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: khadzkou@gmail.com – Yauheni K. Khadzkou.

МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ ОРАЛЬНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

КАРПУК Н.А.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 28-36.

THE ROLE AND MECHANISMS OF THE ORAL TOLERANCE IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC DISEASES OF THE ORAL CAVITY MUCOSA

KARPUK N.A.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):28-36.

Резюме.

Стоматологические материалы, находясь в полости рта, постоянно подвергаются биodeградации и взаимодействию с местной микробиотой и вместе с ротовой жидкостью при проглатывании попадают в желудочно-кишечный тракт. Система иммунитета кишечника способна отличать безвредные антигены и комменсальные бактерии от патогенных микроорганизмов, что приводит к толерантности и защитному иммунитету соответственно. Антигены кишечных комменсалов не просто игнорируются, а скорее инициируют активный иммуносупрессивный процесс, более известный как оральная толерантность, которая предотвращает исход иммунопатологии. Как внутренние свойства микросреды кишечника, так и участвующие клетки, а также периферические явления, вызванные системным распространением пероральных антигенов, способствуют индукции регуляторных механизмов, которые обеспечивают поддержание гомеостаза кишечника. В этой обзорной статье рассматриваются механизмы естественной иммунной толерантности к относительно безвредным антигенам и факторы, способствующие нарушению оральной толерантности и развитию аллергических заболеваний слизистой оболочки рта.

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, аллергия, оральная толерантность, система иммунитета.

Abstract.

Dental materials being in the oral cavity are constantly subjected to biodegradation and interaction with local microbiota and together with the oral fluid enter the gastrointestinal tract on swallowing. The intestinal immune system can distinguish harmless antigens and commensal bacteria from pathogenic microorganisms, which leads to the tolerance and protective immunity, accordingly. Intestinal commensal antigens are not simply ignored but rather initiate the active immunosuppression process, better known as oral tolerance, that prevents the immunopathology outcome.

Both the inner properties of intestinal microenvironment and participating cells as well as peripheral effects caused by the systemic spreading of peroral antigens contribute to the induction of regulatory mechanisms, that assure the intestinal homeostasis maintenance.

In this review article the mechanisms of natural immune tolerance to relatively harmless antigens and factors contributing to the oral tolerance disturbance and the development of allergic diseases of the oral cavity mucosa are considered.

Key words: oral cavity mucosa, allergy, oral tolerance, immune system.

Аллергия на стоматологические материалы у пациентов является актуальной медицинской проблемой. Значимость ее определяется широ-

кой распространенностью, трудностью в диагностике и лечении, разнообразной и сложной клинической картиной, требующей дифференци-

рованного подхода врачей различного профиля. Количество пациентов с НСМ в последние десятилетия продолжает неуклонно увеличиваться. Сложившаяся ситуация обусловлена тем, что отсутствие специфических изменений в слизистой оболочке полости рта как с клинической, так и с диагностической позиции *in vivo* и *in vitro* усложняют распознавание причин ее появления, тем более что до настоящего времени нет единой точки зрения на этиологию и патогенез реакций, обусловленных материалами зубных протезов, хотя предполагается участие реакций СИ на компоненты стоматологических материалов.

Главная задача системы иммунитета (СИ) – защита организма от патогенных антигенов и поддержание гомеостаза. Физиологическим механизмом невосприимчивости СИ к безвредным антигенам (АГ) (например, к пищевым и местным бактериальным) является оральная толерантность (ОТ). ОТ позволяет поддерживать целостность тканей, предотвращая аллергию и гиперчувствительность организма на безвредные АГ [1].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека постоянно подвергается воздействию огромного количества пищевых и экологических агентов. Более 80% всех клеток СИ организма локализовано в слизистой оболочке кишечника [2].

АГ может захватываться как через эпителий слизистой оболочки, так и в пейеровых бляшках (ПБ) кишечника. ПБ, которые присутствуют вдоль тонкой кишки, содержат лимфоидные скопления, отделенные от просвета однослойным эпителием, ассоциированным с фолликулом (ФАЭ), и субэпителиальным куполом (СЭК), содержащим многочисленные дендритные клетки (ДК). ФАЭ характеризуется наличием микро складчатых (М) клеток, предназначенных для захвата и транспортировки микроорганизмов (МО) и АГ из просвета кишечника до подлежащих СЭК, где они могут быть обработаны и захвачены АГ-представляющими клетками (АПК), такими как ДК, и впоследствии представлены локально в брыжеечных лимфатических узлах (БЛУ). Полагают, что проникновение АГ через М-клетки и последующая клеточная активация в ПБ играют важную роль в иницировании реакций СИ на кишечный АГ или толерантности [3, 4].

Кишечные ДК захватывают перорально поступившие АГ и мигрируют через брыжеечную лимфу в БЛУ и быстро распространяться в системные лимфоидные органы. Однако вклад

свободных и переносимых клетками АГ зависит от дозы и типа АГ, и их значение в формировании ОТ неясно. Однако сывороточные АГ также были обнаружены в АПК из селезенки и периферических лимфатических узлов мышей и индуцировали активацию CD4+ Т-клеток уже через 3-6 ч после кормления, доказывая вывод о том, что оральное поступление приводит к сопутствующему представлению АГ в лимфоидной ткани кишечника (ЛТК) и периферических лимфоидных органах. Презентация пищевых АГ в специфических периферических тканях также может способствовать формированию ОТ. Презентация АГ к Т-клеткам более эффективна и долговечна в БЛУ, чем в периферических лимфоидных органах. Поэтому подаваемый гаптен может быть обнаружен в БЛУ в течение 24 часов с момента поступления в организм человека, тогда как он быстро исчезает из селезенки и печени [5, 6].

Цель работы – составить представление о механизмах оральной толерантности к компонентам стоматологических материалов на основании анализа литературы.

Материал и методы

Обзор был проведен в соответствии с методическими рекомендациями поиска систематических обзоров и метаанализа (PRISMA). Электронный систематический поиск был проведен в октябре 2018 года, без ограничений по времени в базах данных: Medline, Pubmed, Sci-hub, Ebscohost, Cochrane и Web of Science. Для выявления других ссылок был проведен ручной поиск. Для поиска были использованы следующие термины и их комбинации: «Оральная толерантность и стоматологические материалы» [ОТ], «ОТ и дентальные имплантаты», «ОТ и аллергические реакции». Также был проведен ручной поиск журналов и учебной литературы, связанных с изучением биосовместимости стоматологических материалов.

Взаимодействие ЭКК с АГ

ЭКК могут захватывать и обрабатывать АГ как *in vitro*, так и *in vivo* [5], и служат АПК для окружающих Т-клеток. Например, интраэпителиальные лимфоциты и CD4+ и CD8+ Т-клетки собственной пластинки. Некоторые наблюдения указывают на то, что ЭКК – это необычные АПК, которые могут играть толерогенную роль *in vivo*.

ЭКК содержат основные молекулы гистосовместимости класса I и класса II, но экспрессируют мало костимулирующих молекул, намекая, что из-за взаимодействия ЭКК / Т-клеток может возникнуть анергия, а не успешная активация Т-клеток. Изолированные ЭКК не имеют экспрессии инвариантной цепи и экспрессируют поверхностные молекулы МНС класса II с атипичной конформацией. В соответствии с их плохой способностью стимулировать CD4+Т-клетки, ЭКК, как сообщается, предпочтительно активируют CD8+ Т-клетки с некоторыми доказательствами супрессивной функции *in vitro* [6]. Таким образом, ЭКК могут способствовать кишечной толерантности, поддерживая выживание и/или функцию регуляторных Т-клеток в собственной пластинке. ЭКК также могут подавлять уже активированные CD4+ и CD8+ Т-клетки в экспериментах *in vitro*, предполагая, что они могут местно контролировать эффекторные клетки и повреждение тканей. ЭКК, полученные от мышей, получавших гаптен, опосредуют подавление расположенных рядом CD8+ Т-клеток через высвобождение IL-10 и TGF- β [7].

Помимо родственного взаимодействия с АГ-специфическими Т-клетками, ЭКК могут влиять на иммунный ответ несколькими другими способами. Они могут перемещать безвредный для организма человека АГ в виде апоптотических тел, которые АПК эпителия могут презентировать в качестве толерогенного материала. ЭКК также производят многочисленные цитокины и хемокины, которые могут играть роль в типе иммунного ответа, генерируемого против АГ, например, рекрутируя определенные БЛУ и модулируя их функцию. Важно отметить, что комменсальные бактерии подавляют продукцию провоспалительных медиаторов, демонстрируя, что ЭКК могут адаптировать свою функцию к просвету кишечника. Таким образом, ЭКК, которые являются первыми клетками, контактирующими с пищевыми АГ, вероятно, выявляют АГ из просвета кишечника и передают соответствующие сигналы в СИ. В случае безвредных АГ часть толерогенных сигналов может включать IL-10 и TGF- β , продуцирование которых усиливается после поступления АГ. Эти иммуносупрессивные цитокины вместе с простагландином E₂, продуцируемым мезенхимными клетками и макрофагами, могут обуславливать окружающие ДК индуцировать Т-хелперы-2 (Th2) и/или дифференцировку Treg и, таким образом, способствовать индукции или поддержанию ОТ [8].

Роль регуляторных CD4+ Т-клеток в формировании ОТ

Существует предположение, что CD4+ CD25+ Т-клетки играют роль в индукции ОТ. Treg представляют 5-10% периферических CD4+ Т-клеток и участвуют в защите от аутоиммунных заболеваний, колита и отторжения аллотрансплантата [9]. Дифференциация CD4+ CD25+ Treg сильно зависит от транскрипционного фактора Foxp3. Было установлено, что индукция толерантности через пероральный путь у CD4+ OVA-специфических мышей с трансгенными TCR увеличивает количество и супрессивные функции CD4+ CD25+ Т-клеток [10]. Эти CD4+ CD25+ Tregs быстро разделялись преимущественно в кишечных лимфоидных тканях и формировали толерантность, когда они были изолированы от БЛУ, через 48 часов после кормления АГ [11]. Результаты в патофизиологической модели воспаления кожи, опосредованной гаптен-специфическими CD8+ Т-клетками [12], еще раз продемонстрировали, что CD4+ CD25+ Tregs являются ключевыми для индукции ОТ у нормальных мышей. Показано, что снижение CD25+ клеток с помощью антител нарушает ОТ, поскольку гаптен-кормление не могло предотвратить специфический для CD8 ответ. Более того, адаптивный перенос CD4+ CD25+ Т-клеток у нормальных мышей полностью восстанавливал восприимчивость к ОТ у инвариантных мышей, которые имели резкий CD4+ Т-клеточный дефицит. В этой же модели также было показано, что поступление гаптенов с пищей усиливает подавляющую функцию CD4+ CD25+ Т-клеток, позволяя им предотвращать праймирование специфических клеток CD8+ при сенсibilизации организма через кожу гаптеном [12].

Авторы отмечают, что CD4+ CD25+ Т-клетки могут также участвовать в ОТ у людей [13]. Аллергия на коровье молоко у детей может исчезнуть после периода безмолочной диеты. Дети-аллергики, которые проявляли толерантность к коровьему молоку, имели повышенное количество CD4+ CD25+ Т-клеток крови, которые могли ингибировать пролиферацию мононуклеарных клеток периферической крови, стимулированных β -лактоглобулином, что указывало на то, что введение молока активировало CD4+ CD25+ Tregs. Следовательно, CD4+ CD25+ Т-клетки, способные подавлять воспалительные эффекторные Т-клетки, могут быть активирова-

ны в слизистой оболочке кишечника человека. Поскольку пероральное поступление усиливает продукцию TGF- β CD4⁺ CD25⁺ Т-клетками [14, 15], в настоящее время неясно, зависят ли CD4⁺ CD25⁺ Tregs от TGF- β для своих регуляторных функций [16].

Tr1-клетки часто экспрессируют CD25 и имеют сопоставимые регуляторные функции с CD4⁺ CD25⁺ Tregs. В клетках Tr1 низкий пролиферативный потенциал, в них вырабатываются высокие уровни IL-10, а также малое количество TGF- β , и они могут подавлять пролиферацию и дифференцировку большинства Т-клеток в зависимости от концентрации IL-10 в крови [17].

Значение микробиоты кишечника в индукции ОТ

ЛТК, особенно БЛУ и ПБ, обеспечивает уникальную микросреду, способную влиять на дифференциацию Tregs и характеризуется наличием иммуномодулирующих факторов и цитокинов, постоянной подверженностью для нормальной микрофлоры, как будет сказано далее, ДК с определенными функциональными свойствами [18].

Активация Т-клеток *in vitro* под воздействием цитокинов может вызвать их функциональную поляризацию [19]. Модуляция кишечной цитокиновой среды глубоко влияет на характер ответа Т-клеток на пищевые АГ. Действительно, в то время как кишечный транспорт IL-18, IL-12 [20] отменяет пероральную толерантность, транспорт слизистой оболочки IL-4, TGF- β [21], IL-10 или анти-IL-12 [22] поддерживает гипореактивность. При гомеостазе микроокружение ПБ делает Т-клетки более чувствительными к специфическим стимулам, опосредованным цитокинами, и способствует дифференциации Th2 / Treg [23]. Это может быть, по меньшей мере, частично опосредовано кишечными иммуносупрессивными цитокинами, такими как IL-10 и TGF- β [21]. IL-10 является наиболее значимым цитокином, который стимулирует дифференцировку Т-клеток по отношению к клеткам Tr1 и приводит к тому, что ДК индуцируют анергические Т-клетки, наделенные иммуносупрессивными свойствами [22]. IL-10 также способствует индуцированию CD4⁺ CD25⁺ Tregs, так как их число резко возрастает после системной сверхэкспрессии IL-10 [23]. То, что ОТ может быть восстановлена у стерильных мышей после восстановления кишечной флоры с помо-

щью *Bifidobacterium infantis* или перорального лечения LPS от *Escherichia coli*, предполагает, что как грамположительные, так и грамотрицательные комменсальные бактерии способствуют индукции ОТ [24].

Механизмы, с помощью которых комменсальные бактерии оказывают свои иммуномодулирующие функции, до сих пор не ясны. Как описано ранее, комменсальные бактерии могут взаимодействовать с ЭКК через их верхушечный полюс и модулировать их функции. Интактные бактерии и их фрагменты, такие как ЛПС, могут транслоцироваться через ЭКК и, таким образом, могут напрямую влиять на ДК и CD4⁺ Т-клетки [25]. Кормление некоммесальными бактериями в форме пробиотиков дало многообещающие результаты в лечении воспалительных заболеваний. Авторами установлено, что *Lactobacilli* могут уменьшить воспаление кожи у мышей за счет уменьшения прайминга АГ-специфических CD8⁺ Т-клеток [26]. Имеются некоторые свидетельства того, что положительный эффект пробиотиков может быть опосредован посредством индукции или активации регуляторных клеток CD4⁺ и связан с усилением продуцирования IL-10 CD4⁺CD25⁺ Т-клетками [27]. Недавно проведенные исследования показали, что CD4⁺ Т-клетки и Tregs, в частности, могут обнаруживать и реагировать на компоненты бактерий [28]. CD4⁺ CD25⁺ Tregs активируют TLR4 с помощью LPS и вызывают их пролиферацию, повышают выживаемость и способствуют их иммуносупрессивным функциям даже в отсутствие АПК [29]. Эффекты комменсальных бактерий на АПК, включая ДК, могут также косвенно влиять на выживаемость и функции Tregs. В частности, показано, что *Lactobacilli* избирательно модулируют созревание и продукцию цитокинов ДК, причем некоторые из них способны ингибировать продуцирование про-Th1 цитокинов при сохранении секреции IL-10, цитокиновой среды, которая способствует дифференциации Tregs [30]. Кроме того, было обнаружено, что штамм *Lactobacillus rarascae* индуцирует CD4⁺ Т-клетки для дифференцировки в клетки, продуцирующие IL-10 и TGF- β с низким пролиферирующим потенциалом [31], напоминая ранее описанные регуляторные клетки, участвующие в ОТ. Понимание роли непатогенных бактерий кишечника и их взаимодействия с регуляторными цепями позволит использовать их в качестве адъювантов для создания или поддержания ОТ.

Механизмы подавления иммунного ответа с помощью Tregs

Механизмы, с помощью которых CD4⁺CD25⁺ Tregs достигают своих супрессивных функций, остаются неясными. *In vitro* CD4⁺CD25⁺ Tregs супрессируют под влиянием молекул клеточной поверхности [10], включая мембранный TGF- β [32], тогда как *in vivo* их защитный эффект часто опосредуется IL-10 и TGF- β [33]. Влияют ли IL-10 и TGF β на подавляющую роль CD4⁺ Tregs, в настоящее время остается неясным. Действительно, ОТ к OVA может быть индуцирована как у мышей, обработанных анти-IL-10 [34], так и у мышей с дефицитом TGF- β 1 [35]. IL-10, продуцируемый природными CD4⁺CD25⁺ Т-клетками, не отвечает за их подавляющее влияние на гаптен-специфический ответ CD8⁺ Т-клеток [35], что указывает на то, что IL-10, продуцируемый другими типами клеток, возможно, слизистыми мезенхимальными или эпителиальными, может способствовать ОТ. На этот факт указывают результаты другого исследования, показывающего, что продуцирование IL-10 АГ-специфическими клетками применимо для индукции ОТ [36]. Однако это не исключает, что IL-10 играет важную роль в индукции Tregs и / или Tregs-опосредованном подавлении. Показано, что защита от колита, вызванного тринитробензолсульфоновой кислотой, индуцированного поступлением гаптенного белка толстой кишки, опосредуется TGF- β продуцирующими клетками (Th3) и IL-10, которые благоприятствуют увеличению числа Tregs и усиливают их подавляющую функцию [37], вероятно, поддерживая чувствительность TGF- β к клеткам-мишеням Th1 [38]. Совсем недавно, используя модель продукции TGF- β , регулируемую доксициклином, было также показано, что продуцирующие клетки TGF- β индуцируют продукцию IL-10 [39], предполагая, что оба цитокина могут действовать согласованно, чтобы индуцировать или поддерживать ОТ.

Одним из механизмов, который, по видимому, обуславливает эффекты Tregs во время ОТ, является их способность оказывать супрессивное воздействие на Т-клетки. Этот процесс известен как инфекционная толерантность. Таким образом, CD4⁺CD25⁺ Tregs индуцируют анергию совместно культивируемых CD4⁺ обычных Т-клеток и придают им супрессивную способность, опосредованную частично IL-10 и TGF- β [40]. В модели ОТ к никелю, Treg, а также селе-

зеночные АПК могли передавать толерантность наивным реципиентам и распространять свою подавляющую способность на другие типы клеток после иммунизации [41]. В модели диабета орально индуцированные инсулин-специфические Tregs могут подавлять аутореактивные деструктивные Т-клетки с различной специфичностью АГ, вероятно, посредством опосредуемой цитокином модуляции АПК [42]. Передача информации требует, чтобы одни и те же ДК последовательно взаимодействовали с двумя типами Т-клеток. Эта функция ДК зависит от взаимодействия IL-4, IL-10 и контактов «клетка-клетка» [43].

ДК печени (ДКп) и индукция ОТ

Считается, что печень играет важную роль в индукции ОТ [44]. Механизмы, лежащие в основе иммунологической толерантности в печени, могут включать гепатоциты, которые опосредуют толерантность CD8⁺ Т-клеток [45]. ДК могут индуцировать дифференцировку Th1 и цитотоксических клеток CD8⁺ Т-лимфоцитов при заражении вирусом или стимулировать через TLR9 и дифференцировку Th2-клеток при стимуляции IL-3 и [46]. Показано, что ДКп могут индуцировать дифференцировку Tregs, продуцирующих IL-10, как у мыши [47], так и у человека [48]. В спокойном состоянии ДКп демонстрируют низкий потенциал стимуляции Т-клеток, который может привести к анергии [49]. Эти толерогенные функции ДКп могут быть связаны с их способностью продуцировать α -IFN и IL-10. Таким образом, ДКп обладают функциональными характеристиками для поддержания ОТ.

Обнаружение того, что печеночные CD11c⁺ клетки, которые захватывают проглатываемые АГ, могут индуцировать апоптоз Т-клеток и дифференцировку Th2/Tregs *in vitro* и *in vivo*, предполагает главную роль ДКп в индукции ОТ. В печени было идентифицировано по меньшей мере четыре субпопуляции ДК, включая миелоидные CD11c⁺CD8 α -ДК и CD11c⁺CD8 α ⁺ лимфоидные ДК, которые проявляли сильные стимулирующие способности Т-клеток, сходные с их селезеночными аналогами [50]. Однако продемонстрировано, что CD11c⁺ ДК печени не могут сглаживать гаптен-специфические CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, но могут делать мышей толерантными к последующей сенсibilизации. Поэтому предполагается, что ДКп, которые, вероятно, сталкиваются с проглатываемыми АГ, могут сыграть

решающую роль в индукции гипореактивности Т-клеток во время индукции ОТ.

Заключение

Здоровые люди постоянно подвергаются воздействию продуктов биodeградации стоматологических материалов и местной микробиоты рта, однако иммунный ответ возникает далеко не у всех, что обусловлено оральной толерантностью.

Оральную толерантность можно определить как антиген-специфическую супрессию иммунного ответа после предшествующего воздействия антигена пероральным путем. Воздействие антигена через желудочно-кишечный тракт зачастую приводит к снижению реактивности при последующем местном или системном воздействии того же антигена. Понимание механизмов оральной толерантности обуславливает необходимость разработки антиген-специфических методов лечения аллергических заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Литература

1. Abul, K. Basic immunology : functions and disorders of the immune system / K. Abul, A. H. Lichtman. – Philadelphia, Pa : Saunders Elsevier, 2011. – 312 p.
2. Berin, M. C. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? / M. C. Berin, L. Mayer // J Allergy. Clin. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 131, N 1. – P. 14–22.
3. Intestinal CD103- dendritic cells migrate in lymph and prime effector T cells / V. Cerovic [et al.] // Mucosal. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 6, N 1. – P. 104–113.
4. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria / U. Hadis [et al.] // Immunity. – 2011 Feb. – Vol. 34, N 2. – P. 237–246.
5. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression / M. K. Oyoshi [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010 Nov. – Vol. 126, N 5. – P. 976–984.
6. CD4+ CD25+ T regulatory cells do not transfer oral tolerance to peanut allergens in a mouse model of peanut allergy / M. Marcondes Rezende [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2011 Sep. – Vol. 41, N 9. – P. 1324–1333.
7. Hoyt, A. E. Breast milk and food allergy: connections and current recommendations / A. E. Hoyt, T. Medico, S. P. Commins // Pediatr. Clin. North Am. – 2015 Dec. – Vol. 62, N 6. – P. 1493–1507.
8. Kriegel, M. A. E3 ubiquitin ligase GRAIL controls primary T cell activation and oral tolerance / M. A. Kriegel, C. Rathinam, R. A. Flavell // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009 Sep. – Vol. 106, N 39. – P. 16770–16775.
9. T cell responses to major peanut allergens in children with and without peanut allergy / A. E. Flinterman [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2010 Apr. – Vol. 40, N 4. – P. 590–597.
10. Shevach, E. M. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers / E. M. Shevach // Nat. Rev. Immunol. – 2002 Jun. – Vol. 2, N 6. – P. 389–400.
11. Functional CD25– and CD25+ mucosal regulatory T cells are induced in gut-draining lymphoid tissue within 48 h after oral antigen application / F. Hauet-Broere [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2003 Oct. – Vol. 33, N 10. – P. 2801–2810.
12. Oral administration of hapten inhibits in vivo induction of specific cytotoxic CD8+ T cells mediating tissue inflammation: a role for regulatory CD4+ T cells / C. Desvignes [et al.] // J. Immunol. – 2000 Mar. – Vol. 164, N 5. – P. 2515–2522.
13. Role of maternal dietary peanut exposure in development of food allergy and oral tolerance / K. M. Järvinen [et al.] // PLoS One. – 2015 Dec. – Vol. 10, N 12. – P. e0143855.
14. Factors associated with reported food allergy tolerance among US children / S. R. Gupta [et al.] // Ann. Allergy. Asthma Immunol. – 2013 Sep. – Vol. 111, N 3. – P. 194–198.
15. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance / S. Sommanus [et al.] // Asian Pac. J. Allergy. Immunol. – 2014 Jun. – Vol. 32, N 2. – P. 171–177.
16. Naturally occurring tolerance acquisition to foods in previously allergic children is characterized by antigen specificity and associated with increased subsets of regulatory T cells / N. Qamar [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2015 Nov. – Vol. 45, N 11. – P. 1663–1672.
17. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells / H. Jonuleit [et al.] // J. Exp. Med. – 2000 Nov. – Vol. 192, N 9. – P. 1213–1222.
18. The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy / J. J. Smit [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2011 Jun. – Vol. 41, N 6. – P. 890–898.
19. Prevention of oral food allergy sensitization via skin application of food allergen in a mouse model / W. Li [et al.] // Allergy. – 2012 May. – Vol. 67, N 5. – P. 622–629.
20. Eaton, A. D. Administration of exogenous interleukin-18 and interleukin-12 prevents the induction of oral tolerance / A. D. Eaton, D. Xu, P. Garside // Immunology. – 2003 Feb. – Vol. 108, N 2. – P. 196–203.
21. Treatment of experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 plasmid: TGF-beta1-mediated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL)-10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation / A. Kitani [et al.] // J. Exp. Med. – 2000 Jul. – Vol. 192, N 1. – P. 41–52.
22. Differences in phenotype, homing properties and suppressive activities of regulatory T cells induced by epicutaneous, oral or sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut / V. Dioszeghy [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2017 Sep. – Vol. 14, N 9. – P. 770–782.
23. Systemic over-expression of IL-10 induces CD4+CD25+ cell populations in vivo and ameliorates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice in a dose-dependent fashion / K. S. Goudy [et al.] // J. Immunol. – 2003 Sep. – Vol. 171, N 5. – P. 2270–2278.
24. Oral immunotherapy for food allergy / A. J. Burbank [et al.] // Immunol. Allergy Clin. North. Am. – 2016 Feb. – Vol. 36, N 1. – P. 55–69.
25. Sakaguchi, S. Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors

- / S. Sakaguchi // J. Exp. Med. – 2003 Feb. – Vol. 197, N 4. – P. 397–401.
26. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response / B. Rodriguez [et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2012 Jan. – Vol. 79, N 1. – P. 192–202.
27. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice / B. Rodriguez [et al.] // FEMS Microbiol. Ecol. – 2011 Apr. – Vol. 76, N 1. – P. 133–144.
28. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis / M. N. Rivas [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2013 Jan. – Vol. 131, N 1. – P. 201–212.
29. Di Costanzo, M. Gut microbiota as a target for food allergy / M. Di Costanzo, A. Amoroso, R. B. Canani // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2016 Jul. – Vol. 63, suppl. 1. – P. S11–S13.
30. Christensen, H. R. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells / H. R. Christensen, H. Frokiaer, J. J. Pestka // J. Immunol. – 2002 Jan. – Vol. 168, N 1. – P. 171–178.
31. von der Weid, T. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10 / T. von der Weid, C. Bulliard, E. Schiffrin // J. Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001 Jul. – Vol. 8, N 4. – P. 695–701.
32. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin patch / S. M. Jones [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2016 Apr. – Vol. 137, N 4. – P. 1258–1261.
33. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms / K. J. Maloy [et al.] // J. Exp. Med. – 2003 Jan. – Vol. 197, N 1. – P. 111–119.
34. Anti-IL-10 treatment does not block either the induction or the maintenance of orally induced tolerance to OVA / L. S. Aroca [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1995 Apr. – Vol. 41, N 4. – P. 319–323.
35. Induction of oral tolerance in TGF-beta 1 null mice / K. S. Barone [et al.] // J. Immunol. – 1998 Jul. – Vol. 161, N 1. – P. 154–160.
36. Fowler, S. CTLA-4 expression on antigen-specific cells but not IL-10 secretion is required for oral tolerance / S. Fowler, F. Powrie // Eur. J. Immunol. – 2002 Oct. – Vol. 32, N 10. – P. 2997–3006.
37. The interrelated roles of TGF-beta and IL-10 in the regulation of experimental colitis / I. J. Fuss [et al.] // J. Immunol. – 2002 Jan. – Vol. 168, N 2. – P. 900–908.
38. Cottrez, F. Regulation of TGF-beta response during T cell activation is modulated by IL-10 / F. Cottrez, H. Groux // J. Immunol. – 2001 Jul. – Vol. 167, N 2. – P. 773–778.
39. Transforming growth factor (TGF)-beta1- producing regulatory T cells induce Smad-mediated interleukin 10 secretion that facilitates coordinated immunoregulatory activity and amelioration of TGF-beta1-mediated fibrosis / A. Kitani [et al.] // J. Exp. Med. – 2003 Oct. – Vol. 198, N 8. – P. 1179–1188.
40. Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact- dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells / D. Dieckmann [et al.] // J. Exp. Med. – 2002 Jul. – Vol. 196, N 2. – P. 247–253.
41. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide / I. Caramalho [et al.] // J. Exp. Med. – 2003 Feb. – Vol. 197, N 4. – P. 403–411.
42. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells / M. G. Netea [et al.] // J. Immunol. – 2004 Mar. – Vol. 172, N 6. – P. 3712–3718.
43. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory cell differentiation in vivo / A. Wakkach [et al.] // Immunity. – 2003 May. – Vol. 18, N 5. – P. 605–617.
44. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy / N. H. Suaini [et al.] // Nutrients. – 2015 Jul. – Vol. 7, N 8. – P. 6088–6108.
45. The natural history of egg allergy in an observational cohort / S. H. Sicherer [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2014 Feb. – Vol. 133, N 2. – P. 492–499.
46. Antigen administration by continuous feeding enhances oral tolerance and leads to long-lasting effects / R. P. Oliveira [et al.] // J. Immunol. Methods. – 2015 Jun. – Vol. 421. – P. 36–43.
47. Mucosal CD8+ with a plasmacytoid phenotype, induce differentiation and support function of T cells with regulatory properties / J. Bilsborough [et al.] // Immunology. – 2003 Apr. – Vol. 108, N 4. – P. 481–492.
48. Gilliet, M. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells / M. Gilliet, Y. J. Liu // J. Exp. Med. – 2002 Mar. – Vol. 195, N 5. – P. 695–704.
49. Administration of an antigen at a high dose generates regulatory CD4+ T cells expressing CD95 ligand and secreting IL-4 in the liver / T. Watanabe [et al.] // J. Immunol. – 2002 Mar. – Vol. 168, N 5. – P. 2188–2199.
50. A liver tolerates a portal antigen by generating CD11c+ cells, which select Fas ligand+ Th2 cells via apoptosis / T. Watanabe [et al.] // Hepatology. – 2003 Aug. – Vol. 38, N 2. – P. 403–412.

Поступила 18.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Abul K, Lichtman AH. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011. 312 p.
2. Berin MC, Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? J Allergy Clin Immunol. 2013 Jan;131(1):14-22. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.058
3. Cerovic V, Houston SA, Scott CL, Aumeunier A, Yrlid U, Mowat AM, Milling SW. Intestinal CD103- dendritic cells migrate in lymph and prime effector T cells. Mucosal Immunol. 2013 Jan;6(1):104-13. doi: 10.1038/mi.2012.53
4. Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. Immunity. 2011 Feb;34(2):237-46. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.016
5. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin

- expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):976-84. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.041
6. Marcondes Rezende M, Hassing I, Bol-Schoenmakers M, Bleumink R, Boon L, van Bilsen J, et al. CD4+ CD25+ T regulatory cells do not transfer oral tolerance to peanut allergens in a mouse model of peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep;41(9):1324-33. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03662.x
7. Hoyt AE, Medico T, Commins SP. Breast milk and food allergy: connections and current recommendations. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Dec;62(6):1493-507. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.014
8. Kriegel MA, Rathinam C, Flavell RA. E3 ubiquitin ligase GRAIL controls primary T cell activation and oral tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep;106(39):16770-5. doi: 10.1073/pnas.0908957106
9. Flinterman AE, Pasmans SG, den Hartog Jager CF, Hoekstra MO, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, et al. T cell responses to major peanut allergens in children with and without peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010 Apr;40(4):590-7. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03431.x
10. Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol*. 2002 Jun;2(6):389-400. doi: 10.1038/nri821
11. Hauet-Broere F, Unger WW, Garssen J, Hoijer MA, Kraal G, Samsom JN. Functional CD25- and CD25+ mucosal regulatory T cells are induced in gut-draining lymphoid tissue within 48 h after oral antigen application. *Eur J Immunol*. 2003 Oct;33(10):2801-10. doi: 10.1002/eji.200324115
12. Desvignes C, Etchart N, Kehren J, Akiba I, Nicolas JF, Kaiserlian D. Oral administration of hapten inhibits in vivo induction of specific cytotoxic CD8+ T cells mediating tissue inflammation: a role for regulatory CD4+ T cells. *J Immunol*. 2000 Mar;164(5):2515-22. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2515
13. Järvinen KM, Westfall J, De Jesus M, Mantis NJ, Carroll JA, Metzger DW, et al. Role of maternal dietary peanut exposure in development of food allergy and oral tolerance. *PLoS One*. 2015 Dec;10(12):e0143855. doi: 10.1371/journal.pone.0143855
14. Gupta RS, Lau CH, Sita EE, Smith B, Greenhawt MJ. Factors associated with reported food allergy tolerance among US children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Sep;111(3):194-198. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.026
15. Sommanus S, Kerddonfak S, Kamchaisatian W, Vilaiyuk S, Sasisakulporn C, Teawsomboonkit W, et al. Cow's milk protein allergy: immunological response in children with cow's milk protein tolerance. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2014 Jun;32(2):171-7. doi: 10.12932/AP0319.32.2.2013
16. Qamar N, Fishbone AB, Erickson KA, Cai M, Szychliński C, Bryce PJ, et al. Naturally occurring tolerance acquisition to foods in previously allergic children is characterized by antigen specificity and associated with increased subsets of regulatory T cells. *Clin Exp Allergy*. 2015 Nov;45(11):1663-72. doi: 10.1111/cea.12570
17. Jonuleit H, Schmitt E, Schuler G, Knop J, Enk AH. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med*. 2000 Nov;192(9):1213-22.
18. Smit JJ, Bol-Schoenmakers M, Hassing I, Fiechter D, Boon L, Bleumink R, et al. The role of intestinal dendritic cells subsets in the establishment of food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011 Jun;41(6):890-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03738.x
19. Li W, Zhang Z, Saxon A, Zhang K. Prevention of oral food allergy sensitization via skin application of food allergen in a mouse model. *Allergy*. 2012 May;67(5):622-9. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02798.x
20. Eaton AD, Xu D, Garside P. Administration of exogenous interleukin-18 and interleukin-12 prevents the induction of oral tolerance. *Immunology*. 2003 Feb;108(2):196-203. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01570.x
21. Kitani A, Fuss IJ, Nakamura K, Schwartz OM, Usui T, Strober W. Treatment of experimental (trinitrobenzene sulfonic acid) colitis by intranasal administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 plasmid: TGF-beta1-mediated suppression of T helper cell type 1 response occurs by interleukin (IL)-10 induction and IL-12 receptor beta2 chain downregulation. *J Exp Med*. 2000 Jul 3;192(1):41-52.
22. Dioszeghy V, Mondoulet L, Puteaux E, Dhelft V, Ligouis M, Plaquet C, et al. Differences in phenotype, homing properties and suppressive activities of regulatory T cells induced by epicutaneous, oral or sublingual immunotherapy in mice sensitized to peanut. *Cell Mol Immunol*. 2017 Sep;14(9):770-782. doi: 10.1038/cmi.2016.14
23. Goudy KS, Burkhardt BR, Wasserfall C, Song S, Campbell-Thompson ML, Brusko T, et al. Systemic over-expression of IL-10 induces CD4+CD25+ cell populations in vivo and ameliorates type 1 diabetes in nonobese diabetic mice in a dose-dependent fashion. *J Immunol*. 2003 Sep;171(5):2270-8. doi: 10.4049/jimmunol.171.5.2270
24. Burbank AJ, Sood P, Vickery BP, Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 Feb;36(1):55-69. doi: 10.1016/j.iac.2015.08.007
25. Sakaguchi S. Control of immune responses by naturally arising CD4+ regulatory T cells that express toll-like receptors. *J Exp Med*. 2003 Feb;197(4):397-401. doi: 10.1084/jem.20030012
26. Rodriguez B, Prioult G, Hacini-Rachinel F, Moine D, Bruttin A, Ngom-Bru C, et al. Infant gut microbiota is protective against cow's milk allergy in mice despite immature ileal T-cell response. *FEMS Microbiol Ecol*. 2012 Jan;79(1):192-202. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01207.x
27. Rodriguez B, Prioult G, Bibiloni R, Nicolis I, Mercenier A, Butel MJ, et al. Germ-free status and altered caecal subdominant microbiota are associated with a high susceptibility to cow's milk allergy in mice. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011 Apr;76(1):133-44. doi: 10.1111/j.1574-6941.2010.01035.x
28. Noval Rivas M, Burton OT, Wise P, Zhang YQ, Hobson SA, Garcia Lloret M, et al. A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;131(1):201-12. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.026
29. Di Costanzo M, Amoroso A, Canani RB. Gut microbiota as a target for food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jul;63 Suppl 1:S11-3. doi: 10.1097/MPG.0000000000001220
30. Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol*. 2002 Jan;168(1):171-8.
31. von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin E. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Jul;8(4):695-701. doi: 10.1128/CDLI.8.4.695-701.2001
32. Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, Burks AW, Peseck RD, Harris MW, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy

- for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin patch. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1258-1261. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.008
33. Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, Dougan G, Saunders NJ, Powrie F. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med*. 2003 Jan 6;197(1):111-9. doi: 10.1084/jem.20021345
 34. Aroeira LS, Cardillo F, De Albuquerque DA, Vaz NM, Mengel J. Anti-IL-10 treatment does not block either the induction or the maintenance of orally induced tolerance to OVA. *Scand J Immunol*. 1995 Apr;41(4):319-23.
 35. Barone KS, Tolarova DD, Ormsby I, Doetschman T, Michael JG. Induction of oral tolerance in TGF-beta 1 null mice. *J Immunol*. 1998 Jul;161(1):154-60.
 36. Fowler S, Powrie F. CTLA-4 expression on antigen-specific cells but not IL-10 secretion is required for oral tolerance. *Eur J Immunol*. 2002 Oct;32(10):2997-3006.
 37. Fuss IJ, Boirivant M, Lacy B, Strober W. The interrelated roles of TGF-beta and IL-10 in the regulation of experimental colitis. *J Immunol*. 2002 Jan 15;168(2):900-8.
 38. Cottrez F, Groux H. Regulation of TGF-beta response during T cell activation is modulated by IL-10. *J Immunol*. 2001 Jul 15;167(2):773-8.
 39. Kitani A, Fuss I, Nakamura K, Kumaki F, Usui T, Strober W. Transforming growth factor (TGF)-beta1- producing regulatory T cells induce Smad-mediated interleukin 10 secretion that facilitates coordinated immunoregulatory activity and amelioration of TGF-beta1-mediated fibrosis. *J Exp Med*. 2003 Oct 20;198(8):1179-88. doi: 10.1084/jem.20030917
 40. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G. Human CD4(+)CD25(+) regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells. *J Exp Med*. 2002 Jul 15;196(2):247-53.
 41. Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 2003 Feb 17;197(4):403-11.
 42. Netea MG, Suttmuller R, Hermann C, Van der Graaf CA, Van der Meer JW, van Krieken JH, et al. Toll-like receptor 2 suppresses immunity against *Candida albicans* through induction of IL-10 and regulatory T cells. *J Immunol*. 2004 Mar;172(6):3712-8.
 43. Wakkach A, Fournier N, Brun V, Breittmayer JP, Cottrez F, Groux H. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory cell differentiation in vivo. *Immunity*. 2003 May;18(5):605-17.
 44. Suaini NH, Zhang Y, Vuillemin PJ, Allen KJ, Harrison LC. Immune modulation by vitamin D and its relevance to food allergy. *Nutrients*. 2015 Jul 27;7(8):6088-108. doi: 10.3390/nu7085271
 45. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, Jones SM, Liu AH, Fleischer DM, et al. The natural history of egg allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):492-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1041
 46. Oliveira RP, Santiago AF, Ficker SM, Gomes-Santos AC, Faria AMC. Antigen administration by continuous feeding enhances oral tolerance and leads to long-lasting effects. *J Immunol Methods*. 2015 Jun;421:36-43. doi: 10.1016/j.jim.2015.02.005
 47. Bilsborough J, George TC, Norment A, Viney JL. Mucosal CD8+ with a plasmacytoid phenotype, induce differentiation and support function of T cells with regulatory properties. *Immunology*. 2003 Apr;108(4):481-92. doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01606.x
 48. Gilliet M, Liu YJ. Generation of human CD8 T regulatory cells by CD40 ligand-activated plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med*. 2002 Mar;195(6):695-704. doi: 10.1084/jem.20011603
 49. Watanabe T, Yoshida M, Shirai Y, Yamori M, Yagita H, Itoh T, et al. Administration of an antigen at a high dose generates regulatory CD4+ T cells expressing CD95 ligand and secreting IL-4 in the liver. *J Immunol*. 2002 Mar;168(5):2188-99. doi: 10.4049/jimmunol.168.5.2188
 50. Watanabe T, Katsukura H, Shirai Y, Yamori M, Nishi T, Chiba T, et al. A liver tolerates a portal antigen by generating CD11c+ cells, which select Fas ligand+ Th2 cells via apoptosis. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):403-12. doi: 10.1053/jhep.2003.50343

Submitted 18.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Карпук Н.А. – к.м.н., доцент кафедры общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Karpuk N.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry, the Faculty for advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей стоматологии с курсами ортопедической стоматологии, ФПК и ПК. E-mail: karpuk@mail.ru – Карпук Наталья Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Dentistry with the course of Prosthetic Dentistry, the Faculty for advanced Training & Retraining. E-mail: karpuk@mail.ru – Natalya A. Karpuk.

ОСТРЫЙ ЭФФЕКТ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАУРИНА: СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИЛИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЙ?

ШЕЙБАК В.М., ПАВЛЮКОВЕЦ А.Ю., ДОРОШЕНКО Е.М., ОЛЕХНОВИЧ Е.А.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 37-43.

ACUTE EFFECT OF SINGLE INTRODUCTION OF TAURINE: SPECIFIC OR NONSPECIFIC?

SHEIBAK V.M., PAULIUKAVETS A.Y., DOROSHENKO E.M., OLEKHNovich E.A.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):37-43.

Резюме.

Целью исследования явилось раскрытие динамических изменений аминокислотного пула плазмы после однократного введения фармакологической дозы таурина.

Материал и методы. Эксперимент проводили на 29 крысах-самках массой 120-140 г при свободном доступе животных к пище и воде. Животным внутрижелудочно вводили таурин в дозе 500 мг/кг массы. Декапитацию животных осуществляли через 15, 30 и 90 мин после введения таурина. Для анализа использовали плазму крови. Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение. Однократное внутрижелудочное введение таурина (500 мг/кг) приводит к увеличению концентрации этой аминокислоты в плазме крови, максимальный уровень которой регистрировали через 30 мин ($837,5 \pm 45,89$ мкмоль/л, тогда как в контроле $142,0 \pm 18,95$ мкмоль/л), однако наиболее выраженные изменения аминокислотного пула плазмы крови наблюдали через 90 мин после его введения. Однократное введение таурина снижало общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в плазме крови.

Закключение. Таким образом, вызванное введением таурина снижение общего количества аминокислот и их азотсодержащих производных в плазме крови крыс, учитывая многочисленные функции таурина в организме, вероятно, свидетельствует о неспецифической стимуляции синтеза белка. Очевидно, что осморегуляторные, антиоксидантные и гормональные эффекты таурина в наибольшей степени будут обусловлены концентрация-зависимыми изменениями аминокислот в плазме крови и внеклеточной жидкости, тогда как длительное его введение в небольших (близких к физиологическим) дозах в большей степени предполагает более тонкое воздействие на сигнальные/регуляторные механизмы.

Ключевые слова: таурин, свободные аминокислоты, плазма крови, крысы, азотсодержащие метаболиты аминокислот.

Abstract.

Objectives. To reveal the dynamic changes in the amino acid pool of the plasma after a single injection of a pharmacological dose of taurine.

Material and methods. The experiment was performed on 29 female rats weighing 120-140 g, with free access of animals to food and water. Taurine was administered to rats intragastrically at a dose of 500 mg / kg of body weight. Animals were decapitated in 15, 30, and 90 min after taurine administration. The blood plasma was used for analysis. Determination of free amino acids was carried out by the method of reversed-phase HPLC.

Results. A single intragastric administration of taurine (500 mg/kg) leads to an increase in the concentration of this amino acid in the blood plasma, the maximum level of which was recorded after 30 min (837.5 ± 45.89 $\mu\text{mol} / \text{l}$, whereas in the control it was 142.0 ± 18.95 $\mu\text{mol/l}$), however, the most pronounced changes in the amino acid pool of the blood plasma were observed in 90 minutes after taurine administration. A single administration of taurine reduced the total amount of amino acids and their nitrogen-containing metabolites in the blood plasma.

