



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

2020
Том 19
№1
**(январь-
февраль)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 19 №1 (январь-февраль) 2020

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.

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. 19 No. 1 (January-February) 2020

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;
Klochova 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, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Радецкая Л.Е., Дейкало Н.С.

Эндометриоз: современные принципы диагностики и лечения (обзор литературы).
Часть 2. Хирургия

**Пархомчук О.Ю., Зверко В.В., Григорьева Е.Е.,
Фомина Е.Г.**

Главный аллерген пыльцы березы – Bet v 1:
обзор литературы

Биохимия

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.

Значение глюкокортикоидов в организации
стресс-реакции организма

Внутренние болезни

Ушакова С.Е., Александров М.В., Пайкова А.С.

Нарушения артериального давления в ортостазе
у пациентов старших возрастных групп на фоне
гипотензивной терапии

Педиатрия

Журавлева Л.Н.

Значение уровня кателицидина LL-37 в сыворотке
крови и содержимом трахеобронхиального
дерева при респираторном дистресс-синдроме
и врожденной пневмонии у недоношенных
новорожденных

Лемешко Ю.И., Устинович Ю.А.

Диагностическая значимость отдельных факторов
риска и их сочетаний в развитии нарушений слуха
у детей

Анестезиология и реаниматология

**Дудко В.А., Субботина Е.А., Политов И.В.,
Липницкий А.Л., Кулик А.С., Марочков А.В.**

Динамика содержания С-реактивного белка
в сыворотке крови при анестезиологическом
обеспечении хирургических вмешательств

Травматология и ортопедия

**Ходьков Е.К., Болобошко К.Б., Кубраков К.М.,
Усович А.К., Ловиков Д.Н.**

Сравнительная эффективность методов
анальгезии при эндопротезировании коленного
сустава

CONTENTS

Review

7 Radeckaya L.E., Dziaikala N.S.

Endometriosis: modern principles of diagnosis and
treatment (literature review). Part 2. Surgery

**13 Parkhamchuk O.Y., Zverko V.V., Grigoryeva E.E.,
Fomina E.G.**

The main allergen of birch pollen Bet v 1:
literature review

Biochemistry

24 Gusakova E.A., Gorodetskaya I.V.

The importance of glucocorticoids in organizing the
body's stress reaction

Internal medicine

36 Ushakova S.E., Aleksandrov M.V., Paykova A.S.

Disorders of blood pressure in orthostasis in patients
of older age groups receiving antihypertensive
therapy

Pediatrics

45 Zhuravleva L.N.

The significance of the cathelicidin LL-37 level
in blood serum and tracheobronchial aspirate
in respiratory distress syndrome and congenital
pneumonia in premature newborns

53 Lemeshko Y.I., Ustinovich Y.A.

Diagnostic significance of separate risk factors
and their combinations in the development of hearing
disorders in newborns

Anesthesiology and resuscitation

**59 Dudko V.A., Subotsina K.A., Politov I.V.,
Lipnitski A.L., Kulik A.S., Marochkov A.V.**

The dynamics of the content of C-reactive protein
in blood serum during anesthetic management of
surgical interventions

Traumatology and orthopedics

**66 Khadz Kou Y.K., Balaboshka K.B., Kubrakov K.M.,
Usovich A.K., Lovikov D.N.**

Comparative efficiency of analgesia methods for total
knee arthroplasty

Трансплантология и искусственные органы

Зыблева С.В., Зыблев С.Л.

Динамика CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата в раннем и позднем посттрансплантационном периоде

Стоматология

Новак Н.В., Байтус Н.А.

Выявление осложнений после проведения внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов

Технология получения лекарств.

Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Организация фармацевтического дела

Адаменко Г.В., Миклис Н.И., Бурак И.И.

Токсикологическая безопасность спиртосодержащих лекарственных средств для профилактической антисептики

Педагогика и психология высшей школы

Выхристенко Л.Р., Судибор Н.Ф.

Практикоориентированное обучение студентов на кафедре врача общей практики

Новости

Правила для авторов

Transplantology and artificial organs

73 Zybleva S.V., Zyblev S.L.

The dynamics of CD3⁺CD4⁺CD8⁺ T-lymphocytes in kidney transplant recipients in the early and late post-transplantation period

Dentistry

80 Novak N.V., Baitus N.A.

The identification of complications after intracrown whitening of devitalized teeth

Technology of drugs production.

Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy.