Conclusions. Thus, a decrease in the total amount of amino acids and their nitrogen-containing derivatives in rats' blood plasma, caused by the administration of taurine, is likely to indicate a nonspecific stimulation of protein synthesis. Obviously, the osmoregulatory, antioxidant and hormonal effects of taurine will be affected to the greatest extent by the concentration-dependent changes of amino acids in the blood plasma and extracellular fluid, while long-term administration of it in small (close to physiological) doses largely implies a more subtle effect on the signal / regulatory mechanisms.

Key words: taurine, free amino acids, blood plasma, rats, nitrogen-containing metabolites of amino acids.

Показано, что таурин выполняет множество функций в клетках млекопитающих, однако его цитопротекторные свойства привлекают наибольшее внимание [1, 2]. Положительные свойства таурина обусловлены, в частности, его участием в неферментативной антиоксидантной системе, энергетическом метаболизме митохондрий, изменением гомеостаза Ca^{2+} , осморегуляторными эффектами и центральными регуляторными механизмами, детерминированными воздействием на ГАМКА- и глициновые рецепторы [3, 4].

Цитопротекция обусловлена прямой антиоксидантной активностью таурина [5]. Противовоспалительное действие таурина связано с нейтрализацией в нейтрофилах хлорноватистой кислоты, продуцируемой с участием миелопероксидазы. Конъюгирование таурина с уридином tRNA^{Leu} (UUR) в митохондриях оптимизирует биосинтез белковых комплексов ЦТД, генерацию АТФ и уменьшает образование супероксид-аниона [6]. Кроме того, таурин, изменяя проницаемость транзитных потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов митохондриальной мембраны, тормозит апоптоз [7].

Таурин, наряду с мочевиной и маннитолом, является органическим осмолитом, уровни которых изменяются в ответ на повышение осмотической нагрузки и снижаются при гипоосмотическом стрессе. Это важные механизмы неспецифической защиты клетки от чрезмерного набухания или сжатия в ответ на осмотический вне- и внутриклеточный дисбаланс катионов [8].

Одним из важнейших сигнальных эффектов таурина является его воздействие на перераспределение вне- и внутриклеточных потоков ионов кальция (Ca^{2+}) [9]. Таурин ингибирует приток Ca^{2+} в клетки, стимулируемый глутаматом, через Ca^{2+} -каналы L-, P / Q- и N-типа, а также канал N-метил-D-аспаргатового (NMDA) рецептора в нейронах и клетках глии [10].

Таурин является слабым агонистом ГАМК_A и NMDA рецептора. Однако, благодаря высокой

концентрации в клетках ЦНС, он может частично заменять ГАМК и глицин, выполняя функцию тормозного нейротрансммиттера. При патологических состояниях, сопровождающихся гипоксией/ишемией мозга или гипоосмотическим стрессом, таурин высвобождается из различных клеток ЦНС и функционирует как нейропротектор [11].

Другим важным механизмом цитопротекторного действия таурина является ослабление эндоплазматического (ER) стресса. ER-стресс является важным механизмом регуляции, предназначенным для восстановления функции эндоплазматической сети и баланса между деградацией, биосинтезом и фолдингом белков [12]. Когда клетка испытывает чрезмерный ER-стресс, стимулируются катаболические пути. Вероятно, таурин может понижать уровень стресса путем оптимизации фолдинга белка либо стабилизируя внутриклеточную pH [13].

Таурин оказывает эффект и на энергетический обмен в клетках, активируя чувствительные к NADH ферменты путем снижения соотношения NADH/NAD^+ [14]. Показано, что при длительном введении таурина мышам, получающим стандартный рацион, снижается уровень глюкозы в плазме и одновременно увеличивается размер островков Лангерганса в поджелудочной железе (вероятно, стимуляция выработки инсулина) [15].

Очевидно, что для более полного понимания механизмов действия таурина и выявления его специфических и неспецифических (фармакологических) эффектов важным является определение динамических изменений содержания таурина в тканях после однократного введения этого соединения в количествах, превышающих физиологические. Выявление характера изменений пула свободных аминокислот плазмы крови позволяет не только обнаруживать изменения концентрации самого таурина, но и показать колебания уровней аминокислотных метаболитов, генерируемых в процессе метаболизма в организме. Одновременное описание совокупности метаболически ассоциированных показате-

телей может рассматриваться как элемент метаболизма.

Целью исследования явилось раскрытие динамических изменений аминокислотного пула плазмы после однократного введения фармакологической дозы таурина.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 29 крысах-самках массой 120-140 г при свободном доступе животных к пище и воде. Животные были разделены на 2 группы: 1-ой контрольной группе ($n=8$) – внутрижелудочно вводили физраствор (0,9% раствор натрия хлорида), 2-ой группе животных ($n=21$) внутрижелудочно вводили таурин 500 мг/кг массы. Декапитацию животных осуществляли через 15, 30 и 90 мин после введения таурина. Для анализа использовали плазму крови. Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ. Все определения осуществляли с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Все полученные данные подвергнуты статистической обработке. Анализ данных выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2002. Для этого в полученных данных проверяли нормальность распределения и равенство дис-

персий. Характеристика изучаемых показателей проводилась с помощью параметрической статистики (t-критерий Стьюдента для независимых выборок). Правомомерность использования t-теста Стьюдента проверялась с помощью критериев применения параметрической статистики с использованием теста Холмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса для выборок с заранее неизвестными дисперсиями. В таблицах представлены средняя арифметическая и стандартная ошибка средней арифметической.

Результаты и обсуждение

Однократное внутрижелудочное введение таурина в дозе 500 мг/кг во все изучаемые сроки (15 мин, 30 мин и 90 мин) увеличивало его концентрацию в плазме крови в 2,7 раза, в 5,9 раза и в 4,2 раза соответственно (рис.).

Введение таурина через 15 минут в плазме крови повышало общее количество серосодержащих аминокислот (с 180 ± 21 до 419 ± 44 мкмоль/мл) и соотношение аргинин/орнитин (с $2,3 \pm 0,28$ до $3,3 \pm 0,12$) (табл. 1), а также концентрацию глутамата (в 1,2 раза). Одновременно снижались уровни азотсодержащих метаболитов аминокислот α -аминоадипиновой кислоты (на 41,7%) и орнитина (на 28,2%) (табл. 2).

Через 30 минут после введения таурина снижалось общее количество незаменимых

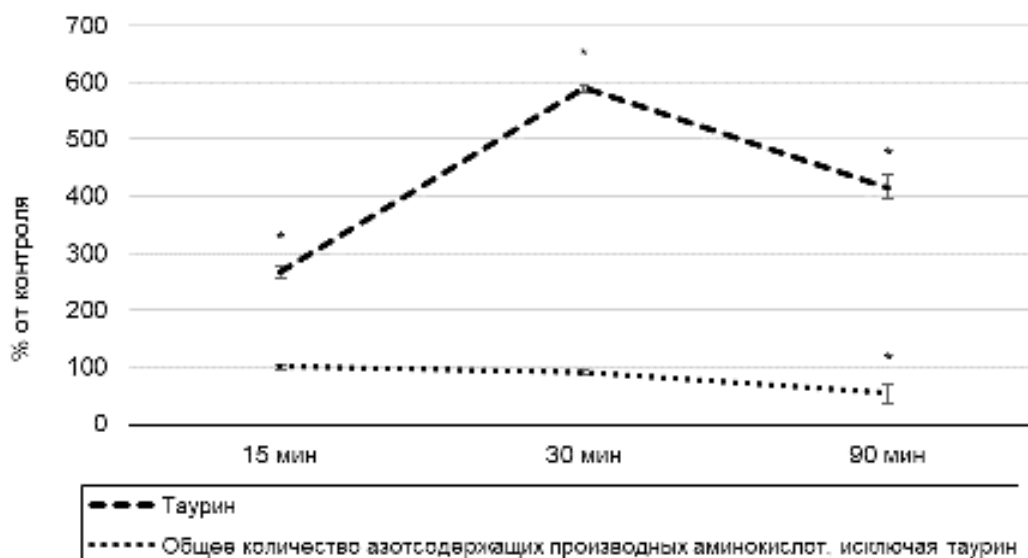


Рисунок – Изменение содержания таурина и общего количества азотсодержащих метаболитов аминокислот (исключая таурин) в плазме крови крыс, получавших однократно внутрижелудочно таурин (500 мг/кг), относительно контрольных значений (контроль=100%): * – статистически значимые различия со значениями в контрольной группе ($p < 0,05$)

Таблица 1 – Структура пула свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в плазме крови крыс после однократного внутрижелудочного введения таурина в дозе 500 мг/кг массы, мкмоль/л ($M \pm m$)

Изучаемый показатель	контроль	Таурин, 15 мин	Таурин, 30 мин	Таурин, 90 мин
Общее количество свободных аминокислот и их азотсодержащих производных	3043±220	3288±115	3480±74	2154±375
Общее количество протеиногенных аминокислот	2722±194	2732±116	2476±95	1467±246*
Общее количество азотсодержащих производных аминокислот	375±33	615±50	1051±42*	718±143*
Общее количество азотсодержащих производных аминокислот, исключая таурин	233±15	236±9	214±10	127±21*
Общее количество заменимых аминокислот	1687±125	1749±104	1686±72	949±165*
Общее количество незаменимых аминокислот	1035±90	984±56	791±35*	517±82*
Общее количество серосодержащих аминокислот	180±21	419±44*	871±45*	614±129*
Общее количество серосодержащих аминокислот, исключая таурин	38±4	39±6	34±1	23±4*
Общее количество АРУЦ	307±21	276±10	240±15*	150±24*
Общее количество ароматических аминокислот	170±13	158±8	165±9	105±20*
АРУЦ/ароматические аминокислоты	1,8±0,08	1,8±0,06	1,5±0,09*	1,5±0,11*
Аргинин/орнитин	2,3±0,28	3,3±0,12*	2,8±0,18	2,9±0,09
Заменимые/незаменимые аминокислоты	1,7±0,11	1,8±0,15	2,1±0,09*	1,8±0,06

Примечание: * – статистически значимые различия со значениями в контрольной группе ($p < 0,05$).

аминокислот (с 1035±90 до 791±35 мкмоль/л), аминокислот с разветвленной углеродной цепью (изолейцин, лейцин, валин) (307±21 до 240±15 мкмоль/л) и соотношение аргинин/цитруллин (с 1,5±0,11 до 1,2±0,07) (табл. 1). В результате значительного увеличения концентрации таурина в плазме крови увеличивалось общее количество серосодержащих аминокислот (с 180±21 до 871±45 мкмоль/л) (табл. 1). Среди индивидуальных концентраций аминокислот уменьшались концентрации протеиногенных аминокислот: тирозина (на 21,9%), лейцина (на 33,9%) и лизина (на 40,3%); азотсодержащих метаболитов аминокислот: α-аминоадипиновой кислоты (на 43,8%), орнитина (на 24,3%) и α-аминомасляной кислоты (на 79,2%). Увеличивалась концентрация β-аланина (в 1,3 раза) (табл. 2).

В плазме крови через 90 минут после однократного введения таурина уменьшалось общее количество протеиногенных аминокислот (с 2722±194 до 1467±246 мкмоль/л) и их азотсо-

держащих метаболитов аминокислот (с 375±33 до 127±21 мкмоль/л) (рисунок), незаменимых аминокислот (с 1035±90 до 517±82 мкмоль/л) и АРУЦ (с 307±21 до 150±24 мкмоль/л), общее количество ароматических аминокислот (с 170±13 до 105±20 мкмоль/л), сумма метионин+циста тионин+цистеиновая кислота (с 38±4 до 23±4 мкмоль/л) (табл. 1). Снижение общего количества аминокислот и их азотсодержащих метаболитов обусловлено падением индивидуальных концентраций-заменимых аминокислот: аспартата (на 36,7%), глутамата (на 33,2%), аспарагина (на 44,7%), серина (на 52,6%), глутамина (на 46,3%), глицина (на 40,0%), треонина (на 43,5%), аргинина (на 36,3%), аланина (на 44,5%); незаменимых аминокислот: тирозина (на 52,4%), валина (на 51,3%), метионина (на 35,7%), фенилаланина (на 36,4%), изолейцин (на 46,5%), лейцина (на 54,8%) и лизина (на 58,9%). Среди азотсодержащих метаболитов уменьшаются концентрации α-аминоадипиновой кислоты (на 37,5%), фосфо-

Таблица 2 – Изменения концентраций свободных аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в плазме крови крыс после однократного внутрижелудочного введения таурина в дозе 500 мг/кг массы, мкмоль/л ($M \pm m$)

Аминокислоты	Контроль	Таурин, 15 мин	Таурин, 30 мин	Таурин, 90 мин
Аспаргат	25,1±2,54	31,3±3,37	28,3±1,50	15,9±2,45*
Глутамат	121,2±6,83	149,5±10,36*	134,4±3,95	81,0±12,53*
Аспарагин	57,3±5,59	60,7±3,10	49,4±2,38	31,7±5,03*
Серин	179,2±14,55	169,1±19,78	150,6±5,94	85,0±12,94*
Глутамин	508,4±44,00	546,4±50,16	476,1±46,89	273,2±40,76*
Глицин	175,0±13,20	167,6±19,78	198,2±4,83	105,0±18,14*
Треонин	166,3±21,23	165,1±10,23	141,4±11,10	93,9±17,40*
Аргинин	106,2±9,72	113,9±7,41	99,2±2,41	67,6±12,25*
Аланин	464,8±35,08	472,6±41,44	502,5±25,91	257,9±58,43*
Тирозин	62,0±4,91	55,9±4,19	48,4±2,31*	29,5±5,10*
Валин	132,3±8,89	118,1±3,87	109,2±6,28	64,4±10,88*
Метионин	34,5±3,68	37,2±5,44	31,4±1,60	22,2±4,02*
Фенилаланин	47,2±4,07	39,3±1,99	44,0±2,46	30,0±5,22*
Изолейцин	71,4±3,53	75,7±3,13	61,8±3,85	38,2±5,59*
Лейцин	103,8±9,38	82,2±5,03	68,6±5,72*	46,9±7,34*
Лизин	357,6±51,10	347,5±36,59	213,5±20,06*	147,1±23,85*
α -аминоадипиновая кислота	0,48±0,06	0,28±0,05*	0,27±0,05*	0,3±0,05*
Фосфоэтаноламин	2,1±0,45	1,3±0,24	1,4±0,43	0,6±0,17*
1-метилгистидин	2,8±0,33	3,5±0,27	2,2±0,21	1,4±0,27*
Цитруллин	70,3±5,63	82,6±3,52	82,6±5,00	45,1±8,21*
Таурин	142,0±18,95	379,3±45,44*	837,5±45,89*	590,4±125,84*
α -аминомасляная кислота	18,3±3,43	16,0±2,19	5,6±0,55*	3,6±0,38*
Этаноламин	16,2±1,57	18,0±1,11	17,8±0,70	9,8±1,70*
Гидроксилизин	5,7±0,66	6,4±0,51	5,9±0,23	3,2±0,56*
Орнитин	47,8±3,91	34,3± 1,74*	36,2±3,01*	23,2±4,35*

Примечание: * – статистически значимые различия со значениями в контрольной группе ($p < 0,05$).

этанолamina (на 71,4%), 1-метилгистидина (на 50%), цитруллина (на 35,8%), α -аминомасляной кислоты (на 80,3%), этанолamina (на 39,5%), гидроксилизина (на 43,9%), орнитина (на 51,5%) (табл. 2).

Заключение

Таким образом, однократное внутрижелудочное введение таурина (500 мг/кг) приводит к увеличению концентрации этой аминокислоты в плазме крови, максимальный уровень которой регистрировали через 30 мин (837,5±45,89 мкмоль/л, тогда как в контроле 142,0±18,95 мкмоль/л), однако наиболее выраженные изменения аминокислотного пула плазмы крови наблюдали через 90 мин после его введения. Однократное введение таурина снижало общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов

в плазме крови, что, учитывая многочисленные функции таурина в организме, вероятно, свидетельствует о неспецифической стимуляции синтеза белка. Очевидно, что осморегуляторные, антиоксидантные и гормональные эффекты таурина в наибольшей степени будут обусловлены концентрация-зависимыми изменениями аминокислот в плазме крови и внеклеточной жидкости, тогда как длительное его введение в небольших (близких к физиологическим) дозах в большей степени предполагает более тонкое воздействие на сигнальные/регуляторные механизмы.

Литература

1. Шейбак, В. М. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак // Мед. новости. – 2005. – № 10. – С. 15–18.
2. Шейбак, В. М. Биосинтез и обмен таурина / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак // Журн. ГрГМУ. – 2005. – № 1. – С.

- 9–12.
3. Schaffer, S. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent / S. Schaffer, H. W. Kim // *Biomol. Ther.* (Seoul). – 2018 May. – Vol. 26, N 3. – P. 225–241.
4. Taurine Protects Primary Neonatal Cardiomyocytes Against Apoptosis Induced by Hydrogen Peroxide / J. Wang [et al.] // *Int. Heart J.* – 2018 Jan. – Vol. 59, N 1. – P. 190–196.
5. Mode of action of taurine as a neuroprotector / H. Wu [et al.] // *Brain Res.* – 2005 Mar. – Vol. 1038, N 2. – P. 123–131.
6. Das, J. Taurine ameliorates alloxan-induced diabetic renal injury, oxidative stress-related signaling pathways and apoptosis in rats / J. Das, P. C. Sil // *Amino Acids.* – 2012 Oct. – Vol. 43, N 4. – P. 1509–1523.
7. Marcinkiewicz, J. Taurine and inflammatory diseases / J. Marcinkiewicz, E. Kontny // *Amino Acids.* – 2014 Jan. – Vol. 46, N 1. – P. 7–20.
8. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart / S. W. Schaffer [et al.] // *Amino Acids.* – 2016 Feb. – Vol. 48, N 2. – P. 549–558.
9. Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidation in healthy men and spontaneously hypertensive rats / M. Katakawa [et al.] // *Hypertens Res.* – 2016 Dec. – Vol. 39, N 12. – P. 848–856.
10. L'Amoreaux, W. J. Pharmacological characterization of GABAA receptors in taurine-fed mice / W. J. L'Amoreaux, A. Marsillo, A. Idrissi // *J. Biomed. Sci.* – 2010. – Vol. 17, suppl. 1. – P. S14.
11. Direct interaction of taurine with the NMDA glutamate receptor subtype via multiple mechanisms / C. Y. Chan [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2013. – Vol. 775. – P. 45–52.
12. Potential antiaging role of taurine via proper protein folding: a study from taurine transporter knockout mouse / T. Ito [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 803. – P. 481–487.
13. Taurine ameliorates oxidative stress induced inflammation and ER stress mediated testicular damage in STZ-induced diabetic Wistar rats / S. Ghosh [et al.] // *Food. Chem. Toxicol.* – 2019 Feb. – Vol. 124. – P. 64–80.
14. Mitochondrial defects associated with B-alanine toxicity: relevance to hyper-beta-alaninemia / A. Shetewy [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2016 May. – Vol. 416, N 1/2. – P. 11–22.
15. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins / G. Ulrich-Merzenich [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2007 Dec. – Vol. 46, N 8. – P. 431–438.

*Поступила 11.02.2019 г.
Принята в печать 25.03.2019 г.*

References

1. Sheybak VM, Sheybak LN. Biological role of taurine in mammals. *Med Novosti.* 2005;(10):15-8. (In Russ.)
2. Sheybak VM, Sheybak LN. Biosynthesis and taurine metabolism. *Zhurn GrGMU.* 2005;(1):9-12. (In Russ.)
3. Schaffer S, Kim W. Effects and Mechanisms of Taurine as a Therapeutic Agent. *Biomol Ther* (Seoul). 2018 May;26(3):225-241. doi: 10.4062/biomolther.2017.251
4. Wang J, Qi C, Liu L, Zhao L, Cui W, Tian Y, et al. Taurine Protects Primary Neonatal Cardiomyocytes Against Apoptosis Induced by Hydrogen Peroxide. *Int Heart J.* 2018 Jan;59(1):190-196. doi: 10.1536/ihj.16-372
5. Wu H, Jin Y, Wei J, Jin H, Sha D, Wu JY. Mode of action of taurine as a neuroprotector. *Brain Res.* 2005 Mar 21;1038(2):123-31.
6. Das J, Sil PC. Taurine ameliorates alloxan-induced diabetic renal injury, oxidative stress-related signaling pathways and apoptosis in rats. *Amino Acids.* 2012 Oct;43(4):1509-23.
7. Marcinkiewicz J, Kontny E. Taurine and inflammatory diseases. *Amino Acids.* 2014 Jan;46(1):7-20. doi: 10.1007/s00726-012-1361-4
8. Schaffer SW, Shimada-Takaura K, Jong CJ, Ito T, Takahashi K. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids.* 2016 Feb;48(2):549-58. doi: 10.1007/s00726-015-2110-2
9. Katakawa M, Fukuda N, Tsunemi A, Mori M, Maruyama T, Matsumoto T, et al. Taurine and magnesium supplementation enhances the function of endothelial progenitor cells through antioxidation in healthy men and spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2016 Dec;39(12):848-856. doi: 10.1038/hr.2016.86
10. L'Amoreaux WJ, Marsillo A, Idrissi A. Pharmacological characterization of GABAA receptors in taurine-fed mice. *J Biomed Sci.* 2010;17(Suppl 1):S14. doi: 10.1186/1423-0127-17-S1-S14
11. Chan CY, Sun HS, Shah SM, Agovic MS, Ho I, Friedman E, et al. Direct interaction of taurine with the NMDA glutamate receptor subtype via multiple mechanisms. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:45-52. doi: 10.1007/978-1-4614-6130-2_4
12. Ito T, Miyazaki N, Schaffer S, Azuma J. Potential antiaging role of taurine via proper protein folding: a study from taurine transporter knockout mouse. *Adv Exp Med Biol.* 2015;803:481-7. doi: 10.1007/978-3-319-15126-7_38
13. Ghosh S, Chowdhury S, Das AK, Sil PC. Taurine ameliorates oxidative stress induced inflammation and ER stress mediated testicular damage in STZ-induced diabetic Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2019 Feb;124:64-80. doi: 10.1016/j.fct.2018.11.055
14. Shetewy A, Shimada-Takaura K, Warner D, Jong CJ, Mehdi AB, Alexeyev M, et al. Mitochondrial defects associated with B-alanine toxicity: relevance to hyper-beta-alaninemia. *Mol Cell Biochem.* 2016 May;416(1-2):11-22. doi: 10.1007/s11010-016-2688-z
15. Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Vetter H, Bhonde RR. Protective effects of taurine on endothelial cells impaired by high glucose and oxidized low density lipoproteins. *Eur J Nutr.* 2007 Dec;46(8):431-8

*Submitted 11.02.2019
Accepted 25.03.2019*

Сведения об авторах:

Шейбак В.М. – д.м.н., профессор кафедры биологической химии, Гродненский государственный медицинский университет;

Павлюковец А.Ю. – к.б.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельбера, Гродненский государственный медицинский университет;

Дорошенко Е.М. – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет;

Олехнович Е.А. – студентка 5 курса лечебного факультета, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Sheibak V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Biologic Chemistry, Grodno State Medical University;

Pauliukavets A.Y. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Microbiology, Virology and Immunology named after S.I. Gelberg, Grodno State Medical University;

Doroshenko E.M. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, leading research officer of the Scientific-Research Laboratory, Grodno State Medical University;

Olekhnovich E.A. – the fifth-year medical student, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230023, г. Гродно, ул. Виленская, 19, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельбера. E-mail: anastasiayk@mail.ru – Павлюковец Анастасия Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230023, Grodno, 19 Vilenskaya str., Grodno State Medical University, Chair of Microbiology, Virology and Immunology named after S.I. Gelberg. E-mail: anastasiayk@mail.ru – Anastasiya Y. Pauliukavets.

ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ – ВАЖНАЯ ПРИЧИНА УСИЛЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ДИЛАТАЦИИ И СНИЖЕНИЯ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ КОЛЬЦА АОРТЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ЛАЗУКО С.С., МЕДВЕДЕВ М.Н., БЕЛЯЕВА Л.Е.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 44-52.

INDUCIBLE NO-SYNTHASE HYPEREXPRESSION AS AN IMPORTANT CAUSE OF RATS' AORTIC RING ENDOTHELIUM-DEPENDENT DILATATION ENHANCEMENT AND ADRENOREACTIVITY REDUCTION IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

LAZUKO S.S., MEDVEDEV M.N., BELYAEVA L.E.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):44-52.

Резюме.

Цель исследования – определить вклад индуцибельной NO-синтазы в механизмы нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и адренореактивности изолированного кольца аорты крыс при экспериментальном сахарном диабете.

Материал и методы. Эксперименты выполнялись на препаратах колец аорты, изолированных из организмов крыс-самок с экспериментальным сахарным диабетом, который моделировали с помощью однократного внутрибрюшинного введения стрептозоцина (50 мг/кг), разведенного в цитратном буфере (pH 4,5). Препараты кольца аорты, сокращавшиеся в изометрическом режиме, перфузировали раствором Кребса-Хензелята, аэрированным карбогеном (95% O₂ и 5% CO₂). Адренореактивность оценивали по ответной реакции кольца аорты на α 1-адренин-стимулятор фенилэфрин, который добавляли в перфузионный раствор в концентрации от 10⁻¹⁵ до 10⁻⁶М. Эндотелийзависимую дилатацию вызывали ацетилхолином в возрастающих концентрациях от 1×10⁻¹⁰ до 3×10⁻⁵М. Для выяснения роли iNOS в механизмах поддержания тонуса кольца аорты в перфузионный раствор добавляли ее высокоселективный блокатор S-метилизотиомочевину (S-MT) (10 мкМ, Sigma, США). Гистологические срезы препаратов кольца аорты исследовали иммуногистохимическим методом с использованием поликлональных антител (Abscam, UK) к iNOS (1:75) и eNOS (1:150). Интерпретацию результатов проводили полуколичественным методом, оценивая интенсивность окрашивания препарата.

Результаты. Было продемонстрировано, что в группе животных с экспериментальным сахарным диабетом увеличение выраженности эндотелийзависимой релаксации и снижение адренореактивности кольца аорты вызваны гиперпродукцией монооксида азота, продуцируемого iNOS. При этом было обнаружено снижение экспрессии фермента eNOS и увеличение iNOS в эндотелии препарата аорты.

Заключение. Монооксид азота, продуцируемый iNOS, играет ключевую роль в снижении адренореактивности и увеличении ацетилхолин-индуцированного расслабления изолированных колец аорты крыс после экспериментального сахарного диабета.

Ключевые слова: индуцибельная NO-синтаза, сахарный диабет, эндотелийзависимая вазодилатация, адренореактивность.

Abstract.

Objectives. To determine the contribution of the inducible NO-synthase to mechanisms of isolated rats' aortic rings

endothelium-dependent vasodilatation and adrenoreactivity disorders in experimental diabetes mellitus.

Material and methods. Experiments were performed on rings of the aorta isolated from the bodies of female rats with experimental diabetes mellitus, that was modelled by means of the single intraperitoneal injection of streptozocin (50 mg/kg) dissolved in the citrate buffer (pH 4.5). Aortic rings specimens contracted in the isometric regimen were perfused with Krebs-Henseleit solution, aerated with carbogen (95% of O₂ and 5% of CO₂). Adrenoreactivity of aortic rings was assessed by their response to α 1-adrenomimetic phenylephrine, that was added to the perfusion solution in increasing concentrations (from 10⁻¹⁵ up to 10⁻⁶M). To investigate endothelium-dependent aortic vasodilatation acetylcholine was infused in the perfusion bath at the doses from 1×10⁻¹⁰ up to 3×10⁻⁵M. To establish the role of iNOS in the mechanisms of aortic tone regulation high-selective enzyme blocker S-methylisothiourea (S-MT) was administered (10 mM, Sigma, USA). Immunohistochemical study of histological sections of aorta rings specimens was carried out with polyclonal antibodies (Abcam, UK) to iNOS (1:75) and eNOS (1:150). The obtained results were interpreted with the help of semiquantitative method assessing the intensity of slide mounts staining.

Results. It was shown that experimental diabetes mellitus produces pronounced endothelium-dependent aortic ring vasodilatation and diminished vasoconstriction due to nitric oxide hyperproduction mainly by iNOS. Moreover, decreased level of the eNOS expression and iNOS hyperexpression in endothelial cells of the aorta were detected.

Conclusions. Nitric monoxide, produced by iNOS, plays a key role in the adrenoreactivity reduction and enhancement of acetylcholine-induced vasodilatation of aortic rings isolated from rats after experimental diabetes mellitus.

Key words: *inducible NO-synthase, diabetes mellitus, endothelium-dependent vasodilatation, adrenoreactivity.*

Современные исследования показали, что в сердце и его сосудах экспрессируются все три изоформы NO-синтазы (NOS) – эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцибельная (iNOS). Оксид азота, образующийся теми изоформами NO-синтазы, которые экспрессированы в конституциональных условиях (eNOS, nNOS), вызывает вазодилатацию, подавляет агрегацию тромбоцитов, способствует открытию K_{ATP}-каналов, регулируя тем самым коронарный кровоток [1]. Известно, что eNOS локализуется в caveолах эндотелиоцитов [2]. Монооксид азота, продуцируемый этой изоформой NO-синтазы, активирует гуанилатциклазу и увеличивает образование вторичного посредника цГМФ, который посредством активации цГМФ-зависимых протеинкиназ обеспечивает поступление ионов кальция в саркоплазматический ретикулум с уменьшением его содержания в саркоплазме сосудистых гладкомышечных клетках и их расслабление. Оксид азота, образуемый эндотелиальной NO-синтазой, противодействует вазоконстрикции, опосредуемой стимуляцией α 1-адренорецепторов. В результате происходит снижение α 1-адренореактивности и сократительной функции гладких миоцитов.

Традиционно считается, что в эндотелиоцитах и сосудистых гладкомышечных клетках iNOS синтезируется при патологических состояниях. В этом случае NO продуцируется в количествах, тысячекратно превышающих его нормальную продукцию, что является одним из

проявлений дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Полагают также, что важными механизмами дисфункции эндотелия при сахарном диабете 1-го типа может быть как снижение экспрессии гена, кодирующего eNOS, так и уменьшение активности фермента eNOS [3]. Более тонкое понимание особенностей дисфункции эндотелия кровеносных сосудов позволит оптимизировать терапевтическую стратегию, направленную на предотвращение и коррекцию сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом.

Цель исследования – определить вклад индуцибельной NO-синтазы в механизмы нарушения эндотелийзависимой вазодилатации и адренореактивности изолированного кольца аорты крыс при экспериментальном сахарном диабете.

Материал и методы

Опыты на животных проводили в соответствии с протоколом по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными, утвержденным Комиссией УО «ВГМУ». Животные были разделены на группы: 1-ая – контрольная («Контроль», n=8); 2-ая – животные со стрептозоцин-индуцированным сахарным диабетом («Сахарный диабет», n=8), развивающимся в результате повреждения и гибели β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Стрептозоцин вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг массы тела животного. В качестве растворителя стрептозоцина использовали цитратный

буфер (рН 4,5). Интактным животным однократно внутрибрюшинно вводили равное количество цитратного буфера, чтобы исключить его воздействие на изучаемые показатели. Поскольку различий в изучаемых показателях группы «Контроль» и группы «Интактные животные» не наблюдалось, сравнение показателей в дальнейшем проводили с контрольной группой. Спустя 14 дней при помощи глюкометра Finetest (Корея) у животных измеряли уровень глюкозы в крови хвостовой вены. Концентрацию глюкозы в моче определяли с помощью набора Глюко-Альбу-рН-Уротест УП «Унитехпром БГУ». Содержание гликозилированного гемоглобина определяли методом быстрого разделения на ионообменной смоле при помощи набора реагентов для определения гликозилированного гемоглобина «Анализ плюс».

Крыс наркотизировали уретаном (0,1 г/100 г веса тела животного, внутрибрюшинно). Препараты аорты нарезали шириной по 3 мм из средней части грудной аорты. Приготовленный препарат погружали в ванночку объемом 12 мл. Для перфузии препарата кольца аорты использовали раствор Кребса-Хензеля (рН 7,4, $t=37^{\circ}\text{C}$, аэрированный карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2)). В течение 2-часового периода стабилизации напряжения сегмента аорты каждые 15 минут меняли раствор, омывающий препарат. Для перфузии использовали прибор Schuler Organ bath Type 809 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ). Аортальные кольца сокращались в изометрическом режиме (датчик силы F30 Type372 (Hugo Sachs Elektronik, ФРГ)). Вазоконстрикцию сегмента аорты изучали путем введения в перфузионный раствор $\alpha 1$ -адреностимулятора фенилэфрина в нарастающей концентрации от 10^{-15} до 10^{-6}M . После максимального предсокращения кольца аорты и стабилизации напряжения в раствор для перфузии добавляли ацетилхолин в концентрации от 1×10^{-10} до $3 \times 10^{-5}\text{M}$. Вклад NO, образуемого iNOS, в механизмы регуляции тонуса кольца аорты определяли, используя высокоселективный ингибитор индуцибельной NO-синтазы – S-метилизотиомочевину (S-MT) (10 мкМ, Sigma, США). Чувствительность препарата кольца аорты к фенилэфрину или ацетилхолину оценивали, определяя EC_{50} , которая представляет собой концентрацию исследуемого вещества, вызывающую полумаксимальное сокращение или расслабление, соответственно, изолированного кольца аорты крыс [4].

Иммуногистохимия. После фиксации препарата грудной аорты в 10% растворе нейтраль-

ного забуференного формалина и стандартной гистологической проводки готовили серийные срезы аорты толщиной 4-6 мкм. Для гистологического исследования препараты окрашивали гематоксилином и эозином (для обзорной микроскопии), а затем иммуногистохимически с использованием поликлональных антител к iNOS (1:75) и eNOS (1:150) (Abcam, UK). В качестве визуализирующей системы использовали Bond Polymer Refine Detection (Leica, UK), включающую комплекс вторичных антител и диаминобензин (ДАБ) в качестве хромогена и гематоксилин для докраски препаратов. Иммуногистохимическое окрашивание исследуемого препарата осуществляли при помощи роботизированной станции – MAX Processing Module (производства Biosystems Melbourne Pty Ltd, Австралия) в соответствии с протоколами и рекомендациями Leica. После автоматизированного окрашивания препараты промывали под проточной водой, обезвоживали в спирте и просветляли в карбол-ксилоле и ксилоле. Затем срезы помещали в среду «Bio Mount» («Bio Optica», Milano) и накрывали покровным стеклом. Интерпретацию полученных данных проводили полуколичественным методом оценки интенсивности окрашивания препарата (реакция выраженная – (+++); реакция умеренно выраженная – (++) ; выражена слабо – (+)).

Статистический анализ данных осуществляли с применением программ Microsoft Excel 2000 и STATISTICA 10.0, а также программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, California, USA). Величины количественных показателей в экспериментальных группах представляли как медиану (Me) и интерквартильный интервал [25%; 75%]. U-критерий Манна-Уитни использовался для определения значимости различий между независимыми образцами. Статистические гипотезы были проверены на уровне критической значимости 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Введение стрептозоцина сопровождалось пятикратным повышением уровня сахара в крови экспериментальных животных (для сравнения, в контроле этот показатель составил $5,7 \pm 1,1$ ммоль/л, $p < 0,05$), глюкозурией, кетонурией, увеличением уровня гликозилированного гемоглобина, а также снижением массы тела экспериментальных животных на 19% при низком уровне выживаемости крыс, составляющем 70%.

Адренореактивность изолированного кольца аорты

В группе «Контроль» исходное напряжение кольца аорты составляло 1918 ± 37 мГ. Дозозависимое (от 10^{-15} до 10^{-6} М) добавление фенилэфрина в раствор Кребса-Хензелята сопровождалось постепенным приростом напряжения. В группе «Контроль» прирост напряжения изолированного сегмента определялся при концентрации адреностимулятора, составлявшей 10^{-13} М, причем этот прирост составлял 15% от исходного напряжения. Максимальный констрикторный эффект – 94% (от исходного напряжения) – отмечался при концентрации фенилэфрина в ванночке, составлявшей 10^{-6} М.

Добавление высокоселективного ингибитора iNOS S-MT в раствор для перфузии колец аорты, изолированных из организмов контрольных

животных, не оказало воздействия на адренергическую вазоконстрикцию сегмента аорты. Этот факт указывает на то, что в контроле основная роль в регуляции тонуса кольца аорты принадлежит эндотелиальной, но не индуцибельной NO-синтазе. В группе животных с экспериментальным сахарным диабетом исходное напряжение кольца аорты составляло 1920 ± 30 мГ, что было сопоставимо с контрольным уровнем исходного напряжения. В группе животных «Сахарный диабет» начальное сокращение аортального сегмента фиксировалось при концентрации $\alpha 1$ -адреностимулятора, составлявшей 10^{-12} М. Максимальный прирост напряжения препарата кольца аорты наблюдался при концентрации фенилэфрина 10^{-6} М и составлял 77% от исходного напряжения ($p < 0,05$, что было на 17% меньше, чем в контроле, рис. 1). Следовательно, в группе «Сахарный диабет» реакция кольца аорты

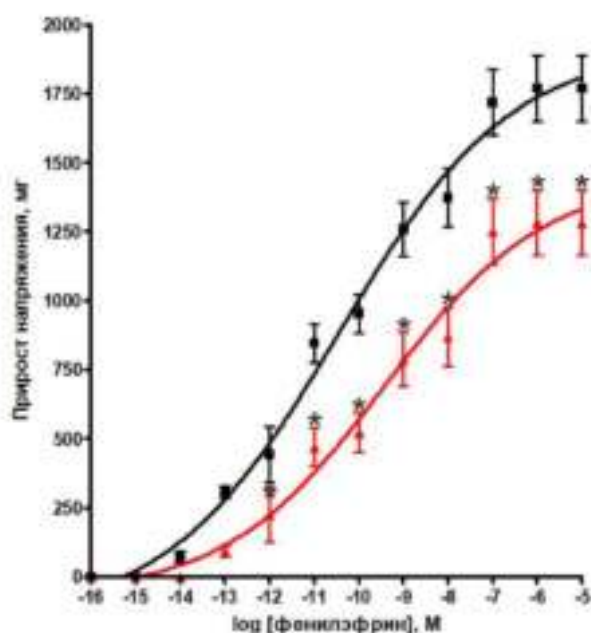


Рисунок 1 – Изменение адренореактивности изолированных колец аорты крыс, вызванной фенилэфрином, при экспериментальном сахарном диабете: по оси абсцисс – отрицательный логарифм концентрации фенилэфрина, по оси ординат – прирост сокращения изолированного кольца аорты крыс при кумулятивном увеличении концентрации фенилэфрина; ■ – группа «Контроль»; ▲ – группа «Сахарный диабет». При построении графика величины количественных показателей в экспериментальных группах представляли в виде медианы (Me) и стандартной ошибки средней величины (SEM); * – $p < 0,05$, по сравнению с контролем.

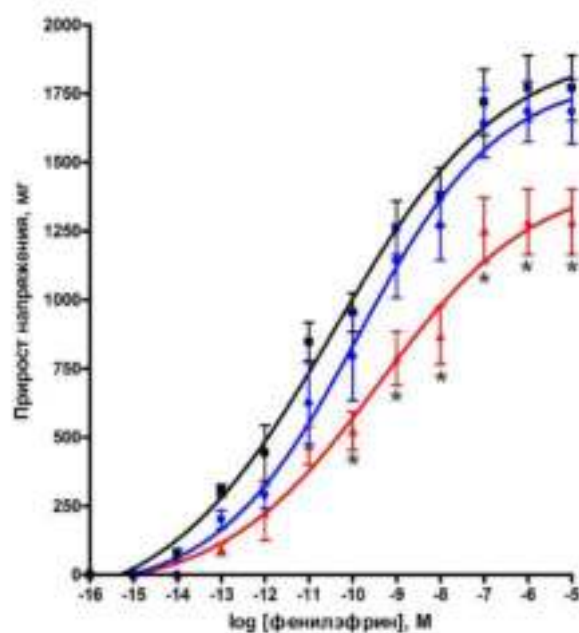


Рисунок 2 – Влияние S-метилизотиомочевина на изменение адренореактивности колец аорты, изолированных из организмов крыс с экспериментальным сахарным диабетом: по оси абсцисс – отрицательный логарифм концентрации фенилэфрина, по оси ординат – прирост сокращения изолированного кольца аорты крыс при кумулятивном введении в перфузионный раствор фенилэфрина. При построении графика величины количественных показателей в экспериментальных группах представляли в виде медианы (Me) и стандартной ошибки средней величины (SEM); ■ – группа «контроль»; ● – группа «Сахарный диабет»; ▲ – группа «Сахарный диабет+S-MT»; * – $p < 0,05$, по сравнению с группой «контроль».

Таблица 1 – Чувствительность препаратов аорты к фенилэфрину при экспериментальном сахарном диабете

Группа животных	EC ₅₀ , М	CI 95% EC ₅₀ , М
«Контроль» (n=7)	3,66×10 ⁻¹¹	2,34 – 5,70×10 ⁻¹¹
«Сахарный диабет» (n=7)	2,10×10 ^{-10*}	2,10 – 7,17×10 ⁻¹⁰

Примечание: * – p=0,003 по сравнению с контролем; n – количество животных в группе; CI 95% EC₅₀ – уровень надежности 95%.

Таблица 2 – Влияние S-метилизотиомочевина на изменение чувствительности колец аорты к фенилэфрину в группе животных с экспериментальным сахарным диабетом

Группа животных	EC ₅₀ , М	CI 95% EC ₅₀ , М
«Контроль+S-MT» (n=7)	6,75×10 ⁻¹¹	4,46×10 ⁻¹¹ – 1,02×10 ⁻¹⁰
«Сахарный диабет+S-MT» (n=7)	3,88×10 ^{-10*}	2,10 – 7,17×10 ⁻¹⁰

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контролем; n – количество животных в группе; CI 95% EC₅₀ – уровень надежности 95%.

на фенилэфрин была менее выражена, по сравнению с контролем. После продолжительной гипергликемии адреночувствительность изолированного сегмента аорты уменьшалась, по сравнению со значениями этого показателя в группе «Контроль» (табл. 1).

Введение в ванночку S-MT при перфузии колец аорты, выделенных из организмов животных с экспериментальным сахарным диабетом, сопровождалось начальной констрикторной реакцией препарата аорты на α1-адреностимулятор при его концентрации, составлявшей 10⁻¹²М. Максимальный прирост напряжения, вызванный введением в раствор для перфузии фенилэфрина, фиксировался при его концентрации 10⁻⁶М и составил 93% от исходного напряжения (данные были сопоставимы с контрольными показателями до блокады iNOS, рис. 2).

Концентрация фенилэфрина, вызывающая полумаксимальное сокращение препаратов аорты крыс с экспериментальным сахарным диабетом была такой же, что и до блокады iNOS (табл. 2). Следовательно, S-метилизотиомочевина полностью предупреждала снижение адренореактивности изолированных сегментов аорты животных группы «Сахарный диабет».

Эндотелийзависимая дилатация изолированного сегмента аорты

В группе «Контроль» эндотелийзависимая дилатация сегмента аорты развивалась при концентрации ацетилхолина 3×10⁻⁸М и составляла 12% от исходного сокращения кольца, вызванного фенилэфрином в концентрации 10⁻⁶М. При

добавлении в раствор Кребса-Хензелейта ацетилхолина в концентрации 3×10⁻⁵М наблюдалась максимальная релаксация кольца аорты, которая составляла 60% от исходного предсокращения, вызванного фенилэфрином.

Введение в раствор для перфузии колец аорты, выделенных из организмов контрольных животных, S-метилизотиомочевина не влияло на выраженность эндотелийзависимой дилатации препарата аорты.

В препаратах колец аорты, выделенных из организмов животных с экспериментальным сахарным диабетом, релаксация сегмента аорты начиналась при той же концентрации ацетилхолина, что и в группе «Контроль» (при 3×10⁻⁸М) и составляла 19% от исходного сокращения препарата. При концентрации ацетилхолина 3×10⁻⁵М наблюдалась максимальная дилатация сегмента аорты, которая составляла 81% от сокращения сегмента аорты, вызванного фенилэфрином в концентрации 10⁻⁶М (p<0,05, что на 21% больше, чем в контроле, рис. 3).

Добавление S-метилизотиомочевина в раствор Кребса-Хензелейта предупредило снижение выраженности эндотелийзависимой, опосредованной ацетилхолином, дилатации сегмента аорты, выделенной из организма животных с экспериментальным сахарным диабетом. Начальная релаксация кольца аорты фиксировалась при концентрации ацетилхолина в ванночке, составлявшей 3×10⁻⁸М. Максимальная релаксация составляла 60% от исходного предсокращения фенилэфрином и наблюдалась при концентрации ацетилхолина в растворе для перфузии 3×10⁻⁵М

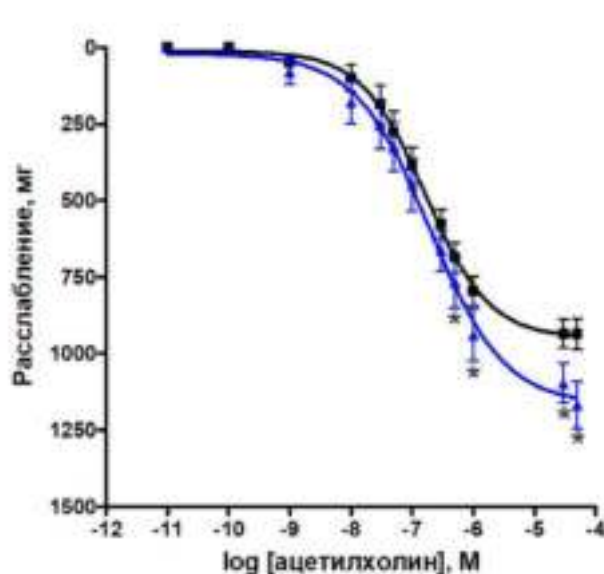


Рисунок 3 – Эндотелийзависимая вазодилатация колец аорты, изолированных из организмов крыс с экспериментальным сахарным диабетом: по оси абсцисс – отрицательный логарифм концентрации ацетилхолина, по оси ординат – расслабление изолированного кольца аорты крыс при кумулятивном увеличении концентрации ацетилхолина. При построении графика величины количественных показателей в экспериментальных группах представляли в виде медианы (Me) и стандартной ошибки средней величины (SEM);
■ – группа «Контроль»;
▲ – группа «Сахарный диабет»;
* – $p < 0,05$, по сравнению с контролем.

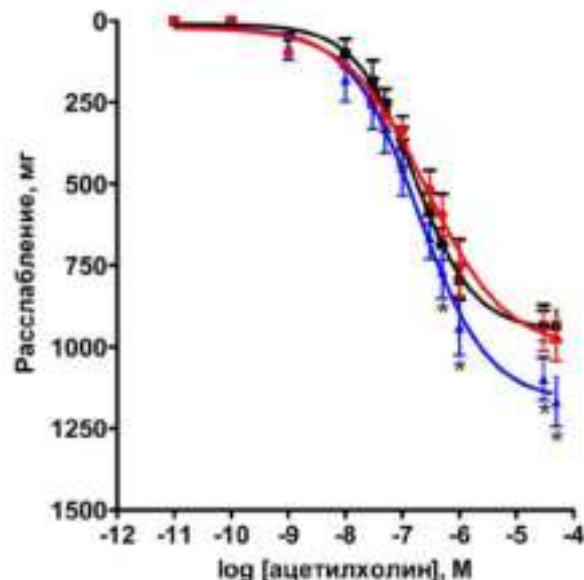


Рисунок 4 – Влияние S-метилизотиомочевины на изменение эндотелийзависимой вазодилатации колец аорты, изолированных из организмов крыс с экспериментальным сахарным диабетом: по оси абсцисс – отрицательный логарифм концентрации ацетилхолина, по оси ординат – расслабление изолированного кольца аорты крыс при кумулятивном увеличении концентрации ацетилхолина;
■ – группа «Контроль»; ▲ – группа «Сахарный диабет»; ● – группа «Сахарный диабет+S-MT». При построении графика величины количественных показателей в экспериментальных группах представляли в виде медианы (Me) и стандартной ошибки средней величины (SEM);
* – $p < 0,05$, по сравнению с контролем.

Таблица 3 – Чувствительность препаратов колец аорты к ацетилхолину при экспериментальном сахарном диабете

Группа животных	EC ₅₀ , М	CI 95% EC ₅₀ , М
«Контроль» (n=7)	$1,57 \times 10^{-7}$	$1,57 - 1,71 \times 10^{-7}$
«Сахарный диабет» (n=7)	$1,94 \times 10^{-7}$	$1,77 - 2,13 \times 10^{-7}$

Примечание: n – количество животных в группе; CI 95% EC₅₀ – уровень надежности 95%.

Таблица 4 – Влияние S-метилизотиомочевины на изменение чувствительности препаратов колец аорты к ацетилхолину в группе животных с экспериментальным сахарным диабетом

Группа животных	EC ₅₀ , М	CI 95% EC ₅₀ , М
«Контроль+S-MT» (n=7)	$1,51 \times 10^{-7}$	$1,45 - 1,58 \times 10^{-7}$
«Сахарный диабет+S-MT» (n=7)	$2,62 \times 10^{-7}$	$2,30 - 3,00 \times 10^{-7}$

Примечание: n – количество животных в группе; CI 95% EC₅₀ – уровень надежности 95%.

(значения были сопоставимы с данными контрольной группы, рис. 4). Концентрация ацетилхолина, вызывающая полумаксимальную дилатацию препарата аорты, не отличалась от таковой при изучении эндотелийзависимой вазодилатации

кольца аорты контрольных крыс (табл. 3, 4).

При иммуногистохимическом исследовании препаратов сегмента аорты крыс группы «Контроль» было установлено, что изоформа eNOS локализовалась в эндотелии, а также в

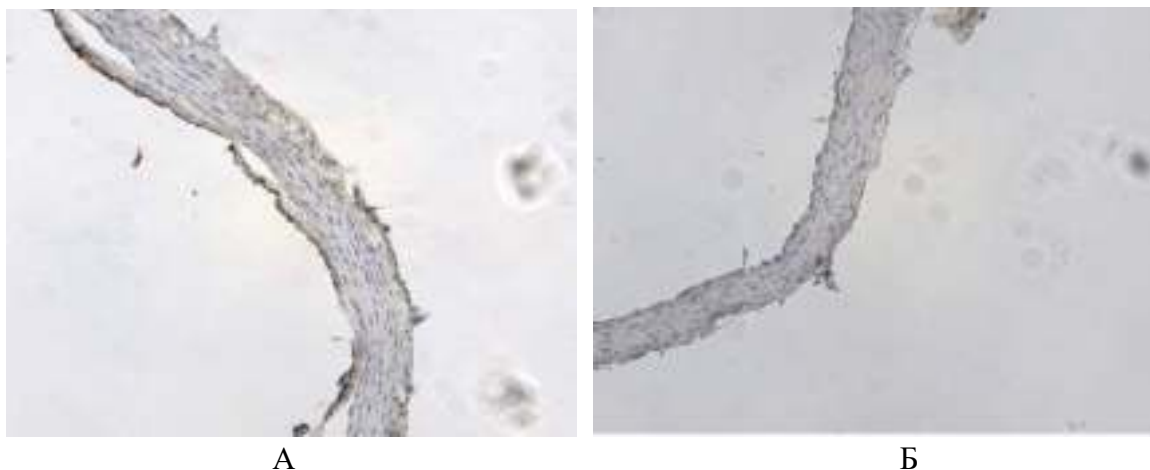


Рисунок 5 – Экспрессия эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) NO-синтазы в образцах аорты крыс контрольной группы животных: экспрессия eNOS (А) в образцах аорты крыс группы «Контроль»; (Б) iNOS – группы «Контроль». Окраска Anti-enos antibody (А) и Anti-iNOS antibody (В). Увеличение 100. Показанные изображения являются репрезентативными для 5 независимых экспериментов с аналогичными результатами.

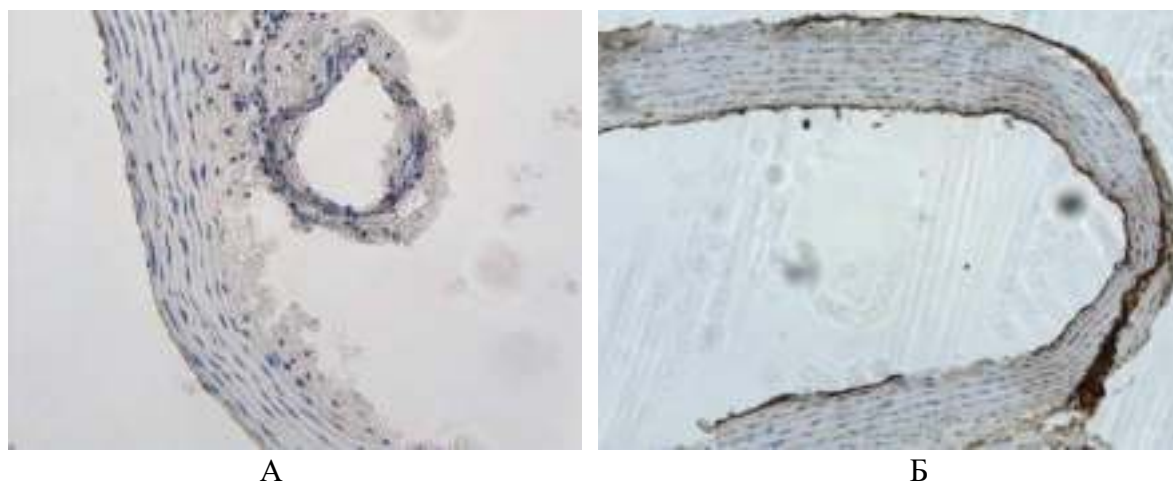


Рисунок 6 – Экспрессия эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) NO-синтазы в образцах аорты крыс с экспериментальным сахарным диабетом: экспрессия eNOS (А) в образцах аорты крыс группы «Сахарный диабет»; (Б) iNOS – группы «Сахарный диабет». Окраска Anti-enos antibody (А) и Anti-iNOS antibody (Б). Увеличение 200. Показанные изображения являются репрезентативными для 5 независимых экспериментов с аналогичными результатами.

гладких миоцитах и адвентиции сосуда. Причем наиболее выраженное присутствие этой изоформы NO-синтазы было выявлено в эндотелиальных клетках (рис. 5А). Экспрессии индуцибельной изоформы NO-синтазы в сегменте аорты контрольных крыс не наблюдалось (рис. 5Б).

Экспериментальный сахарный диабет сопровождался снижением экспрессии eNOS в эндотелии аорты, в гладкомышечных клетках аорты и ее наружной оболочке (рис. 6А). Напротив, экспрессия индуцибельной NO-синтазы в аорте крыс группы «Сахарный диабет» была наиболее выражена в эндотелиальном и адвентициальном слое аорты, в то время как при иммуногистохи-

мическом окрашивании к iNOS в гладкомышечных клетках аорты и отдельных ядрах миоцитов реакция была слабой (рис. 6Б).

Обсуждение

Таким образом, нами обнаружено, что экспериментальный сахарный диабет приводит к нарушению локальной регуляции тонуса аорты – сосуда эластического типа. Продолжительная гипергликемия оставляет «следы» на препарате изолированного кольца аорты в виде усиления ацетилхолин-индуцированной вазодилатации и ослабления вазоконстрикции, вызван-

ной фенилэфрином. Такие изменения способны привести к явлению гиперперфузии миокарда изолированного сердца крыс при сахарном диабете, вызванном введением стрептозоцина [5] с последующим отеком миокарда и развитием диастолической дисфункции. На основании обнаруженных нами фактов, свидетельствующих об устранении нарушения адренореактивности и эндотелийзависимой вазодилатации препаратов колец аорты, выделенных из организмов крыс с сахарным диабетом посредством добавления в перфузионный раствор селективного ингибитора iNOS S-метилизотиомочевина, можно утверждать, что гиперпродукция оксида азота индуцибельной NO-синтазой является важной причиной нарушения механизмов локальной регуляции тонуса аорты крыс с экспериментальным сахарным диабетом. Более того, это утверждение подтверждается и фактом обнаружения iNOS в эндотелии аорты таких животных при иммуногистохимическом исследовании. Повышение активности iNOS в эндотелии аорты может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкин 1 β , содержание которого повышается в плазме крови экспериментальных животных с сахарным диабетом [6], способны увеличивать количество мРНК iNOS. Во-вторых, активность iNOS увеличивается под влиянием конечных продуктов гликозилирования белков [7], повышение содержания которых у крыс с экспериментальным сахарным диабетом было обнаружено и нами. В-третьих, под влиянием активных форм кислорода повышается активность этого фермента. Zhu M. и соавт. показали, что при инкубации культуры эндотелиоцитов, выделенных из пупочной вены, в среде с высоким содержанием в ней глюкозы, увеличивается образование в этих клетках супероксидного радикала [8]. В условиях стойкой гипергликемии индуцибельная NO-синтаза сама по себе может продуцировать не только NO в больших количествах, но и супероксидный радикал [9], т.е. происходит «разобщение iNOS», а образующиеся активные формы кислорода не только инициируют ПОЛ [9], но и нарушают структуру кавеол с последующим снижением образования NO эндотелиоцитарной изоформой NO-синтазы. Более того, окислительный стресс может привести к уменьшению количества α 1-адренорецепторов в сосудистой стенке. Так, в экспериментах, выполненных на мезентериальных сосудах кролика, Т. Murata и соавторами было продемонстрировано, что при хроническом

токсическом воздействии на мезентериальные сосуды доксорубицина образующийся супероксидный радикал играет важную роль в уменьшении количества α 1-адренорецепторов [10]. Таким образом, системное воспаление низкой интенсивности и окислительный стресс, неизбежно сопровождающие стойкую гипергликемию при сахарном диабете, способствуют стимуляции и активации индуцибельной NO-синтазы с последующим нарушением баланса между вазоконстрикторными и вазодилаторными реакциями кровеносных сосудов.

Заключение

Полученные данные позволяют констатировать, что экспериментальный сахарный диабет сопровождается гиперэкспрессией индуцибельной NO-синтазы при сниженной экспрессии eNOS в эндотелии аорты.

Усиление эндотелийзависимого расслабления и снижение адренореактивности препарата кольца аорты при стрептозоцин-индуцированном сахарном диабете во многом определены активацией индуцибельной NO-синтазы.

Последующее изучение адренореактивности сосудов сердца может иметь важное значение в выработке новой терапевтической стратегии, направленной на предотвращение и коррекцию сосудистых осложнений сахарного диабета.

Литература

1. Gewaltig, M. T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / M. T. Gewaltig, G. Kojda // *Cardiovasc. Res.* – 2002 Aug. – Vol. 55, N 2. – P. 250–260.
2. Orlando, G. F. Role of neuronal nitric oxide synthase in the regulation of the neuroendocrine stress response in rodents: insights from mutant mice / G. F. Orlando, G. Wolf, M. Engelmann // *Amino Acids.* – 2008 Jun. – Vol. 35, N 1. – P. 17–27.
3. Reduced nitric oxide-mediated relaxation and endothelial nitric oxide synthase expression in the tail arteries of streptozotocin-induced diabetic rats / S. S. Mokhtar [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2016 Feb. – Vol. 773. – P. 78–84.
4. Лазуко, С. С. Роль индуцированной NO-синтазы в эндотелий-зависимой регуляции тонуса артериальных сосудов при адаптации короткими стрессорными воздействиями / С. С. Лазуко, А. П. Солодков, К. А. Шилин // *Вестн. ВГМУ.* – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 44–49.
5. Lazuko, S. S. Functional activity of BKCa channels in coronary vascular smooth muscle cells during combined exposure to hyperglycemia and stress / S. S. Lazuko, A. P. Solodkov, S. S. Skrinaus // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014 Jan. – Vol. 156, N 3. – P. 310–316.
6. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and

function in diabetes / E. Rendra [et al.] // Immunobiology. – 2018 Dec. – Pii: S0171-2985(18)30213-4.

7. Sumi, D. Regulation of inducible nitric oxide synthase expression in advanced glycation end product-stimulated RAW 264.7 cells: the role of heme oxygenase-1 and endogenous nitric oxide / D. Sumi, L. J. Ignarro // Diabetes. – 2004 Jul. – Vol. 53, N 7. – P. 1841–1850.
8. Propofol protects against high glucose-induced endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells / M.

Zhu [et al.] // Anesth. Analg. – 2012 Feb. – Vol. 114, N 2. – P. 303–309.

9. Inhibition of nitric oxide synthase uncoupling by sepiapterin improves left ventricular function in streptozotocin-induced diabetic mice / H. Jo [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2011 Aug. – Vol. 38, N 8. – P. 485–493.
10. Chronic vascular toxicity of doxorubicin in an organ-cultured artery / T. Murata [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2001 Apr. – Vol. 132, N 7. – P. 1365–1373.

Поступила 25.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. Cardiovasc Res. 2002 Aug;55(2):250-60.
2. Orlando GF, Wolf G, Engelmann M. Role of neuronal nitric oxide synthase in the regulation of the neuroendocrine stress response in rodents: insights from mutant mice. Amino Acids. 2008 Jun;35(1):17-27. doi: 10.1007/s00726-007-0630-0
3. Mokhtar SS, Vanhoutte PM, Leung SW, Suppian R, Yusof MI, Rasool AH. Reduced nitric oxide-mediated relaxation and endothelial nitric oxide synthase expression in the tail arteries of streptozotocin-induced diabetic rats. Eur J Pharmacol. 2016 Feb;773:78-84. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.01.013
4. Lazuko SS, Solodkov AP, Shilin KA. The role of induced NO-synthase in endothelium-dependent regulation of arterial vessel tone in adaptation to short stressors. Vestn VGMU. 2013;12(4):44-9. (In Russ.)
5. Lazuko SS, Solodkov AP, Skrinaus SS. Functional activity of BKCa channels in coronary vascular smooth muscle cells during combined exposure to hyperglycemia and stress. Bull Exp Biol Med. 2014 Jan;156(3):310-6. doi: 10.1007/s10517-014-2337-z

6. Rendra E, Riabov V, Mossel DM, Sevastyanova T, Harmsen MC, Kzhyshkowska J. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. Immunobiology. 2018 Dec. pii: S0171-2985(18)30213-4. doi: 10.1016/j.imbio.2018.11.010
7. Sumi D, Ignarro LJ. Regulation of inducible nitric oxide synthase expression in advanced glycation end product-stimulated RAW 264.7 cells: the role of heme oxygenase-1 and endogenous nitric oxide. Diabetes. 2004 Jul;53(7):1841-50.
8. Zhu M, Chen J, Tan Z, Wang J. Propofol protects against high glucose-induced endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells. Anesth Analg. 2012 Feb;114(2):303-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823f0c42
9. Jo H, Otani H, Jo F, Shimazu T, Okazaki T, Yoshioka K, et al. Inhibition of nitric oxide synthase uncoupling by sepiapterin improves left ventricular function in streptozotocin-induced diabetic mice. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2011 Aug;38(8):485-93. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05535.x
10. Murata T, Yamawaki H, Hori M, Sato K, Ozaki H, Karki H. Chronic vascular toxicity of doxorubicin in an organ-cultured artery. Br J Pharmacol. 2001 Apr;132(7):1365-73. doi: 10.1038/sj.bjp.0703959

Submitted 25.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Медведев М.Н. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Lazuko S.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor; head of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Medvedev M.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy with the course of Forensic Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor; head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. E-mail: Lazuko71@mail.ru – Лазуко Светлана Степановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Normal Physiology. E-mail: Lazuko71@mail.ru – Svetlana S. Lazuko.

РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА В ОРГАНИЗОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ДАННЫЕ 10-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

УКЛА А.А.^{1,2}

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 53-59.

THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AND THE ASSESSMENT OF RISK FACTORS INFLUENCE IN THE ORGANIZED POPULATION (DATA OF THE TEN-YEAR PROSPECTIVE STUDY)

UKLA A.A.^{1,2}

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):53-59.

Резюме.

Цель – установить факторы риска развития артериальной гипертензии (АГ) в организованной популяции.

Материалы и методы. Было проведено клинико-эпидемиологическое обследование ОАО «Нафтан-Полимир» в 2004-2014 гг., которое включало 1431 человека, из них 460 работало без вредных условий труда, а 971 – с неблагоприятными производственными факторами.

Результаты. Была выявлена значимая положительная связь частоты новых случаев АГ с работой во вредных условиях труда ($df=1$; χ^2 Вальда=5,7; $p<0,05$), при этом наиболее значимая связь установлена с психофизиологическими факторами, характеризующими напряженность труда ($df=1$; χ^2 Вальда=7,3; $p<0,01$). Также установлена взаимосвязь частоты встречаемости новых случаев АГ после поправки на возраст, пол и фактор профессиональной деятельности с уровнями систолического ($p<0,001$) и диастолического АД ($p<0,001$), наследственностью ($p<0,01$), отсутствием высшего образования ($p<0,001$), курением в настоящем и прошлом ($p<0,001$), злоупотреблением алкоголем ($p<0,001$), низкой физической активностью ($p<0,001$), суммой амплитуд зубцов $S_{V1}+R_{V5,6}$ ($p<0,001$), ИМТ ($p<0,001$), ПВЧПС ($p<0,001$), уровнем ТГ ($p<0,01$) и СКФ ($p<0,01$).

Заключение. Новые случаи АГ были достоверно связаны как с наиболее распространенными факторами риска, так и с фактором профессиональной деятельности, наибольшее влияние на который оказывают психофизиологические факторы, характеризующие напряженность труда.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, профилактическое обследование.

Abstract.

Objectives. To identify risk factors for the development of arterial hypertension (AH) in the organized population.

Material and methods. We conducted clinical-epidemiological survey of LLC «Naftan-Polimir» in 2004-2014 that included 1,431 subjects, out of which 460 persons worked without harmful working factors and 971 worked with unfavorable working factors.

Results. A significant positive relationship was found between the incidence of new hypertension cases and the work in harmful working conditions ($df=1$; χ^2 of the Wald test=5.7; $p<0.05$), the strongest connection was found to be with psychophysiological factors, characterizing labor intensity ($df=1$; χ^2 of the Wald test =7.3; $p<0.01$). The significant factors affecting new cases of hypertension after correction for age, sex and factor of the professional activity were identified: systolic ($p<0.001$) and diastolic blood pressure ($p<0.001$), heredity ($p<0.01$), absence of higher education ($p<0.001$), smoking in the past and present ($p<0.001$), alcohol abuse ($p<0.001$), low physical activity ($p<0.001$), the amount of ECG

peaks $S_{V1}+R_{V5-V6}$ ($p<0.001$), body mass index ($p<0.001$), level of salt taste threshold ($p<0.001$), level of triglycerides ($p<0.01$) and GFR ($p<0.01$) according to multifactorial regression analysis.

Conclusions. New cases of hypertension were reliably associated both with the most common risk factors and with the factor of professional activity. Psychophysiological factors of labor intensity had the strongest influence on the latter.

Key words: arterial hypertension, risk factors, preventive examination.

Охрана здоровья населения и увеличение продолжительности жизни являются одними из основных направлений государственной политики в области обеспечения национальной безопасности в Республике Беларусь [1]. Артериальная гипертензия (АГ) как заболевание с мультифакторной этиологией, в свою очередь является отражением неблагоприятной клинко-эпидемиологической ситуации [2, 3].

Контроль над факторами риска остается приоритетным направлением профилактики АГ на протяжении последних десятилетий, что предполагает управление потенциально опасными для здоровья факторами поведенческого, наследственного, биологического и социального характера, а также минимизация воздействия факторов окружающей и производственной среды [4, 5].

Целью данного исследования явилось установить факторы риска развития АГ в организованной популяции.

Материал и методы

Для оценки развития АГ среди работников ОАО «Нафтан-Полимир» использовались данные 1-го и 2-го скринингов клинко-эпидемиологического исследования 2004-2014 гг. При 1-ом скрининге был обследован 1431 человек (охват обследованием составил 99,8%) и сформировано две группы: первую группу составили работники в количестве 460 человек, работавшие без вредных условий труда, вторую группу – 971 человек, который работал с неблагоприятными производственными факторами.

Среди работавших без вредных условий труда мужчин было 171 (37,2%), женщин – 289 (62,8%). В то время как среди работников с неблагоприятными производственными факторами, мужчин было 653 (67,3%), а женщин – 318 (32,7%) ($df=1$; $\chi^2=115,6$; $p<0,001$).

В 2014 г. было обследовано 1248 человек (охват обследованием составил 87,2%), из них 372 человека работали без неблагоприятных производственных факторов и 876 человек во вредных условиях труда.

Регистрация результатов обследования проводилась в специально разработанной карте профилактического обследования, включающей: социально-демографические данные, стандартный опрос по кардиологическим анкетам ВОЗ, опросники о наследственности, физической активности, курении и потреблении алкоголя, антропометрию, данные определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) и проведенных инструментальных и лабораторных методов обследования.

Измерение артериального давления (АД) проводилось сфигмоманометром и интерпретировалось согласно рекомендациям ВОЗ / МОАГ (1999) [6]. Наследственную отягощенность по АГ определяли в случае наличия у отца или матери данного заболевания.

Определение статуса курения, употребления алкоголя и физической активности проводилось согласно международным рекомендациям [7, 8].

Измерение роста выполнялось медицинским ростометром с точностью до 0,5 см. Определение веса осуществлялось на медицинских весах с точностью до 0,1 кг. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле [8]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела в килограммах}}{\text{квадрат роста в метрах}}$$

Потребление поваренной соли определяли по косвенному признаку – ПВЧПС по модифицированной методике R.I. Henkin путем нанесения раствора натрия хлорида (NaCl) в возрастающей концентрации (0,03125% - 2%) по одной капле на переднюю треть языка. За величину ПВЧПС принимали наименьшую концентрацию раствора NaCl, при которой обследуемый ощутил соленый вкус первый раз [9].

Электрокардиографическое исследование проводилось в состоянии покоя в 12 стандартных отведениях: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V_{1-6} . Частота сердечных сокращений (ЧСС) определялась в отведениях V_{5-6} в положении лежа после 10 минут отдыха. По данным электрокардиографии определялась сумма амплитуд зубцов $S_{V1} + R_{V5-6}$.

Определение концентрации общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) проводи-

лось ферментным методом. Анализ холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) выполнялся в супернатанте после химической преципитации апо-В-содержащих липопротеидов. Расчетным путем определяли содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП):

$$\text{ХС-ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + (\text{ТГ}/2,2)) \text{ (ммоль/л) [10, 11].}$$

Биохимическое исследование плазмы крови пациента для определения уровня глюкозы проводилось ферментативно калориметрическим методом. Диагноз сахарного диабета и нарушенной толерантности к глюкозе устанавливался на основании данных рабочей группы Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета [12].

Определение креатинина проводилось кинетическим методом с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта [3, 13].

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа SPSS 19 [14].

Результаты

Для оценки частоты развития новых случаев АГ среди организованной популяции, использовались данные 10-летнего проспективного исследования (2004-2014 гг.). Был обследован 871 человек с нормальным уровнем АД по данным 2004 г. и сформировано две группы: первую группу составили работники в количестве 260 человек, которые работали без вредных промышленных условий; вторую группу составили работавшие с неблагоприятными производственными факторами в количестве 611 человек.

Среди лиц с нормальным АД, участвовавших в первом скрининге и работавших без вредных условий труда, мужчин было 118 (36,6%), а женщин – 204 (63,4%). В то время как среди лиц, работавших в условиях профессиональной вредности, мужчин было 415 (62,5%), а женщин – 249 (37,5%) ($df=1$; $\chi^2=58,3$; $p<0,001$).

Изучение частоты новых случаев АГ по данным 10-летнего проспективного исследования установило высокую заболеваемость в изучаемой популяции (37,5%). Развитие новых случаев АГ составило 31,5% у лиц без вредных условий труда и 40,1% у лиц с неблагоприятными производственными факторами ($df=1$; χ^2 Вальда=5,7; $p<0,05$).

При изучении взаимосвязи частоты новых случаев АГ с работой во вредных условиях труда выявлена значимая положительная связь между изучаемыми параметрами ($df=1$; χ^2 Вальда=5,7; $p<0,05$). При этом наиболее значимая связь установлена с профессиональной вредностью, связанной с психофизиологическими факторами, характеризующими напряженность труда ($df=1$; χ^2 Вальда=7,3; $p<0,01$).

Средний возраст у работников без вредных условий труда был равен $38,0 \pm 0,5$ года, а среди работавших во вредных условиях – $36,2 \pm 0,4$ года ($df=1$; $F=7,4$; $p<0,01$). Анализ распространенности АГ в зависимости от возраста и профессиональной деятельности выявил ее более высокую частоту встречаемости в возрастном диапазоне 30-39 лет (соответственно 24,7% и 38,6%; $df=1$; $\chi^2=5,8$; $p<0,05$) и 40-49 лет (соответственно 39,2% и 55,5%; $df=1$; $\chi^2=5,9$; $p<0,05$) у работавших с неблагоприятными производственными факторами.

Выявлена более высокая частота новых случаев АГ у женщин, работавших во вредных условиях труда, в сравнении с женщинами без профессиональной вредности ($df=1$; $\chi^2=8,3$; $p<0,01$). Различий в заболеваемости АГ у мужчин в зависимости от профессиональной вредности выявлено не было ($df=1$; $\chi^2=0,1$; $p>0,05$). У мужчин, работавших без профессиональной вредности, была установлена более высокая частота новых случаев АГ в сравнении с женщинами ($df=1$; $\chi^2=5,0$; $p<0,05$), в то время как у работавших с неблагоприятными производственными факторами таких различий выявлено не было ($df=1$; $\chi^2=0,1$; $p>0,05$).

Была установлена взаимосвязь частоты встречаемости новых случаев АГ с возрастом ($df=3$; χ^2 Вальда=86,2; $p<0,001$) и мужским полом ($df=3$; χ^2 Вальда=5,8; $p<0,05$), в то время как при изучении данной взаимосвязи с учетом условий труда была установлена взаимосвязь с возрастом ($df=3$; χ^2 Вальда=91,3; $p<0,001$) и профессиональной деятельностью ($df=3$; χ^2 Вальда=5,7; $p<0,05$).

Сравнительный анализ частоты встречаемости новых случаев АГ в зависимости от уровня систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и фактора профессиональной деятельности не выявил достоверных различий.

Не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости новых случаев АГ у работавших с неблагоприятными производственными факторами в сравнении с лицами без них при наличии НОАГ ($df=1$; $\chi^2=0,2$; $p>0,05$). Наблюдается

более высокая заболеваемость АГ у лиц с НОАГ, работавших без вредных условий труда ($df=1$; $\chi^2=6,1$; $p<0,05$) и тенденция у работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=1$; $\chi^2=2,8$; $p<0,1$), в сравнении с лицами без НОАГ.

Достоверных различий в частоте новых случаев АГ в зависимости от профессиональной деятельности и уровня образования выявлено не было (соответственно $df=1$; $\chi^2=0,2$; $p>0,05$ и $df=1$; $\chi^2=2,5$; $p>0,05$). Выявлена более высокая частота встречаемости новых случаев АГ у работников без высшего образования в сравнении с работавшими с высшим образованием как среди работников во вредных условиях труда ($df=1$; $\chi^2=9,7$; $p<0,01$), так и без них ($df=1$; $\chi^2=5,7$; $p<0,05$).

Не выявлено достоверных различий в частоте новых случаев АГ в зависимости от профессиональной деятельности у курящих в настоящем и куривших в прошлом. Установлена более высокая заболеваемость АГ у курящих в настоящем и куривших в прошлом в сравнении с некурящими как среди работавших без вредных промышленных условий ($df=1$; $\chi^2=3,5$; $p<0,05$), так и среди работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=1$; $\chi^2=16,2$; $p<0,001$).

Достоверных различий в частоте новых случаев АГ у лиц с наличием злоупотребления алкоголем в зависимости от профессиональной деятельности выявлено не было ($df=1$; $\chi^2=0,7$; $p>0,05$). Установлена более высокая заболеваемость АГ у лиц, злоупотреблявших алкоголем, как у работавших без вредных условий труда ($df=1$; $\chi^2=13,1$; $p<0,001$), так и среди работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=1$; $\chi^2=24,7$; $p<0,001$).

Отмечается более высокая частота встречаемости АГ среди работавших с неблагоприятными производственными факторами и наличием низкой физической активности в сравнении с лицами без неё ($df=1$; $\chi^2=19,2$; $p<0,001$). Кроме того, установлена у лиц с низкой физической активностью более высокая частота новых случаев АГ у работавших с неблагоприятными производственными факторами в сравнении с лицами без профессиональной вредности ($df=1$; $\chi^2=7,9$; $p<0,001$).

Установлено, что у лиц с избыточной массой тела частота встречаемости новых случаев АГ выше у работавших с неблагоприятными производственными факторами ($df=1$; $\chi^2=12,8$; $p<0,001$). Выявлен рост частоты встречаемости новых случаев АГ при увеличении ИМТ как у

работавших без вредных условий труда ($df=2$; $\chi^2=13,9$; $p<0,001$), так и у работников, имеющих неблагоприятные производственные факторы ($df=2$; $\chi^2=34,1$; $p<0,001$).

Выявлена более высокая частота новых случаев АГ среди работавших во вредных условиях труда у лиц с низким ПВЧПС ($df=1$; $\chi^2=5,5$; $p<0,05$). Кроме того, отмечается увеличение заболеваемости АГ при увеличении ПВЧПС как среди работников без вредных условий труда ($df=3$; $\chi^2=21,4$; $p<0,001$), так и среди работавших с неблагоприятными производственными факторами ($df=3$; $\chi^2=13,3$; $p<0,01$).

Сравнительный анализ выявил тенденцию к большей частоте развития новых случаев АГ во второй (60-67 уд./мин) ($df=1$; $\chi^2=2,8$; $p<0,1$) и в четвертой квинтилях ЧСС (71-73 уд./мин) ($df=1$; $\chi^2=3,3$; $p<0,1$) у работавших с неблагоприятными производственными факторами. В то же время с увеличением уровня ЧСС не обнаружено увеличение частоты встречаемости новых случаев АГ как у работавших без вредных условий труда ($df=4$; $\chi^2=2,2$; $p>0,05$), так и у работников, имевших неблагоприятные производственные факторы ($df=4$; $\chi^2=5,5$; $p>0,05$).

Выявлена тенденция к увеличению количества новых случаев АГ во второй (19-23 мм) ($df=1$; $\chi^2=2,9$; $p<0,1$) и в третьей квинтилях суммы амплитуд зубцов $S_{V1}+R_{V5-6}$ (24-27 мм) ($df=1$; $\chi^2=2,6$; $p<0,1$) у работавших во вредных условиях труда. С увеличением суммы амплитуд зубцов $S_{V1}+R_{V5-6}$ обнаружено увеличение частоты встречаемости новых случаев АГ как среди работавших без вредных условий труда ($df=4$; $\chi^2=10,7$; $p<0,05$), так и у работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=4$; $\chi^2=25,0$; $p<0,001$).

Установлена тенденция к увеличению частоты новых случаев АГ у работавших во вредных условиях труда, по сравнению с лицами без них с уровнями ОХС 5,70-6,39 ммоль/л ($df=1$; $\chi^2=3,0$; $p<0,1$) и 6,40-10,40 ммоль/л ($df=1$; $\chi^2=2,7$; $p<0,1$). Увеличение частоты встречаемости новых случаев АГ с увеличением уровня ОХС не выявлено у работавших без вредных условий труда ($df=4$; $\chi^2=3,6$; $p>0,05$), но установлено у работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=4$; $\chi^2=17,5$; $p<0,001$).

Выявлена тенденция к увеличению частоты новых случаев АГ у лиц с неблагоприятными производственными факторами в сравнении с работавшими без вредных условий труда с уровнем

ХС-ЛПНП 3,80-4,59 ммоль/л ($df=1$; $\chi^2=4,7$; $p<0,1$). С увеличением уровня ХС-ЛПНП не обнаружено роста частоты встречаемости новых случаев АГ у работавших без вредных условий труда ($df=4$; $\chi^2=2,4$; $p>0,05$), но установлена у работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=4$; $\chi^2=19,9$; $p<0,001$).

Достоверных различий в частоте новых случаев АГ в зависимости от квинтильного распределения уровня ХС-ЛПВП и профессиональной деятельности выявлено не было. С уменьшением уровня ХС-ЛПВП обнаружено увеличение частоты встречаемости новых случаев АГ у работавших без вредных условий труда ($df=4$; $\chi^2=9,4$; $p<0,05$) и тенденция к увеличению новых случаев развития АГ у работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=4$; $\chi^2=8,2$; $p<0,1$).

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий ни в одной из квинтилей по уровню ТГ в зависимости от профессиональной деятельности в изучаемой популяции. С увеличением уровня ТГ не обнаружено увеличения частоты встречаемости новых случаев АГ у работавших без вредных условий труда ($df=4$; $\chi^2=5,0$; $p>0,05$), но выявлено у работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=4$;

$\chi^2=12,2$; $p<0,05$).

Сравнительный анализ выявил тенденцию к большему числу новых случаев АГ у работавших во вредных условиях труда по сравнению с лицами без них с уровнем СКФ 100,0-113,9 мл/мин/м² ($df=1$; $\chi^2=3,7$; $p<0,1$).

Выявлена тенденция к большему числу новых случаев АГ у работавших с неблагоприятными производственными факторами по сравнению с лицами без вредных условий труда с уровнем глюкозы 6,0-6,3 ммоль/л ($df=1$; $\chi^2=3,4$; $p<0,1$). Увеличение частоты встречаемости новых случаев АГ с увеличением уровня глюкозы выявлено как у работавших без профессиональной вредности ($df=4$; $\chi^2=9,4$; $p<0,05$), так и у работников с неблагоприятными производственными факторами ($df=4$; $\chi^2=11,3$; $p<0,01$).

Анализ влияния факторов риска на развитие АГ с помощью многофакторного регрессионного анализа представлен в таблице 1.

Заключение

Среди работников организованной популяции установлена высокая заболеваемость АГ за 10 лет, которая составила 37,5%. Развитие новых случаев АГ составило 31,5% у лиц без вредных

Таблица 1 – Факторы риска развития АГ в организованной популяции

Факторы риска	χ^2 Вальда	p
Возраст, лет	86,2	<0,001
Мужской пол*	5,8	<0,05
Профессиональная вредность*	5,7	<0,05
САД, мм рт.ст.	43,6	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	32,3	<0,001
НОАГ*	7,9	<0,01
Отсутствие высшего образования*	10,7	<0,001
Курение в настоящем и прошлом*	14,7	<0,001
Злоупотребление алкоголем*	31,7	<0,001
Низкая физическая активность*	18,7	<0,001
ИМТ, кг/м ²	10,4	<0,001
ПВЧПС, % р-ра NaCl	13,5	<0,001
ЧСС, уд/мин	0,9	>0,05
Сумма амплитуды зубцов $S_{V1}+R_{V5-6}$, мм	32,8	<0,001
ОХС, ммоль/л	3,4	<0,1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,6	>0,05
ТГ, ммоль/л	9,9	<0,01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	3,1	<0,1
СКФ, мл/мин/м ²	9,5	<0,01
Глюкоза, ммоль/л	6,8	>0,05

Примечание: * – номинальная, дихотомическая переменная: 0 – нет, 1 – есть.

условий труда и 40,1% у работавших с неблагоприятными производственными факторами. При изучении взаимосвязи частоты новых случаев АГ с работой во вредных условиях труда выявлена значимая положительная связь между изучаемыми параметрами ($df=1$; χ^2 Вальда=5,7; $p<0,05$). При этом наиболее значимая связь установлена с психофизиологическими факторами, характеризующими напряженность труда ($df=1$; χ^2 Вальда=7,3; $p<0,01$).

Развитие АГ достоверно связано, помимо возраста, пола и фактора профессиональной деятельности, с САД, ДАД, НОАГ, отсутствием высшего образования, курением в настоящем и прошлом, злоупотреблением алкоголем, низкой физической активностью, ИМТ, ПВЧПС, суммой амплитуд зубцов $S_{V1}+R_{V5-6}$, уровнем ТГ и СКФ, а также выявлена тенденция к увеличению количества новых случаев АГ с уровнями ОХС и ХС-ЛПВП.

Литература

1. Глушанко, В. С. Общественное здоровье и здравоохранение : пособие : для студентов вузов / В. С. Глушанко ; под ред. В. П. Дейкало. – Витебск : ВГМУ, 2011. – 491 с.
2. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4–12.
3. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии : нац. рекомендации / А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – 53 с.
4. Исаков, Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний / Е. Б. Исаков // Медицина и экология. – 2017. – № 2. – С. 19–28.
5. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 9–13.
6. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization / J. Chalmers [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 1999. – Vol. 21, N 5/6. – P. 1009–1060.
7. Глазунов, И. С. Разработка системы мониторингирования поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в России / И. С. Глазунов, Р. А. Потемкина, М. В. Попович. – М. : МАКС Пресс, 2002.
8. Чазова, Л. В. Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца среди населения / Л. В. Чазова // Кардиология. – 1984. – № 4. – С. 624–627.
9. Некрасова, А. А. Патологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками / А. А. Некрасова, Ю. И. Суворов, З. М. Мусаев // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. Центра АМН СССР. – 1984. – № 1. – С. 68–72.
10. Friedewald, W. T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972 Jun. – Vol. 18, N 6. – P. 499–502.
11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner [et al.] // Eur. Heart. J. – 2011 Jul. – Vol. 32, N 14. – P. 1769–1818.
12. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / Task Force Members [et al.] // Eur. Heart. J. – 2013 Oct. – Vol. 34, N 39. – P. 3035–3087.
13. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart. J. – 2007 Jun. – Vol. 28, N 6. – P. 1105–1187.
14. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. – СПб. : Питер, 2008. – 416 с.

Поступила 08.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Glushanko VS, Deykalo VP, red. Public health and health care: posobie: dlia studentov vuzov. Vitebsk, RB: VGMU; 2011. 491 p. (In Russ.)
2. Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shal'nova SA, Yarovaya EB, Konradi AO, i dr. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Russian population of hypertensive patients. Kardiologiia. 2014;54(10):4-12. (In Russ.)
3. Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko IYu, Liventseva MM, Pavlova OS, Pristrom AM. Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension: nats rekomendatsii. Minsk, RB; 2010. 53 p. (In Russ.)
4. Isakov EB. Epidemiology of cardiovascular disease. Meditsina Ekologii. 2017;(2):19-28. (In Russ.)
5. Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, Kapustina AV, i dr. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of the federal monitoring in 2003-2010. Kardiovaskuliar Terapiia Profilaktika. 2011;10(1):9-13. (In Russ.)
6. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. Clin Exp Hypertens. 1999;21(5-6):1009-60. doi: 10.3109/10641969909061028
7. Glazunov IS, Potemkina RA, Popovich MV. Development

- of a system for monitoring behavioral risk factors for the development of chronic noncommunicable diseases in Russia. Moscow, RF: MAKS Press; 2002. (In Russ.)
8. Chazova LV. Multifactorial prevention of coronary heart disease in the population. *Kardiologiya*. 1984(4):624-7. (In Russ.)
 9. Nekrasova AA, Suvorov YuI, Musaev ZM. Pathophysiological role of taste sensitivity to salt and its determination in the treatment of patients with diuretic hypertension. *Biul Vsesoiuz Kardiolog Nauch Tsentra AMN SSSR*. 1984;(1):68-72. (In Russ.)
 10. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
 11. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158
 12. Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eh108
 13. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007 Jun;25(6):1105-87.
 14. Nasledov AD. SPSS 15: professional statistical analysis of data. Saint Petersburg, RF: Piter; 2008. 416 p. (In Russ.)

Submitted 08.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Укла А.А. – ассистент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии, Гомельский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Ukla A.A. – lecturer of the Chair of Internal Diseases No. 1 with the course of Endocrinology, Gomel State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246013, г. Гомель, ул. 1-я техническая, 62-46. E-mail: Aliukla@mail.ru – Укла Али Абдулаевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246013, Gomel, 62/46 the First Technical str. E-mail: Aliukla@mail.ru – Ukla Ali A.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С СУСТАВНЫМ СИНДРОМОМ

МЫСЛИВЕЦ М.Г., ПАРАМОНОВА Н.С., СМЕРНОВ В.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 60-66.

DETERMINING THE RISK OF JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH THE ARTICULAR SYNDROME

MYSLIVETS M.G., PARAMONOVA N.S., SMIRNOV V.Y.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):60-66.

Резюме.

Цель исследования – разработать модель определения вероятности развития ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) у пациентов с суставным синдромом.

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов с суставным синдромом. Среди них 47 пациентов с ювенильным ревматоидным артритом, 33 ребенка с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией. Оценивались клинические данные, показатели С-реактивного белка (СРБ), серомукоида, количества лейкоцитов, щелочной фосфатазы. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определялся уровень гомоцистеина и серосодержащие аминокислот в сыворотке крови. Методом иммуноферментного анализа определялся уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. Для выявления признаков, влияющих на развитие ЮРА у пациентов с суставным синдромом, проведен регрессионный анализ с построением математического уравнения. Для оценки качества полученной модели проводился ROC-анализ.

Результаты и обсуждение. Выявлены различия исследуемых показателей среди пациентов обеих групп. Значения статистически достоверны, ($p < 0,05$). В результате проведенного регрессионного анализа разработана математическая модель, которая обладает чувствительностью 83,3%, специфичностью 92,1% и позволяет определить риск развития ювенильного ревматоидного артрита у пациентов с суставным синдромом с диагностической эффективностью 87,0%.

Ключевые слова: дети, суставы, ювенильный ревматоидный артрит, диагностика, регрессионный анализ, риск развития.

Abstract.

Objectives. To develop a model for determining the risk of juvenile rheumatoid arthritis (JRA) development in patients with the articular syndrome.