Organization of pharmacy

86 Adamenko G.V., Miklis N.I., Burak I.I.

Toxicological safety of ethanol containing medicinal agents for preventive antisepsis

Pedagogics and psychology of higher school

94 Vykhrytsenka L.R., Sudzibor N.F.

Practice-oriented training of students at the General Practitioner Chair

104 News

107 Instructions for authors

ЭНДОМЕТРИОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ 2. ХИРУРГИЯ

РАДЕЦКАЯ Л.Е., ДЕЙКАЛО Н.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 7-12.

ENDOMETRIOSIS: MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW). PART 2. SURGERY

RADECKAYA L.E., DZIAIKALA N.S.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(1):7-12.

Резюме.

В обзоре проанализированы и обобщены рекомендации принятых в последнее десятилетие международных, европейских и ряда национальных профессиональных сообществ акушеров-гинекологов, а также Кокрановских систематических обзоров по проблеме лечения больных эндометриозом. В работе проанализированы и подробно изложены принципы и методы оперативного лечения наружного генитального эндометриоза. Подробно освещены вопросы хирургического лечения симптомов эндометриоза: показания, подходы, хирургическая тактика, предоперационная подготовка и послеоперационное ведение. Отдельно рассмотрены принципы и методы хирургического лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия, в том числе правила лапароскопической хирургии по поводу бесплодия и тактика врача после эндометриоидэктомии. Уделено внимание возможностям вспомогательных репродуктивных технологий при эндометриозе.

Ключевые слова: эндометриоз, хирургическое лечение, бесплодие, эндометриома, вспомогательные репродуктивные технологии.

Abstract.

This review analyzes and summarizes the current recommendations of the World, European and a number of National Professional Associations of Obstetricians-Gynecologists, as well as Cochrane systematic reviews on the treatment of patients with endometriosis. The principles and methods of surgical treatment for external genital endometriosis have been analyzed and described in detail in this paper. The issues of surgical treatment of endometriosis symptoms have also been described in detail: indications, approaches, surgical tactics, preoperative preparation and postoperative management. Taken separately the principles and methods of surgical treatment for endometriosis-associated infertility have been considered including the rules of laparoscopic surgery for infertility and the medical tactics after endometrioidectomy. Attention has been paid to the possibilities of assisted reproductive technologies in endometriosis.

Key words: endometriosis, surgical treatment, infertility, endometrioma, assisted reproductive technologies.

Несмотря на появление и развитие новых терапевтических стратегий, расширение возможностей фармацевтического рынка, хирургическое лечение продолжает оставаться крайне важным, порой краеугольным элементом ведения этих больных. Высокая частота рецидивирования

процесса, наряду с опасностью травмирования соседних органов, определяет необходимость пересмотра и совершенствования оперативных техник, пред- и послеоперационного ведения этих женщин.

Цель проведенного анализа – обобщить и

адаптировать для практического врача рекомендации принятых в последнее десятилетие международных, европейских и ряда национальных профессиональных сообществ, Кохрановских систематических обзоров по проблеме хирургического лечения больных эндометриозом.

Хирургический метод широко применяется в лечении симптомов эндометриоза. Главным показанием, конечно, является наличие образований яичников значительных размеров. Если пациентка страдает от тазовых болей или бесплодия, и мы подозреваем эндометриоз, показанием к хирургическому лечению является: 1) отсутствие эффекта от консервативной терапии, в том числе консервативной терапии бесплодия в течение года, включая неудачные (особенно многократные) попытки ЭКО в анамнезе; 2) подозрение на злокачественный процесс [1, 2].

При планировании лечения следует исходить из следующих установок: Больная может быть прооперирована только один раз! При эндометриозе лучше не делать никакую операцию, чем плохую операцию [1]! Какая же операция является хорошей?

Разработаны следующие правила оперативной техники при эндометриозе:

1. Лапароскопия всегда предпочтительнее лапаротомии, так как оптическое увеличение позволяет лучше визуализировать границы тканей.

2. Операция по возможности должны быть одна! Чисто диагностические лапароскопии проводиться не должны. В случаях обнаружения очагов эндометриоза при диагностической лапароскопии (или любой лапаротомии) показано удаление обнаруженных очагов. Поэтому важно, чтобы оснащение и опыт хирурга, выполняющего диагностическую процедуру, позволяли это сделать.

3. При эндометриозе яичников иссечение очагов необходимо производить максимально бережно, чтобы не снизить овариальный резерв!

4. Подготовка к хирургическому лечению должна включать адекватное предоперационное консультирование и планирование. Решающими аспектами при планировании является выбор наиболее опытного хирурга и времени, наиболее подходящего для оперативного вмешательства. Показано, что у пациенток, оперированных на 5-12 день менструального цикла, рецидивы возникали в 2 раза реже [1]!