Material and methods. 80 patients with the articular syndrome were examined. Among them there were 47 patients with juvenile rheumatoid arthritis, 33 children with arthritis, non-associated with autoimmune pathology. Clinical data, C-reactive protein (CRP) indices, those of seromucoid, the number of leukocytes, alkaline phosphatase levels were assessed. The method of high performance liquid chromatography was used to determine the level of homocysteine and sulfur-containing amino acids in the blood serum. The level of 25(OH)D in the blood serum was estimated by ELISA test. In order to identify the signs that influence the development of juvenile rheumatoid arthritis in patients with the articular syndrome the regression analysis with the construction of a mathematical equation was made. ROC analysis was conducted for assessment of the received model quality.

Results. Distinctions of the studied indicators among patients of both groups were revealed. The values are statistically significant, ($p < 0.05$). According to the results of the regression analysis the mathematical model with the sensitivity of

83.3%, specificity of 92.1% was developed. It helps to evaluate the risk of juvenile rheumatoid arthritis development in patients having the articular syndrome with the diagnostic effectiveness 87.0%.

Key words: children, joints, juvenile rheumatoid arthritis, diagnosing, regression analysis, risk of development.

Неуклонный рост общей ревматической заболеваемости среди детей связан не только с увеличением данной патологии, но и совершенствованием методов диагностики [1]. Однако ревматические болезни обладают широкой вариабельностью течения, разнообразием клинических проявлений, что ведет к поздней диагностике и отражается на прогнозе в последующем. За последнее десятилетие более чем на 30% увеличилось общее количество заболеваний костно-мышечной системы, стоимость лечения которых в некоторых странах составляет более 3% ВВП [1]. Так, заболеваемость ЮРА составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Около 2,7-5,2% взрослых, страдающих ревматоидным артритом, заболели в детском возрасте [2].

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одним из самых распространенных ревматических заболеваний, которое встречается у детей в клинической практике [2]. Он связан с увеличением риска ранней инвалидизации, вовлечением в патологический процесс не только суставов, но и внутренних органов и глаз, ухудшением качества жизни, развитием грубого функционального дефицита, депрессивными расстройствами и накоплением отрицательного психологического потенциала [3]. Данная патология сопряжена с высокой частотой отставания в физическом и половом развитии, сохранением признаков инвалидности, часто в течение всей жизни. Около 20-35% пациентов с ЮРА нуждаются в ежегодной госпитализации, что составляет до 1/3 всех поступивших по причине суставного синдрома.

Современная концепция фармакотерапии данного заболевания «лечение до достижения цели», сформулированная в рекомендациях экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), может быть достигнута с наибольшей эффективностью при раннем выявлении данной патологии и своевременной, адекватной терапии базисными противовоспалительными препаратами. В результате такой стратегии можно достигнуть длительной ремиссии или прекращения прогрессирования заболевания. Понимание необходимости ранней диагностики, базирующей-

ся на клинко-лабораторных данных, является одной из актуальных проблем в настоящее время.

Определение и оценка лабораторных показателей воспаления – скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), диспротеинемии имеет значение в диагностике ЮРА, однако отсутствие их изменений не должно препятствовать постановке диагноза [4]. Большую роль у взрослых пациентов играет обнаружение в крови ревматоидного фактора (РФ (IgM)) в диагностически значимых титрах, однако у детей он выявляется лишь в 15-20% случаев [5]. При этом пациенты, позитивные по РФ, имеют худший прогноз течения заболевания. Часто РФ определяется и вне связи с ЮРА, а сам РФ (IgM) является нестабильным показателем и под влиянием терапии возможна его обратная трансформация. Частота выявления антинуклеарного фактора (АНФ) колеблется от 2 до 70% [6]. В последние годы был проведен ряд исследований, целью которых было определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) у детей с ЮРА. При этом частота выявления АЦЦП варьировала от 2 до 29% [7].

Недостаточная чувствительность и специфичность указанных показателей для диагностики диктует необходимость поиска новых предикторов заболевания.

Основное значение в патогенезе ЮРА имеет иммунная активация: повышение активности CD4+лимфоцитов, ведущая к избыточному синтезу ИЛ-2, ИЛ-17, ИНФ-гамма, дисбаланс между гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4 и др.) с преобладанием синтеза первых [2]. В ряде работ показано, что повышенные концентрации перечисленных выше цитокинов в крови чаще являются маркерами активности воспалительного ответа при ЮРА у детей с системной формой заболевания, чем при суставной [8]. В настоящее время в качестве неотъемлемой части патогенеза многих заболеваний рассматривается оксидативный стресс. В ряде работ было продемонстрировано, что воздействие активных форм кислорода на хрящевую и соединительную ткань приводит к деструкции суставов [9].

Периартикулярный остеопороз, диагностируемый при рентгенологическом исследовании суставов – наиболее частое проявление поражение костной ткани при ЮРА [10]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов (подробно изучена роль ИЛ-6), персистирующее воспаление, побочные эффекты лекарственных средств в дальнейшем приводят к системным нарушениям костного метаболизма. Ряд исследований показал влияние факторов болезни на снижение всасывания кальция, нарушение процессов гидроксилирования витамина D, что способствует прогрессирующему снижению минеральной плотности кости (НМПК) [11]. Маркеры минерального обмена (кальций общий и ионизированный, фосфор, активность щелочной фосфатазы) и костного метаболизма (остеокальцин, С – концевые телопептиды, уровень паратгормона) ассоциированы с развитием НМПК [12].

В ряде исследований продемонстрирован глобальный характер проблемы недостаточности витамина D (25(OH)D) в различных популяциях стран, что представляет серьезную проблему здравоохранения. Согласно литературным данным, дефицит витамина D относится к факторам, ассоциированным с риском развития аутоиммунных заболеваний, иммунодефицитных состояний, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета 1 типа, психических расстройств, ревматоидного артрита и др. [13]. Метаанализ, включающий 1143 участников исследования, показал, что пациенты с более высокими уровнями витамина D в сыворотке крови имели в 24,2% ниже риск развития РА, по сравнению с группой с более низкими показателями витамина D [14]. Практически у всех детей и подростков с активным ЮРА или частыми обострениями существенно снижен уровень 25(OH)D, что ассоциируется с повышенной мышечной утомляемостью, болевым синдромом и снижением минеральной плотности костной ткани [15].

Диагностировать ревматоидный процесс на фоне суставного синдрома бывает достаточно не просто, поскольку не у всех пациентов развивается ЮРА, клинико-лабораторные критерии которого однозначно бы соответствовали классификационным критериям болезни.

Цель исследования – разработать модель определения вероятности развития ювенильного ревматоидного артрита у пациентов с суставным синдромом.

Материал и методы

В соответствии с поставленной целью на базе УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» было обследовано 80 пациентов. По результатам обследования дети были разделены на 2 группы. Группа 1 (n=47) – дети с ЮРА, согласно критериям Международной лиги ревматологических ассоциаций ILAR. Группа 2 (n=33) включала пациентов с артритами, не ассоциированными с аутоиммунной патологией. Всем детям проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор жалоб и анамнеза заболевания, физикальные и общеклинические методы исследования. Дополнительно в сыворотке венозной крови определялся уровень 25-гидрокси-холекальциферола (25(OH)D total). Оценку уровня 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови проводили с использованием наборов DRG 25-OH Vitamin D (total) ELISA EIA-5396 для твердофазного меченного ферментом иммуноферментного анализа. В соответствии с рекомендациями Международного эндокринологического общества, содержание 25(OH)D в сыворотке крови >30 нг/мл расценивалось как оптимальное, 20-29 нг/мл – как недостаточность, менее 20 нг/мл – как дефицит, менее 10 нг/мл – как выраженный дефицит. Забор крови для определения 25(OH)D всем исследуемым проводился в период с октября по февраль. Порядок приготовления проб, реагентов и схему исследования выполняли в соответствии с инструкциями производителей.

Критериями включения пациентов в основную группу являлись: верифицированный диагноз ЮРА, возраст менее 18 лет, информированное согласие родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании, медицинское вмешательство и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, требующих постоянной медикаментозной терапии, отсутствие приема препаратов, содержащих витамин D на регулярной основе или влияющих на его обмен. Критериями не включения пациентов в исследование являлись: отказ родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Полученные цифровые данные обработаны с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q, и пакета Boruta стати-

стической программы R. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Мана-Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$. Для выявления совокупности признаков, влияющих на развитие ЮРА у пациентов с суставным синдромом, проведен логистический регрессионный анализ. В качестве группирующей переменной выбран категориальный показатель «наличие ЮРА», принимающий два возможных значения «да/нет». Была применена логит-модель, поскольку зависимая переменная является по своей природе бинарной величиной. Для определения оптимальной точки разделения проводился ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Анализ распределения пациентов по полу и возрасту показал: в группе 1 мальчиков было 36,2% (17 детей), девочек – 63,8% (30 детей). Возраст пациентов составил 13,4 (7,4-15,9) лет. Группа 2 ($n=33$) включала 57,6% мальчиков (19 детей) и 42,4% девочек (14 человек). Возраст составил 11,1 (4,9-15,5) лет. Пациенты обеих групп

были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). ЮРА достоверно чаще диагностировали у девочек 63,8% ($p < 0,05$). Пациенты 1-й и 2-й групп поступали в стационар с манифестацией клинических проявлений суставного синдрома.

С целью определения признаков, определяющих развитие ювенильного ревматоидного артрита у пациентов с суставным синдромом, была выполнена логистическая регрессия. Снижение количества используемых переменных являлось важной задачей данного этапа. Переменные, имеющие высокий коэффициент парной корреляции, из дальнейшего рассмотрения были исключены. Далее с помощью процедуры Борута провели предварительный отбор переменных. Значимости переменных, включенных в анализ, представлены в порядке их убывания (табл. 1).

Для последующего анализа были отобраны переменные со значимостью более 3. Сравнительная характеристика отдельных показателей у пациентов представлена в таблице 2.

Определение 25-гидрокси-холекальциферола в сыворотке крови установило, что у пациентов 1-й группы уровень 25(OH) D был достоверно ниже, чем у детей 2-й группы. Активность щелочной фосфатазы у пациентов с ЮРА достоверно выше, по сравнению с группой детей с артритами, не ассоциированными с аутоиммунным генезом. Выявлено, что в 1 группе пациентов дебют заболевания отмечался раньше, в сравнении с пациентами группы 2. По результатам биохимического анализа крови наблюдалось статистически значимое различие показателя С-реактивного белка у детей группы 1 и группы 2.

Таблица 1 – Статистика переменных, включенных в регрессионный анализ

Показатель	Значимость
Гамма глобулин, г/л	17,4
Щелочная фосфатаза, Ед/л	12,7
СРБ, мг/л	8,92
Гамма-глутамилцистеин, мкмоль/л	8,53
Гомоцистеин, мкмоль/л	7,46
25(OH) D, нг/мл	5,08
Серомукоид, ЕД	2,89
Цистенилглицин, мкмоль/л	2,70
Цистеин, мкмоль/л	2,45
Возраст начала заболевания, лет	2,41
Глутатион, мкмоль/л	1,42
Возраст, лет	1,33
Пол	0,13
Лейкоциты крови, 10^9 /л	-0,145

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей у пациентов исследуемых групп (Me (Q₂₅–Q₇₅))

Показатель	1 группа, n=47	2 группа, n=33	P _{1,2}
СРБ, мг/л	17,5 (5,0–22,3)	4,8 (0,5–8,0)	0,00003
25(ОН) D, нг/мл	19,5 (13,2–23,1)	26,3 (19,3–30,1)	0,0006
Щелочная фосфатаза, Ед/л	205,3 (135,5–252,5)	141 (98,0–180,0)	0,0001
Возраст пациента на начало заболевания, лет	8,0 (3,5–12,6)	10,2 (4,7–15,3)	0,03

Таблица 3 – Данные по итоговой модели многофакторного регрессионного анализа

Независимый параметр	Параметр регрессионного уравнения (В)	Стандартная ошибка	р	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст начала заболевания, лет	0,12	0,048	0,012	1,128	1,026	1,239
СРБ, мг/л	-0,108	0,042	0,011	0,898	0,826	0,975
25(ОН) D, нг/мл	0,084	0,027	0,002	1,088	1,031	1,148
Щелочная фосфатаза, Ед/л	-0,014	0,004	0,000	0,986	0,979	0,994

Сравнение многофакторных регрессионных моделей, построенных с использованием переменных из предложенного списка, по величине АИС (информационного критерия Акаике) и имеющих достоверные коэффициенты регрессии выявило варианты моделей. ROC-анализ полученных регрессионных моделей позволил остановиться на следующем варианте (табл. 3).

Значимость полученной регрессионной модели подтверждается достоверностью коэффициентов регрессии и величиной R² Макфаддена (аналог коэффициента детерминации для логистической регрессии), значение которого составило 47,4%. На основании построенной регрессионной модели рассчитано уравнение для определения вероятности развития ювенильного ревматоидного артрита, уравнение 1:

$$p = \frac{1}{1 + \exp^{-(b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4)}},$$

где:

p – вероятность развития ювенильного ревматоидного артрита;

exp – основание натурального логарифма (exp = 2,718);

переменная $b_1 = -0,11$, $b_2 = 0,08$, $b_3 = -0,01$, $b_4 = 0,12$;

X_1 – содержание С-реактивного белка (мг/л) в сыворотке крови;

X_2 – содержание 25(ОН)D (нг/мл) в сыворотке крови;

X_3 – активность щелочной фосфатазы

(Ед/л) в сыворотке крови;

X_4 – возраст пациента на начало заболевания, (лет).

Полученная математическая модель была оценена при помощи ROC-анализа. Вычисленная площадь под ROC-кривой составила 0,88 [95% ДИ 0,81; 0,95] (рис. 1). Точка раздела вычислялась на основе критерия Юдена. При расчетном значении $p < 0,45$ у пациентов с артритом определяется высокая вероятность развития ЮРА. Чувствительность метода составляет 83,3%, специфичность 85,4%, диагностическая эффективность – 87,0%.

Полученные в данном исследовании результаты помогут идентифицировать детей с субклиническим ЮРА или лиц с высокой вероятностью его возникновения и определить оптимальную тактику ведения.

Заключение

По результатам проведенного регрессионного анализа определены факторы, ассоциированные с развитием ЮРА у детей с суставным синдромом.

Разработана математическая модель, которая позволяет определить вероятность развития ЮРА с диагностической эффективностью 87,0%.

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.

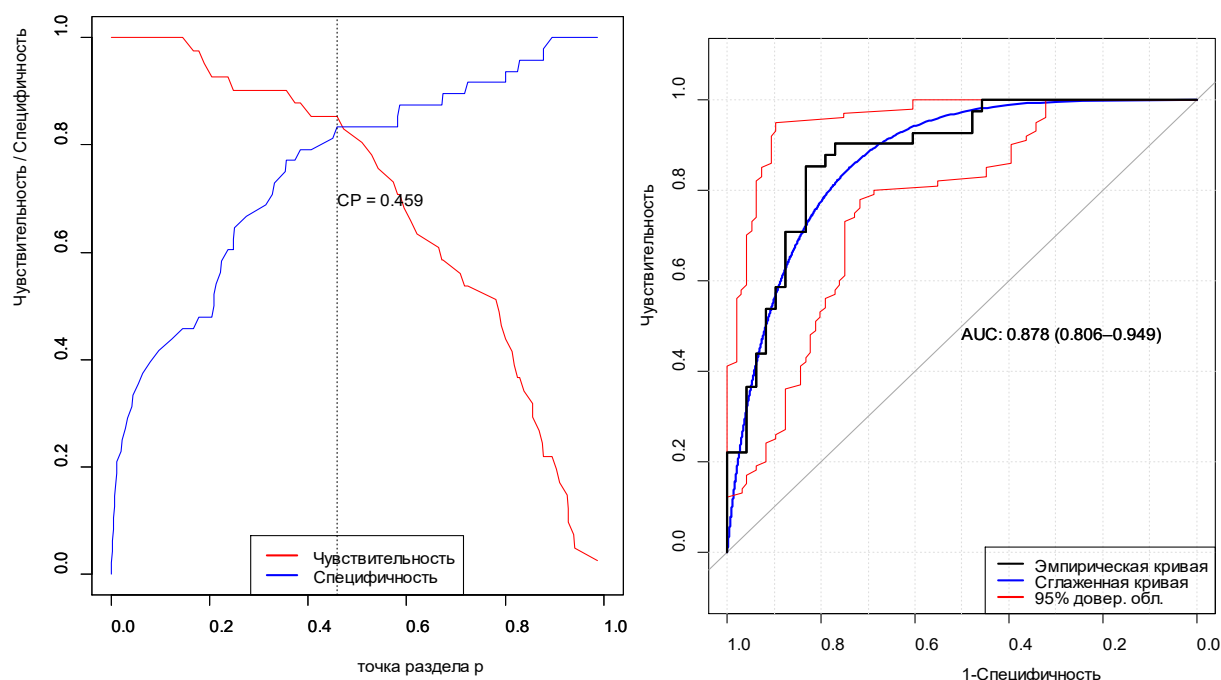


Рисунок 1 – ROC-кривая для итоговой модели.

1. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
2. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Bellucci [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016 Sep-Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 793–801.
3. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // N. Engl. J. Med. – 2011 Dec. – Vol. 365, N 23. – P. 2205–2219.
4. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis / A. Consolaro [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009 May. – Vol. 61, N 5. – P. 658–666.
5. Horneff, G. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score / G. Horneff, I. Becker // Rheumatology (Oxford). – 2014 Jul. – Vol. 53, N 7. – P. 1229–1234.
6. Defining criteria for disease activity states in non-systemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score / A. Consolaro [et al.] // Arthritis Care. Res. (Hoboken). – 2014 Nov. – Vol. 66, N 11. – P. 1703–1709.
7. Ringold, S. Disease activity and fatigue in juvenile idiopathic arthritis / S. Ringold, T. M. Ward, C. A. Wallace // Arthritis Care. Res. (Hoboken). – 2013 Mar. – Vol. 65, N 3. – P. 391–397.
8. Hahn, Y. S. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis / Y. S. Hahn, J. G. Kim // Korean J. Pediatr. – 2010 Nov. – Vol. 53, N 11. – P. 921–930.
9. Relationship between Uric Acid and Ascorbic Acid in Rheumatoid Arthritis Patients / D. Das [et al.] // Sch. J. App. Med. Sci. – 2014. – Vol. 2, N 5C. – P. 1711–1714.
10. Cohran, V. C. Bone Mineral Density in Children Exposed to Chronic Glucocorticoid Therapy / V. C. Cohran, M. Griffiths, J. E. Heubi // Clin. Pediatr. (Phila). – 2008 Jun. – Vol. 47, N 5. – P. 469–475.
11. Костик, М. М. Клинические предикторы низкой минеральной плотности кости у детей с ювенильным идиопатическим артритом / М. М. Костик, В. И. Ларионова, Л. А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 2. – С. 11–15.
12. Determinants of vitamin D level in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis / S. Stagi [et al.] // J. Rheumatol. – 2014 Sep. – Vol. 41, N 9. – P. 1884–1892.
13. Vitamin D3: a helpful immunomodulator / M. Di Rosa [et al.] // Immunology. – 2011 Oct. – Vol. 134, N 2. – P. 123–139.
14. Lee, Y. H. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis / Y. H. Lee, S. C. Bae // Clin. Exp. Rheumatol. – 2016 Sep-Oct. – Vol. 34, N 5. – P. 827–833.
15. Pelajo, C. F. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls / C. F. Pelajo, J. M. Lopez-Benitez, L. C. Miller // J. Rheumatol. – 2011 Sep. – Vol. 38, N 9. – P. 2000–2004.

Поступила 18.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Nasonov EL, Nasonova VA, red. Rheumatology. National leadership. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 720 p. (In Russ.)
2. Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GM, Gentileschi S, Tripoli A, Tani C, Alunno A. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct;34(5):793-801.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
4. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2009 May;61(5):658-66. doi: 10.1002/art.24516
5. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. Rheumatology (Oxford). 2014 Jul;53(7):1229-34. doi: 10.1093/rheumatology/ket470
6. Consolaro A, Negro G, Chiara Gallo M, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B, et al. Defining criteria for disease activity states in non-systemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Nov;66(11):1703-9. doi: 10.1002/acr.22393
7. Ringold S, Ward TM, Wallace CA. Disease activity and fatigue in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Mar;65(3):391-7. doi: 10.1002/acr.21801
8. Hahn YS, Kim JG. Pathogenesis and clinical manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. Korean J Pediatr. 2010 Nov;53(11):921-30. doi: 10.3345/kjp.2010.53.11.921
9. Das D, Bhattacharya I, Saxena R, Saxena R, Lal AM. Relationship between Uric Acid and Ascorbic Acid in Rheumatoid Arthritis Patients. Sch J App Med Sci. 2014;2(5C):1711-4.
10. Cohran VC, Griffiths M, Heubi JE. Bone Mineral Density in Children Exposed to Chronic Glucocorticoid Therapy. Clin Pediatr (Phila). 2008 Jun;47(5):469-75. doi: 10.1177/0009922807311732
11. Kostik MM, Larionova VI, Shcheplyagina LA. Clinical predictors of low bone mineral density in children with juvenile idiopathic arthritis. Osteoporoz Osteopatii. 2014;(2):11-5. (In Russ.)
12. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D level in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2014 Sep;41(9):1884-92. doi: 10.3899/jrheum.131421
13. Di Rosa M, Malaguamera M, Nicoletti F, Malaguamera L. Vitamin D3: a helpful immunomodulator. Immunology. 2011 Oct;134(2):123-39. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x
14. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct;34(5):827-833.
15. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. J Rheumatol. 2011 Sep;38(9):2000-4. doi: 10.3899/jrheum.110123

Submitted 18.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Мысливец М.Г. – ассистент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Парамонова Н.С. – д.м.н., профессор, заведующая 2-й кафедрой детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Смирнов В.Ю. – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Myslivets M.G. – lecturer of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University;

Paramonova N.S. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Childhood Diseases No. 2, Grodno State Medical University;

Smirnov V.Y. – Candidate of Biological Sciences, senior research officer of the Scientific-Research Laboratory, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г.Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней. E-mail: marynadok@gmail.com – Мысливец Марина Генриховна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No.2. E-mail: marynadok@gmail.com – Marina G. Myslivets.

ДИАГНОСТИКА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И СОСУДОВ АБДОМИНАЛЬНОГО РЕГИОНА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ПОДОЛИНСКАЯ Н.А., ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 67-73.

DIAGNOSING COMORBIDITIES OF THE ABDOMINAL CAVITY ORGANS AND ABDOMINAL REGION VESSELS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

PODOLINSKAYA N.A., VYKHYRSTSENKA L.R.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):67-73.

Резюме.

Ревматоидный артрит (РА) ассоциирован с высоким риском развития коморбидной патологии.

Цель исследования – верифицировать и определить частоту встречаемости патологии артериальных сосудов и органов брюшной полости с использованием метода ультразвукового исследования (УЗИ) у пациентов с РА.

Материал и методы. Обследовано 30 пациентов (23 женщины и 7 мужчин), средний возраст – 59,7±5,4 года, длительность РА – 8,3±5,4 года. УЗИ артериальных сосудов и органов брюшной полости (ОБП) сопровождали глубокой пальпацией живота с оценкой болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с градацией в пределах 100 единиц. Пациентам проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия.

Результаты исследования. Коморбидная патология диагностирована у 93,3% (28/30) пациентов с РА. Представлена НПВС-гастропатией – 83,3% (25/30), атеросклерозом магистральных сосудов брюшной полости – 63,3% (19/30), синдромом раздраженного кишечника – 30% (9/30); сочетанная сопутствующая патология выявлена в 73,3% (22/30) случаев. Уровень боли, возникающей при эхоконтролируемом пальпаторном воздействии на артериальные сосуды брюшной полости в позиции атеросклеротических бляшек, а также в проекции патологически измененных ОБП, является дополнительным методом объективизации данной патологии у пациентов ($r=0,8$; $p<0,05$).

Заключение. Коморбидная патология ОБП и абдоминальных сосудов, в том числе сочетанная, часто встречается у пациентов с РА. УЗИ органов и артериальных сосудов абдоминальной области, проводимое с оценкой уровня по шкале ВАШ боли при глубокой пальпации, повышает клиническую информативность исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз, нестероидная противовоспалительная индуцированная гастропатия, синдром раздраженного кишечника, фиброэзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование.

Abstract.

Rheumatoid arthritis (RA) is associated with a high risk of comorbidities development.

Objectives. To verify and determine the occurrence frequency of pathological changes in arterial vessels of the abdominal region and diseases of the gastrointestinal tract (GIT) using ultrasound (US) in patients with RA.

Material and methods. 30 patients were examined (23 women and 7 men), their average age was 59.7 ± 5.4 years, the duration of RA was 8.3±5.4 years. Ultrasonography of the abdominal cavity organs (ACO) and arterial vessels of the abdominal region was accompanied by deep palpation of the abdomen with the assessment of pain sensations according to visual analogue scale (VAS) with a gradation within the limits of 100 units. All patients underwent fibroesophago-gastro-duodenoscopy. The duration of the intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs was also taken into account.

Results. Comorbidity of ACO and abdominal vessels was diagnosed in the majority of patients with RA – 93.3% (28/30). It was represented by NSAID gastropathy in 83.3% of cases (25/30), atherosclerosis of the abdominal great vessels in 63.3%

of patients (19/30), irritable bowel syndrome in 30% of cases (9/30), combined comorbidity was revealed in 73.3% of cases (22/30). In patients with RA over 45, comorbidities were more common ($p < 0.05$). Atherosclerotic vascular lesion of the abdominal region was detected in 76% (20/25) of patients ($p = 0.008$), NSAID gastropathy – in 84% (21/25) of cases ($p = 0.004$) with high and medium RA activity. It has been established that the level of pain arising from the echo-controlled palpatory effect on the arterial vessels of the abdominal cavity in the position of atherosclerotic plaques, as well as in the projection of pathologically modified ACO, is an additional method of objectifying this pathology in patients ($r = 0.8$; $p < 0.05$).

Conclusions. Comorbidity of ACO and abdominal vessels, including the combined one, is often found in patients with RA. RA activity and the age over 45 years exert a negative influence on the frequency of this pathology occurrence. Ultrasound investigation of the organs and arterial vessels of the abdominal region, conducted with the assessment of the severity of pain during deep palpation according to VAS, increases the clinical informativeness of the study.

Key words: *rheumatoid arthritis, atherosclerosis, nonsteroidal anti-inflammatory induced gastropathy, irritable bowel syndrome, fibroesophagogastroduodenoscopy, ultrasound investigation.*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное и аутоиммунное заболевание, характерным признаком которого является персистирующее и прогрессирующее воспаление периферических суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита, часто сопровождающееся патологическими изменениями органов брюшной полости.

Мультинациональное исследование COMORA (Comorbidities in Rheumatoid Arthritis) пациентов с РА отметило высокую частоту встречаемости сопутствующей патологии, а именно атеросклероза сосудов абдоминальной полости, патологии желудочно-кишечного тракта [1]. Ранняя диагностика коморбидной патологии у пациентов с РА очень важна. Предупреждение ранней инвалидизации трудоспособного населения и использование персонализированного подхода к ведению пациентов являются важной социально-экономической задачей [2]. Ультразвуковое исследование (УЗИ), сопровождающееся глубокой пальпацией с оценкой уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с целью выявления сопутствующей патологии магистральных артериальных сосудов и ОБП, применяется редко.

Цель исследования – диагностика и определение частоты встречаемости патологических изменений артериальных сосудов брюшной полости и заболеваний желудочно-кишечного тракта с использованием метода УЗИ у пациентов с РА.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов с ревматоидным артритом, находившихся на обследовании и лечении в ревматологическом отделении УЗ «ВОКБ» в период с ноября 2016 года по май 2017 года. Исследование выполнялось по

программе, утвержденной комитетом по этике Витебского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 20 ноября 2016 г.). Дизайн исследования: открытое ретроспективно-проспективное исследование в реальной клинической практике.

Диагноз РА ставился согласно документу «Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения» [3].

Также использовали классификационные критерии РА, предложенные Американским колледжем ревматологов и Европейской антиревматической Лигой (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria, ACR / EULAR) в 2013 году, на основании которых определялась активность РА по индексу DAS28 (Disease Activity Score) и общая оценка здоровья пациентов по шкале ВАШ [4].

Критерии включения в исследование:

- Наличие у пациента ревматоидного артрита.
- Длительность заболевания РА больше 2 лет.
- Пациенты, способные адекватно оценивать свое состояние.
- Получение письменного информированного согласия пациентов на добровольное участие в исследовании.

Критерии невключения:

- Пациенты с ранним РА (первые 1-2 года болезни).
- Наличие у пациента онкологических заболеваний.
- Наличие любых острых и декомпенсация

хронических заболеваний.

- Беременные и кормящие женщины.
- Наличие у пациента психического заболевания.

Критерии выбытия из исследования:

- Отказ пациента выполнять условия протокола исследования.
- Ухудшение общего состояния в процессе лечения.
- Неявка пациента на обследование.

Функциональные классы ревматоидного артрита определялись согласно классификации Ассоциации ревматологов России (2003, 2007) [5].

Рентгенологическую стадию РА определяли по методу Штейнброека.

Ревматоидный фактор определялся методом иммуноферментного анализа (серопозитивный/серонегативный).

Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) определялись методом иммуноферментного анализа (АЦЦП-позитивный / АЦЦП-негативный РА).

Диагностика сопутствующей патологии органов брюшной полости и сосудов абдоминального региона осуществлялась методом УЗИ, сопровождаемым глубокой пальпацией живота с верификацией органной специфичности болевых ощущений. Выраженность субъективно ощущаемых болевых ощущений и/или дискомфорта оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы с градацией в пределах 100 единиц.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия, по показаниям осуществлялись другие лабораторно-инструментальные методы исследования (колоноскопия, посев кала на дисбактериоз и др.). Также учитывалась длительность приема нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) пациентами с РА.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ MS, EXEL, Statsoft STATISTICA 10,0. При обработке данных использовали методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25%-75%). Оценку зависимости между двумя переменными проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Связь считалась слабой при $r < 0,3$, умеренной, если $0,3 \leq r \leq 0,69$, и сильной, если $r \geq 0,7$. Для достоверности различий относительных величин использовали точный двусторонний критерий Фишера.

Для всех видов анализа результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов. Обследовано 30 пациентов (23 женщины и 7 мужчин) в возрасте 32-75 лет (средний возраст составил $59,7 \pm 5,4$ года) с РА, с длительностью заболевания от 2-х до 24 лет ($8,3 \pm 5,4$ года). Пациентов, по каким-либо причинам выбывших из исследования, не было.

Активность РА и оценка пациентами состояния своего здоровья по шкале ВАШ представлены в таблице 1.

В соответствии с индексом DAS28 ремиссия у пациентов с РА ($\text{DAS28} < 2,6$) не была определена ни у одного пациента, низкая активность ($\text{DAS28} < 3,2$) – у 23,3%, умеренная ($\text{DAS28} = 3,2 - 5,1$) выявлялась у большинства пациентов – 46,6%, а высокая ($\text{DAS28} > 5,1$) – в 30% случаев.

Аналогичные данные выявлены при оценке пациентами состояния своего здоровья. Наибольшее число пациентов (46,6%) оценили состояние здоровья в 65,0 ($55,0 - 75,0$) мм, что соответствовало числу пациентов с умеренной активностью РА. В целом, у включенных в исследование пациентов определялась сильная связь общей оценки здоровья пациентов по шкале ВАШ с активностью РА (по индексу DAS28) ($r = 0,7$; $p < 0,05$).

Была выявлена обратная связь возраста пациентов с активностью РА (по индексу DAS28) ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Функциональный класс I установлен у 8 (26,6%) пациентов, II – у 14 (46,6%), III – у 8 (26,6%) пациентов, вторая группа инвалидности – 3 (10%) пациентам.

Ревматоидный фактор определялся в сыворотке крови у 24 (80%) пациентов, АЦЦП-позитивный РА диагностирован в 2-х случаях (6%).

Рентгенологическая II стадия заболевания была определена у 8 (26,6%) лиц, III – у 13 (43,4%), IV – у 9 (30%).

Патологические изменения брюшного отдела аорты и подвздошных артерий у пациентов с РА. Всем пациентам с РА, включенным в исследование, проводилось УЗИ магистральных артериальных сосудов брюшной полости.

Изменения интимы в виде неровности, неоднородности выявлены у большинства пациентов с РА (19/30, 63,3%).

Атеросклеротические бляшки в брюшном отделе аорты диагностировались у 8 (26,7%,

Таблица 1 – Активность РА и оценка пациентами состояния своего здоровья

Активность РА	Показатель (Me, 25%-75%), число пациентов, %	
	Индекс DAS28, баллы	Оценка состояния здоровья пациентами по ВАШ, мм
Ремиссия	-	-
Низкая	2,7 (2,3-2,9) 23,4% (7/30)	47,5 (45,0-55,0) 26,7% (8/30)
Умеренная	4,6 (4,1-4,8) 46,6% (14/3)	65,0 (55,0-75,0) 46,6% (14/30)
Высокая	5,8 (5,3-6,0) 30% (9/30)	68,5 (67,0-72,0) 26,7% (8/30)

Таблица 2 – Оценка болевых ощущений при эхоконтролируемой пальпации брюшного отдела аорты и подвздошных артерий

Область пальпации	Количество случаев выявленной патологии сосудов, %	Оценка болевых ощущений по ВАШ, мм (Me, 25%-75%)
Брюшной отдел аорты	63,3% (19/30)	80,0 (79,0-84,0)
Области бифуркации брюшной аорты	10% (3/30)	70,0 (69,0-70,0)
Правая подвздошная артерия	13,3% (4/30)	76,0 (75,0-77,0)
Левая подвздошная артерия	6,6 % (2/30)	75,0 (75,0-76,0)

8/30) пациентов, у 3-х (38%, 3/8) из них бляшки располагались в области бифуркации аорты, у 5-ти (63%, 5/8) определялись в проксимальном отделе подвздошных артерий и области деления артерий.

В группе пациентов старше 45-ти наиболее часто встречалось атеросклеротическое поражение сосудов абдоминального региона (17/19, 89,5%).

У пациентов с высокой и средней активностью РА (по индексу DAS28) (25/30) атеросклеротическое поражение магистральных артериальных сосудов абдоминального региона встречалось в 80% (20/25) случаев ($p=0,008$, критерий Фишера), при этом среди пациентов с такой активностью РА, АЦЦП-ассоциированный РА диагностирован у 2% пациентов, а РФ-позитивный – у большинства (60%).

При УЗИ мы оценивали у пациентов интенсивность болевых ощущений, возникающих при пальпации артериальных сосудов брюшной полости, сопоставив ее с выявленной патологией. Результаты представлены в таблице 2.

При глубокой пальпации живота по левой парамедианной линии на уровне между мечевидным отростком грудины и пупком локальные болевые ощущения наибольшей интенсивности (80,0 мм) отмечали 8 (26,7 %) пациентов, что по данным эхографической визуализации соответствовало позиции брюшной аорты в проекции

атеросклеротических бляшек.

3 пациента (10%) отмечали болевые ощущения при эхоконтролируемой пальпации в области бифуркации аорты, интенсивность болей по ВАШ составила 70,0 мм.

У 4-х (13,3%) обследованных пациентов боли интенсивностью 76,0 мм по шкале ВАШ (75,0-77,0) отмечались в проекции правой подвздошной артерии. Также в 2-х (6,6%) случаях при эхоконтролируемом пальпаторном исследовании болевые ощущения интенсивностью 75,0 мм (75,0-76,0) анатомически ассоциировались с левой подвздошной артерией.

Результаты клинического и ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациентов с РА. Нами был проведен опрос пациентов в части приема ими НПВС и системных ГКС в течение 6 предшествующих месяцев. Все пациенты указывали на регулярное использование нестероидных противовоспалительных средств. Пациенты, включенные в исследование, не принимали системные ГКС.

У пациентов, принимающих более 6 недель НПВС ($n=21$), отмечались симптомы НПВС-гастропатии. Симптоматика включала боли, чаще всего локализующиеся в области эпигастрия, ассоциированные с приемом НПВС, и диспептический синдром, проявляющийся ощущением тяжести после еды, чувством быстрого насыщения, вздутием в области эпигастриальной области,

реже тошнотой, рвотой.

Проявления НПВС-гастропатии отмечались спустя 1,5-3 месяца от начала терапии, преимущественно в группе пациентов старше 45 лет (92%, 23/25) в сравнении с пациентами в возрасте от 32 до 44 лет (8%, 2/25), ($p < 0,001$).

По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии у большинства (83,3%, 25/30) пациентов имелась патология желудка и двенадцатиперстной кишки, представленная эрозивной патологией в желудке – у 7 (28%, 7/25) пациентов, в двенадцатиперстной кишке – у 4 (16%, 4/25) пациентов. Язвы определялись как в желудке, так и в двенадцатиперстной кишке. Язвы желудка в основном локализовались в антральном (8%, 2/25), пилорическом (12%, 3/25) отделах, редко диагностировались в теле желудка (8%, 2/25). В луковице двенадцатиперстной кишки язвенные поражения были идентифицированы на задней (8%, 2/25) и на передней стенке (12%, 3/25).

При УЗИ органов брюшной полости пациентов с РА, сопровождаемой глубокой пальпацией, выраженные болевые ощущения наблюдались при патологических изменениях желудка – 69,0 мм (63,0-75,0) по шкале ВАШ и патологии 12-перстной кишки – 83,0 мм (79,0-86,0).

У пациентов с высокой и средней активностью РА (по индексу DAS28) наиболее часто встречалась НПВС-гастропатия (84%, 21/25) ($p = 0,004$, критерий Фишера).

Диагноз «синдром раздраженного кишечника» (СРК) был верифицирован у 9 пациентов (30%) на основании клинических симптомов, результатов исследований, проведенных в стационаре или представленным пациентом. Эхографические признаки СРК нами выявлены у всех 9 пациентов, среднее значение интенсивности боли в проекции слепой кишки составило 53,0 мм (44,0-61,0) по шкале ВАШ.

При пальпаторном исследовании живота пациентов, проведенном под контролем ультразвукового изображения, выявлена взаимосвязь боли с диагностированной патологией органов пищеварения ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

Сочетанная коморбидная патология (наличие комбинации 2-х и более нозологических форм) выявлена у большинства пациентов с РА (73,3%, 22/30).

Чаще всего сочетание коморбидной патологии у пациентов с РА было представлено НПВС-гастропатией и атеросклерозом (53,3%), НПВС-гастропатией и синдромом раздраженного

кишечника (30%). Комбинация 3-х нозологических форм определялась в 20% случаях.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало высокую частоту встречаемости коморбидной патологии ОБП и сосудов абдоминального региона у пациентов с РА – 93,3% (28/30). Согласно литературным данным, РА связан с повышенным риском развития сопутствующей патологии [1]. Несмотря на то, что клиническое течение РА с течением времени улучшилось, коморбидность остается важной проблемой у большинства пациентов с РА [6, 7]. На основании проведенных в последние годы исследований установлено, что наиболее часто при РА встречается патология сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечные заболевания, поражение легких, наблюдается увеличение числа инфекций, развитие злокачественных новообразований [8-12].

По данным нашего исследования выявлена высокая частота встречаемости патологических изменений артериальных сосудов абдоминального региона (аорта, подвздошные артерии) – 63,3%, заболеваний желудочно-кишечного тракта – 83,3%.

Используемый нами для диагностики данной патологии метод УЗИ, обладает рядом хорошо известных преимуществ – высокая информативность, относительно низкая стоимость, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность многократного повторения. На сегодняшний момент ультразвуковой метод широко используется для оценки состояния органов брюшной полости, реже – сосудистого русла. В нашем исследовании УЗИ органов и артериальных сосудов абдоминальной области было дополнено оценкой выраженности болевого синдрома, возникающего у пациентов при глубокой их пальпации. Доступная и простая в использовании шкала ВАШ позволяет объективно оценить уровень болевых ощущений в проекции артериальных сосудов и ОБП. Учитывая сильную взаимосвязь данного показателя с активностью РА и данными УЗИ ($r = 0,8$; $p < 0,05$) предложенная методика может использоваться в реальной клинической практике обследования пациентов с РА.

Связь общей оценки состояния здоровья пациентов по шкале ВАШ и активности РА обосновывает рациональность ее использования для предварительной оценки активности заболевания и для контроля проводимой терапии.

По данным результатов проводимого исследова-

дования у пациентов молодого возраста было выявлено более агрессивное течение РА (по DAS28) ($r=-0,34$; $p<0,05$), что указывает на актуальность ранней диагностики и проведения своевременной эффективной терапии с целью предупреждения инвалидизации трудоспособного населения. Учитывая, что тяжесть заболевания РА является основным предиктором развития коморбидных состояний, в этой группе пациентов существует высокий риск развития сопутствующей патологии, нередко осложненной.

Особое внимание следует уделить пациентам с РА старше 45 лет, поскольку в этой группе наиболее часто встречалась коморбидная патология, нередко сочетанная. Наряду с лечением основного заболевания, следует своевременно ее диагностировать и проводить адекватную терапию с целью профилактики развития осложнений и отягощения течения РА.

Стратегия по решению данной проблемы включают оптимальное лечение РА, адекватные методы скрининга и эпиднадзора для выявления сопутствующих заболеваний, а также эффективное сотрудничество различных медицинских специалистов в области профилактики и лечения коморбидных состояний.

Заключение

1. Сопутствующая патология органов брюшной полости и артериальных сосудов абдоминального региона, выявленная на основании клинико-инструментальных исследований, определялась у большинства включенных в исследование пациентов с РА (28/30, 93,3%). Чаще всего встречалась НПВС-гастропатия – у 83,3% (25/30) пациентов. В 63,3% (19/30) случаях было выявлено атеросклеротическое поражение сосудов абдоминального региона. Синдром раздраженного кишечника диагностирован у 9 (30%) пациентов. Сочетанная коморбидная патология установлена у большинства обследованных пациентов с РА (22/30, 73,3%).

2. Выявлена взаимосвязь сопутствующей патологии с течением РА: атеросклеротическое поражение магистральных сосудов абдоминального региона при высокой и средней активности РА определялось у 76% (20/25) пациентов ($p=0,008$). Наиболее часто при такой активности выявлялась НПВС-гастропатия – в 84% (21/25) случаев, ($p=0,004$). В группе пациентов с РА в возрасте старше 45 лет атеросклероз сосудов брюшной полости выявлен у 89,5% (17/19) па-

циентов, НПВС-гастропатия диагностирована в 92% (23/25) случаях, в сравнении с пациентами более молодого возраста ($p=0,03$; $p<0,001$).

3. Ультразвуковое исследование, сопровождающееся глубокой пальпацией артериальных сосудов брюшной полости в позиции атеросклеротических бляшек и в проекции патологически измененных ОБП с оценкой интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ, можно считать дополнительным методом верификации данной патологии у пациентов с ревматоидным артритом ($r=0,8$; $p<0,05$), и дает возможность совместно использовать его с другими клинико-лабораторными методами исследования.

Литература

1. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014 Jan. – Vol. 73, N 1. – P. 62–68.
2. Gabriel, S. E. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S. E. Gabriel // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2001 May. – Vol. 27, N 2. – P. 269–281.
3. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения [Электронный ресурс] : прил. к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 10 мая 2012 г., № 522 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь : [сайт]. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/2012-god.php>. – Дата доступа: 27.03.2019.
4. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010 Sep. – Vol. 69, N 9. – P. 1580–1588.
5. Ревматология. Национальное руководство / Ассоц. ревматологов России ; под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
6. Decrease in the incidence of total hip arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis – results from a well-defined population in south Sweden / K. Hekmat [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2011 Apr. – Vol. 13, N 2. – P. R67.
7. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population-based study focused on surgery rates, sex, and mortality / C. A. Shourt [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2012 Mar. – Vol. 39, N 3. – P. 481–485.
8. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008 Dec. – Vol. 59, N 12. – P. 1690–1697.
9. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study / J. Lindhardsen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 Jun. – Vol. 70, N 6. – P. 929–934.

10. Listing, J. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment / J. Listing, K. Gerhold, A. Zink // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013 Jan. – Vol. 52, N 1. – P. 53–61.
11. Wotton, C. J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses / C. J. Wotton, M. J. Goldacre // *J. Epidemiol. Community. Health*. – 2012 Dec. – Vol. 66, N 12. – P. 1177–1181.
12. Turesson, C. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases / C. Turesson, E. L. Matteson // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013 Jan. – Vol. 52, N 1. – P. 5–14.

Поступила 30.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
2. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001 May;27(2):269-81.
3. Clinical protocol of diagnostics and treatment of patients (adult population) with rheumatic diseases in the provision of medical care in outpatient and inpatient conditions of district, regional and national health care organizations [Elektronnyi resurs]: pril k prikazu M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 10 maia 2012 g, № 522. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus'. [sait]. Rezhim dostupa: <http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/2012-god.php>. Data dostupa: 27.03.2019. (In Russ.)
4. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
5. Nasonov EL, Nasonov VA, red; Assots revmatologov Rossii. *Rheumatology. National leadership*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2008. 720 p. (In Russ.)
6. Hekmat K, Jacobsson L, Nilsson JÅ, Petersson IF, Robertsson O, Garellick G, et al. Decrease in the incidence of total hip arthroplasties in pa-tients with rheumatoid arthritis – results from a well-defined population in south Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2011 Apr;13(2):R67. doi: 10.1186/ar3328
7. Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Orthopedic surgery among patients with rheumatoid arthritis 1980–2007: a population-based study focused on surgery rates, sex, and mortality. *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):481-5. doi: 10.3899/jrheum.111056
8. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;59(12):1690-7. doi: 10.1002/art.24092
9. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):929-34. doi: 10.1136/ard.2010.143396
10. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
11. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Dec;66(12):1177-81. doi: 10.1136/jech-2011-200168
12. Turesson C, Matteson EL. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):5-14. doi: 10.1093/rheumatology/kes189

Submitted 30.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Подолинская Н.А. – ассистент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Выхристенко Л.Р. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Podolinskaya N.A. – lecturer of the General Practitioner Chair with the course of Polyclinic Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Vykhrystsenka L.R. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the General Practitioner Chair with the course of Polyclinic Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии. E-mail: podolinskaya.natalya@mail.ru – Подолинская Наталья Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, General Practitioner Chair with the course of Polyclinic Therapy. E-mail: podolinskaya.natalya@mail.ru – Natalia A. Podolinskaya.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРАНИЧНЫХ ЗНАЧЕНИЙ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЛИЧЕСТВА ОКОЛОПОЧЕЧНОЙ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

БОНДАРЕНКО В.М.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 74-80.

DETERMINATION OF THE CUT-OFF ULTRASOUND VALUES OF THE PERIRENAL VISCERAL ADIPOSE TISSUE AMOUNT IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

BONDARENKO V.M.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):74-80.

Резюме.

Цель исследования заключалась в установлении граничных значений ультразвуковых показателей количества околопочечной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и здоровых обследуемых при использовании различных ультразвуковых методик.

Материал и методы. Проведено поперечное исследование с участием 162 человек, средний возраст которых составил M_e (25-й и 75-й квартили) 43,00 (36,00; 48,00), в том числе 103 мужчин и 59 женщин. Из них – 96 пациентов с МС и 66 здоровых субъектов.

При ультразвуковом исследовании определяли толщину жировой ткани в заднем периренальном пространстве (ЗПР) и величину передней периренальной висцеральной жировой ткани (ППЖ) справа, а также пара- и перинефральной жировой клетчатки (ППНЖ) и площади нижней части околопочечной ВЖТ (ПНОПЖ) с обеих сторон. На основании ROC-анализа устанавливали граничные значения перечисленных показателей между здоровыми субъектами и пациентами с МС.

Результаты. Количество околопочечной ВЖТ при определении всеми четырьмя ультразвуковыми методами существенно выше у пациентов с МС в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом различия между всеми значениями околопочечной ВЖТ у мужчин и женщин с МС были статистически незначимыми. Граничное значение величины ЗПР составило 8,2 мм, ППЖ – 2,2 мм, ППНЖ – 28,9 мм и ПНОПЖ – 21,1 см².

Величина площади под кривой (ППК) для ультразвуковых показателей, характеризующих величину ЗПР, ППЖ и ППНЖ, свидетельствует о хорошем и очень хорошем качестве модели, и равнялась соответственно 0,845, 0,827 и 0,783. ППК для ПНОПЖ представляет отличное качество модели (0,972).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ультразвуковые показатели величины околопочечной висцеральной жировой ткани у пациентов с МС в значительной степени превосходят таковые у здоровых лиц. Установленные граничные значения этих показателей могут быть предложены для использования с целью выделения пациентов с МС, при этом более значимым является измерение ПНОПЖ.

Ключевые слова: околопочечная висцеральная жировая ткань, ультразвуковое исследование, метаболический синдром.

Abstract.

Objectives. To determine the cut-off ultrasound values of perirenal visceral adipose tissue (VAT) amount in patients with metabolic syndrome (MS) and in healthy subjects, using various ultrasound techniques.

Materials and methods. 162 patients, including 103 men and 59 women, were enrolled in this cross-sectional study. The average age of the patients was Me (25th and 75th quartile) 43.00 (36.00; 48.00). Out of all persons, 96 patients had MS and 66 were healthy subjects.

Ultrasound measurements of the thickness of visceral adipose tissue in the posterior perirenal space (PPVAT) and the thickness of the anterior perirenal visceral adipose tissue (APVAT) on the right side, as well as the thickness of para- and perirenal fat (PAPEVAT) and the area of the inferior part of the perirenal visceral adipose tissue (AIPVAT) from the both sides were performed in all patients. ROC analysis was used to determine the cut-off values of the enumerated parameters between healthy subjects and patients with MS.

Results. The amount of perirenal VAT, measured by all four methods is significantly higher in patients with MS compared with the same indicators in the control group ($p < 0.001$). For all this the differences between all values of perinephral VAT in men and women with MS were statistically insignificant. The cut-off value of the PPVAT amount made up 8.2 mm, that of APVAT – 2.2 mm, PAPEVAT 28.9 mm and AIPVAT – 21.1 cm².

The area under the ROC curve (AUC) for ultrasound parameters characterizing the amount of PPVAT, APVAT and PAPEVAT testifies to good and very good quality of the model, and amounted to 0.845, 0.827 and 0.783, respectively. AUC for AIPVAT represents the excellent quality of the model (0.972).

Conclusions. The obtained results demonstrate that the ultrasound parameters of the amount of perirenal visceral adipose tissue in patients with MS are significantly higher than those in healthy individuals. The determined cut-off values of these parameters can be proposed for the use in order to identify patients with the risk of developing MS, the measurement of AIPVAT being more significant.

Key words: perirenal visceral adipose tissue, ultrasound investigation, metabolic syndrome.

Изучение проблемы ожирения является актуальной задачей в связи с тем, что избыточная масса тела ассоциируется с увеличением вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и угрозой сокращения продолжительности жизни [1].

D.K. Tobias с соавт. [2] установили J-образную ассоциацию между индексом массы тела (ИМТ) и смертностью среди тех, кто когда-либо курил, и прямую линейную зависимость у некурящих. Després J.P. и Lemieux I. [3] показали, что большая окружность талии увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в три раза при идентичном ИМТ. Следует учесть, что показатель окружности талии отражает величину подкожной и висцеральной жировой ткани в целом [4]. Вместе с тем, в последние годы все больше укрепляются позиции сторонников концепции, что не само по себе ожирение, а распределение жира в организме является наиболее весомым фактором кардиометаболического риска [5]. Несколько крупных проспективных исследований продемонстрировали, что подкожная жировая ткань служит преимущественно местом хранения избыточного количества жира и является наименее метаболически значимой [4].

Одним из прогностически неблагоприятных проявлений ожирения является метаболический синдром (МС), при котором немаловажную роль в развитии ССЗ играет висцеральная жировая ткань (ВЖТ) [1].

Установлено, что увеличение количества висцеральной (внутрибрюшной) жировой ткани происходит параллельно с увеличением содержания эктопического жира [4]. Эктопический жир определяется как жировые отложения в различных органах или тканях, включая его накопление в печени и мышцах, а также перикардальную, периваскулярную и околопочечную ВЖТ. В дополнение к системным эффектам ожирения накопление жира в определенных участках организма оказывает местное негативное влияние. Избыточное количество перикардальной, периваскулярной и периренальной ВЖТ ассоциируется с коронарным атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушением функции почек [6, 7].

Внедрение в клиническую практику методов визуализации, таких как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование (УЗИ) сделало возможным измерение количества регионального жира. Это позволило получить надежные доказательства того, что избыточное накопление ВЖТ характеризуется более тяжелыми метаболическими нарушениями [8]. Несмотря на то, что КТ считается эталонным методом, использующимся для определения количества и распределения жировой ткани [9], в настоящее время получены убедительные доказательства возможности использования УЗИ для оценки ВЖТ. УЗИ оценивается как надежный, воспроизводимый, точный, быстрый и безопасный метод измерения подкож-

ного и висцерального жира, не связанный с ионизирующей радиацией и доступный для широкого использования в клинической практике [10].

Несмотря на разработку за последние 20 лет различных ультразвуковых (УЗ) методик оценки региональной ВЖТ [11, 12], до сих пор не осуществлялось определение ее граничных значений при МС.

Цель исследования заключалась в установлении граничных значений ультразвуковых показателей количества околопочечной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и здоровых обследуемых при использовании различных методик для ее измерения.

Материал и методы

Проведено поперечное исследование с участием 162 человек, средний возраст которых составил Ме (25-й и 75-й квартили) 43,00 (36,00; 48,00), в том числе 103 мужчины и 59 женщин. Из них 96 пациентов с МС и 66 здоровых субъектов.

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 60 лет, отсутствие тяжелых системных заболеваний или злокачественных новообразований, приема лекарственных средств, а также перенесенных оперативных вмешательств, которые могли бы существенно повлиять на изменение массы тела или вызвать серьезные анатомические изменения. Общее состояние всех пациентов на момент обследования оценивалось как удовлетворительное. Диагностику МС осуществляли на основании общепринятых международных критериев [13].

Исследование одобрено этическим комитетом УЗ «Витебская областная клиническая больница». Все пациенты, принявшие в нем участие, подписали информированное согласие.

Выполнение УЗИ осуществлялось с использованием аппаратов «ProSound Alpha 7» (фирма «Hitachi-Aloka Medical, Ltd.», Япония), «Aplio 500» (фирма «Toshiba», Япония) и «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) конвексным 3,5 МГц без дополнительной подготовки. При проведении УЗИ пациенты находились в положении лежа на спине, эхограмма фиксировалась в момент задержки дыхания при спокойном выдохе. Важным условием измерения количества ВЖТ было минимальное давление на датчик.

Толщину заднего периренального пространства справа (ЗПР) определяли в соответ-

ствии с методикой, описанной М. Hirooka и соавт. [14]. Измерялась толщина передней периренальной ВЖТ (ППЖ) по методике P.Grima и соавт. [15] также с правой стороны. Величину пара- и перинефральной жировой клетчатки (ППНЖ) [16] оценивали справа и слева, а для последующего анализа использовали их среднее значение. Площадь нижней части околопочечной ВЖТ (ПНОПЖ) измеряли, руководствуясь описанием, представленным ее авторами [17], с обеих сторон, а затем рассчитывали среднее значение. Детальное описание методик измерения было представлено нами ранее [12].

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10,0 «StatSoft Inc., Okla.», (USA) методами непараметрической статистики с использованием U-теста Манна-Уитни в независимых группах. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Определение эффективности метода диагностики проводилось на основе анализа ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic). Построение ROC-кривой и расчет численного показателя площади под кривой (ППК) проводились с использованием программы MedCalc Software (Belgium). При этом градация значений ППК соответствовала следующим диапазонам: 0,9-1,0 – отличное качество модели, 0,8-0,9 – очень хорошее качество модели, 0,7-0,8 – хорошее, 0,6-0,7 – среднее и 0,5-0,6 – неудовлетворительное качество модели [18].

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что количество околопочечной ВЖТ при определении всеми четырьмя УЗ-методами существенно выше у пациентов с МС в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе (табл. 1). При этом все значения околопочечной ВЖТ у мужчин и женщин с МС статистически значимо не отличались ($p > 0,1$).

Значительные отличия количества околопочечной жировой ткани у пациентов с МС и в контрольной группе позволили предположить, что эти показатели могут быть использованы как граничные значения нормы и МС. Выполненный ROC-анализ для всех использованных нами методов дал возможность определить пороговые значения (cut off) для всей группы пациентов в целом (табл. 2), а также мужчин (табл. 3) и женщин (табл. 4).

Таблица 1 – Ультразвуковые показатели околопочечной висцеральной жировой ткани

Ультразвуковой показатель	Вся группа пациентов		Мужчины		Женщины	
	МС (n=96)	Контроль (n=66)	МС (n=71)	Контроль (n=32)	МС (n=25)	Контроль (n=34)
ЗПР	11,99±5,92	6,04±3,49	12,15±5,43	8,03±4,38	11,55±7,26	4,47±1,78
	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
ППЖ	8,12±5,28	3,08±3,27	8,44±4,79	4,52±3,94	7,18±6,53	1,90±2,00
	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
ППНЖ	35,76±8,98	25,17±9,35	36,04±8,75	26,59±9,49	34,96±9,73	24,18±9,31
	p<0,001		p<0,001		p<0,001	
ПНОПЖ	38,50±17,81	9,51±6,20	38,03±17,43	12,67±6,66	39,85±19,17	6,54±3,90
	p<0,001		p<0,001		p<0,001	

Примечание: p – показатель статистической значимости отличий; n – число пациентов в группе; МС – метаболический синдром; ЗПР – толщина заднего периренального пространства справа; ППЖ – толщина передней перинефральной жировой ткани; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани.

Таблица 2 – Граничные значения ультразвуковых показателей определения околопочечной висцеральной жировой ткани для всей группы пациентов

Ультразвуковой показатель	Граничное значение нормы (cut-off)	Характеристика диагностических показателей				
		Ч (%)	С (%)	ППК с 95% ДИ	Стандартная ошибка	p
ЗПР	≤ 8,2 мм	83,3	74,0	0,845 (0,780–0,897)	0,030	0,0001
ППЖ	≤ 2,2 мм	62,1	88,4	0,827 (0,759–0,882)	0,0318	0,0001
ППНЖ	≤ 28,9 мм	68,2	80,2	0,783 (0,712–0,844)	0,0353	0,0001
ПНОПЖ	≤ 21,1 см ²	97,0	91,7	0,972 (0,934–0,991)	0,0123	0,0001

Примечание: p – показатель статистической значимости отличий; n – число пациентов в группе; МС – метаболический синдром; ЗПР – толщина заднего периренального пространства справа; ППЖ – толщина передней перинефральной жировой ткани; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани, Ч – чувствительность; С – специфичность; ППК – площадь под кривой.

Таблица 3 – Граничные значения ультразвуковых показателей определения околопочечной висцеральной жировой ткани для мужчин

Ультразвуковой показатель	Граничное значение нормы (cut-off)	Характеристика диагностических показателей				
		Ч (%)	С (%)	ППК с 95% ДИ	Стандартная ошибка	p
ЗПР	≤ 8,2 мм	68,7	76,1	0,761 (0,667–0,840)	0,0473	0,0001
ППЖ	≤ 7,7 мм	87,5	54,9	0,764 (0,670–0,842)	0,047	0,0001
ППНЖ	≤ 28,65 мм	68,7	83,1	0,774 (0,681–0,851)	0,0460	0,0001
ПНОПЖ	≤ 21,1 см ²	93,7	91,5	0,956 (0,896–0,986)	0,0189	0,0001

Примечание: p – показатель статистической значимости отличий; n – число пациентов в группе; МС – метаболический синдром; ЗПР – толщина заднего периренального пространства справа; ППЖ – толщина передней перинефральной жировой ткани; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани, Ч – чувствительность; С – специфичность; ППК – площадь под кривой.

В группе мужчин и женщин получены близкие по значению пороговые показатели околопочечной ВЖТ. Величина ППК для УЗ показателей, характеризующих величину ЗПР, ППЖ

и ППНЖ, свидетельствует о хорошем и очень хорошем качестве модели, в то время как ППК для значения ПНОПЖ соответствует отличному качеству модели (рис. 1). Можно полагать, что ве-

Таблица 4 – Граничные значения ультразвуковых показателей определения околопочечной висцеральной жировой ткани для женщин

Ультразвуковой показатель	Граничное значение нормы (cut-off)	Характеристика диагностических показателей				
		Ч (%)	С (%)	ППК с 95% ДИ	Стандартная ошибка	р
ЗПР	≤ 5,5 мм	88,2	84,0	0,921 (0,820–0,975)	0,040	0,0001
ППЖ	≤ 2,2 мм	82,4	83,3	0,876 (0,763–0,948)	0,0502	0,0001
ППНЖ	≤ 30,4 мм	73,5	68,0	0,764 (0,635–0,864)	0,065	0,0001
ПНОПЖ	≤ 17,45 см ²	100,0	92,0	0,984 (0,910–0,997)	0,0184	0,0001

Примечание: р – показатель статистической значимости отличий; n – число пациентов в группе; МС – метаболический синдром; ЗПР – толщина заднего периренального пространства справа; ППЖ – толщина передней перинефральной жировой ткани; ППНЖ – толщина пара- и перинефральной жировой ткани; ПНОПЖ – площадь нижней части околопочечной жировой ткани, Ч – чувствительность; С – специфичность; ППК – площадь под кривой.

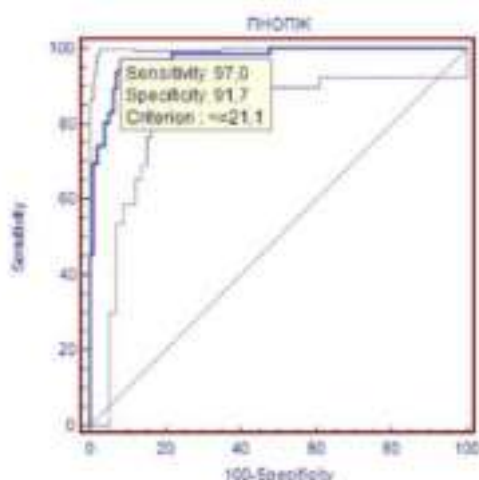


Рисунок – ROC-анализ для площади нижней части околопочечной висцеральной жировой ткани.

ПНОПЖ может служить наиболее значимым показателем, ассоциированным с МС.

В проведенных ранее исследованиях, включая выполненное нами [19], продемонстрирована хорошая воспроизводимость УЗ-методик измерения количества ВЖТ. Это позволяет рекомендовать измерение околопочечной жировой ткани, в первую очередь ПНОПЖ, для разграничения МС и нормы.

Хорошо известно, что у пациентов с ожирением чаще развивается сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания. В то же время необходимо учесть, что и у тех пациентов, которые имеют нормальную или умеренно увеличенную массу тела, могут выявляться кардиометаболические факторы риска различной степени выраженности, связанные с региональным распределением жира. Перикардиальная, периваскулярная ВЖТ и жировая ткань в почечном синусе могут оказывать прямой липотоксический эффект на находящиеся рядом органы, а также

косвенное воздействие посредством секреции цитокинов [5].

Жировая ткань в почечном синусе является уникальным жировым депо, которое способствует формированию дополнительного кардиометаболического риска – высокого артериального давления [5]. Ряд проведенных исследований подтверждает связь накопления околопочечного жира с формированием структурных и функциональных изменений как непосредственно в почках, так и в почечных сосудах. В экспериментальной модели ожирения было продемонстрировано, что увеличенное количество ВЖТ в почечном синусе ассоциировалось с повышением системного артериального давления и почечного интерстициального давления посредством сжатия выходящих из почки сосудов [20]. Другое исследование, выполненное на животных, показало, что накопление липидов в почечной паренхиме индуцировало появление липотоксичности, воспаления, окислительного стресса и почечного фиброза [21].

В исследовании, проведенном в Италии, установлена положительная независимая связь между толщиной пара- и периренального жира, измеренного при УЗИ, и средним 24-часовым уровнем диастолического артериального давления у пациентов с избыточным весом и ожирением [7].

Кроме того, увеличение секреции жировой тканью провоспалительных цитокинов, адипокинов, свободных жирных кислот и эстрогенов может приводить к дефициту андрогенов. Полученные нами ранее результаты показали наличие отрицательной корреляции между уровнем сыровороточного тестостерона и величиной ПНОПЖ слева у мужчин, имеющих ИМТ более 25 кг/м² и снижение показателя шкалы МИЭФ-5 менее 20 баллов [22].

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ультразвуковые показатели величины околопочечной висцеральной жировой ткани у пациентов с МС в значительной степени превосходят таковые у здоровых лиц. Установленные граничные значения этих показателей могут быть предложены для использования с целью выявления пациентов с риском развития МС, при этом более значимым является измерение площади нижней части околопочечной ВЖТ.

Литература

1. Britton, K. A. Ectopic fat depots and cardiovascular disease / K. A. Britton, C. S. Fox // *Circulation*. – 2011 Dec. – Vol. 124, N 24. – P. e837–e841.
2. Tobias, D. K. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes / D. Tobias, A. Pan, F. B. Hu // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 3. – P. 233–244.
3. Després, J. P. Abdominal obesity and metabolic syndrome / J. P. Després, I. Lemieux // *Nature*. – 2006 Dec. – Vol. 444, N 7121. – P. 881–887.
4. Smith, U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation / U. Smith // *J. Clin. Invest.* – 2015 May. – Vol. 125, N 5. – P. 1790–1792.
5. Lim, S. Ectopic fat assessment focusing on cardiometabolic and renal risk / S. Lim // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. – 2014 Mar. – Vol. 29, N 1. – P. 1–4.
6. Perirenal Fat and Association With Metabolic Risk Factors: The Uberlândia Heart Study / L. Roever [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015 Sep. – Vol. 94, N 38. – P. e1105.
7. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects / G. De Pergola [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2015 Sep. – Vol. 15. – P. 108.
8. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association / M. A. Cornier [et al.] // *Circulation*. – 2011 Nov. – Vol. 124, N 18. – P. 1996–2019.
9. Sonographic assessment of regional adiposity / I. S. Vlachos [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2007 Dec. – Vol. 189, N 6. – P. 1545–1553.
10. Wagner, D. R. Ultrasound as a tool to assess body fat / D. R. Wagner // *J. Obes.* – 2013. – Vol. 2013, N 2. – P. 280713.
11. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и ком-

пьютерной томографии / С. И. Пиманов [и др.] // *Ультразвуковая и функционал. диагностика*. – 2016. – № 4. – С. 59–72.

12. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования / В. М. Бондаренко [и др.] // *Вестн. ВГМУ*. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 31–38.
13. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K. G. Alberti [et al.] // *Circulation*. – 2009 Oct. – Vol. 120, N 16. – P. 1640–1645.
14. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography / M. Hirooka [et al.] // *Intern. Med.* – 2005 Aug. – Vol. 44, N 8. – P. 794–799.
15. Ultrasound-assessed perirenal fat is related to increased ophthalmic artery resistance index in HIV-1 patients / P. Grima [et al.] // *Cardiovasc. Ultrasound*. – 2010 Jun. – Vol. 8. – P. 24.
16. Sonographic Evaluation of Visceral Fat by Measuring Para- and Perirenal Fat / S. Kawasaki [et al.] // *J. Clin. Ultrasound*. – 2008 Mar-Apr. – Vol. 36, N 3. – P. 129–133.
17. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome / W. Gong [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 339–345.
18. Schober, P. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation / P. Schober, C. Boer, L. A. Schwarte // *Anesth. Analg.* – 2018 May. – Vol. 126, N 5. – P. 1763–1768.
19. Бондаренко, В. М. Воспроизводимость ультразвуковых методов определения количества висцеральной жировой ткани / В. М. Бондаренко, С. И. Пиманов // *Вестн. ВГМУ*. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 73–81.
20. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases / J. P. Montani [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004 Dec. – Vol. 28, suppl. 4. – P. S58–S65.
21. Reisin, E. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches / E. Reisin, A. V. Jack // *Med. Clin. North. Am.* – 2009 May. – Vol. 93, N 3. – P. 733–751.
22. Бондаренко, В. М. Корреляция уровня тестостерона в сыворотке крови с количеством висцеральной жировой ткани / В. М. Бондаренко, С. И. Пиманов, Н. И. Доста // *Вестн. ВГМУ*. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 98–103.

Поступила 10.12.2018 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation*. 2011 Dec;124(24):e837-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602
2. Tobias D, Pan A, Hu FB. Body-mass index and mortality among adults with incident type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2014 Apr;370(14):1363-4. doi: 10.1056/NEJMc1401876

3. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 Dec;444(7121):881-7.
4. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015 May;125(5):1790-2. doi: 10.1172/JCI81507
5. Lim S. Ectopic fat assessment focusing on cardiometabolic and renal risk. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014 Mar;29(1):1-4. doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.1

6. Roever L, Resende ES, Veloso FC, Diniz AL, Penha-Silva N, Casella-Filho A, et al. Perirenal Fat and Association With Metabolic Risk Factors: The Uberlândia Heart Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep;94(38):e1105. doi: 10.1097/MD.0000000000001105
7. De Pergola G, Campobasso N, Nardecchia A, Triggiani V, Caccavo D, Gesualdo L, et al. Para- and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 Sep;15:108. doi: 10.1186/s12872-015-0101-6
8. Cornier MA, Després JP, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Nov;124(18):1996-2019. doi: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a
9. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Dec;189(6):1545-53. doi: 10.2214/AJR.07.2366
10. Wagner DR. Ultrasound as a tool to assess body fat. *J Obes*. 2013;2013(2):280713. doi: 10.1155/2013/280713
11. Pimanov SI, Bondarenko VM, Marchuk VP, Mikhaylova NA, Sapego AL, Makarenko EV. Evaluation of the results of measurement of visceral fat tissue amount in ultrasound and computed tomography. *Ul'trazvukovaia Funktsional Diagnostika*. 2016;(4):59-72. (In Russ.)
12. Bondarenko VM, Marchuk VP, Pimanov SI, Mikhaylova NA, Makarenko EV. Correlation of visceral fat tissue content according to CT data with anthropometric parameters and ultrasound results. *Vestn VGMU*. 2013;12(1):31-8. (In Russ.)
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
14. Hirooka M, Kumagi T, Kurose K, Nakanishi S, Michitaka K, Matsuura B, et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med*. 2005 Aug;44(8):794-9.
15. Grima P, Guido M, Chiavaroli R, Zizza A. Ultrasound-assessed perirenal fat is related to increased ophthalmic artery resistance index in HIV-1 patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010 Jun;8:24. doi: 10.1186/1476-7120-8-24
16. Kawasaki S, Aoki K, Hasegawa O, Numata K, Tanaka K, Shibata N, et al. Sonographic Evaluation of Visceral Fat by Measuring Para- and Perirenal Fat. *J Clin Ultrasound*. 2008 Mar-Apr;36(3):129-33.
17. Gong W, Ren H, Tong H, Shen X, Luo J, Chen S, et al. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:339-45.
18. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018 May;126(5):1763-1768. doi: 10.1213/ANE.0000000000002864
19. Bondarenko VM, Pimanov SI. Reproducibility of ultrasound methods for determining the amount of visceral fat tissue. *Vestn VGMU*. 2017;16(3):73-81. (In Russ.)
20. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Dec;28 Suppl 4:S58-65. doi: 10.1038/sj.ijo.0802858
21. Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*. 2009 May;93(3):733-51. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.010
22. Bondarenko VM, Pimanov SI, Dosta NI. Correlation of testosterone levels in blood serum with visceral fatty tissue. *Vestn VGMU*. 2014;13(1):98-103. (In Russ.)

Submitted 10.12.2018

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Бондаренко В.М. – аспирант кафедры терапии № 2 ФПК и ПК, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Bondarenko V.M. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining, senior teacher of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК. E-mail: bondarenko_v@tut.by – Бондаренко Владимир Михайлович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Medicine No.2 of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: bondarenko_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАГРУЗОК НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

ЛАПАНОВ П.С.

Речицкая центральная районная больница, г. Речица, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 81-87.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE IMPACT OF PHYSICAL AND PSYCHOEMOTIONAL LOAD ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

LAPANAU P.S.

Rechitsa Central District Hospital, Rechitsa, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):81-87.

Резюме.

Цель – изучить особенности влияния физических и психоэмоциональных нагрузок на функциональные показатели (ФП) сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК): эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и условно здоровых испытуемых.

Материалы и методы. Всего было обследовано 53 испытуемых. На первом этапе с пациентами была проведена серия психоэмоциональных проб со стимуляцией эмоционального возбуждения модальностей: гнев, страх, печаль и радость. Далее испытуемые были разделены на две группы. В основную группу (ОГ) вошли 12 испытуемых с положительным результатом пробы в виде гипертензивной реакции систолического артериального давления более 20 мм рт. ст. в ответ на психоэмоциональное возбуждение, а в контрольную группу (КГ) вошел 41 испытуемый с отрицательным результатом пробы. Для групп была проведена сравнительная оценка социально-средовых, антропометрических данных, частоты встречаемости диагнозов БСК и результатов тредмил-теста.

Результаты. Группы различались между собой по степени тяжести риска АГ и частоте встречаемости диагноза ХСН. В ОГ чаще встречаются испытуемые 3-4 риска АГ, ХСН встречалась с частотой 91,7%. В КГ диагноз ХСН встречался с частотой 56,1%. Гипертензивные реакции характеризуются силой психоэмоционального возбуждения 7 усл. ед. и приростом основных гемодинамических показателей, а также сдвигом индекса Кердо в парасимпатическую зону. В ОГ были снижены показатели максимального значения метаболического эквивалента нагрузки (результат в ходе пробы был ниже на 69%, чем в КГ, предельное значение ниже на 25%). В ОГ высокая толерантность к физической нагрузке встречалась у 8,3% испытуемых, в то время как в КГ – у 51,2%.

Заключение. В основе гипертензивной реакции при психоэмоциональном возбуждении лежат механизмы симпатической гиперактивации. У лиц со сниженными функциональными резервами ССС психоэмоциональное возбуждение может спровоцировать гипертензивную реакцию вследствие нарушения механизмов её регуляции.

Ключевые слова: болезни системы кровообращения, тредмил-тест, психоэмоциональная проба, риск артериальной гипертензии, хроническая сердечная недостаточность, метаболический эквивалент нагрузки, толерантность к физической нагрузке.

Abstract.

Objectives. To study the effects of physical and psychoemotional load on the functional indices (FI) of the cardiovascular system (CVS) in patients with circulatory system diseases (CSD): essential arterial hypertension, coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF) and apparently healthy subjects.

Material and methods. Altogether 53 subjects were examined. At the first stage, a series of psychoemotional tests were conducted in patients with the stimulation of such emotional excitement modalities as: anger, fear, sorrow and joy. The

subjects then were divided into two groups. The main group (MG) included 12 patients with the positive test result in the form of hypertensive systolic blood pressure reaction of more than 20 mmHg in response to psychoemotional excitement, and the control group (CG) was composed of 41 persons with the negative test result. For both groups, a comparative assessment of socio-environmental, anthropometric data, the frequency of CSD diagnoses occurrence and the results of the treadmill test was conducted.

Results. The groups differed from each other according to the hypertension risk severity and the frequency of the CHF diagnosis. In the MG, patients with 3-4 risks of hypertension were more common, and CHF occurred with the frequency of 91.7%. In the CG, the diagnosis of CHF was made with the frequency of 56.1%. Hypertensive reactions were characterized by the power of psychoemotional excitement – 7 arbitrary units and an increase in the main hemodynamic parameters, as well as a shift of the Kerdo index to the parasympathetic zone. In the MG, the indices of the maximum value of the metabolic load equivalent were reduced (the result during the test was lower by 69% compared with that in the CG, the limit value was lower by 25%). In the MG, high exercise tolerance was found in 8.3% of the subjects, while in the CG – in 51.2%.

Conclusions. The mechanisms of sympathetic hyperactivation form the basis of the hypertensive reaction during psychoemotional excitement. In individuals with the reduced functional reserves of the cardiovascular system, psychoemotional excitement can provoke a hypertensive reaction due to its regulation mechanisms dysfunction.

Key words: circulatory system diseases, treadmill test, psychoemotional test, risk of arterial hypertension, chronic heart failure, metabolic load equivalent, exercise tolerance.

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – полиэтиологичное заболевание, которое является основой развития целого комплекса болезней системы кровообращения (БСК), таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В патогенезе данного заболевания сложным образом переплетаются центральные (психогенные, эндокринные) и периферические (органные, тканевые) звенья [1].

Влияние периферических звеньев на течение АГ хорошо отражают такие методы исследования, как пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН): тредмил-тест и велоэргометрия [2]. Изучение влияния физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему (ССС) при АГ выявило сохранность адаптационных механизмов, обеспечивающих регуляцию кровотока, и снижение резервных возможностей сердца в виде снижения толерантности к физической нагрузке (ТФН) и появления ранних признаков ХСН [3, 4]. Низкие показатели ТФН у больных с АГ связаны с уменьшением сократительной функции левого желудочка и отсутствием существенного снижения периферического сосудистого сопротивления [5].

Влияние центральных механизмов регуляции на течение АГ изучено недостаточно. Существующие на данный момент психоэмоциональные пробы лишь дополняют пробы с ДФН и проводятся в тех случаях, когда проведение последних невозможно по медицинским противопоказаниям или ограничено заболеваниями опорно-двигательного аппарата [6].

Цель исследования – изучение особенностей влияния физических и психоэмоциональных нагрузок на функциональные показатели (ФП) ССС у пациентов с БСК: АГ, ИБС, ХСН и условно здоровых испытуемых.

Задачи:

1. Изучить влияние психоэмоциональных нагрузок на ФП ССС у пациентов с БСК: АГ, ИБС, ХСН и условно здоровых испытуемых.
2. Изучить результаты проб с ДФН у пациентов в зависимости от наличия гипертензивной реакции в ответ на психоэмоциональное возбуждение.

В ходе эксперимента проверена следующая гипотеза. В случае если в ответе на физическую нагрузку и на психоэмоциональное возбуждение лежат общие механизмы регуляции работы ССС, то в группах с разными результатами психоэмоциональной пробы будут соответствующим образом различаться показатели пробы с ДФН.

Предмет исследования: ФП ССС под воздействием физических и психоэмоциональных нагрузок.

Объект исследования: пациенты с БСК: АГ, ИБС, ХСН и условно здоровые испытуемые.

Критерии включения – наличие БСК и письменное согласие на проведение исследования, критерии исключения – наличие соматических или психических противопоказаний для проведения нагрузочных функциональных проб.

Дизайн исследования – рандомизированное когортное слепое экспериментальное клиническое исследование.

Материал и методы

Исследование проводилось в учреждении здравоохранения «Речицкая центральная районная больница» (далее – Речицкая ЦРБ) на базе отделения функциональной диагностики (ОФД) с 2014 по 2016 гг. Всего было обследовано 53 испытуемых, которые были направлены из кардиологического отделения, поликлиники или военного комиссариата Речицкого и Лоевского районов (далее – Речицкий РВК).

На первом этапе с пациентами была проведена серия психоэмоциональных проб с последовательной стимуляцией четырех состояний эмоционального возбуждения модальностей гнев, страх, печаль и радость. Сущность психоэмоциональной пробы заключается в воспроизведении между пациентом и врачом в клинической ролевой игре специально подобранной ситуации с целью стимуляции эмоционального ответа. Результат пробы считался положительным, если на высоте психоэмоционального возбуждения систолическое артериальное давление (САД) увеличивалось более 20 мм рт.ст. по отношению к предшествовавшему состоянию покоя и отрицательным, если такого прироста не наблюдалось. Между пробами делались интервалы релаксации, достаточные для восстановления ФП ССС до первоначальных значений.

Далее испытуемые были разделены на две группы в зависимости от результата нагрузочной (психоэмоциональной) пробы. В основную группу (ОГ) вошли 12 испытуемых с положительным результатом пробы, в контрольную группу (КГ) вошел 41 испытуемый с отрицательным результатом пробы. Из базы данных ОФД Речицкой ЦРБ были получены результаты тредмил-теста испытуемых. Сравнение результатов двух групп проводилось с помощью t-теста, U-теста с нормальной аппроксимацией для больших выборок и анализа четырехпольных таблиц.

Результаты

У испытуемых обеих групп были оценены социально-средовые характеристики, антропометрические данные, клинические диагнозы, сведения о медикаментозном лечении, назначавшемся на момент обследования. Группы сравнения различались между собой по полу, возрасту, росту, риску АГ, частоте встречаемости ХСН. По другим критериям группы не различались между собой.

Для ОГ выявлены следующие особенности. Мужчин и женщин было примерно поровну. Основное место проживания было город. Основная масса имела среднее специальное образование. Большинство было семейными. Большая часть была пенсионерами. Средний возраст лиц, включенных в группу, составил 60 лет, средний рост 167 см, средний вес – 84 кг, средний ИМТ 29,4.

Для КГ выявлены следующие особенности. Основная масса испытуемых были мужчины. Основным местом проживания был город. Основная масса имела среднее специальное образование. Большинство были семейными. Большая часть была занята на рабочих специальностях. Средний возраст составил 46 лет, средний рост 176 см, средний вес 87 кг, средний ИМТ 28,1.

В таблице 1 приведены различия групп по клиническим признакам. Рассмотрены степень АГ, риск АГ, стадия ХСН (по В.Х. Василенко, Н.Д. Стражеско), функциональные классы ИБС: стабильной стенокардии напряжения (ССН), наличие кардиосклероза, гипертонического криза (при поступлении). Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни с нормальной аппроксимацией для больших выборок и анализа четырехпольных таблиц для бинарных величин (гипертонический криз, кардиосклероз).

ОГ и КГ различались в категории «Риск АГ» с $p=0,042$, в категории «ХСН» с $p=0,037$, тест Манна-Уитни, $U_{[41;12]}=155,0$, $Z_{155,0}=2,0$, $df=51$, при критическом $t_{5\%[50]}=2,0086$. Различие статистически значимо для уровня достоверности $\alpha \leq 0,05$. Сравнение остальных показателей в основной и контрольной группах не выявило статистически значимых различий для уровня достоверности $\alpha \leq 0,05$, тест Манна-Уитни, анализ четырехпольных таблиц.

Далее была проведена сравнительная оценка функциональных состояний (ФС) для 53 испытуемых в зависимости от типа реакции САД на психоэмоциональное возбуждение 4 модальностей: гнев, страх, печаль, радость. Всего было исследовано 212 ФС. Один испытуемый дал 3 гипертензивные реакции в ходе исследования, один – 2 реакции, 10 испытуемых дали 1 реакцию. У 42 испытуемых гипертензивных реакций зафиксировано не было. В таблице 2 приведены результаты сравнения.

Сравнение средних значений ФП для состояний с гипертензивной реакцией САД со значениями ФП для состояний нормотензивной реакцией выявило следующие различия: САД

Таблица 1 – Клиническая характеристика основной и контрольной групп испытуемых

Критерий сравнения	варианты	Основная группа, N=12		Контрольная группа, N=41		U _[41:12]	Z _U	p
		n	%	n	%			
Степень АГ	нет	1	8,3	9	22,0	202,5	1,0	0,323
	1	1	8,3	8	19,5			
	2	9	75,0	18	43,9			
	3	1	8,3	6	14,6			
Риск АГ	1	0	0,0	5	12,2	155,0	2,0	0,042
	2	0	0,0	10	24,4			
	3	5	41,7	11	26,8			
	4	7	58,3	15	36,6			
Гипертонический криз*	нет	11	91,7	41	100,0			0,226
	есть	1	8,3	0	0,0			
ХСН	нет	1	8,3	18	43,9	157,5	2,1	0,037
	1	9	75,0	19	46,3			
	2а	2	16,7	4	9,8			
Кардиосклероз*	нет	2	16,7	17	41,5			0,174
	есть	10	83,3	24	58,5			
ИБС: ССН	нет	6	50,0	25	61,0	206,5	0,9	0,347
	ФК 1	1	8,3	5	12,2			
	ФК 2	4	33,3	11	26,8			
	ФК 3	1	8,3	0	0,0			

Примечание: * – анализ четырехпольных таблиц, двусторонний точный критерий Фишера.

Таблица 2 – Сравнительная оценка функциональных показателей в зависимости от типа реакции САД на психоэмоциональное возбуждение

Функциональный показатель	Проба положительная, n=15		Проба отрицательная, n=197		t, df=210	p
	M	SD	M	SD		
САД, мм рт. ст.	154,7	11,2	131,7	19,5	-4,5	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	94,2	10,9	83,9	11,8	-3,3	0,001
ЧСС, уд/мин	72,9	8,0	74,8	14,2	0,5	0,600
ДП, усл. ед.	11265,5	1411,2	9871,5	2618,8	-2,0	0,043
ПД, мм рт. ст.	60,5	16,2	47,8	13,2	-3,5	<0,001
АД _{ср} , мм рт. ст.	114,4	7,9	99,8	13,4	-4,1	<0,001
Index, усл. ед.	-30,7	20,3	-15,6	25,6	2,2	0,027
Em, усл. ед.	6,8	2,4	4,9	2,0	-3,4	0,001

Примечание: n – величина выборки; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; САД – систолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ДАД – диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ЧСС – частота сердечных сокращений, уд/мин.; ДП – двойное произведение (САД*ЧСС), усл. ед.; ПД – пульсовое давление (САД – ДАД), мм рт. ст.; АД_{ср} – среднее гемодинамическое артериальное давление (ДАД+ПД/3), мм рт. ст.; Index – вегетативный индекс Кердо (100*(1-ДАД/ЧСС)), усл. ед.; Em – интенсивность психоэмоционального возбуждения, усл. ед.

p<0,001; ДАДp=0,001; ДПp=0,043; ПДp<0,001; АДсрp<0,001; Indexp=0,027; Emp=0,001; t-тест, df=210.

В таблице 3 дана сравнительная оценка количественных показателей тредмил-теста в зависимости от результатов нагрузочной (психоэмоциональной) пробы. Оценивались показатели

достигнутого метаболического эквивалента нагрузки (МЕТ), ЧСС, индекса Робинсона (ДП/100), ДП-фактор. Сравнение проводилось с помощью t-критерия Стьюдента.

В категории «Макс. МЕТ, результат» различие между основной и контрольной группами было с вероятностью p=0,003; в категории

Таблица 3 – Сравнительная оценка количественных показателей тредмил-теста в зависимости от результатов нагрузочной (психоэмоциональной) пробы

Критерий сравнения		Все испытуемые, n=53		Основная группа, n=12		Контрольная группа, n=41		t	p
		M	SD	M	SD	M	SD		
Макс. МЕТ	результат	6,9	3,4	4,5	1,7	7,6	3,4	3,1	0,003
	предел	8,6	2,0	7,2	0,8	9,0	2,0	2,9	0,005
	отношение	77,3	26,1	60,3	20,4	82,2	25,7	2,7	0,009
Макс. ЧСС	результат	139,5	30,9	134,8	38,1	140,8	28,9	0,6	0,562
	предел	153,2	16,1	143,2	7,1	156,1	16,9	2,6	0,013
	отношение	89,6	15,7	93,2	22,8	88,6	13,1	-0,9	0,379
Максимум САД		172,5	26,8	172,4	34,5	172,6	24,6	0,0	0,985
Максимум ДАД		88,0	12,3	91,3	12,2	87,0	12,3	-1,1	0,289
Максимум ДП		234,2	60,9	219,6	67,1	238,4	59,2	0,9	0,351
Минимум ДП		114,0	30,6	114,1	27,6	114,0	31,8	0,0	0,992
ДП-фактор		2,1	0,5	2,0	0,5	2,2	0,5	1,2	0,246
Поверхность тела, м ²		1,976	0,168	1,925	0,195	1,991	0,159	1,2	0,234

Примечание: М – среднее значение выборки; SD – стандартное, n – размер выборки, t – критерий Стьюдента, p – вероятность нулевой гипотезы; Макс. МЕТ – максимальное значение МЕТ, у.е. (результат в ходе пробы, предельное значение, отношение результата к предельному значению, %); ДП-фактор – отношение максимального значения двойного произведения к минимальному, у.е.; Поверхность тела – площадь поверхности тела, м².

«Макс. МЕТ, предел» различие между основной и контрольной группами было с вероятностью $p=0,005$; в категории «Макс. МЕТ, отношение» различие между основной и контрольной группами было с вероятностью $p=0,009$; в категории «Макс. ЧСС, предел» различие между основной и контрольной группами было с вероятностью $p=0,013$. Сравнение проводилось с помощью t-теста Стьюдента, $t=3,1$, $df=51$ при критическом $t_{5\%[50]}=2,0$. Различие статистически значимо для уровня достоверности $\alpha \leq 0,05$.

В таблице 4 дана сравнительная оценка качественных показателей тредмил-теста в зависимости от результатов нагрузочной (психоэмоциональной) пробы. Сравнение проводилось с помощью U-теста Манна-Уитни с нормальной аппроксимацией для больших выборок и анализа четырехпольных таблиц для бинарных величин (наличие ЭКГ-артефактов).

В категории «ТФН» основная и контрольная группы различались с $p=0,004$, тест Манна-Уитни, $U_{[41;12]}=122,5$, $Z_{122,5}=2,8$, $df=51$, при критическом $t_{5\%[50]}=2,0086$. Различие статистически значимо для уровня достоверности $\alpha \leq 0,05$.

Обсуждение

Сравнение групп по клиническим признакам выявило следующие различия: в ОГ чаще

встречаются испытуемые 3 – 4 риска АГ по сравнению с КГ, диагноз ХСН в ОГ встречался с частотой 91,7%, а в КГ – 56,1%. Это говорит о большей выраженности кардиоваскулярной патологии в ОГ по сравнению с КГ.

Гипертензивные реакции характеризуются силой психоэмоционального возбуждения 7 усл. ед. и приростом САД, ДАД, ДП, ПД и АДср, а также сдвигом индекса Кердо в парасимпатическую зону. По значению ЧСС ФС не отличались друг от друга, что может свидетельствовать о том, что прирост САД достигается за счет увеличения силы, а не частоты сердечных сокращений.