Удаление очагов эндометриоза при лапароскопии может производиться как путем иссе-

чения (эксцизии), так и абляции. Хотя РКИ не смогли продемонстрировать преимущества эксцизии по сравнению с абляцией [3], существует единодушный консенсус, что лучший клинический эффект и меньшее число рецидивов достигается, если удаление очагов, особенно глубоких, производится иссечением, а не абляцией (то есть коагуляцией после дренирования полости) последних [4]. Также признается, что даже после самого тщательного удаления очагов эндометриоза может наблюдаться рецидивирование процесса. Частота рецидивирования варьирует от 10 до 55% в течение первых 12 месяцев [5] и увеличивается приблизительно на 10% каждый последующий год [6]. Риск необходимости повторной операции выше у женщин моложе 30 лет на момент операции [7]. Первые операции, как правило, дают лучший ответ, чем последующие. Так, уменьшение боли через 6 месяцев при первичных оперативных вмешательствах достигнуто в 83%, при повторных – только в 53% случаев [8]. Поэтому в Консенсусе подчеркнуто: оперировать эндометриоз надо только один раз; повторных лапароскопических процедур следует избегать [1].

При удалении овариальных эндометриодных очагов следует стремиться максимально минимизировать повреждение окружающей нормальной ткани яичника. С каждым годом растет число доказательств того, что лапароскопическое удаление эндометриомы снижает овариальный резерв, значительно ухудшая тем самым долгосрочный прогноз в отношении беременности [9]. Особенно неблагоприятны повторные оперативные вмешательства на яичниках, которые неизбежно уменьшают как объем яичниковой ткани, так и овариальный резерв, причем независимо от техники и квалификации хирурга [10]. Частота наступления беременности после повторной операции примерно вдвое ниже, чем после первой операции [5].

При установленном диагнозе эндометриоза яичников и бесплодии хирургическое вмешательство показано при размере кист более 3 см. Если диагноз был установлен при предшествовавшей лапароскопии, то при небольших размерах кист или эндометриозе брюшины может назначаться гормональная терапия без повторного хирургического вмешательства [1, 2]. Конечно, в этом случае необходимо полное обследование – онкомаркеры, УЗИ с доплерографией для соблюдения онкологической настороженности.

Остается дискуссионным вопрос об опе-

ративном лечении глубокого инфильтративного эндометриоза. Дилемма заключается в том, что частичное удаление очага может дать хороший симптоматический эффект, в то время как радикальные вмешательства повышают риск серьезных осложнений, включая повреждения мочеточника и прямой кишки. До сих пор не хватает данных, чтобы определить лучший хирургический подход к глубокому эндометриозу [1]. Если речь идет об эндометриозе кишечника, рекомендуют не торопиться с операцией, а сначала рассмотреть вопрос о лечении на многодисциплинарном консилиуме. Женщине обязательно должна быть предоставлена полная информация о потенциальных осложнениях операции. Если принято решение о необходимости хирургического вмешательства на кишечнике, оно должно выполняться лапароскопическим доступом, избегая лапаротомии, когда это возможно [1].

Расширение объема операции в виде абляции маточного нерва (LUNA) или преакральной неврэктомии (PSN) в настоящее время не рекомендуется в связи с большим числом возникающих осложнений со стороны соседних органов [1].

Хирургическое лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия

Принципы лапароскопической хирургии по поводу бесплодия аналогичны общим принципам лечения эндометриоза. Показанием к операции является отсутствие эффекта от консервативной терапии бесплодия в течение года. Лапароскопия проводится для подтверждения диагноза, абляции очагов и исключения трубно-перитонеального фактора. Восстановление функции маточных труб и яичников в результате лапароскопии, по видимому, способствует возможности естественного зачатия после операции. Высокий уровень оперативной техники является ключом к успеху. Перед лапароскопической операцией у женщины, страдающей бесплодием, очень важно оценить овариальный резерв.

Имеются данные, что лапароскопическое удаление эндометриом диаметром более 4 см улучшает фертильность в большей степени, чем их абляция (дренаж и коагуляция) [11]. При этом при выполнении цистэктомии необходимо тщательно идентифицировать границы патологического процесса, чтобы избежать удаления нормальной ткани яичника и, следовательно,