По количественным показателям тредмил-теста группы различались по следующим признакам: в основной группе показатели максимального значения метаболического эквивалента нагрузки (результат в ходе пробы, предельное значение, отношение результата к предельному значению в %) были ниже, чем в контрольной; показатель максимального значения частоты сердечных сокращений (предельное значение) был ниже, чем в контрольной. По остальным показателям статистически значимых различий зафиксировано не было. Различия в предельных значениях МЕТ и ЧСС можно объяснить влиянием среднего возраста в группах, так как эти величины расчетные. Различие результата МЕТ, полученного в ходе пробы, объясняется снижени-

Таблица 4 – Сравнительная оценка качественных показателей тредмил-теста в зависимости от результатов нагрузочной (психоэмоциональной) пробы

Критерий сравнения	варианты оценки	Основная группа, N=12		Контрольная группа, N=41		U _[41:12]	Z _U	p
		n	%	n	%			
ТФН	низкая	4	33,3	4	9,8	122,5	2,8	0,004
	средняя	7	58,3	16	39,0			
	высокая	1	8,3	21	51,2			
Реакция АД	физиологическая	4	33,3	26	63,4	149,0	1,4	0,156
	гипертензивная	5	41,7	12	29,3			
	астеническая	1	8,3	2	4,9			
	нет данных	2	16,7	1	2,4			
ЭКГ-артефакты	нет	8	66,7	28	68,3	*		1,000
	есть	4	33,3	13	31,7			
Восстановление	в норме	3	25,0	29	70,7	67,5	1,2	0,250
	замедленное восстановление АД	2	16,7	6	14,6			
	нет данных	7	58,3	6	14,6			
Коронарный резерв	не уточнен	3	25,0	8	19,5	153,0	0,5	0,607
	сохранен	4	33,3	20	48,8			
	снижен, ФК 1	0	0,0	3	7,3			
	снижен, ФК 2	2	16,7	7	17,1			
	нет данных	3	25,0	3	7,3			
Проба	положительная	3	25,0	10	24,4	206,0	0,9	0,359
	отрицательная	4	33,3	23	56,1			
	сомнительная	5	41,7	8	19,5			

Примечание: * – анализ четырехпольных таблиц, двусторонний точный критерий Фишера.

ем функциональных возможностей ССС в ОГ. По качественным показателям тредмил-теста группы различались только в ТФН, что соответствует полученным ранее выводам. В ОГ высокая толерантность встречалась у 8,3% испытуемых, в то время как в КГ – у 51,2%.

Заключение

1. Использование клинической ролевой игры позволяет вызывать у испытуемых острые эмоциональные реакции модальностей «Гнев», «Страх», «Печаль» и «Радость». Сила эмоциональной реакции 6-7 баллов по субъективной 10-балльной шкале позволяет вызвать гипертензивную реакцию в виде прироста САД выше 20 мм рт. ст.

2. Гипертензивная реакция на психоэмоциональную нагрузку чаще развивается при снижении функциональных возможностей сердца по мере прогрессирования БСК. Она наблюдается в более старшем возрасте, при ней чаще регистрировались 3 – 4 риск АГ, ХСН 1-2а стадии и кардиосклероз.

3. Гипертензивная реакция отличалась от нормотензивной приростом САД, ДАД, ДП, ПД и АД_{ср}, а также сдвигом индекса Кердо в парасимпатическую зону.

4. Сравнительная оценка результатов тредмил-теста подтверждает снижение функциональных резервов ССС в группе с гипертензивной реакцией в ответ на психоэмоциональное возбуждение и проявляется снижением результата МЕТ, полученного в ходе пробы. Высокая толерантность в данной группе встречалась у 8,3% испытуемых, в то время как в группе с нормотензивной реакцией – у 51,2%.

Статья выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» «Психосоматические взаимоотношения при артериальной гипертензии у людей среднего возраста (клиническая структура, динамика, реабилитация и профилактика)», государственная регистрация № 20131867 от 21.08.2013 г., специальность 19.00.04 – медицинская психология.

Литература

1. Lavallo, W. R. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease / W. R. Lavallo, W. Gerin // Psychosom. Med. – 2003 Jan-Feb. – Vol. 65, N 1. – P. 36–45.
2. Аронов, Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.
3. Изменения артериального давления и показателей спироэргометрии у молодых мужчин с артериальной гипертензией при проведении тредмил-теста / И. Г. Фомина [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 3. – С. 22–25.
4. Оценка изменений гемодинамических и спироэргометрических показателей у мужчин до 30 лет с артериальной гипертензией при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле / В. В. Матвеев [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 7. – С. 5–10.
5. Машанская, А. В. Пробы с дозированной физической нагрузкой у подростков с артериальной гипертензией / А. В. Машанская // Сибир. мед. журн. (Иркутск). – 2014. – Т. 129, № 6. – С. 23–28.
6. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 / G. Montalescot [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2014. – № 7. – С. 7–79.

Поступила 08.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Lavallo WR, Gerin W. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. Psychosom Med. 2003 Jan-Feb;65(1):36-45.
2. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2007. 328 p. (In Russ.)
3. Fomina IG, Matveev VV, Lazarev AV, Galanina NA. Changes in blood pressure and spiroergometry in young men with arterial hypertension during a treadmill test. Ros Kardiolog Zhurn. 2006;(3):22-5. (In Russ.)
4. Matveev VV, Lazarev AV, Galanina NA, Fomina IG. Assessment of changes in hemodynamic and spiroergometric parameters in men up to 30 years of age with arterial hypertension when performing a test with dosed physical activity on treadmill. Kardiolog Zhurn. 2006;5(7):5-10. (In Russ.)
5. Mashanskaya AV. Dosed physical activity samples in adolescents with arterial hypertension. Sibir Med Zhurn Irkutsk. 2014;129(6):23-8. (In Russ.)
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Recommendations for the treatment of stable coronary heart disease. ESC 2013. ESC 2013. Ros Kardiolog Zhurn. 2014;(7):7-79. (In Russ.)

Submitted 08.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Лапанов П.С. – врач-психиатр-нарколог (по обслуживанию подростков), Речицкая центральная районная больница, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3993-4690>.

Information about authors:

Lapanau P.S. – psychiatrist-narcologist, Rechitsa Central District Hospital, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3993-4690>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 247492, Гомельская область, г. Речица, ул. Строителей, 8-115. E-mail: pavellapanov@gmail.com – Лапанов Павел Сергеевич.

Correspondence address: Republic of Belarus, 247492, Gomel region, Rechitsa, 8/115 Stroiteley str. E-mail: pavellapanov@gmail.com – Pavel S. Lapanau.

ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА, ПРОЛАКТИНА С ОТКЛИКОМ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

ЯНКОВСКАЯ А.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 88-95.

ASSOCIATIONS BETWEEN THE LEVELS OF ESTRADIOL, PROGESTERONE, PROLACTIN AND TREATMENT RESPONSE AND QUALITY OF LIFE IN WOMEN WITH THE FIRST PSYCHOTIC EPISODE

YANKOUSKAYA A.H.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):88-95.

Резюме.

Цель исследования – определить взаимосвязи ответа на фармакотерапию и качество жизни у женщин с ППЭ с уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина.

Материалы и методы. Дизайн исследования – проспективное, сравнительное, «случай – контроль». В исследование было включено 98 женщин в возрасте от 18 до 35 лет: 55 пациенток с ППЭ, 43 здоровые женщины. Отклик на фармакотерапию определялся степенью редукции позитивных и негативных симптомов в течение 4 недель наблюдения. Качество жизни оценивалось с помощью русскоязычной версии опросника MOS SF-36. Количественное определение содержания гормонов в сыворотке крови производилось методом иммуноферментного анализа. Результаты. У женщин репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом при ППЭ по сравнению с контрольной группой был обнаружен повышенный уровень пролактина, независимо от фазы менструального цикла, и сниженный уровень прогестерона в лютеиновой фазе. Сравнение пациенток по выраженности психопатологической симптоматики в зависимости от фазы менструального цикла показало большую выраженность бредовой симптоматики у пациенток, госпитализированных в период фолликулярной фазы. Не было обнаружено статистически значимых ассоциативных связей между степенью редукции психопатологической симптоматики в течение 4 недель наблюдения и концентрацией пролактина, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с ППЭ. Группы пациенток с различным уровнем редукции психопатологической симптоматики не отличались по показателям качества жизни. Получена отрицательная ассоциативная связь физического компонента здоровья с уровнем пролактина.

Заключение. В начале лечения у пациенток с ППЭ во время фолликулярной фазы менструального цикла обнаружена более выраженная бредовая симптоматика в сравнении с пациентками в период лютеиновой фазы. У обследованных пациенток эффективность купирующей нейролептической терапии в кратковременной перспективе не связана с периферическим уровнем половых гормонов и пролактина, однако повышенный уровень пролактина вносит вклад в снижение качества жизни пациенток с ППЭ.

Ключевые слова: первый психотический эпизод, ответ на терапию, качество жизни, пролактин, эстрадиол, прогестерон.

Abstract.

Objectives. To determine the associations between treatment response, quality of life and the level of estradiol, progesterone, prolactin in women with the first psychotic episode (FPE).

Material and methods. The study design is prospective, comparative, «case – control». The study included 98 women aged from 18 to 35 years: 55 patients with the FPE, 43 healthy women. The response to pharmacotherapy was determined

by the degree of reduction of positive and negative symptoms within 4 weeks of observation. Quality of life was assessed using the Russian version of the MOS SF-36 questionnaire. Quantitative determination of blood serum hormones level was carried out by enzyme immunoassay.

Results. At the reproductive age in women with the normal menstrual cycle with the FPE compared to the control group, an increased level of prolactin was found, regardless of the phase of the menstrual cycle, and a reduced level of progesterone in the luteal phase. The comparison of female patients by the severity of psychopathological symptoms depending on the phase of the menstrual cycle showed a greater expressiveness of delusional symptoms in patients during the follicular phase. No statistically significant association was found between the degree of reduction of psychopathological symptoms during 4 weeks of observation and the blood serum concentration of prolactin, progesterone and estradiol in patients with FPE. The groups of patients with different levels of reduction of psychopathological symptoms did not differ in terms of quality of life. A negative association between the physical component of quality of life and the prolactin level was obtained.

Conclusions. At the beginning of treatment, female patients with FPE during the follicular phase of the menstrual cycle demonstrated more pronounced delusional symptoms in comparison with patients during the luteal phase. In the examined female patients, the effectiveness of antipsychotic therapy in the short term is not related to the peripheral level of sex hormones and prolactin, however, an increased prolactin level contributes to a decrease in the quality of life of patients with FPE.

Key words: first psychotic episode, treatment response, quality of life, prolactin, estradiol, progesterone.

Шизофрения и близкие к ней психические расстройства представляют собой важную медико-социальную проблему. Раннее начало, тенденции к хроническому течению, необходимость длительного приема поддерживающего лечения, существенное нарушение социального функционирования пациентов, утрата трудоспособности обуславливают высокую стоимость данной группы расстройств и экономическую нагрузку на общество в целом. В связи с этим актуальной задачей является повышение эффективности лечения пациентов с расстройствами шизофренического спектра на раннем этапе заболевания, включающем первый психотический эпизод (далее ППЭ) и 2-3 последующих года [1]. Ответ на нейролептическую терапию у пациентов с ППЭ в течение первых 4 недель лечения является предикативным фактором для долговременного течения заболевания [2].

Современный подход к повышению эффективности терапии ППЭ включает не только редукцию симптоматики и профилактику рецидива, но и улучшение качества жизни, социальной адаптации и функционирования пациентов. Ответ на нейролептическую терапию пациентов с ППЭ обусловлен факторами, связанными с фармакологическими характеристиками антипсихотиков, а также факторами, связанными с пациентом, среди которых значимое место занимают половые морфофункциональные и гормональные особенности [3].

По данным различных исследований, у женщин по сравнению с мужчинами отмечается

лучший ответ на психофармакотерапию, меньшее количество госпитализаций и более успешная семейная и трудовая адаптация. При этом важная роль отводится женским половым гормонам. Гипотеза протективной роли эстрогенов при шизофрении опирается на экспериментальных исследованиях, свидетельствующих о модулирующем влиянии эстрадиола на нейромедиаторные системы, вовлеченные в молекулярные механизмы расстройств шизофренического спектра [4].

Клинические исследования отклика на терапию у женщин с шизофренией свидетельствуют о значимости менопаузы как предикативного фактора. Ухудшение течения шизофрении и снижение эффективности медикаментозной терапии в менопаузе объясняется снижением функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, сопровождающейся редукцией уровня эстрогенов [5]. При этом применение заместительной гормональной терапии эстрогенами в качестве комбинированного лечения пациенток в период менопаузы улучшает ответ на антипсихотическую терапию [6]. Гипотеза «гипоэстрогенизма» при расстройствах шизофренического спектра также подтверждается клиническими наблюдениями, которые показывают недостаточность половых гормонов у женщин до манифестации шизофрении, проявляющуюся нарушениями менструального цикла; обострение симптоматики заболевания после родов и аборт, а также в те фазы менструального цикла, когда уровень эстрогенов снижен; наличие связи тяжести симптомов шизофрении у женщин с фазой менструального цик-

ла, характеризующейся низким уровнем эстрогенов; наличие второго пика заболеваемости у женщин после 40 лет, что может быть связано со снижением функции половых желез вследствие менопаузы [7].

Роль прогестерона при шизофрении практически не изучена, хотя он является метаболическим прекурсором всех половых стероидов. По имеющимся данным, у длительно болеющих пациенток обнаруживается сниженный уровень прогестерона в лютеиновой фазе. Кроме того, улучшение симптоматики у женщин с шизофренией во второй фазе менструального цикла, которое связывают с действием эстрадиола, возможно, зависит и от прогестерона [8].

Эндокринные изменения при расстройствах шизофренического спектра не ограничиваются снижением концентрации половых гормонов, но также сопровождаются повышенным уровнем пролактина. Гиперпролактинемия часто обнаруживается до назначения фармакотерапии у пациентов с ППЭ и в продромальной фазе заболевания. Это может отражать нарушение функционирования дофаминовой тубероинфундибулярной системы до манифестации острых психотических симптомов [9], а также может свидетельствовать об участии пролактина в патофизиологических механизмах через активацию стрессовой оси [10]. Поскольку секреция пролактина непосредственно связана с дофаминергической нейромедиаторной системой головного мозга, вовлеченной в патогенетические механизмы расстройств шизофренического спектра, и в значительной степени подвержена влиянию антипсихотической терапии [3, 9], изменение уровня пролактина может вносить вклад в особенности психопатологической симптоматики и ответа на терапию. Гиперапролактинемия является самым частым нейроэндокринным нарушением, обусловленным приемом нейролептиков, и причиной снижения уровня половых гормонов, сопровождающегося у женщин нарушениями менструального цикла, половой дисфункцией и гирсутизмом, что может быть причиной снижения качества жизни, приверженности терапии, и как следствие, худшей адаптации и течения заболевания [3, 11].

Учитывая вышесказанное, исследование связей ответа на терапию, качество жизни с уровнем женских половых гормонов и пролактина у женщин при ППЭ имеет особую значимость для определения предикторов эффективности и переносимости терапии, повышения качества рацио-

нального подбора психофармакотерапии и прогноза течения заболевания.

Цель исследования – определить взаимосвязи ответа на фармакотерапию и качество жизни у женщин с ППЭ при расстройствах шизофренического спектра с уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, сравнительное, «случай – контроль». В исследование было включено 98 женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Основную группу составили 55 пациенток с ППЭ, контрольную – 43 здоровые женщины. Пациенты были впервые госпитализированы в учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-наркология» и проходили лечение по поводу ППЭ. Выборка основной группы формировалась методом направленного отбора. Критериями включения пациентов в исследование были: психическое расстройство, удовлетворяющее исследовательским диагностическим критериям шизофрении (F20), и острых психотических расстройств (F23) Международной классификации болезней 10-го пересмотра (первый психотический эпизод); возраст от 18 до 35 лет; отсутствие эндокринных, хронических соматических, гинекологических заболеваний; отсутствие беременности, отсутствие лактации в течение 3 месяцев, приема гормональной терапии и комбинированных оральных контрацептивов; как минимум 2 нормальных менструальных цикла, предшествовавших исследованию; информированное согласие на участие. Контрольная группа была сформирована из психически здоровых женщин с учетом тех же критериев включения, что и основная.

Отклик на фармакотерапию определялся как степень редукции (процент от исходного) позитивных и негативных симптомов через 2 и 4 недели после первого обследования. Оценка выраженности психопатологической симптоматики проводилась трехкратно: в дни забора крови и спустя 2 недели – с помощью клинических шкал «Шкалы оценки позитивных симптомов» (Scale for the Assessment of Positive Symptoms – SAPS) и «Шкалы оценки негативных симптомов» (Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS) (N.C. Andreasen, 1982) в адаптированной версии (С.Н. Мосолов, 2001) [12]. Для оценки показателей качества жизни применялась русскоязыч-

ная версия опросника MOS SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) [13]. С целью определения выраженности побочных эффектов в связи с проводимой терапией были использованы отдельные субшкалы «Шкалы оценки побочного действия» - UKU Side-Effect Rating Scale (Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale; O. Lingjaerde, U. G. Ahlfors, P. Bech, 1987) [14].

Уровень пролактина, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови определялся дважды: в фолликулярной (5-7 день) и лютеиновой (20-22 день) фазах менструального цикла. У пациенток уровень гормонов измерялся в ближайшей фазе менструального цикла после поступления в стационар. При первом обследовании у 30 (54,55%) человек наблюдалась фолликулярная фаза, у 25 (45,45%) – лютеиновая. Забор крови из вены производился утром с 7 до 8 часов, натощак. Сыворотка крови хранилась при температуре минус 20°C. Количественное определение содержания гормонов производилось методом иммуноферментного анализа на фотометре «Sunrise» (Австрия) с использованием реактивов изготовителя «Научно-производственное объединение «Диагностические системы» (Россия) в лаборатории НИЧ Гродненского государственного медицинского университета. Коэффициент вариации определения гормонов в одном образце не превышал 8%. Чувствительность наборов для пролактина – 10 мМЕ/л, эстрадиола – 25 пмоль/л, прогестерона – 0,5 нмоль/л.

Основная и контрольная группы не раз-

личались по таким социально-демографическим характеристикам, как возраст, уровень образования, семейное положение и количество детей (табл. 1). В соответствии с исследовательскими диагностическими критериям МКБ-10 у 18 (32,73%) человек была диагностирована «параноидная шизофрения» (F20.0); у 16 (29,09%) пациенток – «острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении» (F23.0); «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» (F23.1) установлено в 10 (18,18%) случаях; «острое шизофреноподобное психотическое расстройство» (F23.2) – в 11 (20%). Продолжительность расстройства (от момента появления отчетливых психотических симптомов) составляла 4 [1; 9] месяца. Пациентки впервые получали нейролептическую терапию. Средняя длительность лечения нейролептиками до первого обследования составила 6 дней. Наименование препаратов и дозы представлены в таблице 2. В течение 4 недель наблюдения побочные эффекты в виде галактореи встречались у 14 (25,45%) человек, нарушения менструального цикла развились у 10 (18,18%) пациенток, мышечная ригидность наблюдалась у 25 (45,45%) пациенток, гипокинезия отмечалась в 32 (58,18%) случаях, акатизия – в 15 (27,27%). Экстрапирамидные расстройства были связаны с приемом трифлуоперазина, галоперидола, зуклопентиксола и рисперидона. Галакторея и нарушения менструального цикла не были ассоциированы с определенными нейролептиками.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

	Основная группа n=55	Контрольная группа n=43	p (критерий Манна-Уитни)
Возраст	27 [22; 31]	26 [24; 31]	p=0,977
Образование:			
- высшее	22 (40%)	16 (37,21%)	p=0,453
- среднее-специальное	20 (36,36%)	12 (27,91%)	
- среднее	13 (23,64%)	15 (34,88%)	
Семейное положение:			
- в браке	20 (36,36%)	20 (46,51%)	p=0,105
- не замужем	25 (45,46%)	22 (51,16%)	
- разведена	10 (18,18%)	1 (2,33%)	
Наличие детей:			
- отсутствуют	35 (63,64%)	31 (72,1%)	p=0,416
- 1 ребенок	7 (12,73%)	6 (13,95%)	
- 2 детей	10 (18,18%)	4 (9,3%)	
- 3 детей	3 (5,45%)	2 (4,65%)	

Таблица 2 – Нейролептическая терапия пациенток основной группы

Название препаратов	Количество пациенток (%), n=55 (100%)	Доза, мг, мин.-макс.
Типичные нейролептики	31 (56,36%)	
трифлуоперазин	21 (38,18%)	4-12,5 мг
галоперидол	6 (10,91%)	5-10 мг
зуклопентиксол	4 (7,27%)	6-25 мг
Атипичные нейролептики	24 (43,64%)	
рисперидон	16 (29,09%)	2-4 мг
клозапин	3 (5,45%)	75 мг
кветиапин	3 (5,45%)	200-500 мг
оланзапин	2 (3,65%)	15-20 мг

Таблица 3 – Концентрация гормонов в сыворотке крови основной и контрольной групп

		Основная группа, n=55	Контрольная группа, n=43	p (критерий Манна-Уитни)
Концентрация пролактина, мМЕ/л	фолликулярная фаза	1428,3 [779,38; 2210,57]	619,06 [512,06; 823,65]	p<0,05
	лютеиновая фаза	1615,7 [940,73; 2574,6]	697,77 [545,64; 940,62]	p<0,05
Концентрация эстрадиола, пмоль/л	фолликулярная фаза	261,54 [204,64; 369,35]	257,55 [199,65; 329,17]	p=0,489
	лютеиновая фаза	279,5 [207,63; 413,27]	333,54 [259,54; 428,62]	p=0,222
Концентрация прогестерона, нмоль/л	фолликулярная фаза	2,18 [1,68; 3,25]	2,07 [1,39; 3,49]	p=0,339
	лютеиновая фаза	15,92 [9,29; 22,42]	34,94 [12,04; 55,75]	p=0,001

Статистический анализ данных производился с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ Спирмена, непараметрический U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок (различия считались статистически значимыми при $p<0,05$). Данные представлены в виде Me [LQ; UQ], где Me - медиана LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. Исследование проведено в соответствии с принципами клинической биоэтики. Конфликт интересов отсутствует.

Результаты и обсуждение

Исследование гормонального фона женщин с ППЭ в процессе лечения в сравнении с контрольной группой показало достоверное повышение концентрации пролактина в двух исследованиях, независимо от фазы менструального цикла, и сниженный уровень прогестерона в лютеиновой фазе. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови здоровых женщин и пациенток с ППЭ в нашем исследовании значимо не отличалась (табл. 3).

Для достижения цели исследования мы определяли особенности ответа на терапию в группе пациенток с ППЭ. Несмотря на отсутствие общепринятых подходов к оценке ответа на терапию, в настоящее время в научных исследованиях эффективность терапии определяется на основании заранее заданного уровня снижения выраженности психопатологической симптоматики, измеряемого с помощью клинических шкал [12]. В нашем исследовании выраженность позитивной и негативной симптоматики в группе пациенток с ППЭ оценивалась с учетом фаз менструального цикла в виде изменения общей суммы баллов по клиническим шкалам SAPS и SANS (табл. 4). Нами не было обнаружено статистически значимых различий в выраженности клинко-психопатологической симптоматики (общей суммы баллов по клиническим шкалам SAPS и SANS) у пациенток в разных фазах цикла. Достоверное различие между пациентками в период фолликулярной (n=30) и лютеиновой (n=25) фаз при первичном обследовании наблюдалось только по выраженности бредовой симптоматики: бредовые симптомы в большей степени были выражены у

Таблица 4 – Динамика позитивных и негативных симптомов с учетом фазы менструального цикла

№	Группы пациенток по фазам менструального цикла	SAPS (общая сумма баллов), Ме [LQ;UQ]	P	SANS (общая сумма баллов), Ме [LQ;UQ]	P
I	фолликулярная, n=30 лютеиновая, n=25	47 [34; 54] 46 [35; 57]	p=0,782	46 [36; 63] 44 [32; 66]	p=0,86
II	фолликулярная, n=25 лютеиновая, n=30	23 [15; 35] 27 [16; 33]	p=0,993	25 [19; 46] 32,5 [23; 48]	p=0,278
III	фолликулярная, n=30 лютеиновая, n=25	13 [8; 23] 12 [5; 24]	p=0,743	20 [13; 33] 16 [6; 35]	p=0,351

Таблица 5 – Ответ на терапию у пациенток с ППЭ в течение 4 недель

Шкалы (период наблюдения)	Доля пациенток с редукцией общего балла по шкалам SAPS и SANS на заданный уровень, n=55 (100%)				
	≤0-24%	25-49%	50-74%	75-100%	≥50%
SAPS (2 нед.)	10 (18,18%)	32 (58,18%)	7 (12,73%)	6 (10,91%)	13 (23,64%)
SANS (2 нед.)	20 (36,36%)	24 (43,64%)	7 (12,73%)	4 (7,27%)	11 (20%)
SAPS (4 нед.)	2 (3,64%)	15 (27,27%)	14 (25,45%)	24 (43,64%)	38 (69,09%)
SANS (4 нед.)	7 (12,73%)	16 (29,09%)	18 (32,73%)	14 (25,45%)	32 (58,18%)

пациенток в фолликулярной фазе (критерий Манна-Уитни: $U = 246,0$, $p = 0,029$), когда наблюдается низкий уровень и эстрадиола, и прогестерона.

Через четыре недели после первого исследования была выявлена положительная динамика в редукции позитивной симптоматики у всех пациенток и негативной симптоматики у 53 (96,36%) женщин. Ответ на терапию в исследуемой группе представлен в виде доли пациенток с редукцией общего балла по шкалам SAPS и SANS в таблице 5. Нами не было обнаружено статистически значимых ассоциативных связей между степенью редукции психопатологической симптоматики в течение 4 недель наблюдения и концентрацией пролактина, прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови у пациенток с ППЭ.

Учитывая имеющиеся литературные данные по поводу отклика на терапию у женщин с шизофренией в менопаузе [15], мы предположили, что пациентки с лучшим ответом на терапию могут иметь иной гормональный профиль по сравнению с пациентками с более слабым ответом на лечение. Основная группа была разделена на 2 подгруппы по редукции и позитивных, и негативных симптомов как минимум на 50% через 4 недели лечения: женщины с редукцией общего балла по обоим шкалам SAPS и SANS $\geq 50\%$ – $n = 29$, пациентки с редукцией симптоматики $< 50\%$ – $n = 26$. Группы не отличались по возрасту, при-

меняемым антипсихотикам и выраженности побочных эффектов нейролептической терапии. При сравнении этих групп по уровню гормонов в зависимости от фазы менструального цикла с помощью критерия Манна-Уитни не было обнаружено статистически значимых отличий в концентрации пролактина ($p = 0,682$), прогестерона ($p = 0,426$) и эстрадиола ($p = 0,913$) в сыворотке крови. Статистически значимые отличия между группами касались диагноза (критерий Манна-Уитни, $U = 253,5$, $p = 0,036$), длительности заболевания до начала лечения ($U = 187,5$, $p = 0,001$), семейной адаптации в преморбиде ($U = 249,5$, $p = 0,030$). У пациенток с лучшим ответом на терапию чаще встречался диагноз острого психотического расстройства, наблюдалась меньшая длительность заболевания до начала лечения и более успешная семейная адаптация.

Кроме редукции психопатологической симптоматики, являющейся основной целью терапии при ППЭ, важным показателем эффективности лечения является качество жизни. Показатели качества жизни пациенток, включенных в наше исследование, представлено в таблице 6. Была обнаружена отрицательная ассоциативная связь физического компонента здоровья с уровнем пролактина ($n = 55$, $r = -0,318$, $p = 0,017$). Значения по шкале боли, где меньшие значения отражают большую выраженность, были достоверно связа-

Таблица 6 – Показатели качества жизни пациенток с ППЭ, n=55

Показатели	Значение показателей, Ме [LQ;UQ]
Физический компонент здоровья	52,39 [47,63; 57,95]
Психологический компонент здоровья	36,94 [26,65; 48,27]
Физическое функционирование, PF	85,0 [75,0; 95,0]
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, RP	50 [25; 100]
Интенсивность боли, BP	64 [51; 100]
Общее состояние здоровья, GH	60 [45; 85]
Жизненная активность, VT	60 [40; 70]
Социальное функционирование, SF	50 [25; 75]
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, RE	33,3 [0; 66,7]
Психическое здоровье, MH	56 [36; 72]

ны с проявлением экстрапирамидной симптоматики: мышечной ригидностью ($n=55$, $r=-0,295$, $p=0,028$) и акатизией ($n=55$, $r=-0,302$, $p=0,024$). Однако связей выраженности побочных эффектов нейролептической терапии с уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина не было выявлено. Группы сравнения с различным уровнем редукции психопатологической симптоматики не отличались по показателям качества жизни.

Заключение

1. В начале лечения у пациенток с ППЭ, госпитализированных во время фолликулярной фазы менструального цикла, обнаруживалась более выраженная бредовая симптоматика в сравнении с пациентками в период лютеиновой фазы.

2. У женщин репродуктивного возраста с ППЭ в нашем исследовании не было выявлено связей между выраженностью позитивной и негативной симптоматики, а также редукцией психопатологических симптомов в процессе лечения и уровнем эстрадиола, прогестерона и пролактина в сыворотке крови. В отличие от женщин в период менопаузы, у пациенток репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом при ППЭ периферический уровень половых гормонов и пролактина не влияет на эффективность купирующей нейролептической терапии в кратковременной перспективе.

3. Повышенный уровень пролактина вносит вклад в снижение качества жизни пациенток с ППЭ.

Литература

1. Fusar-Poli, P. Improving outcomes of first-episode psychosis:

- an overview / P. Fusar-Poli, P. D. McGorry, J. M. Kane // *World Psychiatry*. – 2017 Oct. – Vol. 16, N 3. – P. 251–265.
- Lambert, M. Current schizophrenia / M. Lambert, D. Naber. – 3rd ed. – London : Current Medicine Group, 2012. – XIV, 193 p.
- Горобец, Л. Н. Общие вопросы диагностики и профилактики нейроэндокринных дисфункций у психически больных / Л. Н. Горобец // *Фарматека*. – 2013. – № 16. – С. 88–91.
- A Role for estrogen in schizophrenia: clinical and preclinical findings [Electronic resource] / A. Gogos [et al.] // *Inter. J. Endocrinol.* – 2015. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/615356/>. – Date of access: 15.03.2019.
- Antipsychotic response worsens with postmenopausal duration in women with schizophrenia / A. González-Rodríguez [et al.] // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2016 Dec. – Vol. 36, N 6. – P. 580–587.
- Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age / J. Kulkarni [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2015 Jun. – Vol. 20, N 6. – P. 695–702.
- Riecher-Rössler, A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses / A. Riecher-Rössler // *Lancet Psychiatry*. – 2017 Jan. – Vol. 4, N 1. – P. 63–72.
- Progesterone: the neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions / J. Sun [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016 Dec. – Vol. 74. – P. 126–140.
- Seeman, M. V. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? / M. V. Seeman, P. Seeman // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2014 Jan. – Vol. 48. – P. 155–160.
- The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review / J. Peuskens [et al.] // *CNS Drugs*. – 2014 May. – Vol. 28, N 5. – P. 421–453.
- Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research / J. Grigg [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2017 Nov. – Vol. 234, N 22. – P. 3279–3297.
- Мосолов, С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепции позитивных и не-

гитивных расстройств / С. Н. Мосолов. – М. : Новый свет, 2001. – 238 с.

13. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М. : ОЛМАПРЕСС, 2007. – 313 с.
14. Смулевич, А. Б. Депрессии в общей медицине : рук. для

врачей / А. Б. Смулевич. – М. : МИА, 2001. – 782 с.

15. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST) / H. Boret [et al.] // Schizophr. Res. – 2009 Dec. – Vol. 115, N 2/3. – P. 97–103.

Поступила 11.12.2018 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. World Psychiatry. 2017 Oct;16(3):251-265. doi: 10.1002/wps.20446
2. Lambert M, Naber D. Current schizophrenia. 3rd ed. London: Current Medicine Group; 2012. XIV, 193 p. doi: 10.1007/978-1-908517-68-5
3. Gorobets LN. General issues of diagnosis and prevention of neuroendocrine dysfunction in mentally ill patients. Farmateka. 2013;(16):88-91. (In Russ.)
4. Gogos A, Sbisá AM, Sun J, Gibbons A, Udawela M, Dean B. A Role for estrogen in schizophrenia: clinical and preclinical findings. Inter J Endocrinol. 2015. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/615356/>. doi: 10.1155/2015/615356
5. González-Rodríguez A, Catalán R, Penadés R, Ruiz Cortés V, Torra M, Seeman MV, et al. Antipsychotic response worsens with postmenopausal duration in women with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol. 2016 Dec;36(6):580-587.
6. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia: a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. Mol Psychiatry. 2015 Jun;20(6):695-702. doi: 10.1038/mp.2014.33
7. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses. Lancet Psychiatry. 2017 Jan;4(1):63-72. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30379-0
8. Sun J, Walker AJ, Dean B, van den Buuse M, Gogos A. Progesterone: the neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. Psychoneuroendocrinology. 2016 Dec;74:126-140. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.08.019
9. Seeman MV, Seeman P. Is schizophrenia a dopamine supersensitivity psychotic reaction? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014 Jan;48:155-60. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.10.003
10. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. CNS Drugs. 2014 May;28(5):421-53. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3
11. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. Psychopharmacology (Berl). 2017 Nov;234(22):3279-3297. doi: 10.1007/s00213-017-4730-6
12. Mosolov SN. Scales for psychometric assessment of schizophrenia symptoms and the concept of positive and negative disorders. Moscow, RF: Novyi svet; 2001. 238 p. (In Russ.)
13. Novik AA, Ionova TI. Guidelines no on quality of life research in medicine. Moscow, RF: OLMAPRESS; 2007. 313 p. (In Russ.)
14. Smulevich AB. Depression in general medicine: ruk dlia vrachei. Moskva, RF: MIA; 2001. 782 p. (In Russ.)
15. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: An open randomized clinical trial (EUFEST). Schizophr Res. 2009 Dec;115(2-3):97-103. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.019

Submitted 11.12.2018

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Янковская А.Г. – старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Yankouskaya A.H. – senior lecturer of the Chair of Psychiatry and Narcology, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Обухова, 15/1, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии. E-mail: jankouskaja@gmail.com – Янковская Александра Героимовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 15/1 Obukhov str., Grodno State Medical University, Chair of Psychiatry and Narcology. E-mail: jankouskaja@gmail.com – Aliaksandra H. Yankouskaya.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ПОСТОБРАБОТКИ ИЗДЕЛИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ 3D-ПЕЧАТИ

ЕЗЕРСКАЯ А.А., ПИВОВАР М.Л.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 96-101.

DETERMINING OPTIMAL CONDITIONS FOR THE POSTPROCESSING OF PRODUCTS OBTAINED BY 3D-PRINTING

EZERSKAYA A.A., PIVOVAR M.L.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):96-101.

Резюме.

Цель – изучить влияние различных органических растворителей на изделия, полученные путем 3D-печати; определить оптимальные условия постобработки изделий.

Материал и методы. В исследовании были использованы изделия из полилактида и акрилонитрилбутадиенстирола. Органические растворители представлены различными классами органических соединений (предельные одноатомные спирты, простые эфиры, сложные эфиры, алкилгалогениды, насыщенные кетоны, насыщенные углеводороды, арены, нитрилы, амиды, гетероциклические соединения, сульфоксиды). Методом данного исследования являлось моделирование процесса постобработки изделий из разных пластиков, напечатанных по технологии FDM. Первым этапом являлось растворение детали путем погружения в органический растворитель. Вторым этапом эксперимента представлял собой растворение поверхностных слоев детали в парах органического растворителя.

Результаты. Изучено влияние более 20 органических растворителей на изделия из разных видов пластика, установлены наиболее подходящие растворители для постобработки деталей из полилактида – 1,2-дихлорэтан и хлороформ, определены время постобработки и качество получаемой детали. Для постобработки деталей из акрилонитрилбутадиенстирола наиболее приемлемыми являлись следующие органические растворители – метиленхлорид, хлороформ или ацетон. Определены время постобработки изделий и качество получаемой детали. Заключение. Проведен обзор применения 3D-печати в медицине и фармации, в статье обозначены наиболее перспективные направления использования 3D-печати. В результате экспериментальных работ были оптимизированы условия постобработки изделий, напечатанных с помощью 3D-принтера по технологии FDM. Установлены наиболее подходящие для вышеуказанных целей растворители: лучшими органическими растворителями для постобработки изделий из PLA являются 1,2-дихлорэтан и хлороформ, для постобработки изделий из ABS пластика – ацетон, метиленхлорид, хлороформ.

Ключевые слова: аддитивные технологии, PLA-пластик, ABS-пластик, органические растворители.

Abstract.

Objectives. To study the effect of various organic solvents on products obtained using 3D-printing; to determine the optimal conditions for postprocessing of these products.

Material and methods. In the study polylactide and acrylonitrile-butadiene-styrene products were used. Organic solvents were represented by various classes of organic compounds (saturated monohydric alcohols, ethers, esters, alkyl halides, saturated ketones, saturated hydrocarbons, arenes, nitriles, amides, heterocyclic compounds, sulfoxides). The method of this study was modelling of the postprocessing of 3D-parts from different plastics printed using FDM technology. At the first phase we dissolved the part by immersing it in an organic solvent. At the second phase we dissolved the surface layers of the part in vapors of an organic solvent.

Results. The effect of more than 20 organic solvents on products from different plastics was studied. The most suitable solvents for the postprocessing of parts from polylactide – 1,2-dichloroethane and chloroform were established. The time for the postprocessing of the products and the quality of the obtained part were determined. The organic solvents that were most acceptable for the postprocessing of components from acrylonitrile-butadiene-styrene included methylene chloride, chloroform and acetone.

Conclusions. The review of the use of 3D-printing in medicine and pharmacy has been done; the article indicates the most promising directions of the 3D-printing use. As a result of experimental work, a model of the postprocessing of products printed with a 3D-printer using FDM technology has been developed. The most suitable solvents for the above-mentioned purposes have been established.

Key words: additive technologies, PLA-plastic, ABS-plastic, organic solvents.

Аддитивные технологии (AM – Additive Manufacturing, AF – Additive Fabrication) – это технологии, позволяющие изготавливать изделия за счет послойного синтеза по цифровой 3D-модели [1]. В медицине аддитивные технологии наиболее широкое применение получили в стоматологии и хирургии (при протезировании, создании имплантов и создании полномасштабных моделей) [2, 3].

В настоящее время широко используются следующие технологии 3D-печати:

- технология послойного наплавления (англ. fused deposition modeling – FDM);
- лазерная стереолитография (англ. laser stereolithography – SLA);
- производство произвольных форм электронно-лучевой плавкой (англ. electron beam freeform fabrication – EBF);
- прямое лазерное спекание металлов (англ. direct metal laser sintering – DMLS);
- электронно-лучевая плавка (англ. electron-beam melting – EBM);
- выборочное тепловое спекание (англ. selective heat sintering – SHS);
- выборочное лазерное спекание (англ. selective laser sintering – SLS);
- изготовление объектов методом ламинирования (англ. laminated object manufacturing – LOM) [4].

Технология SLA основана на полимеризации фотополимеризующейся композиции путем воздействия лазерного излучения или излучения ртутных ламп (фотоиницированная полимеризация). С помощью такой технологии получают точные и прочные модели с высоким уровнем детализированности. Однако в данный момент для медицинских целей все чаще используются технологии 3D-печати FDM в виду относительной простоты 3D-принтеров и относительно низкой стоимости расходных материалов [5]. Данная технология подразумевает создание слоев изде-

лия в результате экструзии материала, способного к быстрому застыванию, в виде струй или микрокапель; материал нагревается до температуры плавления в экструдере, далее материал выдавливается через сопло; для обеспечения печати в трёх плоскостях экструдер приводится в движение, траектория которого находится под контролем программного обеспечения [4].

Персонализированная медицина и пациентоориентированность – одни из наиболее важных и перспективных направлений развития медицины и фармации. Персонализация лекарственных средств, начиная от разработки, заканчивая производством, стала возможной с развитием 3D-печати и технологии FDM [6].

Еще одним направлением использования технологии 3D-печати методом FDM стало обучение медицинского персонала. Персональная 3D-модель челюсти пациента используются для подготовки врачей к высокотехнологичным операциям в челюстно-лицевой хирургии [2].

Вместе с тем, полученные при 3D-печати объекты имеют структурированную особым образом поверхность (волнистость, слоистость, шероховатости), которая обусловлена технологией печати и требует постобработки.

Выделяют 3 основных вида постобработки изделий, полученных путем 3D-печати (распечатанных объектов – РО): механическая, термическая, химическая. Механическая постобработка наиболее трудоемка, особенно в случае детализированных РО, может приводить к изменению их геометрических параметров, что не всегда допустимо. Термическая обработка практически не используется для РО, полученных из пластиков, ввиду изменения конечных свойств РО под воздействием высоких температур. В связи с перечисленным, на практике чаще применим химический вид постобработки РО.

Химический метод постобработки РО ос-

нован на сглаживании. В результате воздействия органического растворителя происходит набухание и частичное растворение поверхностных слоев РО, а под действием силы поверхностного натяжения происходит выравнивание. Преимуществом такой постобработки является увеличение герметичности изделия, повышение прочности, а также эстетичность внешнего вида.

Наиболее часто используемыми растворителями для постобработки РО являются дихлорэтан и дихлорметан (для PLA), ацетон, этилацетат, дихлорэтан и дихлорметан (для ABS) [7, 8].

Цель данной работы – определение и расширение перечня органических растворителей для постобработки РО, выбор оптимальных условий постобработки РО.

Материал и методы

В исследовании использовались следующие материалы:

- РО из PLA-пластика (полилактида);
- РО из ABS-пластика (акрилонитрилбутадиенстирола);
- органические растворители из разных классов органических соединений: предельные одноатомные спирты – этанол, изопропанол, бутанол-1, бутанол-2, изобутанол, изоамиловый спирт; простые эфиры – диэтиловый эфир; сложные эфиры – этилацетат, амилацетат, бутилацетат; алкилгалогениды – метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, хлороформ; насыщенные кетоны – ацетон; насыщенные углеводороды – гексан; арены – бензол, толуол; нитрилы – ацетонитрил; амиды – N,N-диметилформамид; гетероциклические соединения – диоксан, тетрагидрофуран; сульфоксиды – диметилсульфоксид);
- плита нагревательная лабораторная ПЛ-01;
- суховоздушный термостат.

Методом данного исследования являлось моделирование процесса постобработки изделий путем погружения изделия в стеклянные емкости объемом 10 мл, заполненные различными растворителями или равновесной парогазовой фазой.

Результаты

В ходе анализа литературных данных было выяснено, что полилактид хорошо растворяется в следующих органических растворителях: в бутилацетате, метиленхлориде, хлорбензоле, толуоле, тетрахлорметане, 1,3-диметиламинами, хло-

роформе, ацетоне, дихлорэтано, гексахлорэтано, гексафторизопропанол, диоксане [7].

В результате эксперимента была проверена растворимость изделий из PLA в 22 органических растворителях. Делали размером 5x5 мм погружали в стеклянные емкости объемом 10 мл с 5 мл органического растворителя, которые оставляли на термостате (температура поддерживалась на уровне 30±2°C). За растворением детали следили и отмечали время частичного или полного растворения. Установлено, что:

1) предельные одноатомные спирты (этанол, изопропанол, бутанол-1, бутанол-2, изобутанол, изоамиловый спирт) в течение 30 минут не растворяли деталь из PLA;

2) гексан, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид не растворяли РО из PLA пластика в течение 30 минут;

3) при погружении детали в сложные эфиры (этилацетат, амилацетат, бутилацетат), диэтиловый эфир, ацетон, толуол по истечении 30 минут изменение поверхности детали (сглаживание поверхности) не происходило;

4) при погружении РО в бензол и диоксан в течение 8 минут наблюдалось сглаживание слоёв, однако после извлечения и высыхания на поверхности изделия образовывался белый налет;

5) метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, хлороформ полностью растворяли РО из PLA (время растворения – 3 минуты).

Исходя из результатов первого этапа исследования были выбраны растворители для дальнейших исследований: метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, бензол, диоксан.

Исходя из литературных данных акрилонитрилбутадиенстирол растворяется в кетонах (ацетоне), сложных эфирах (этилацетате) и 1,2-дихлорэтано [8].

Растворимость деталей из ABS была проверена в 22 органических растворителях. Детали размером 5x5 мм погружали в пенициллиновый флакон с 5 мл органического растворителя. Пенициллиновые флаконы с растворителем и погружённой в него деталью оставляли на термостате (температура поддерживалась на уровне 30±2°C). За растворением РО следили и отмечали время частичного или полного растворения:

1) спирты (этанол, изопропанол, бутанол-1, бутанол-2, изобутанол, изоамиловый спирт) в течение 30 минут не растворяли деталь из ABS;

2) в сложных эфирах происходило сглажи-

вание слоев РО из ABS (этилацетат – в течение 2 минут, бутилацетат – 4 минут, амилацетат – 20 минут);

3) в органических растворителях метиленхлориде, 1,2-дихлорэтано, хлороформе и ацетоне растворение поверхностных слоев РО наблюдали в течение 4 минут от момента погружения изделия в растворитель;

4) в бензоле через 14 минут наблюдали гладкую поверхность РО, для толуола это время составило 20 минут;

5) в течение 7 минут N,N-диметилформамид растворил часть РО, однако деталь деформировалась;

6) в диоксане поверхностное растворение РО произошло в течение 7 минут;

7) выдерживание детали из ABS в течение 30 минут в тетрагидрофуране, диэтиловом эфире, гексане, ацетонитриле или диметилсульфоксиде не привело к значимым изменениям поверхности изделия.