снижения овариального резерва. Высказано пока неоднозначное мнение, что наложение гемостатических швов более безопасно для сохранения овариального резерва, чем электрохирургический гемостаз. В любом случае требуется очень бережное иссечение очагов. Обязательной является минимизация энергетических методов при гемостазе. Молодым женщинам, для которых важна фертильность, перед операцией по поводу эндометриом яичника, особенно двусторонних и рецидивирующих, показана консультация врача-репродуктолога для решения вопроса о проведении витрификации яйцеклеток или эмбрионов с последующим проведением экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Удаление очагов эндометриоза лапароскопическим доступом признано эффективным в улучшении фертильности при эндометриозе I и II стадии [12]. Однако до настоящего времени не проведено рандомизированных клинических испытаний, оценивающих эффективность хирургического лечения бесплодия при эндометриозе III и IV стадий и инфильтративных формах процесса. Лучшая хирургическая тактика при глубоком эндометриозе и бесплодии до настоящего времени дискуссионна. Хотя лапароскопическим удалением очагов можно достигнуть хороших результатов в лечении бесплодия, в том числе при эндометриозе кишечника [13], при таких вмешательствах имеет место высокий риск серьезных осложнений. Поэтому лапароскопическая хирургия глубокого эндометриоза, включая колоректальный, должна рассматриваться как лечение второй линии после неудачного ЭКО, если ЭКО по каким-то причинам не выполнимо или у пациентки имеется выраженный болевой синдром [1].

Показано, что послеоперационная гормональная терапия не способствует фертильности и в случае бесплодия не рекомендуется [14], так как, подавляя овуляцию, может препятствовать наступлению беременности. Если же речь о бесплодии не идет, то назначение КОК после хирургического удаления очагов показано, так как эффективно снижает частоту рецидивов [1,15]. Назначать КОК в этом случае и рекомендуется не менее чем на 12 месяцев [24].

Таким образом, тактика врача после удаления очагов эндометриоза должна быть следующей. Если беременность не актуальна – КОК, если имеютсяотягощающие факторы (множественные очаги, инфильтративные формы, выраженный болевой синдром) – а-ГнРГ на протяжении

3-6 месяцев с переходом на КОК или гестагены. Если пациентка заинтересована в беременности и предполагаемые причины бесплодия устранены, рекомендуется наблюдение [2], контроль овуляции, реабилитация. Если причины бесплодия устранены не полностью (при наличии отягощающих факторов), следует рассмотреть вопрос о вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ).

В то же время остается незыблемым правилом, что с целью исключения злокачественного процесса лапароскопическая цистэктомия показана при любых размерах образования.

Эндометриоз и вспомогательные репродуктивные технологии

Несмотря на то, что эндометриоз может оказать негативное влияние на результативность ВРТ по сравнению с другими причинами бесплодия, ВРТ применять можно и нужно. Технологией «первой линии» при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, признана внутриматочная инсеминация (ВМИ), особенно в сочетании со стимуляцией овуляции (СО). Показано, что отказ от выжидательной тактики и проведение внутриматочной инсеминации спермой мужа/донора значительно увеличивают частоту наступления беременности и родов для женщин с минимальным или легким эндометриозом, если фаллопиевы трубы проходимы [17]. При этом стимуляция овуляции (особенно гонадотропинами) значимо повышает эффективность инсеминации [17]. Если же нарушена функция маточных труб, имеет место распространенный или глубокий эндометриоз, при увеличении возраста женщины и/или снижении качества спермы рекомендуется сразу начинать с ЭКО, а не ВМИ.

Неблагоприятным фоном для ВРТ, значительно ухудшающим эффективность реализации программы ЭКО, являются: наличие НГЭ III-IV стадии распространения, предшествовавшее оперативное вмешательство на яичниках, снижение их функциональных резервных возможностей и сочетание НГЭ с аденомиозом любой стадии распространения [2]. В этих случаях предпочтительно (особенно у женщин в возрасте старше 35 лет) двухэтапное комбинированное (хирургическое и медикаментозное) лечение до проведения программы ЭКО. Последнее выполняется непосредственно после завершения лечения, в том числе оперативного [2]. В то же время имеются дан-

ные, что лечение а-ГнРГ в течение 3-6 месяцев перед проведением ЭКО повышает его результативность [1]. Риск рецидива не должен являться причиной отказа от использования методов ВРТ после хирургического лечения, так как даже при III-IV стадии заболевания рецидив НГЭ сравнительно редко возникает после стимуляции суперовуляции в программе ЭКО [2].

Следует помнить, что для больных эндометриозом, у которых беременность наступила с использованием процедур ВРТ, характерны высокие акушерские риски: преждевременные роды, преэклампсия, задержка роста плода, предлежание плаценты [18]. Многоплодная беременность существенно повышает акушерские риски, поэтому следует предпринять все меры, чтобы избежать таковой [2].

Заключение

Глобальным Консенсусом по ведению эндометриоза предпринята попытка суммировать весь накопленный мировой опыт, сопоставить полученные результаты и эффективность различных методов лечения. Особенно ценно то, что принимались во внимание не только опыт и результаты исследований врача, но и мнение пациентов, отражающее приемлемость и результативность проводимого лечения. Очевидно, что, несмотря на неослабевающий интерес и внимание исследователей к проблеме эндометриоза, последний продолжает оставаться сложной задачей для клинициста как в отношении диагностики, так и выбора тактики лечения. Суммирование и систематизация огромного накопленного фактического материала и определение конкретных рекомендаций для каждого пациента позволят лечащему врачу своевременно поставить диагноз и выбрать оптимальный план лечения.

Литература

1. Johnson, N. Consensus on current management of endometriosis / N. Johnson, L. Hummelshoj // Hum. Reprod. – 2013 Jul. – Vol. 28, N 6. – P. 1552–1568.
2. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Рос. о-во акушеров-гинекологов ФГБУ [и др.]. – Москва, 2013. – 65с.
3. Healey, M. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation / M. Healey, W. C. Ang, C. Cheng// Fertil. Steril. – 2010 Dec. – Vol. 94, N 7. – P. 2536–2540.
4. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment /

- P. R. Koninckx [et al.] // Fertil. Steril. – 2012 Sep. – Vol. 98, N 3. – P. 564–571.
5. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story / P. Vercellini [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2009 Mar-Apr. – Vol. 15, N 2. – P. 177–188.
6. Guo, S. W. Recurrence of endometriosis and its control / S. W. Guo // Hum. Reprod. Update. – 2009 Jul-Aug. – Vol. 15, N 4. – P. 441–461.
7. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery / K. Shakiba [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2008 Jun. – Vol. 111, N 6. – P. 1285–1292.
8. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial / J. Abbott [et al.] // Fertil. Steril. – 2004 Oct. – Vol. 82, N 4. – P. 878–884.
9. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications / E. Somigliana [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, N 6. – P. 1531–1538.
10. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons / C. P. Biacchiardi [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2011 Dec. – Vol. 23, N 6. – P. 740–746.
11. Excision surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata / R. J. Hart [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008 Apr. – N 2. – CD004992.
12. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T. Z. Jacobson [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010 Jan. – N 1. – CD001398.
13. Fertility and clinical outcome after bowel resection in infertile women with endometriosis / A. Stepniewska [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2010 May. – Vol. 20, N 5. – P. 602–609.
14. Yap, C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery / C. Yap, S. Furness, C. Farquhar // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – N 3. – CD003678.
15. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G. A. Dunselman [et al.] // Hum. Reprod. – 2014 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 400–412.
16. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial / R. Seracchioli [et al.] // Fertil. Steril. – 2010 Jan. – Vol. 93, N 1. – P. 52–56.
17. Costello, M. F. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination / M. F. Costello // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2004 Apr. – Vol. 44, N 2. – P. 93–102.
18. Endometriosis and infertility: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. – 2012 Sep. – Vol. 98, N 3. – P. 591–598.

Поступила 18.10.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Johnson N, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod. 2013 Jun;28(6):1552-68. doi: 10.1093/humrep/det050
2. Ros o-vo akusherov-ginekologov FGBU, Nauch Tsentr akusherstva ginekologii i perinatologii im VI Kulakova Minzdrava RF, Kaf reproduktiv. meditsiny i khirurgii MGMSU, Nauch-issled in-t akusherstva i ginekologii im DO Otta RAMN, GBUZ MO Mosk obl nauch-issled in-t akusherstva i ginekologii, FGBU Endokrinol nauch Tsentr Minzdrava RF, i dr. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal Clinical Guidelines for Patient Management. Moscow, RF; 2013. 65 p. (In Russ.)
3. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2536-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.044
4. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):564-71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061
5. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. Hum Reprod Update. 2009 Mar-Apr;15(2):177-88. doi: 10.1093/humupd/dmn062
6. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update. 2009 Jul-Aug;15(4):441-61. doi: 10.1093/humupd/dmp007
7. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet Gynecol. 2008 Jun;111(6):1285-92. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181758ec6
8. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2004 Oct;82(4):878-84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.046
9. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. Fertil Steril. 2012 Dec;98(6):1531-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.009
10. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. Reprod Biomed Online. 2011 Dec;23(6):740-6. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.07.014
11. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excision surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr;(2):CD004992. doi: 10.1002/14651858.CD004992.pub3
12. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan;(1):CD001398. doi: 10.1002/14651858.CD001398.pub2
13. Stepniewska A, Pomini P, Scioscia M, Mereu L, Ruffo G, Minelli L. Fertility and clinical outcome after bowel resection in infertile women with endometriosis. Reprod Biomed Online. 2010 May;20(5):602-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.12.029
14. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical

- therapy for endometriosis surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD003678. doi: 10.1002/14651858.CD003678.pub2
15. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014 Mar;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457
16. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2010 Jan;93(1):52-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.052
17. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2004 Apr;44(2):93-102. doi: 10.1111/j.1479-828X.2004.00192.x
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Sep;98(3):591-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031

Submitted 18.10.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Радецкая Л.Е. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Дейкало Н.С. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Radeckaya L.E. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Dziaikala N.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Obstetrics & Gynecology, 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 акушерства и гинекологии. E-mail: radeckale@gmail.com – Радецкая Людмила Евгеньевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Obstetrics & Gynecology. E-mail: radeckale@gmail.com – Lyudmila E. Radeckaya.