Исходя из результатов исследований были выбраны растворители для дальнейших экспериментальных работ: этилацетат, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, ацетон, бензол, диоксан.

Постобработка изделий в жидкой фазе имеет ряд недостатков. После извлечения изделия из емкости растворитель остаётся на поверхности детали, что способствует дальнейшему растворению, приводящему к изменению геометрических параметров РО. Для остановки процесса необходимо дождаться полного испарения растворителя, что увеличивает время постобработки РО.

В связи с вышеперечисленным в качестве альтернативного способа постобработки РО, лишенных указанных недостатков, выбрали постобработку с использованием парогазовой фазы. Для создания среды использовали песчаную баню с регулируемым нагревом, емкость с органическим растворителем и штатив, на котором закрепляли изделие.

Исходя из данных о температурах кипения [9] ($T_{\text{кип(метиленхлорид)}}=40^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(1,2-дихлорэтан)}}=83,5^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(хлороформ)}}=61,2^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(бензол)}}=80,1^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(диоксан)}}=101^{\circ}\text{C}$) устанавливали температуру нагрева песчаной бани. Изделия из PLA-пластика помещали в пары органического растворителя. Далее приведены результаты эксперимента:

1) в парах бензола и толуола в течение 15 минут не наблюдали изменения поверхности изделия, после высыхания деталь покрывалась бе-

лым налетом;

2) в парах метиленхлорида изменения поверхности детали не наблюдали;

3) в парах 1,2-дихлорэтана, хлороформа наблюдали сглаживание поверхностных слоев РО.

Для РО из ABS-пластика было проведено аналогичное исследование. Исходя из данных о температурах кипения [9] выбранных нами ранее органических растворителей ($T_{\text{кип(этилацетат)}}=77,1^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(метиленхлорид)}}=40^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(1,2-дихлорэтан)}}=83,5^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(хлороформ)}}=61,2^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(ацетон)}}=56^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(бензол)}}=80,1^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{кип(диоксан)}}=101^{\circ}\text{C}$), устанавливали температуры нагрева песчаной бани. РО из ABS-пластика помещали в пары органического растворителя. Были получены следующие результаты:

1) РО из ABS в парах этилацетата, 1,2-дихлорэтана не изменили поверхностную структуру;

2) в парах метиленхлорида, хлороформа, ацетона наблюдали постепенное сглаживание слоев, поверхность детали после высыхания гладкая, глянцевая; геометрия детали не изменялась;

3) с деталью из акрилонитрилбутадиенстирола в парах бензола и диоксана в течение 30 минут не наблюдали видимых изменений, после высыхания деталь покрывалась белым налетом.

Обсуждение

Исходя из первой части экспериментальных работ установлено, что наиболее подходящим растворителем для постобработки деталей из полилактида являются 1,2-дихлорэтан и хлороформ (фактором выбора являлись время постобработки и итоговое состояние детали).

Исходя из второй части экспериментальных работ выяснили, что наиболее подходящими растворителями для РО из акрилонитрилбутадиенстирола являются метиленхлорид, хлороформ и ацетон (в этом случае также ориентировались на время постобработки и итоговое состояние детали).

Заключение

1. Проведен литературный обзор применения 3D-печати в медицине и фармации. В статье обозначены наиболее перспективные направления развития 3D-печати в указанных областях.

2. Было проведено исследование, в результате которого определили перечень органических растворителей для постобработки изделий, изготовленных с помощью 3D-принтера по технологии FDM.

3. Экспериментально доказано, что лучшими органическими растворителями для постобработки РО из PLA являются 1,2-дихлорэтан и хлороформ, для постобработки РО из ABS пластика – ацетон, метиленхлорид, хлороформ. Фактором выбора подходящих растворителей для постобработки изделий являлись время, затраченное на постобработку, и итоговое состояние РО (изменение или сохранение геометрических параметров изделия).

4. Экспериментально доказано и рекомендовано использование парогазовой фазы для постобработки РО.

Литература

1. Аддитивные технологии – динамично развивающееся производство / О. Н. Гончаров [и др.] // Инженер. вестн. Дона. – 2016. – № 4. – С. 3–15.
2. Арапова, И. А. 3D-печать в челюстно-лицевой хирургии / И. А. Арапова, П. А. Кучерова // Глав. врач юга России. – 2017. – № 5. – С. 13–15.
3. Cardiac 3D-printing and its future directions / M. Vukicevic [et al.] // JACC. Cardiovasc. Imaging. – 2017 Feb. – Vol. 10,

N 2. – P. 171–184.

4. Шкуро, А. Е. Технологии и материалы 3D-печати [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. Е. Шкуро, П. С. Кривоногов. – Екатеринбург : Урал. гос. лесотехн. ун-т, 2017. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
5. Езерская, А. А. Изучение оптимальных условий постобработки органическими растворителями изделий, полученных при 3D-печати / А. А. Езерская, М. Л. Пивовар // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 70-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, 25–26 апр. 2018 г. В 2 ч. Ч. 2. – Витебск : ВГМУ, 2018. – С. 752–753.
6. Chya, Y. L. Current and emerging applications of 3D printing in medicine / Y. L. Chya, M. Guvendiren // Biofabrication. – 2017 Jun. – Vol. 9, N 2. – P. 024102.
7. Пырх, Т. В. Свойства разбавленных растворов высокомолекулярного полилактида / Т. В. Пырх, А. А. Мажеева, О. В. Зайцева // Успехи в химии и хим. технологии. – 2008. – Т. 22, № 5. – С. 70–73.
8. Михеенко, Д. Ю. Расходные материалы для 3D печати методом послойного наплавления (FDM/FFF) / Д. Ю. Михеенко, В. М. Михеенко // Знание. – 2016. – № 11-1. – С. 37–43.
9. Органические растворители. Физические свойства и методы очистки / А. Вайсбергер [и др.]. – М. : Изд-во иностран. лит., 1958. – 520 с.

Поступила 08.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Goncharova ON, Berezhnoy YuM, Bessarabov EN, Kadamov EA, Gaynutdinov TM, Nagopet'yan EM, i dr. Additive technologies - dynamically developing production. Inzhener Vestn Dona. 2016;(4):3-15. (In Russ.)
2. Arapova IA, Kucherova PA. 3D printing in maxillofacial surgery. Glav Vrach Iuga Rossii. 2017;(5):13-5. (In Russ.)
3. Vukicevic M, Mosadegh B, Min JK, Little SH. Cardiac 3D-printing and its future directions. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 Feb;10(2):171-184. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.001
4. Shkuro AE, Krivonogov PS. 3D printing technologies and materials [Elektronnyi resurs]: ucheb posobie. Yekaterinburg, RF: Ural gos lesotekhn un-t; 2017. 1 elektron opt disk (CD-ROM). (In Russ.)
5. Ezerskaya AA, Pivovarov ML. Study of optimal post-

treatment conditions for organic solvents in 3D-printing. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 70-i nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, 25–26 apr 2018 g. V 2 ch. Ch 2. Vitebsk, RB: VGMU; 2018. P. 752-3. (In Russ.)

6. Chya YL, Guvendiren M. Current and emerging applications of 3D printing in medicine. Biofabrication. 2017 Jun;9(2):024102. doi: 10.1088/1758-5090/aa7279
7. Pyrkh TV, Mazheeva AA, Zaytseva OV. Properties of dilute solutions of high-molecular polylactide. Uspekhi Khimii Khim Tekhnologii. 2008;22(5):70-3. (In Russ.)
8. Mikheenko DYU, Mikheenko VM. Consumables for 3D layer-by-layer printing (FDM/FFF). Znanie. 2016;(11-1):37-43. (In Russ.)
9. Vaysberger A, Proskauer E, Riddik Dzh, Tups E. Organic solvents. Physical properties and cleaning methods. Moscow, RF: Izd-vo inostran lit; 1958. 520 p. (In Russ.)

Submitted 08.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Езерская Анастасия Александровна – магистрант кафедры токсикологической и аналитической химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Пивовар М.Л. – к.ф.н., доцент кафедры токсикологической и аналитической химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Ezerskaya A.A. – applicant for a Master's degree of the Chair of Toxicological & Analytic Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pivovar M.L. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Toxicological & Analytic Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра токсикологической и аналитической химии. E-mail: mikle_n@tut.by – Пивовар Михаил Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Toxicological & Analytic Chemistry. E-mail: mikle_n@tut.by – Mikhail L. Pivovar.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ДВИГАТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ КИСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

БУТ-ГУСАИМ В.В.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 102-109.

THE EFFICACY EVALUATION OF MEDICAL REHABILITATION METHODS COMPLEX IN PATIENTS WITH MOTOR DYSFUNCTION OF THE HAND DUE TO ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISTURBANCES

BUT-HUSAIM U.U.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(2):102-109.

Резюме.

Целью исследования являлось изучение эффективности комплекса медицинской реабилитации, разработанного на основе зеркальной визуальной обратной связи, элементов двигательной терапии индуцированным ограничением, метода тренировки двигательных навыков кисти с использованием латексных резинок и авторского метода тренировки мелких моторных навыков у пациентов с двигательной дисфункцией кисти вследствие острого нарушения мозгового кровообращения различной степени выраженности. В исследовании приняли участие 62 пациента, разделенные на 2 группы сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, реабилитационному периоду и потенциалу. Для анализа результатов использовались методы оценки эффективности медицинской реабилитации пациентов с двигательной дисфункцией кисти, утвержденные министерством здравоохранения Республики Беларусь.

По результатам исследования было выявлено межгрупповое различие в восстановлении мелкой моторики, показателей кистевой динамометрии, уровне самооценки пациентом утраты функции верхней конечности, степени выраженности тревожной и депрессивной симптоматики, проявляющееся в более качественном результате у пациентов клинической группы. Также выявлено преобладание увеличений показателей и при оценке качества жизни у респондентов, проходящих предложенный комплекс методов медицинской реабилитации над пациентами контрольной группы.

Разработанный комплекс, в условиях применения в соответствии с алгоритмом, позволяет более качественно по сравнению с пациентами, проходящими стандартный курс медицинской реабилитации, восстановить двигательный навык, утраченный вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, улучшить степень самообслуживания, качества жизни и приводит к снижению выраженности тревожно-депрессивной симптоматики.

Ключевые слова: двигательная дисфункция кисти, зеркальная визуальная обратная связь, двигательная терапия индуцированным ограничением, кистевая лечебная гимнастика, медицинская реабилитация, острое нарушение мозгового кровообращения.

Abstract.

Objectives. To study the efficacy of the medical rehabilitation complex developed on the basis of mirror visual feedback, elements of constraint induced movement therapy, the method of hand motor skills' training with the use of latex rubber bands and the author's own method of fine motor skills training in patients with motor dysfunction of the hand caused by acute cerebral circulation of different severity degree.

Material and methods. The study involved 62 patients, divided into 2 comparison groups, matched by sex, age, rehabilitation period, and potential. To analyze the results we used methods for assessing the effectiveness of medical rehabilitation of patients with motor dysfunction of the hand, which were approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus. **Results.** The study revealed an intergroup difference in restoring fine motor skills, hand dynamometry indices, the patient's self-assessment of the upper limb function loss, the severity of anxiety and depression symptoms, which manifests itself in a better result in patients of the clinical group. The prevalence of the increased indicators was also revealed when assessing the life quality of respondents undergoing the proposed complex of medical rehabilitation methods over patients of the control group.

Conclusions. The developed complex, in terms of application in accordance with the algorithm, allows more qualitatively compared with patients undergoing a standard course of medical rehabilitation, to restore the motor skill lost because of acute cerebral circulation disturbance, to improve the degree of self-care, quality of life and leads to a decrease in anxiety-depression symptoms.

Key words: *hand motor dysfunction, mirror visual feedback, constraint induced movement therapy, medical hand gymnastics, medical rehabilitation, acute cerebrovascular accident.*

В последние десятилетия проблема острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) занимает лидирующие позиции по показателям смертности и причинам стойкой утраты трудоспособности как во всем мире, так и в Республике Беларусь [1, 2].

Среди всех выживших пациентов после ОНМК больше половины имеют выраженные неврологические нарушения, значительно ограничивающие их в социальном и трудовом функционировании, что определяет высокую актуальность проблемы в социально-экономическом формате [1, 2].

Одним из наиболее частых последствий ОНМК является утрата функции конечности и, по мнению некоторых авторов, среди различных синдромов, именно двигательные нарушения верхней конечности являются одними из самых тяжелых [1, 3]. Верхняя конечность играет важную роль в социальном функционировании человека [4], включающую как коммуникацию в обществе, так и трудовую деятельность, что достижимо благодаря таким двигательным элементам кисти, как захват, удержание и манипулирование объектами, реализующиеся за счет комплексной интеграции мышечной активности от плеча до пальцев кисти, в то время как для полноценного функционирования нижней конечности требуется меньше ресурсов [4, 5].

Комплекс последствий ОНМК представляет собой не просто инвалидизирующий физический исход заболевания для пациентов, а в значительной степени влияющий на жизненные планы, что в итоге является мощным психотравмирующим фактором, значительно влияющим как на самих пациентов, так и на их родственников [6].

Считается, что нарушения эмоционального спектра в виде тревожно-депрессивной симптоматики встречаются у 20-45% пациентов, перенесших ОНМК [7, 8], что оказывает негативное влияние на процессы лечения и реабилитации, так как в значительной степени снижают мотивацию пациента относительно процесса тренировки двигательного навыка [6].

Исходя из вышесказанного медицинская реабилитация пациентов с двигательной дисфункцией кисти (ДДК) вследствие ОНМК в настоящее время является актуальной научной, медицинской и социально-экономической проблемой, определяющей необходимость развития данного направления. Последствия ОНМК в значительной мере всесторонне ограничивают жизнь пациента и являются серьезной проблемой системы здравоохранения в большинстве стран мира, поэтому важным является продолжение поиска новых методов лечения и восстановления утраченных функций [9].

Такие методы медицинской реабилитации, как зеркальная визуальная обратная связь (Mirror Visual Feedback – MVF), двигательная терапия индуцированным ограничением (Constraint-Induced Movement Therapy – CIMT) и тренировка двигательных навыков кисти с использованием латексных резинок уже ранее показали свою эффективность в реабилитации пациентов при различных видах патологических процессов [10-15].

Цель исследования – оценить эффективность разработанного комплекса методов медицинской реабилитации на восстановление двигательной функции кисти у пациентов, перенесших ОНМК, а также влияние на качество жизни, уровень самообслуживания и социального функци-

онирования, степень выраженности тревожной и депрессивной симптоматики.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 62 пациента с ДДК вследствие перенесенного ОНМК. Из них 79% составили пациенты мужского пола и 21% – женского. Возраст обследуемых составлял 60 [55; 67] лет. У 83% респондентов был установлен средний реабилитационный потенциал. Срок курса медицинской реабилитации составил 12 [10; 15] койко-дней. Пациенты были разделены на 2 группы сравнения, сопоставимые по полу, возрасту, реабилитационному периоду и потенциалу.

Группу I составили 34 пациента, которым дополнительно к стандартному курсу методов медицинской реабилитации проводились сеансы MVF, CIMT, тренировки двигательных навыков кисти с использованием латексных резинок и

авторского метода тренировки мелких моторных навыков для восстановления общей скоординированности и объема движений в кисти, улучшающие двигательные навыки и мелкую моторику, согласно утвержденному алгоритму (рис. 1) [16].

Группу II составили 28 пациентов, которые проходили курс медицинской реабилитации согласно протоколам и стандартам лечения в Республике Беларусь.

Исходные показатели и данные о результатах проведенного курса медицинской реабилитации оценивались в соответствии с разработанной инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [17]. Оценка уровня тревожной и депрессивной симптоматики выполнялась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale), адаптация М.Ю. Дробижева. Для оценки показателей качества жизни был использован Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) [18].

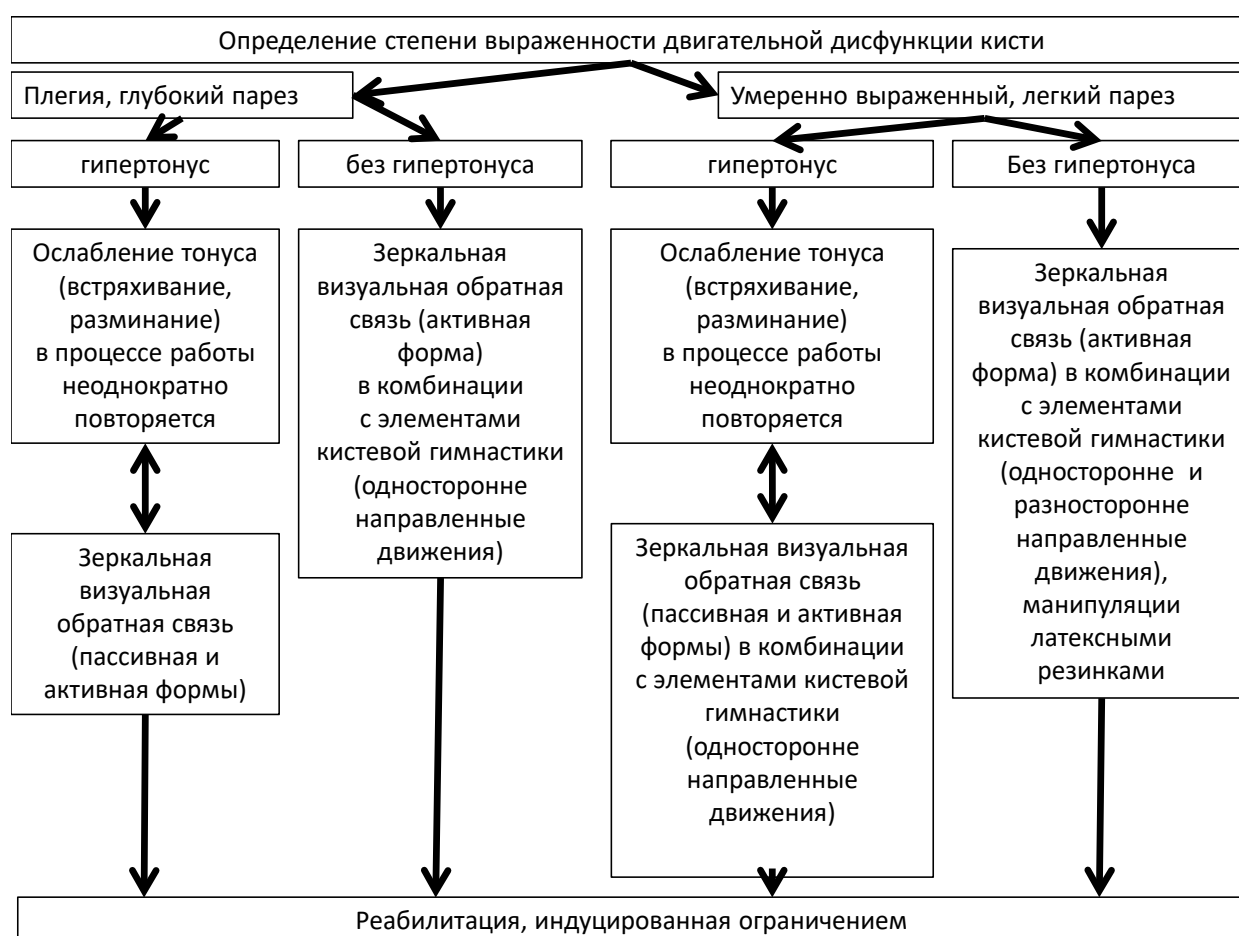


Рисунок 1 – Алгоритм работы с использованием комплекса методов медицинской реабилитации пациентов с двигательной дисфункцией кисти центрального генеза.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием лицензионного пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Оценка однонаправленного изменения значения признака в двух связанных выборках проводилась с помощью критерия знаков; U-критерий Манна-Уитни применялся для оценки различий в уровне качественно измененного признака с широким диапазоном показателей между двумя независимыми выборками; точный тест Фишера использовался для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту признака, имеющего два значения; с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона оценивалась статистическая значимость различий двух относительных показателей, характеризующих частоту признака, имеющего более двух значений, в условиях, не позволяющих использовать U-критерий Манна-Уитни. Принятый порог статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала курса медицинской реабилитации группы были однородны по показателям качества жизни, HADS, кистевой динамометрии и шкалы DASH.

Среди респондентов как клинической, так и контрольной групп этап восстановления навыка мелких целенаправленных движений был доступен 26,5% пациентам группы I и 35,7% респондентам группы II. По показателям функционирования мелкой моторики изначально были выявлены различия, респонденты группы II быстрее выполняли диагностическую проце-

дуру. После завершения курса медицинской реабилитации группы были также неоднородны, пациенты контрольной группы имели более развитый навык сбора и последующего удержания мелких предметов. Однако при анализе прироста исследуемого показателя было выявлено статистически значимое различие, связанное с более выраженным приростом в группе I. Анализ этапа удержания с последующим раскладыванием мелких предметов на поверхности после курса медицинской реабилитации показал, что группы не имели статистических различий при том, что наблюдались более высокие показатели в абсолютных цифрах в контрольной группе, а однородность объясняется статистически значимым увеличением прироста в группе I (рис. 2).

Анализ результатов с использованием SF-36 после завершения курса медицинской реабилитации также выявил положительную динамику по шкалам «жизненная активность», «интенсивность боли», «общее состояние здоровья» и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» в абсолютных цифрах как в группе I, так и в группе II. Также в группе I выявлено увеличение по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» в абсолютных цифрах и статистически значимое увеличение показателей «психическое здоровье» и «социальное функционирование». Отмечался также внутригрупповой прирост показателя «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» и «физическое функционирование» в абсолютных цифрах в группе II, что можно объяснить изначально более сохранной мелкой моторикой у респондентов данной группы.

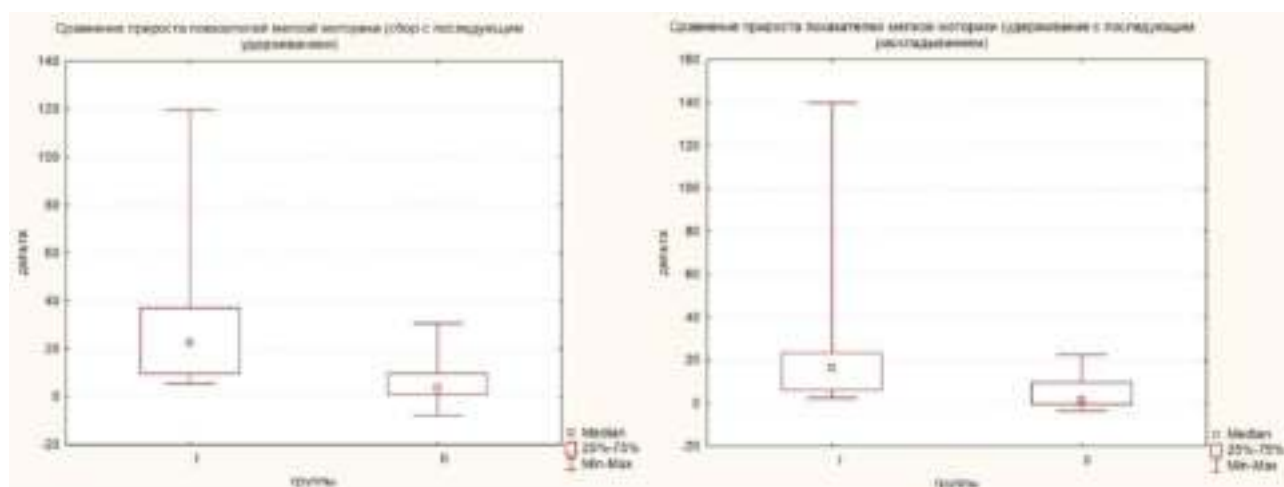


Рисунок 2 – Сравнение различий в уровне качественно измененного признака при оценке мелкой моторики.

По шкале «психологический компонент здоровья» выявлен статистически значимый прирост в группе I и увеличение в абсолютных цифрах в группе II. Анализ показателя «физический компонент здоровья» выявил статистически значимое внутригрупповое увеличение в обеих группах.

По результатам исследования с использованием DASH было обнаружено статистически значимое улучшение показателей в двух группах, однако прирост в группе I был выше, данные представлены на рисунке 3.

Анализ результатов кистевой динамометрии также показал статистически значимое увеличение показателей как в I, так и во II группах, однако прирост в группе I был статистически выше, данные представлены на рисунке 4.

При анализе прироста выраженности тревоги было выявлено статистически значимое изме-

нение в группе I за счет снижения субклинического и клинического уровней и отсутствие динамики в группе II, в то время как в абсолютных цифрах в контрольной группе отмечалось увеличение клинически выраженной тревоги (рис. 5).

Изучение изменений депрессивной реакции также показало статистически значимый прирост в клинической группе и отсутствие динамики в группе II, тогда как в абсолютных цифрах в контрольной группе отмечалось уменьшение клинически выраженной депрессии за счет увеличения субклинического уровня (рис. 6).

Заключение

1. В настоящее время двигательные нарушения верхней конечности являются одними из наиболее распространенных осложнений острых

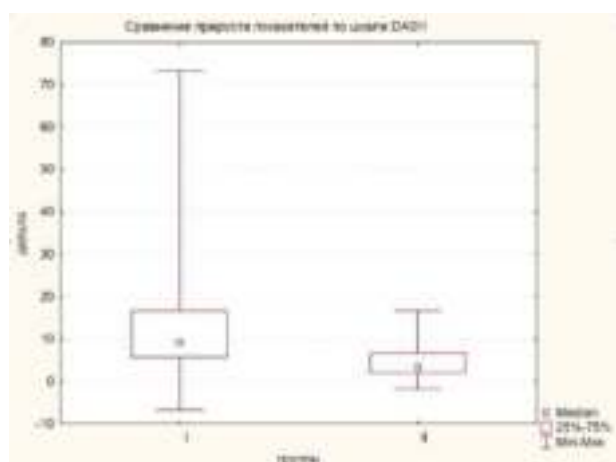


Рисунок 3 – Сравнение различий показателей в уровне качественно измененного признака по DASH.

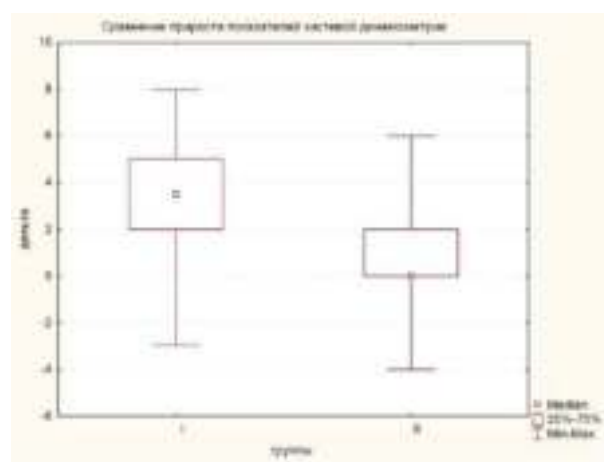


Рисунок 4 – Сравнение различий в уровне качественно измененного признака кистевой динамометрии.

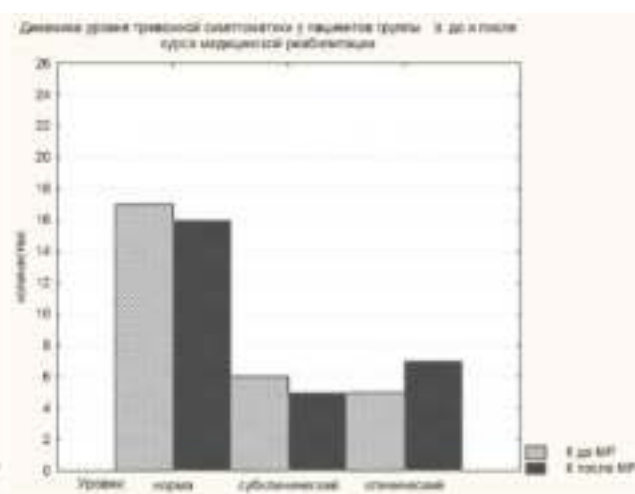
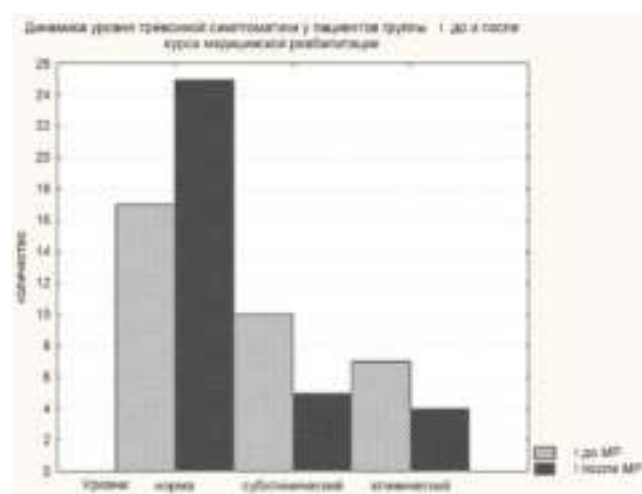


Рисунок 5 – Уровни тревожной симптоматики у пациентов до и после курса медицинской реабилитации.

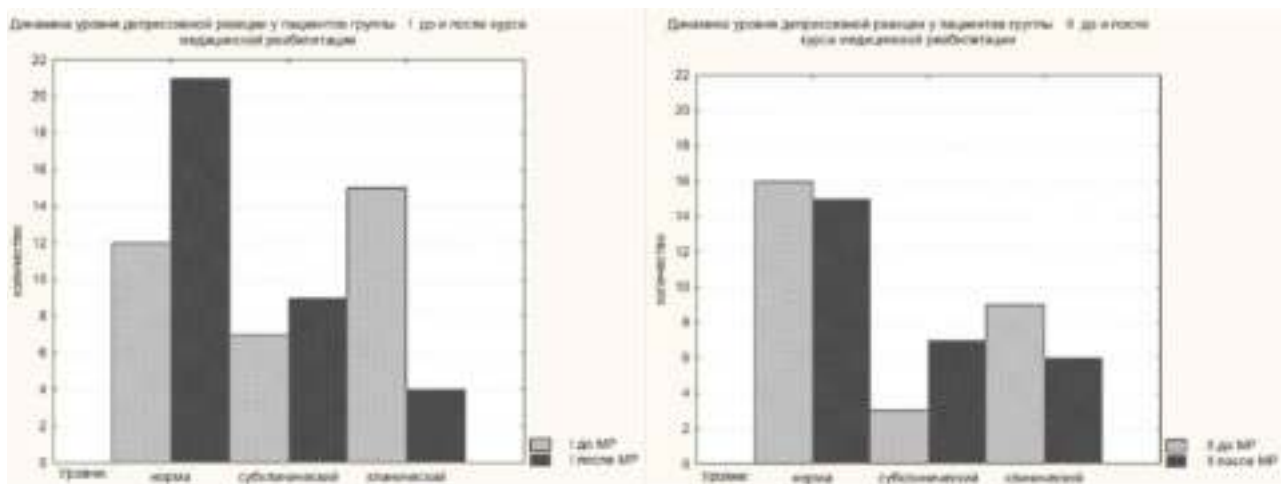


Рисунок 6 – Уровни депрессивной реакции у пациентов до и после курса медицинской реабилитации.

нарушений мозгового кровообращения, в значительной степени ограничивающие показатели качества жизни, способности к самообслуживанию и приводящие к эмоциональному угнетению пациентов.

2. Использование разработанного комплекса на основе MVF, элементов СИМТ, метода тренировки двигательных навыков кисти с использованием латексных резинок и авторского метода тренировки мелких моторных навыков в рамках медицинской реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, оказывает положительный эффект на качество восстановления двигательной функции кисти, показатели качества жизни, повышение способности к самообслуживанию за счет функционирования верхней конечности и снижение тревожно-депрессивной симптоматики.

3. Разработанный алгоритм работы на основе MVF, элементов СИМТ, метода тренировки двигательных навыков кисти с использованием латексных резинок и авторского метода тренировки мелких моторных навыков для восстановления функции кисти у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, позволяет оптимизировать процесс медицинской реабилитации с учетом степени выраженности двигательных нарушений.

Данный комплекс является щадящим, не нагрузочным, эффективным и безопасным, что положительно сказывается на повышении качества медицинской помощи.

Автор выражает благодарность научному руководителю, заведующей кафедрой меди-

цинской реабилитации УО «ГрГМУ», профессору, д.м.н. Пироговой Ларисе Александровне и старшему преподавателю кафедры, к.м.н. Ярош Анастасии Сергеевне, администрации и сотрудникам отделений ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации» и УЗ «Брестский областной онкологический диспансер» за активную помощь в проведении научного исследования. Отдельная благодарность анонимным рецензентам и редакции «Вестник Витебского государственного медицинского университета», работа которых дала возможность представить результаты научного исследования в виде опубликованной статьи.

Литература

1. Чистякова, В. А. Динамика моторных и эмоциональных нарушений, качества жизни в восстановительном периоде инсульта / В. А. Чистякова, Н. Г. Катаева // Бюл. сибир. медицины. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 98–103.
2. Langhorne, P. Motor recovery after stroke: a systematic review / P. Langhorne, F. Coupar, A. Pollock // Lancet Neurol. – 2009 Aug. – Vol. 8, N 8. – P. 741–754.
3. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial / C. Dohle [et al.] // Neurorehabil. Neural. Repair. – 2009 Mar-Apr. – Vol. 23, N 3. – P. 209–217.
4. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial / H. M. Feys [et al.] // Stroke. – 1998 Apr. – Vol. 29, N 4. – P. 785–792.
5. Buccino, G. Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation / G. Buccino, A. Solodkin, S. L. Small // Cogn. Behav. Neurol. – 2006 Mar. – Vol. 19, N 1. – P. 55–63.
6. Gowland, C. Predicting sensorimotor recovery following stroke rehabilitation / C. Gowland // Physiotherapy Canada. – 1984. – Vol. 36. – P. 313–320.
7. Синбухова, Е. В. Влияние эмоциональных нарушений

пациентов и возможности их коррекции при помощи арт-терапии в период реабилитации после нейрохирургического лечения / Е. В. Синбухова, Н. А. Коновалов // Арх. внутр. медицины. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 55–60.

8. Induction of an illusory shadow person / S. Arzy [et al.] // Nature. – 2006 Sep. – Vol. 443, N 7109. – P. 287.
9. The effects of mental practice in stroke rehabilitation: a systematic review / S. M. Braun [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2006 Jun. – Vol. 87, N 6. – P. 842–852.
10. Mirror therapy for phantom limb pain / B. L. Chan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007 Nov. – Vol. 357, N 21. – P. 2206–2207.
11. Kwong, E. H. Magic And Acquired Brain Injury. Teaching magic tricks to patients as an adjunct to their rehabilitation program [Electronic resource] / E. H. Kwong, N. Cullen. – Mode of access: <http://www.magictherapy.com/research/magic-and-acquired-brain-injury>. – Date of access: 12.03.2019.
12. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery / K. MacIver [et al.] // Brain. – 2008 Aug. – Vol. 131, pt. 8. – P. 2181–2191.
13. MacLachlan, M. Mirror treatment of lower limb phantom pain: a case study / M. MacLachlan, D. McDonald, J. Waloch

// Disabil Rehabil. – 2004 Jul-Aug. – Vol. 26, N 14/15. – P. 901–904.

14. Ramachandran, V. S. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function / V. S. Ramachandran, E. L. Altschuler // Brain. – 2009 Jul. – Vol. 132, pt. 7. – P. 1693–1710.
15. Taub, E. Constraint-induced movement therapy and massed practice / E. Taub // Stroke. – 2000 Apr. – Vol. 31, N 4. – P. 986–988.
16. Метод медицинской реабилитации пациентов с двигательной дисфункцией кисти центрального генеза : инструкция по применению № 014-0218 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.04.2018 / В. В. Бут-Гусаим [и др.]. – Гродно, 2018. – 12 с.
17. Метод оценки эффективности медицинской реабилитации пациентов с двигательной дисфункцией кисти : инструкция по применению № 015-0218 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.04.2018 / В. В. Бут-Гусаим [и др.]. – Гродно, 2018. – 12 с.
18. Смычек, В. Б. Методика количественной оценки реабилитационного потенциала у пациентов с мозговым инсультом / В. Б. Смычек, Н. И. Васильченко // Здравоохранение. – 2012. – № 6. – С. 67–71.

Поступила 08.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Chistyakova VA, Kataeva NG. Dynamics of motor and emotional disorders, quality of life in stroke recovery period. Biul Sibir Meditsiny. 2011;10(2):98-103. (In Russ.)
2. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. Lancet Neurol. 2009 Aug;8(8):741-54. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70150-4
3. Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H. Mirror therapy promotes recovery from severe hemiparesis: a randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair. 2009 Mar-Apr;23(3):209-17. doi: 10.1177/1545968308324786
4. Feys HM, De Weerd WJ, Selz BE, Cox Steck GA, Spichiger R, Vereeck LE, et al. Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial. Stroke. 1998 Apr;29(4):785-92.
5. Buccino G, Solodkin A, Small SL. Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation. Cogn Behav Neurol. 2006 Mar;19(1):55-63.
6. Gowland C. Predicting sensorimotor recovery following stroke rehabilitation. Physiotherapy Canada. 1984;36:313-20.
7. Sinbukhova EV, Kononov NA. Influence of emotional disorders of patients and possibility of their correction by means of art therapy during rehabilitation after neurosurgical treatment. Arkh Vnutr Meditsiny. 2016;6(2):55-60. (In Russ.)
8. Arzy S, Seeck M, Ortigue S, Spinelli L, Blanke O. Induction of an illusory shadow person. Nature. 2006 Sep;443(7109):287.
9. Braun SM, Beurskens AJ, Borm PJ, Schack T, Wade DT. The effects of mental practice in stroke rehabilitation: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil. 2006 Jun;87(6):842-52. doi: 10.1016/j.apmr.2006.02.034
10. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, et al. Mirror therapy for phantom limb pain. N Engl J Med. 2007 Nov;357(21):2206-7. doi: 10.1056/NEJMc071927

11. Kwong EH, Cullen N. Magic And Acquired Brain Injury. Teaching magic tricks to patients as an adjunct to their rehabilitation program. Available from: <http://www.magictherapy.com/research/magic-and-acquired-brain-injury>. [Accessed 12th Mar 2019]
12. MacIver K, Lloyd DM, Kelly S, Roberts N, Nurmikko T. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. Brain. 2008 Aug;131(Pt 8):2181-91. doi: 10.1093/brain/awn124
13. MacLachlan M, McDonald D, Waloch J. Mirror treatment of lower limb phantom pain: a case study. Disabil Rehabil. 2004 Jul-Aug;26(14-15):901-4.
14. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. Brain. 2009 Jul;132(Pt 7):1693-710. doi: 10.1093/brain/awp135
15. Taub E. Constraint-induced movement therapy and massed practice. Stroke. 2000 Apr;31(4):986-8.
16. But-Gusaim VV, Yarosh AS, Pirogova LA, Kvetko OV, Androsyuk IA. Method of medical rehabilitation of patients with motor hand dysfunction of central genesis: instruktsiia po primeneniiu № 014-0218: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 27.04.2018. Grodno, RB; 2018. 12 p. (In Russ.)
17. But-Gusaim VV, Yarosh AS, Pirogova LA, Stepenkova DV, Tsitko IV. Method for assessing the efficacy of medical rehabilitation in patients with motor hand dysfunction: instruktsiia po primeneniiu № 015-0218: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 27.04.2018. Grodno, RB; 2018. 12 p. (In Russ.)
18. Smychek VB, Vasil'chenko NI. Methodology for quantitative assessment of rehabilitation potential in patients with brain stroke. Zdravookhranenie. 2012;(6):67-71. (In Russ.)

Submitted 08.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Бут-Гусаим В.В. – аспирант кафедры медицинской реабилитации, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7843-2936>.

Information about authors:

But-Husaim U.U. – postgraduate of the Chair of Medical Rehabilitation, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7843-2936>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра медицинской реабилитации. E-mail: but-husaim@grsmu.by – Бут-Гусаим Владимир Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80, Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Medical Rehabilitation. E-mail: but-husaim@grsmu.by – Uladzimir U. But-Husaim.

СИСТЕМА НАСТАВНИЧЕСТВА В УО «ВГМУ»

ЩАСТНЫЙ А.Т., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ГОРОДЕЦКАЯ И.В., ПАШКОВ А.А.,
КУНЦЕВИЧ З.С., ГОЛУБЦОВ В.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 110-115.

THE SYSTEM OF MENTORING IN THE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT «VSMU»

SHCHASTNIY A.T., KONEVALOVA N.Y., GORODETSKAYA I.V., PASHKOV A.A., KUNTSEVICH Z.S.,
GOLUBTSOV V.V.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):110-115.

Резюме.

В статье приведены сведения о развитии представлений о наставничестве, обобщен опыт функционирования системы наставничества молодых преподавателей и специалистов, задействованных в организации и проведении учебной, воспитательной, научной, кураторской работы, а также «Школы молодого преподавателя» в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Проведен анализ результатов анкетирования слушателей Школы, показавший высокую эффективность функционирования системы наставничества. Сделан вывод о том, что согласованная работа наставников молодых преподавателей (специалистов), факультета повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии, «Школы молодого преподавателя», руководителей кафедр (подразделений) позволяет в значительной степени ускорить профессиональную подготовку молодых преподавателей (специалистов), их социально-психологическую адаптацию в коллективе.

Ключевые слова: наставничество, образовательный процесс, согласованная работа, профессиональная подготовка, социально-психологическая адаптация.

Abstract.

The article presents the information on the development of the notions about mentoring, generalizes the experience of the mentoring system functioning of young teachers and specialists engaged in the organization and carrying out of the training, educative, scientific and curatory work as well as that of the «School of a Young Teacher» in the educational establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University». The analysis of the questionnaire results of the students of the School has been made that demonstrated high efficacy of the mentoring system functioning. It has been concluded that co-ordinated work of young teachers (specialists) mentors, the faculty for advanced training and retraining in pedagogics and psychology, the «School of a Young Teacher», heads of the chairs (subdivisions) enables to a great extent the speeding up of the professional training of young teachers (specialists), their social and psychological adaptation in the collective.

Key words: mentoring, teaching process, co-ordinated work, professional training, social and psychological adaptation.

В обобщенном виде наставничество можно определить как способ передачи знаний, навыков и установок от более опытного человека менее опытному. Упоминание о наставничестве в таких его проявлениях, как подготовка к обряду инициации, менторство, старчество, система взаимного

обучения, добровольчество, волонтерство, тьюторство, коучинг и прочее встречается в истории развития различных культурных сообществ от первобытности до современности.

В Европе наставничество известно, по крайней мере, со времен Древней Греции. В до-

шедшей литературе описаны варианты наставничества древних персов и эллинов. С тех пор в англоязычную культуру вошло понятие менторства, берущего свое начало от имени Ментора, персонажа гомеровской «Одиссеи», оставленного зрителем на Итаке. В индуизме и буддизме сохранились традиции гуру; в христианстве – старцев; ученичество – в средневековой цеховой системе. В СССР, а потом России, Беларуси наставничество не потеряло свою значимость в профессионально-техническом образовании, средней школе (наставничество как одна из форм методической работы, направленной на помощь опытного учителя молодому специалисту или стажеру адаптироваться к новым условиям деятельности, закрепить ряд необходимых в этих условиях первичных умений и навыков) [1-3]. В 2017 году Президиумом Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения было утверждено «Положение о наставничестве в организациях здравоохранения».

На протяжении ряда последних лет в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (УО «ВГМУ») совершенствуются формы и методы поддержки студентов младших курсов, иностранных студентов, начинающих свою трудовую деятельность молодых преподавателей, других специалистов. Непосредственно этот раздел работы регулируется Положениями о кураторстве групп отечественных студентов и иностранных землячеств со стороны кафедр и конкретных преподавателей университета; Положением о наставничестве молодых преподавателей и специалистов; Положением о школе молодого преподавателя; Положением о тьюторстве в студенческой среде. Нормативную базу при разработке отмеченных выше Положений составили Кодекс Республики Беларусь об образовании от 13.01.2011 года № 243-3, принятый Палатой представителей 2.12.2010 года, одобренный Советом Республики 22.12.2010 года (Национальный регистр правовых актов Республики Беларусь, 17.01.2011, № 13, 2/1795); Положение о системе менеджмента качества УО «ВГМУ» (ПСМК УО «ВГМУ» 5.5.1-02-2010); Положение о наставничестве, утвержденное постановлением Президиума Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения» от 31.01.2017 года, № 31.

При важности всех форм и вариантов наставничества ведущей задачей является всесто-

ронняя подготовка молодых преподавателей и специалистов, задействованных в организации и проведении учебной, воспитательной, научной, кураторской работы. Их максимально быстрое включение в алгоритм учебно-воспитательной, научной, общественной работы университета, его культурную жизнь, с одной стороны, ускоряет их профессиональный рост; с другой – позволяет сохранять высокий уровень образовательного, научного процессов учреждения.