ГЛАВНЫЙ АЛЛЕРГЕН ПЫЛЬЦЫ БЕРЕЗЫ – BET V 1: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПАРХОМЧУК О.Ю., ЗВЕРКО В.В., ГРИГОРЬЕВА Е.Е., ФОМИНА Е.Г.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 13-23.

THE MAIN ALLERGEN OF BIRCH POLLEN BET V 1: LITERATURE REVIEW

PARKHAMCHUK O.Y., ZVERKO V.V., GRIGORYEVA E.E., FOMINA E.G.

Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):13-23.

Резюме.

Во всем мире отмечается быстрый рост аллергических заболеваний. У значительного количества населения развитых стран (более 20%) выявлены аллергические реакции I типа: риниты, конъюнктивиты, бронхиальная астма. Пыльца березы, наряду с пылью других родственных растений семейств Betulaceae и Fagaceae, является одной из причин сезонных аллергических реакций I типа. Bet v 1, главный белок пыльцы березы, ответственен за выработку специфического IgE у более чем 95% пациентов, страдающих от аллергии на пыльцу березы. В настоящее время аллерген-специфическая иммунотерапия является единственным методом лечения аллергических реакций I типа. Применение современных противоаллергических вакцин на основе рекомбинантных аллергенов, рекомбинантных производных гипоаллергенных аллергенов и Т-клеточных пептидов, полученных из аллергенов, для аллерген-специфической иммунотерапии способствует уменьшению побочных эффектов и повышению эффективности лечения. В данном обзоре представлена информация о белке Bet v 1: от истории открытия до создания вакцины против аллергии на пыльцу березы.

Ключевые слова: аллергия, пыльца березы, весенний поллиноз, Bet v 1, аллерген-специфическая иммунотерапия, рекомбинантные аллергены.

Abstract.

All over the world there is a rapid increase in allergic diseases. A significant number of the population in the developed countries (more than 20%) have allergic reactions of type I: rhinitis, conjunctivitis, bronchial asthma. Birch pollen, along with the pollen from other related plants of the Betulaceae and Fagaceae families, is one of the causes of seasonal type I allergic reactions. Bet v 1, the main protein of birch pollen, is responsible for the production of specific IgE in more than 95% of patients who are allergic to birch pollen. Allergen-specific immunotherapy is currently the only treatment for type I allergic reactions. The use of modern antiallergic vaccines based on recombinant allergens, recombinant derivatives of hypoallergenic allergens and T-cell peptides derived from allergens for allergen-specific immunotherapy helps to reduce side effects and increase the effectiveness of treatment. This review provides information on Bet v 1 protein: from the discovery history to the creation of a vaccine against allergies to birch pollen.

Key words: allergy, birch pollen, spring hay fever, Bet v 1, allergen-specific immunotherapy, recombinant allergens.

В течение прошлого столетия аллергические заболевания приобрели массовый характер: примерно полмиллиарда людей во всем мире страдают аллергическим ринитом. Одним из ос-

новных факторов риска как сезонного аллергического ринита, так и астмы считаются аллергены пыльцы деревьев отряда Fagales (например, береза, ольха, орешник, дуб и граб) [1-3]. Достижения

в области молекулярного клонирования и рекомбинантных технологий позволили определить белковые компоненты, отвечающие за формирование аллергической реакции. Одним из таких белков является главный аллерген пыльцы березы Bet v 1 [4].

В данной статье представлены основные сведения о главном белке пыльцы березы Bet v 1, его структурных особенностях, роли белка в аллерген-специфической иммунотерапии. С этой целью были использованы доступные источники информации профессиональной базы данных научной информации Национальной медицинской библиотеки и Национального института здравоохранения США (PubMed), электронные информационные ресурсы издательства «Wiley» и издательства «Springer Nature».