Целью наставничества в УО «ВГМУ» является оказание помощи молодым преподавателям (специалистам) в приобретении ими необходимых профессиональных навыков; в овладении умениями научно обоснованной организации и проведения учебного процесса, в разработке различных видов учебно-методического материала для занятий; в инновациях по внедрению теоретических знаний в практику, а также воспитание у них требовательности к себе и заинтересованности в результатах труда.

Основными задачами наставничества являются: ускорение процесса обучения основным навыкам профессии; помощь молодым специалистам в освоении методики преподавания, форм воспитательной работы; развитие способности самостоятельно и качественно выполнять возложенные на сотрудника задачи по занимаемой должности; привитие начинающим преподавателям интереса к работе и порученному делу, выработке высоких профессиональных и моральных качеств: ответственности, дисциплинированности, добросовестности, сознательного и творческого отношения к выполнению своей работы; адаптация к корпоративной культуре УО «ВГМУ»; содействие усвоению традиций и правил поведения в данном учреждении; повышение мотивации к избранной профессии.

Организация наставничества

Организация наставничества в УО «ВГМУ» основывается на том, что:

- 1) наставник выбирается из числа квалифицированных специалистов решением кафедры (подразделения);
- 2) наставничество устанавливается на основании приказа ректора УО «ВГМУ» для впервые принятого на работу молодого работника (специалиста) при обоюдном согласии предполагаемого наставника и молодого специалиста не позднее 7 дней с момента его принятия на работу

и вводится на срок до 2 лет;

3) к одному наставнику прикрепляются не более трех молодых специалистов;

4) планирование и организация наставничества осуществляется после издания приказа по университету о назначении наставника над молодым специалистом с учетом: плана работы кафедры (подразделения) на учебный (календарный) год, плана работы «Школы молодого преподавателя», университетского плана повышения квалификации преподавателей;

5) план работы наставника, согласованный и подписанный наставником и молодым специалистом, утверждается заведующим кафедрой (подразделением).

Закрепление молодого специалиста за другим наставником возможно в случаях расторжения трудового договора с наставником; психологической несовместимости наставника и молодого специалиста.

Молодые специалисты обязательно участвуют в работе «Школы молодого преподавателя УО «ВГМУ», действующей согласно Положению о школе молодого преподавателя и плану ее работы. Результаты работы наставника и молодого специалиста обсуждаются в конце каждого семестра на заседании кафедры (подразделения).

Контроль наставничества над молодыми специалистами осуществляет заведующий кафедрой (подразделением). Оценка результатов наставничества и степени готовности молодого специалиста к самостоятельной деятельности осуществляется на заседании кафедры (подразделения) и заседании аттестационной комиссии УО «ВГМУ». При положительной оценке аттестационной комиссией результатов, достигнутых молодым специалистом за период наставничества, заведующий соответствующей кафедрой (подразделением) имеет право ходатайствовать перед ректором университета о материальном (моральном) поощрении наставника.

При выборе наставника необходимо, чтобы кандидат:

1) являлся профессионалом в своем деле, обладал хорошей теоретической базой, практическими навыками и достаточным опытом работы;

2) был способным находить контакт с наставляемыми и, в первую очередь, заботиться о создании благоприятной обстановки для их работы;

3) полностью понимал цели наставничества как для наставляемого, так и для учреждения и мог достичь нужного результата;

4) мог составить четкие, прозрачные и достижимые планы работы с молодым специалистом;

5) находил интересные, нестандартные формы постановки задач для наставляемых, в том числе с учетом их индивидуальных особенностей и интересов;

6) владел разнообразными методиками педагогической работы и применял сам их в своей работе;

7) постоянно занимался своим саморазвитием, поиском новых форм обучения;

8) имел высокую степень лояльности к учреждению, где работает;

9) имел психологическую заинтересованность в воспитании молодого специалиста и передаче ему своего опыта;

10) мог воспитывать в подопечном потребность в самообразовании и повышении квалификации, стремление к овладению инновационными технологиями обучения и воспитания.

В УО «ВГМУ», помимо индивидуальной формы наставничества (наиболее распространенная), используются групповое наставничество, при котором наставник руководит группой молодых работников (специалистов), а также коллективно-индивидуальное наставничество, при котором наставничество над одним молодым работником (специалистом) осуществляет группа специалистов. В течение двух лет обучения наставник обеспечивает качественное и своевременное обучение молодого работника (специалиста) в соответствии с индивидуальным планом наставничества. По завершении указанного срока наставник составляет характеристику на молодого работника (специалиста), указывает достигнутые результаты и представляет ее руководителю структурного подразделения.

Права и обязанности наставника и молодого специалиста

Процесс наставничества подразумевает, что оговаривается в Положении о наставничестве, набор прав и обязанностей каждого участника процесса. Так, наставник наделяется правом требовать отчеты у молодого специалиста о выполнении плана вхождения в должность; участвовать в обсуждении вопросов, связанных со служебной, общественной деятельностью молодого специалиста, вносить предложения заведующему кафедрой (подразделением) о его поощрении,

применении мер дисциплинарного воздействия; знакомить молодого специалиста с опытом работы профессорско-преподавательского состава кафедры (подразделения).

В свою очередь, молодой специалист имеет право вносить на рассмотрение кафедры (подразделения) и администрации университета предложения по совершенствованию работы, связанной с наставничеством; при безуспешных попытках установления личного контакта с наставником выходить с ходатайством к заведующему кафедрой (подразделением) о смене наставника; знакомиться с жалобами и другими документами, содержащими оценку его работы, давать по ним объяснения; повышать квалификацию.

В обязанности наставника включена необходимость знания требований законодательства в сфере образования, внутренних нормативных документов университета, определяющих права и обязанности молодого специалиста по занимаемой должности. Наставник обязан оказывать методическую помощь молодому специалисту в разработке рабочих учебных программ, планов занятий, выборе форм учебных занятий; составлять совместно с молодым специалистом план вхождения в должность (знакомить с основными обязанностями, требованиями, предъявляемыми к преподавателю, правилами внутреннего трудового распорядка, охраны труда и техники безопасности). В процессе взаимодействия с «учеником» оценивать процесс профессиональной адаптации последнего; ставить перед ним конкретные задачи и контролировать качество и сроки их выполнения; оказывать молодому специалисту индивидуальную помощь в овладении педагогической профессией, практическими приемами и способами качественного проведения занятий, выявлять и совместно устранять допущенные ошибки. Также наставник обязан осуществлять контроль за выполнением индивидуального плана работы молодого специалиста; обеспечивать в течение периода наставничества консультативную помощь по конкретным профессиональным проблемам; посещать занятия молодого преподавателя по специальности с последующим обсуждением эффективности применяемых технологий, методик, дидактических приемов и средств. По окончании наставничества наставник обязан провести итоговый анализ и дать характеристику педагогической деятельности молодого специалиста.

В свою очередь, молодой специалист обязан защищать профессиональную честь и досто-

инство, для чего изучать нормативные документы, определяющие его служебную деятельность, структуру, штаты, особенности деятельности университета и функциональные обязанности по занимаемой должности. В обязанности молодого специалиста включены также составление совместно с наставником плана вхождения в должность и его выполнение в установленные сроки, необходимость постоянной работы над повышением профессионального мастерства, освоение передовых методов и форм работы, совершенствование своего общеобразовательного и культурного уровня. К его обязанностям отнесены периодические отчеты о своей работе перед наставником и в конце каждого семестра на заседаниях кафедры (подразделения), посещение практических занятий и лекций ведущих преподавателей и наставников кафедр университета, школы молодого преподавателя.

Школа молодого преподавателя

Школа молодого преподавателя в университете создана в 2013 году. Ее основными задачами как и наставничества стали: оказание практической помощи молодым преподавателям в вопросах совершенствования теоретических знаний и повышения педагогического мастерства; внедрение в их работу современных образовательных технологий; пропаганда педагогического опыта передовых педагогов; содействие формированию индивидуального стиля деятельности молодого преподавателя; пропедевтическая адаптационная работа; организация профессиональной коммуникации.

Занятия в школе молодого преподавателя проводятся не реже 1 раза в месяц с широким набором вариантов их проведения: открытые заседания, практикумы, круглые столы, обзоры педагогической литературы, семинары, дискуссии, тренинги, конкурсы, открытые лекционные и практические занятия. Вне плановых занятий «Школы молодого преподавателя» с их слушателями проводятся консультации на кафедре психологии и педагогики; преподаватели посещают курсы повышения квалификации по педагогике и психологии по основным вопросам образовательного процесса, проводимые на факультете повышения квалификации и переподготовки кадров по педагогике и психологии; организуются встречи с опытными преподавателями; организуется посещение лекционных, практических заня-

тий и воспитательных мероприятий на разных кафедрах; изучается опыт внедрения современных педагогических технологий в образовательный процесс университета. По окончании «Школы молодого преподавателя» проводится итоговая аттестация и выдается сертификат.

В рамках активно используемой в университете практики обратной связи для оптимизации учебно-воспитательного процесса периодически проводится анкетирование слушателей школы молодого преподавателя. В ноябре 2018 года были опрошены 36 слушателей школы 1 и 2 го годов обучения.

Результаты анкетирования показали эффективность функционирования системы наставничества в УО «ВГМУ» как на 1, так и на 2 году обучения. Больше 90% слушателей считают занятия в «Школе молодого преподавателя» полезными, оставшиеся – полезными выборочные лекции и занятия. Более половины опрошенных преподавателей не испытывали проблем в общении со студентами, более 90% – в общении с коллегами. Менее 10% респондентов отметили проблемы взаимопонимания со студентами, психологический дискомфорт.

В качестве основных положительных качеств студентов молодые преподаватели отметили любознательность и трудоспособность, заинтересованность в получении знаний и целеустремленность; отрицательных — не всегда ответственное отношение к учебе и недостаточные базовые знания.

Все проанкетированные преподаватели считают методическое обеспечение образовательного процесса достаточным.

На основании предложений молодых преподавателей по совершенствованию системы наставничества и работы «Школы молодого преподавателя» в план работы факультета повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии нашего университета включены:

- организация открытых лекций и занятий

преподавателей, вошедших, по мнению студентов, в ТОП-10;

- организация диалогов сотрудничества «Молодой преподаватель – опытный преподаватель»;

- организация диалогов сотрудничества «Молодой преподаватель – студент»;

- организация и проведение психологического тренинга для молодых преподавателей.

Заключение

Таким образом, согласованная работа наставников молодых преподавателей (специалистов), факультета повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии, «Школы молодого преподавателя», руководителей кафедр (подразделений) позволяет в значительной степени ускорить профессиональную подготовку молодых преподавателей (специалистов), их социально-психологическую адаптацию в коллективе, а, соответственно, сохранить и улучшить систему подготовки медицинских кадров.

Интересной формой итоговой оценки подготовки молодого преподавателя (специалиста) может стать ежегодный конкурс молодых преподавателей «Дебют» в рамках ежегодного фестиваля «Студенческая осень».

Литература

1. Долгушева, А. Н. Наставничество как педагогический феномен: история и современность / А. Н. Долгушева, В. М. Кадневский, Е. И. Сергиенко // Вестн. Омского ун-та. – 2003. – № 4. – С. 264–268.
2. Закаблущая, Е. Молодой специалист и наставник – премудрости тандема [Электронный ресурс] / Е. Закаблущая. – Режим доступа: <http://www.artmanage.ru/articles/molodoj-specialist-i-nastavnik.html>. – Дата доступа: 12.12.2018.
3. Щевьева, А. А. Наставничество как элемент системы повышения эффективности использования кадровых ресурсов предприятия / А. А. Щевьева // Сервис в России и за рубежом. – 2010. – № 3. – С. 213–223.

Поступила 14.03.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Dolgusheva AN, Kadnevskiy VM, Sergienko EI. Mentoring as a pedagogical phenomenon: history and modernity. Vestn Omskogo Un-ta. 2003;(4):264-8. (In Russ.)
2. Zakablutskaya E. Young specialist and mentor - the wisdom of the tandem [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://www.artmanage.ru/articles/molodoj-specialist-i-nastavnik.html>. Data dostupa: 12.12.2018. (In Russ.)

www.artmanage.ru/articles/molodoj-specialist-i-nastavnik.html. Data dostupa: 12.12.2018. (In Russ.)

3. Shchev'yeva AA. Mentoring as an element of the system of increasing the efficiency of the use of human resources of the enterprise. Servis Rossii Rubezhom. 2010;(3):213-23. (In Russ.)

Submitted 14.03.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Щастный А.Т. – д.м.н., профессор, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета;

Коневалова Н.Ю. – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Пашков А.А. – к.м.н., декан факультета профориентации и довузовской подготовки, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кунцевич З.С. – д.п.н., профессор, заведующая кафедрой общей и физколлоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Голубцов В.В. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Shchastniy A.T. – Doctor of Medical Sciences, professor, rector, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Konevalova N.Y. – Doctor of Biological Sciences, professor, pro-rector for academic affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, dean of the Faculty for Advanced Training & Retraining in Pedagogics & Psychology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Pashkov A.A. – Candidate of Medical Sciences, dean of the Faculty of Career-Guidance & Pre-University Training, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kuntsevich Z.S. – Doctor of Pedagogical Sciences, professor, head of the Chair of General & Physicolloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Golubtsov V.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy with the course of Forensic Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, факультет повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Faculty for Advanced Training & Retraining in Pedagogics & Psychology. E-mail: gorodecka-iv@mail.ru – Irina V. Gorodetskaya.

ДЕРМАТОМИОЗИТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

ДИКАРЕВА Е.А., ВЕЛИЧИНСКАЯ О.Г.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №2. – С. 116-122.

DERMATOMYOSITIS (CLINICAL CASE)

DIKAREVA E.A., VELICHINSKAYA O.G.

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

Vestnik VGMU. 2019;18(2):116-122.

Резюме.

В начале заболевания для дерматомиозита характерна различная клиническая картина. Данный факт приводит к тому, что такие пациенты начинают обращаться к врачам различной специализации, а не к ревматологу, который занимается данной патологией и хорошо осведомлен о характере течения и различных клинических проявлениях дерматомиозита.

В данной статье приводится описание клинического случая первичного идиопатического дерматомиозита у женщины 62 лет. У пациентки имелись типичные клинические симптомы (прогрессирующая симметричная мышечная слабость в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей; миалгии; болезненность мышц при пальпации; трудности при осуществлении любых движений; боли в суставах; гелиотропная сыпь; наличие синдрома Готтрона в области разгибательной поверхности суставов пальцев рук; повышение температуры тела до 39,0°C) и лабораторно-инструментальные изменения (увеличение уровня креатинфосфокиназы; наличие типичных изменений при проведении электронейромиографии; антитела к Jo-1; увеличение СОЭ до 35 мм/час), которые характерны для дерматомиозита. Вовремя поставленный диагноз позволил своевременно назначить иммуносупрессивную терапию, которая привела к стабилизации состояния пациентки и снижению активности дерматомиозита.

Ключевые слова: дерматомиозит, артралгии, миалгии, аутоиммунное заболевание, антитела.

Abstract.

At the beginning of the disease dermatomyositis is characterized by a different clinical pattern. This fact leads to the situation when patients begin to take different medical specialists advice, but do not go to a rheumatologist who deals with this pathology and is well aware of the nature of the course and various clinical manifestations of dermatomyositis. This article describes the clinical case of primary idiopathic dermatomyositis in a woman aged 62 years. The female patient had typical clinical symptoms (progressive symmetric muscle weakness in the proximal parts of upper and lower extremities; myalgia; muscle tenderness on palpation; difficulty on making any movements; joint pain; heliotropic rash; the presence of Gottron syndrome in the area of the extensor surface of the finger joints; increased body temperature up to 39.0°C) and laboratory and instrumental changes (the increase in the level of creatine phosphokinase; the presence of typical changes during electroneuromyography; antibodies to Jo-1, the increase of the ESR up to 35 mm/h) that are characteristic of dermatomyositis. Duly made diagnosis allowed to promptly administer immunosuppression therapy, that enabled the stabilization of the patient's condition and reduction of dermatomyositis activity.

Key words: dermatomyositis, arthralgia, myalgia, autoimmune disease, antibodies.

Дерматомиозит – системное заболевание соединительной ткани для которого характерно аутоиммунное поражение с преимущественным вовлечением в патологический процесс кожи и мышц, сопровождающееся развитием воспале-

ния проксимальной мускулатуры и мышечной слабости [1]. Классические кожные проявления при дерматомиозите включают развитие гелиотропной сыпи, эритематозных высыпаний на коже разгибательной поверхности пястнофалан-

говых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей, локтевых, коленных суставов. Если у пациентов возникает поражение мышечной ткани при отсутствии кожных проявлений, то это заболевание называют полимиозитом [2]. Форма дерматомиозита, для которой характерно поражение только кожи, встречается крайне редко [3]. Дерматомиозит и полимиозит относятся к группе идиопатических воспалительных миопатий [4].

Общая заболеваемость дерматомиозитом составляет 9,63 случая на 1 000 000 населения, для женщин – 13,98 случая, для мужчин – 4,68 случая на 1 000 000 населения. Женщины болеют в два-три раза чаще, чем мужчины. Предполагаемая распространенность дерматомиозита составляет около 20 случаев на 100 000 человек [5]. Дерматомиозит имеет бимодальное распределение возраста начала заболевания. Первый пик приходится на возраст 5-14 лет, второй пик характерен для 45-64 лет [6].

Также не стоит забывать тот факт, что дерматомиозит у многих пациентов может быть ассоциирован с наличием раковых заболеваний. Установлена четкая связь между дерматомиозитом и развитием злокачественных новообразований. У пациентов с идиопатической воспалительной миопатией заболеваемость раком составляет от 7 до 30% [7]. У пациентов с дерматомиозитом более высокий риск развития раковых заболеваний, чем у пациентов с полимиозитом. Необходимо также подчеркнуть тот факт, что у пациентов после постановки диагноза «дерматомиозит», риск развития всех видов опухолей увеличивается в три раза [8].

Этиология дерматомиозита до сих пор не известна. Считается, что дерматомиозит является результатом аутоиммунного процесса, который развивается у генетически предрасположенного человека в ответ на триггер окружающей среды. Предполагают, что заболевание развивается в результате патологической активации системы комплемента под воздействием определенных триггеров. Триггерными факторами развития дерматомиозита могут быть переохлаждение, гиперинсоляция, воздействие лекарственных средств, интенсивные физические нагрузки, психологические травмы, различные инфекционные процессы (острые или обострение хронической инфекции), вакцинация [3]. В некоторых работах было обнаружено влияние определенных сезонов года на развитие дерматомиозита. И поэтому

было высказано предположение, что в этиологии развития дерматомиозита играют роль определенные инфекционные триггеры [9, 10].

Дерматомиозит является иммунологически опосредованным заболеванием. У 50-70% пациентов с полимиозитом и дерматомиозитом в крови циркулируют антинуклеарные антитела или другие специфические аутоантитела [6, 11].

Миозит-специфичные антитела являются одними из наиболее важных диагностических маркеров дерматомиозита. Одни из этих аутоантител специфичны для миозита (например, анти-аминоацил tRNA синтетаза, анти-Mi-2), другие антитела являются неспецифичными, но также могут встречаться при воспалении мышц (например, анти-nRNP, анти-Ro / SSA, анти-Ku и анти-PMS1). Чаще всего у пациентов с дерматомиозитом или полимиозитом выявляются анти-Jo-1 антитела. Частота их обнаружения составляет 20-30% [12]. Некоторые антитела четко связаны с различными клиническими проявлениями заболевания. Анти-Mi-2 антитела ассоциированы с развитием гелиотропной сыпи, признака Готтрона [13]. Антитела к аминоацил tRNA синтетазе выявляются у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, неэрозивным артритом, синдромом Рейно [14]. Анти-HMGCR и анти-SRP антитела характерны для некротизирующего аутоиммунного миозита, анти-cN1A антитела чаще определяются у пациентов, имеющих миозит с включениями [15]. Наличие анти-p155 антител указывает на высокую вероятность ассоциации дерматомиозита с опухолевыми заболеваниями [16].

Клинический случай

Пациентка Б., 1956 г.р., поступила в ревматологическое отделение в конце ноября. При поступлении она предъявляла жалобы на общую слабость; головную боль; быструю утомляемость; прогрессирующую симметричную слабость в мышцах рук и ног; боли в мышцах, возникающие при движениях и в покое; затруднения в осуществлении любых движений; боли в суставах кистей и коленных суставах; повышение температуры до 39,0°C; высыпания на теле; зуд кожи; шелушение кожи ладоней.

Заболела постепенно. В конце октября этого же года появилась общая слабость и незначительная мышечная слабость. Данным изменениям пациентка не придавала значения и связывала их с повышенной физической нагрузкой. 5 ноя-

брю отмечала повышение температуры до 37,5°C. С течением времени самочувствие ухудшалось. Начала нарастать мышечная слабость, появились боли в мышцах, стало тяжело осуществлять движения в конечностях, температура тела стала подниматься до 39,0°C, появились высыпания на теле, которые прогрессировали с каждым днем. 20 ноября вызвала скорую медицинскую помощь и была госпитализирована в районную больницу. Однако самочувствие продолжало ухудшаться, нарастали высыпания на коже, увеличилась мышечная слабость и боли в мышцах. В связи с ухудшением состояния в конце ноября была направлена на консультацию к ревматологу в диагностический центр г. Витебска. После осмотра ревматологом в диагностическом центре для дальнейшего обследования и лечения была направлена в ревматологическое отделение со следующим диагнозом: дерматомиозит, острое течение? Какие лекарственные средства были назначены во время нахождения в районной больнице, пациентка не помнила. Выписки на руках из районной больницы у нее не было.

В анамнезе отмечает простудные заболевания. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственный анамнез не отягощен: ни у кого из родственников данного заболевания не было.

Объективное обследование

При объективном обследовании на момент поступления состояние средней степени тяжести. Пациентка была в сознании. Кожа бледно-розового цвета. На коже лица, кистей, предплечий, туловища имелись множественные эритематозные высыпания с шелушением (рис. 1, 2). В области глаз отмечалась пурпурно-лиловая эритема (рис. 3). Площадь поражения кожных покровов составляла около 15%.

Определялась выраженная болезненность при пальпации проксимальных мышц верхних и нижних конечностей. Сила мышц была снижена. Пациентка могла поднять руки только до уровня плеч, незначительно поднимала ноги в положении лежа. Посторонняя помощь была необходима для того, чтобы встать с кровати. Передвигалась с трудом. Могла пройти без посторонней помощи и опоры на окружающие предметы около 20 метров. Суставы внешне были не изменены, движения осуществлялись в полном объеме. Лимфатические узлы, доступные для пальпации, были не увеличены.



Рисунок 1 – эритематозные высыпания на лице.



Рисунок 2 – эритема на тыльной поверхности пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах.



Рисунок 3 – пурпурно-лиловая эритема в области глаз.

Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений составила 86 ударов в минуту. Пульс удовлетворительных свойств,

симметричный. Артериальное давление 135/65 мм.рт.ст. Границы относительной и абсолютной тупости сердца в пределах нормы.

Дыхание через нос свободное. При аускультации в лёгких выслушивалось везикулярное дыхание. Хрипов не было. Перкуторно определялся ясный легочный звук. Частота дыхания 18 в минуту.

Живот обычной формы, активно участвует в акте дыхания. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной пальпации. Размеры печени по Курлову: 9*8*7 см. Селезёнка не увеличена. Стул без особенностей.

Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Диурез в норме. На стопах и голенях имеются отеки.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования:

Общий анализ крови: эритроциты – $4,97 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 124 г/л, тромбоциты – $139 \cdot 10^9/л$, лейкоциты – $4,54 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 58%, лимфоциты – 37%, моноциты – 2%, СОЭ – 35 мм/час.

Биохимический анализ крови: аланиновая аминотрансфераза – 64 е/л; аспарагиновая аминотрансфераза – 169 е/л; глюкоза – 5,4 ммоль/л; общий билирубин – 9,9 мкмоль/л; прямой билирубин – 2,9 мкмоль/л; щелочная фосфатаза – 68 е/л; гамма-глутамилтранспептидаза – 26 е/л; мочевины – 5,5 ммоль/л; креатинин – 0,051 ммоль/л; общий белок – 48 г/л; холестерин – 4,2; триглицериды – 1,4 ммоль/л; железо сывороточное – 7,7 мкмоль/л; антистрептолизин-О – 10 е/л; лактатдегидрогеназа – 1245 е/л; креатинфосфокиназа – 1962 е/л; креатинфосфокиназа МВ – 91 е/л; С-реактивный белок – 1,9 е/л; ревматоидный фактор – 21,8 е/л.

Анализ крови на циркулирующие иммунные комплексы: 127 ед.

Анализ крови на Le-клетки и анти ДНК: Le-клетки не обнаружены, анти ДНК антитела не выявлены.

Анализ крови на антинуклеарные антитела: +++ (сильноположительный).

Иммунологический анализ: антитела к Jo1: +++ (сильноположительный).

Анализ крови на RW: отр.

Анализ крови на HbS Ag и Anti HCV: HbS

Ag – отр.; Anti HCV – отр.

Анализ крови на ВИЧ: отр.

Анализ крови на стерильность: стерильно.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-жёлтый, прозрачность – полная, реакция – кислая, удельный вес – 1005, белок – 0,09, сахара – нет, плоский эпителий – 2-4, лейкоциты – 12-13, эритроциты – 7-9.

Проба Реберга: креатинин крови – 0,051 ммоль/л; креатинин мочи – 6,0 ммоль/сут; V мочи за 1 час – 109 л; М-минутный диурез – 1,81 мл/мин; F- клубочковая фильтрация – 212 мл/мин; R-реабсорбция – 99,4%.

Анализ мочи на суточной белок: объем суточной мочи составил 1,2 литра; белок суточный – 0,31 г/л.

Консультация аллерголога: данных об аллергических заболеваниях и лекарственной аллергии нет.

Осмотр гинеколога: без патологии.

Электрокардиография: ритм синусовый. Частота сердечных сокращений 78 в минуту. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Электронейромиография: данные электронейромиографии свидетельствуют о периферическом поражении нервов верхних и нижних конечностей (полинейропатия), выраженные изменения; также отмечаются короткие полифазные потенциалы со спонтанными потенциалами фибрилляции и фибриллярные осцилляции в состоянии покоя.

Рентгенография органов грудной клетки: усиление деформации легочного рисунка. Корни тяжисты. Срединная тень не смещена. Купола диафрагмы четкие. Синусы свободные.

ФГДС: эритематозная гастропатия.

Колоноскопия: катаральный колит.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения печени, поджелудочной железы, двухсторонний нефроптоз.

От биопсии мышц пациентка отказалась.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования был выставлен следующий диагноз: первичный идиопатический дерматомиозит, острое течение, активность 2 степени с диффузным поражением мышц верхних и нижних конечностей, кожи (гелиотропная сыпь, синдром Готтрона в области пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов), почек (нефропатия без нару-

шения азотовыделительной функции), суставов (полиартралгии), нервной системы (полинейропатия), тромбоцитопения. Диффузные изменения печени, поджелудочной железы, двухсторонний нефроптоз. Катаральный колит. Эритематозная гастропатия.

Диагноз дерматомиозита выставлялся на основании международных диагностических критериев Tanimoto K. et al.. В данном клиническом случае диагноз дерматомиозита являлся достоверным и основывался на 8 из 9 возможных диагностических критериях [17]: кожные изменения (симптом Готтрона, гелиотропная сыпь); наличие проксимальной мышечной слабости; увеличение уровня креатинфосфокиназы; миалгии и боли в мышцах, возникающие при пальпации; наличие изменений при проведении электронейромиографии (отмечались короткие полифазные потенциалы со спонтанными потенциалами фибрилляции и фибриллярные осцилляции в состоянии покоя); определение антител к Jo-1; присутствие артралгий; наличие признаков системного воспаления (повышение температуры тела до 39,0°C, увеличение СОЭ до 35 мм/час). Также необходимо подчеркнуть тот факт, что пациентка от проведения биопсии мышц отказалась, что привело к невозможности обнаружения девятого диагностического критерия дерматомиозита (наличие воспалительного инфильтрата с дегенерацией или некрозом скелетных мышц, активный фагоцитоз или интенсивная регенерация мышечных волокон).

Лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг + раствор NaCl 0,9% 200 мл в/в капельно трехкратно в течение трех дней; после пульс-терапии был назначен метилпреднизолон перорально 24 мг утром + 8 мг в обед; с первого дня мелоксикам 7,5 мг 2 раза в сутки и спиронолактон 50 мг 1 раз в сутки; на третьи сутки в связи со снижением уровня белка была произведена инфузия 10% раствора альбумина в объеме 200 мл.

На фоне проводимой терапии отмечался выраженный положительный эффект. Состояние пациентки стало стабилизироваться, начала уменьшаться боль и слабость в мышцах верхних и нижних конечностей, снизилась интенсивность болевого синдрома в суставах, нормализовалась температура тела, начали регрессировать высыпания, также отмечалась положительная динамика лабораторных показателей.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением у ревматолога по месту жительства.

Обсуждение

Дерматомиозит – это редко встречающееся заболевание, для которого характерно поражение мышц и кожи. Также при дерматомиозите в патологический процесс могут вовлекаться другие органы и ткани (сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт, почки, суставы) [18]. Для дерматомиозита характерна многообразная клиническая картина. В связи с полиморфизмом клинических проявлений данного заболевания и редкой частотой его развития постановка диагноза дерматомиозита может вызывать трудности у практических врачей [19].

При наличии характерных кожных изменений, симптомов миозита с типичными лабораторно-инструментальными изменениями диагноз дерматомиозита не должен вызывать затруднений. Важное значение в постановке диагноза имеет определение антител к Jo-1, а также выполнение электронейромиографии и биопсии мышц. Также необходимо отметить, что для постановки диагноза дерматомиозита необходимо использовать международные диагностические критерии. В представленном клиническом случае у пациентки развилась типичная клиническая картина дерматомиозита с поражением кожи, мышц и с характерными изменениями при проведении лабораторно-инструментальных методов исследования. Однако она не сразу была отправлена к врачу-ревматологу. Это наводит на мысль, что изначально диагноз «дерматомиозит» у нее не предполагался.

В связи с тем, что дерматомиозит является редко встречающимся заболеванием во врачебной практике возникает необходимость в сборе различных клинических наблюдений и популяризации данного заболевания среди врачей различных специальностей для совершенствования диагностики данной патологии и сокращения времени от начала развития первых клинических симптомов до установления диагноза и назначения лечения. У пациентов с дерматомиозитом промедление в постановке диагноза и назначении иммуносупрессивной терапии может приводить к развитию смертельного исхода.

Заключение

Таким образом, знание клинической картины дерматомиозита, своевременная постановка диагноза и правильный подбор терапии являются

ся основополагающими моментами в снижении частоты развития различных осложнений и улучшении качества жизни пациентов с данной патологией.

Литература

1. Ground-glass opacity heralding invasive lung adenocarcinoma with prodromal dermatomyositis: a case report / A. J. Beel [et al.] // J. Cardiothorac. Surg. – 2018 Feb. – Vol. 13, N 1. – P. 20.
2. Ovoid palatal patch in dermatomyositis: a novel finding associated with anti-TIF1 γ (p155) antibodies / L. L. Bernet [et al.] // JAMA Dermatol. – 2016 Sep. – Vol. 152, N 9. – P. 1049–1051.
3. Дерматомиозит: клинический случай и обзор литературы / Е. В. Орлова [и др.] // ПМЖ. – 2017. – № 11. – С. 850–852.
4. Biomarkers in adult dermatomyositis: tools to help the diagnosis and predict the clinical outcome / C. Cassius [et al.] // J. Immunol. Res. – 2019 Jan. – Vol. 2019. – P. 9141420.
5. Incidence of Dermatomyositis and Clinically Amyopathic Dermatomyositis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota / M. J. Bendewald [et al.] // Arch. Dermatol. – 2010. – Vol. 146, N 1. – P. 26–30.
6. Marvi, U. Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis / U. Marvi, L. Chung, D. F. Fiorentino // Indian J. Dermatol. – 2012 Sep. – Vol. 57, N 5. – P. 375–381.
7. Buchbinder, R. Malignancy in patients with inflammatory myopathy / R. Buchbinder, C. L. Hill // Curr. Rheumatol. Rep. – 2002 Oct. – Vol. 4, N 5. – P. 415–426.
8. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study / C. L. Hill [et al.] // Lancet. – 2001 Jan. – Vol. 357, N 9250. – P. 96–100.
9. Reed, A. M. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies / A. M. Reed, S. R. Ytterberg // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2002 Nov. – Vol. 28, N 4. – P. 891–916.
10. Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups / K. Sarkar [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005 Aug. – Vol. 52, N 8. – P. 2433–2438.
11. Nagaraju, K. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology / K. Nagaraju, I. E. Lundberg // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2011 May. – Vol. 37, N 2. – P. 159–171.
12. Gunawardena, H. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression / H. Gunawardena, Z. E. Betteridge, N. J. McHugh // Rheumatology (Oxford). – 2009 Jun. – Vol. 48, N 6. – P. 607–612.
13. Strong association of dermatomyositis-specific Mi-2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain / R. Mierau [et al.] // Arthritis Rheum. – 1996 May. – Vol. 39, N 5. – P. 868–876.
14. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups / L. A. Love [et al.] // Medicine (Baltimore). – 1991 Nov. – Vol. 70, N 6. – P. 360–374.
15. Dalakas, M. C. Inflammatory muscle diseases / M. C. Dalakas // N. Engl. J. Med. – 2015 Apr. – Vol. 372, N 18. – P. 1734–1747.
16. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis / E. Trallero-Araguas [et al.] // Arthritis Rheum. – 2012 Feb. – Vol. 64, N 2. – P. 523–532.
17. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis / K. Tanimoto [et al.] // J. Rheumatol. – 1995 Apr. – Vol. 22, N 4. – P. 668–674.
18. Зыкова, А. С. Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии / А. С. Зыкова, П. И. Новиков, С. В. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 2. – С. 83–92.
19. Матвеева, Т. В. Дерматомиозит в практике невролога отделения неотложной неврологии / Т. В. Матвеева, К. Е. Егорова, Р. Ф. Муллаянова // Казан. мед. журн. – 2017. – Т. 98, № 2. – С. 267–271.

Поступила 29.01.2019 г.

Принята в печать 25.03.2019 г.

References

1. Beel AJ, Demos DS, Chung A, Liao C, Lui NS. Ground-glass opacity heralding invasive lung adenocarcinoma with prodromal dermatomyositis: a case report. J Cardiothorac Surg. 2018 Feb;13(1):20. doi: 10.1186/s13019-018-0705-x
2. Bernet LL, Lewis MA, Rieger KE, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Ovoid palatal patch in dermatomyositis: a novel finding associated with anti-TIF1 γ (p155) antibodies. JAMA Dermatol. 2016 Sep;152(9):1049-51. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.1429
3. Orlova EV, Plieva LR, Pyatilova PM, Novosartyan MG. Dermatomyositis: clinical case and literature review. RMZh. 2017;(11):850-2. (In Russ.)
4. Cassius C, Le Buanec H, Bouaziz JD, Amode R. Biomarkers in adult dermatomyositis: tools to help the diagnosis and predict the clinical outcome. J Immunol Res. 2019 Jan;2019:9141420. doi: 10.1155/2019/9141420
5. Bendewald MJ, Wetter DA, Li X, Davis MD. Incidence of Dermatomyositis and Clinically Amyopathic Dermatomyositis: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. Arch Dermatol. 2010 Jan;146(1):26-30. doi: 10.1001/archdermatol.2009.328
6. Marvi U, Chung L, Fiorentino DF. Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis. Indian J Dermatol. 2012 Sep;57(5):375-81. doi: 10.4103/0019-5154.100486
7. Buchbinder R, Hill CL. Malignancy in patients with inflammatory myopathy. Curr Rheumatol Rep. 2002 Oct;4(5):415-26.
8. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellemkjaer L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet. 2001 Jan;357(9250):96-100.
9. Reed AM, Ytterberg SR. Genetic and environmental risk factors for idiopathic inflammatory myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 2002 Nov;28(4):891-916.

10. Sarkar K, Weinberg CR, Oddis CV, Medsger TA, Plotz PH, Reveille JD, et al. Seasonal influence on the onset of idiopathic inflammatory myopathies in serologically defined groups. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2433-8. doi: 10.1002/art.21198
11. Nagaraju K, Lundberg IE. Polymyositis and dermatomyositis: pathophysiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011 May;37(2):159-71. doi: 10.1016/j.rdc.2011.01.002
12. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48(6):607-12. doi: 10.1093/rheumatology/kep078
13. Mierau R, Dick T, Bartz-Bazzanella P, Keller E, Albert ED, Genth E. Strong association of dermatomyositis-specific Mi-2 autoantibodies with a tryptophan at position 9 of the HLA-DR beta chain. *Arthritis Rheum.* 1996 May;39(5):868-76.
14. Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore).* 1991 Nov;70(6):360-74.
15. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med.* 2015 Apr;372(18):1734-47. doi: 10.1056/NEJMra1402225
16. Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendás JA, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Bosch X, Labrador-Horrillo M, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):523-32. doi: 10.1002/art.33379
17. Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, et al. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1995 Apr;22(4):668-74.
18. Zykova AS, Novikov PI, Moiseev SV. Adult dermatomyositis: new diagnostic criteria and therapy perspectives. *Klin Farmakologiya Terapiia.* 2017;26(2):83-92. (In Russ.)
19. Matveeva TV, Egorova KE, Mullayanova RF. Dermatomyositis in the practice of a neurologist in the emergency neurology department. *Kazan Med Zhurn.* 2017;98(2):267-71. (In Russ.)

Submitted 29.01.2019

Accepted 25.03.2019

Сведения об авторах:

Дикарева Е.А. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Величинская О.Г. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Dikareva E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Velichinskaya O.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра врача общей практики с курсом поликлинической терапии. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Elena A. Dikareva.

СТУДЕНТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ В VI ВСЕРОССИЙСКОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОЛИМПИАДЕ



С 28 по 31 января студенты фармацевтического факультета ВГМУ приняли участие в VI Всероссийской студенческой фармацевтической олимпиаде, которая проходила в Нижнем Новгороде и объединила 33 команды из вузов стран СНГ. Задания олимпиады включали вопросы по таким профильным дисциплинам, как фармацевтическая химия, фармакогнозия, клиническая фармакология, медицинское и фармацевтическое товароведение, а также общие вопросы фармации и ее истории. В организации олимпиады принимали участие фирмы-производители фармацевтической продукции, среди которых «Servier», «Stada», «Nativa», «Bosch», «Р-Фарм»,

«Фармасинтез», «Takeda» и другие. Представителями данных компаний были проведены мастер-классы, бизнес-игры и презентации. Также каждая фирма выбрала и наградила памятными призами своих лидеров.

Команда студенток в составе Годун Алины, Бородич Яны, Кучинской Екатерины, Тычина Алины и Лагодич Анны (куратор – Н.Д. Куприй) вошла в тройку победителей конкурса от группы компаний «Р-Фарм».

В рамках данной олимпиады студенты ВГМУ активно принимали участие в конкурсах, проводимых фирмами-производителями в сети Instagram. Компания «Nativa» в этом конкурсе отдала первое место нашей команде, также за нестандартный подход и креативность нашу команду отметила компания «Р-Фарм».

РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ»



22 февраля 2019 г. на базе УО ВГМУ состоялась Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы современной стоматологии». Конференцию посетили стоматологи со всех областей республики Беларусь для обмена опытом. В зале присутствовало более 250 врачей-стоматологов всех специальностей и студентов стоматологического факультета.

Сотрудники кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стома-

тологии в своих выступлениях представили актуальные вопросы практической стоматологии: применение клеточных и цифровых технологий в стоматологии, а также инновационный метод цифровой диагностики окклюзии зубов у стоматологических пациентов (С. П. Рубникович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии БелМАПО, А.И. Майзет, старший преподаватель кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии БелМАПО).

Сотрудниками 3-й кафедры терапевтической стоматологии Белорусского государственного ме-

дицинского университета, доктором медицинских наук, профессором Ю.Л. Денисовой и ассистентом Н.И. Росеник были освещены современные ортодонтические мероприятия в концепции биологической системы периодонта, а также инновационный метод лазеротерапии пациентов с эндопериодонтитом.

В своем докладе И.Ю. Карпук (декан стоматологического факультета Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор) акцентировал внимание на клиническом значении миело- и лактопероксидазы для диагностики гиперчувствительности к стоматологическим материалам.

В ВГМУ ПРОШЛА ОЛИМПИАДА ПО ОПЕРАТИВНОЙ ХИРУРГИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ, ПОСВЯЩЕННАЯ 85-ЛЕТИЮ ВГМУ

21-22 февраля 2019 г. на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ВГМУ прошла олимпиада по оперативной хирургии с международным участием, посвященная 85-летию ВГМУ. В олимпиаде приняли участие команды, состоящие из 6 студентов 3-6 курсов из медицинских ВУЗов, таких как: Смоленский государственный медицинский университет (СГМУ), Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ), Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ) и Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет (ВГМУ).

В первый день студенты выполняли 5 конкурсных заданий. Для «Теоретического этапа» вопросы были взяты из базы данных USMLE, принятой для подготовки специалистов в Европе и США. Приятно, что лучше всех с этим заданием справилась студентка 5 курса ВГМУ Ладыжина Елена, II место заняла студентка РНИМУ им. Н.И. Пирогова Туманова Наталья, а III место – студентка СГМУ Смирнова Анастасия.



В конкурсе «Вязание узлов в сложных хирургических условиях» не было равных студентам ВГМУ, поэтому призовые места заняли: студентка 5 курса Белковская Алеся – I место, студентка 5 курса Ладыжина Елена – II место, студент 4 курса Рубцов Илья – III место.

Также в конкурсе «Пластическая хирургия» I место заняла команда ВГМУ в составе студента 6 курса ФПИГ Атакишиева Эмина и студентки 5 курса Белковской Алеси. II место заняла команда НИУ «БелГУ», III место – команда СГМУ.

В конкурсе «Абдоминальная хирургия» I место заняла команда СГМУ, команда ВГМУ заняла II место (студенты 5 курса Водич Андрей и Ладыжина Елена), III место заняли студенты РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

В конкурсе «Трансплантация почки» I место заняла команда РНИМУ им. Н.И. Пирогова, команда ВГМУ также заняла II место (студент 5 курса Филимонов Павел и студент 4 курса Рубцов Илья), III место заняли студенты СГМУ.

По итогам первого конкурсного дня в финал вышли три команды: ВГМУ, СГМУ и РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Однако оргкомитет олимпиады принял решение дать возможность всем командам проявить себя в финальном испытании – операции «Резекция кишки с наложением анастомоза «бок в



бок», которая выполнялась на кролике с соблюдением всех принципов асептики и антисептики в операционных кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии.

Реальные условия работы в операционной высоко оценили гости олимпиады – руководители команд-участниц. Они отметили прекрасный уровень оснащённости нашего университета, а также то, что далеко не во всех медицинских ВУЗах у студентов есть возможность оперировать на живых тканях.



Результатом состязаний с участием команд ведущих медицинских ВУЗов России в итоге стала уверенная и достойная победа команды ВГМУ, которая доказала, что университет по праву занимает достойное место среди медицинских ВУЗов нашей страны и способен в полной мере осуществлять качественную подготовку будущих врачей. Немного уступив, дипломом II степени была награждена команда Смоленского государственного медицинского университета, руководитель команды – Шаматкова С.В., заведующая кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии СГМУ, к.м.н., доцент. Диплом III степени получила команда Российского национального исследовательского университета имени Н.И. Пирогова, руководитель команды – Мещерин С.С., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

ГРУППА СТУДЕНТОВ ИЗ ВГМУ ПОСЕТИЛА УП «УНИДРАГМЕТ БГУ»



В ноябре 2018 года в БГУ проходил Международный студенческий экологический конгресс «StEC-2018», на котором студенты 3 курса фармацевтического факультета ВГМУ, члены студенческого научного кружка кафедры общей, физической и коллоидной химии Прокопенко Дарья, Левченко Иван и Соколовская Людмила победили в конкурсе «Экоидеи твоего университета». Один из партнеров конгресса УП «УНИДРАГМЕТ БГУ» предоставил победителям конкурса возможность посетить свое предприятие с

образовательной экскурсией. УП «УНИДРАГМЕТ БГУ» – это закрытое предприятие, основная деятельность которого связана с пополнением Государственного фонда драгоценных металлов и драгоценных камней Республики Беларусь драгоценными металлами, полученными в результате переработки вторичного сырья.

28 февраля наши студенты совместно со студентами химического факультета БГУ посетили УП «УНИДРАГМЕТ БГУ» и смогли ознакомиться с полным циклом переработки отходов, содержащих драгоценные металлы (золото, платина, палладий, иридий, серебро), а также с уникальными методиками проведения анализа, переработки и плавки. В ходе экскурсии студенты увидели весь тот путь, который проходит частичка золота от «мусора» до слитка, ознакомились с новейшей аппаратурой и методиками, которые применяются на этом предприятии. Студенты имели возможность не только прикоснуться к сырью, приборам, реактивам и промежуточным продуктам, но и смогли подержать в руках готовую продукцию – слитки золота и серебра.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Подписано в печать 25.03.2019 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 14,99.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.