Исторический аспект исследований пыльцевой аллергии

Изучение такого явления, как аллергия, началось еще в древности и продолжается в наше время. Первые документальные упоминания об аллергических заболеваниях относятся к третьему тысячелетию до нашей эры. Были обнаружены описания дыхательных расстройств (папирус Эбнера, Каннон внутренней медицины). Первым, кто всерьез заинтересовался аллергией, был Гиппократ. Именно Гиппократ показал взаимосвязь между респираторными заболеваниями и окружающей средой (период Греко-Римской цивилизации). Позже Плиний Старший определил, что источником дыхательной недостаточности является пыльца. В Средневековье продолжились дальнейшие исследования аллергии. Внимание исследователей в этот период было направлено на облегчение симптомов аллергии. Иранским учёным-энциклопедистом Разесом были описаны симптомы аллергического ринита, который в то время называли «розовый жар». В эпоху Ренессанса началось изучение внешних причин аллергических реакций. Первым, кто предположил, что загрязнение окружающей среды может привести к заболеваниям легких, был немецкий исследователь Геогриос Агрикола. Активное изучение пыльцевой аллергии началось в XVI в. Ведутся исследования сезонной аллергии, происходит становление аллергологии как науки. Первым европейцем, который описал симптомы сезонной аллергии, был Леонардо Баттало, употребив для определения этого явления термин «розовый

катар». Со временем интерес к изучению пыльцевой аллергии возрастал. Началось изучение пыльцы растений (Неемия Грю, 1700 г.). В 1889 г. доктор Л. Силич на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге сделал первое в России сообщение о поллинозе. Клеменс фон Пирке в 1906 г. пришел к выводу, что иммунная система способна продуцировать антитела и ввел термин «аллергия», а Альфред Вольф-Ейснер выдвинул утверждение, что сезонный аллергический ринит – это гиперчувствительная реакция. Начиная с XX в. начинается современная эпоха изучения аллергии. Ведущую роль в симптоматике астмы отводят сезонному аллергическому риниту. Развиваются направления исследования в области аллергологии, направленные на изучение методов лечения и профилактики аллергических заболеваний [5]. На сегодняшний день пыльцевая аллергия является важной проблемой здравоохранения. Особое место в формировании пыльцевой аллергии занимают аллергены деревьев: пыльца березы, ольхи, лещины и др. Голосеменные деревья (вечнозеленые) имеют относительно мягкую пыльцу, которая склонна к осыпанию прямо вниз и не обладает высокой аллергенностью. Из хвойных деревьев чаще всего аллергию вызывает пыльца ели и сосны. Покрытосеменные растения продуцируют более аллергенную пыльцу (береза, ольха, бук, вяз, орешник). Пыльца березы обладает наиболее выраженной активностью, так как ее содержание в воздухе составляет 20 000 пыльцевых зерен в 1 м³ [6, 7].

Общее представление об аллергенах пыльцы березы

Среди произрастающих в мире около 120 видов берез (род *Betula* L.) наиболее известна береза повислая – *Betula pendula* Roth., семейства Березовые – *Betulaceae* L., (syn.: береза бородавчатая – *Betula verrucosa* Ehrh.) (рис. 1) [8].

Представители рода *Betula* L. произрастают практически по всему миру, за исключением Африки и Австралии. В медицине довольно широко используются листья березы, березовые почки и березовый сок, кора березы. Однако пыльца березы является причиной тяжелых аллергических заболеваний – поллинозов. Поллиноз — сезонное заболевание, причиной которого является аллергическая реакция на пыльцу различных растений, проявляющееся в виде риноконъюнктивитов. Береза повислая цветет весной (апрель – май)



А



Б

Рисунок 1 – Мужское соцветие березы повислой (*Betula pendula* Roth) (А) и пыльцевое зерно березы повислой (*Betula pendula* Roth) – растровая электронная микроскопия (SEM) (Б) [8].

до раскрытия листьев. Пыльца, образующаяся в этот период в больших количествах, легко распространяется ветром (рис. 1) [8].

Аллергическая реакция возникает в результате попадания в организм человека пыльцевых аллергенов, которые представляют собой водорастворимые белки, или гликопротеины, с молекулярной массой от 10 до 70 кДа, сосредоточенные в спородерме, митохондриях, рибосомах, вблизи крахмальных гранул [9]. Аллергены пыльцы березы представляют собой большую группу неинфекционных аллергенов, в состав которых входит несколько белковых структур. Те белковые структуры, которые содержатся в большем количестве и более крупные по размеру, являются главными («мажорными») аллергенами. Обычно это видоспецифические белки, устойчивые к нагреванию. Белки, содержащиеся в меньшем количестве, – «минорные» (второстепенные) белки. К «минорным» аллергенам пыльцы березы относятся следующие белки: Bet v 2 (белок из семейства профилинов), Bet v 3 (4 EF-кальций-связывающий белок), Bet v 4 (2 EF-кальций-связывающий белок, полькальцин), Bet v 6 (изофлавоновая редуктаза), Bet v 7 (циклофилин). Белок Bet v 2 может выступать в роли перекрестно-реагирующего аллергена, выявляется в пыльце различных деревьев, луговых и сорных трав, овощах, фруктах, орехах, специях. Белки Bet v 4, Bet v 6 и Bet v 7 – IgE-связывающие белки; белок Bet v 3 не вызывает перекрестные реакции. Главным аллергеном пыльцы березы является белок Bet v 1, принадлежащий к семей-

ству белков PR-10 (pathogenesis-related proteins). Именно этот белок вызывает формирование так называемой истинной аллергии к пыльце березы, что подтверждается наличием в крови специфических антител IgE к аллергокомпоненту Bet v 1 [3, 10, 11].

Главный аллерген пыльцы березы – Bet v 1

Белки семейства PR-10 – внутриклеточные белки с неизвестной ферментативной функцией, синтез которых индуцируется в различных стрессовых условиях и во время физиологических изменений на определенных стадиях развития. Этот класс белков был впервые выделен из петрушки. Из различных белков семейства PR-10 хорошо изучен белок Bet v 1 с молекулярной массой 17 кДа. Структура этого белка гомологична структуре белков пыльцы других деревьев из семейств Березовых, Буковых, Ореховых и таксономически связанных фруктов (яблоки, абрикосы, персики, черешня), овощей (морковь, сельдерей) и специй. Поэтому у лиц, сенсibilизированных к белку Bet v 1, кроме респираторных симптомов на пыльцу нередко при употреблении в пищу фруктов, некоторых овощей, орехов, наблюдается синдром оральной аллергии: зуд, жжение, отек, покраснение в ротовой полости. Некоторые аллергены, гомологичные Bet v 1, были выделены из яблок (Mal d1), черешни (Pru av 1), сельдерея (Ari g 1), моркови (Dau c 1), персика (Pru p 1) и груши (Pyr c 1). При сравнении нуклеотидных

последовательностей некоторых из этих гомологичных аллергенов было показано значительное сходство последовательностей Bet v 1 с пищевыми аллергенами: около 52,5 % с Mal d 1, 57,8 % с Pru av 1, 39,8 % с Api g 1, 35,9 % с Dau c 1, около 55,0 % и 56,6 % с Pru p 1 и Pyr c 1 соответственно. Структурно гомологичными белку Bet v 1 являются и белки, отвечающие за формирование аллергии на бобовые: Gly m 4 (соевый белок), Ara h 8 (белок, выделенный из арахиса), Vig r 1 (белок проростков бобов). Сходство нуклеотидных последовательностей выявлено и с белками фундука (Cor a 1) и каштана (Cas s 1). Максимальное сходство структуры белка Bet v 1 наблюдается с белком Cor a 1 (рис. 2). Перекрестная реактивность формируется, когда антитела IgE, образующиеся первоначально в ответ на сенсибилизацию Bet v 1, распознают сходные эпитопы, присутствующие на поверхности этих пищевых аллергенов [10].

Bet v 1 хорошо охарактеризован биохимически и структурно. Большой гидрофобный карман, образованный элементами вторичной структуры Bet v 1, позволяет предположить, что этот аллерген действует в качестве запасного или переносящего белка (рис. 3) [10, 11].

Экстракты пыльцы березы проявляют высокую степень гетерогенности и содержат различные изоформы Bet v 1, которые отличаются, как правило, только несколькими аминокислотами [2, 12]. Первой изоформой Bet v 1, описанной на уровне ДНК, была Bet v 1a [13, 12]. В настоящее время по способности индуцировать иммунный ответ выделяют 9 изоформ аллергена (a, b, c, d, e, f, g, j, i), а по вариативности нуклеотидной последовательности – 47 изоформ [14]. Исследования протеомного профиля экстрактов пыльцы березы различного происхождения или вида выявили существенные различия в составе и количестве изоформ. Наиболее распространенной изоформой является Bet v 1a (от 50% до 70%), за которой следуют Bet v 1d (20%), Bet v 1b (от 3% до 20%), Bet v 1f (от 2% до 8%) и Bet v 1j (~1%) [15]. Изоформы Bet v 1 могут быть сгруппированы в три класса, каждый из которых объединяет молекулы, проявляющие высокую (изоформы a, e и j), промежуточную (изоформы b, c и f) и низкую / отсутствие IgE-связывающей активности (d, g и i) [16]. IgE-антитела к аллергену Bet v 1 выявляются у более чем 95% пациентов, сенсибилизированных к пыльце березы. Определение специфических антител IgE к отдельным аллер-

Bet v 1	GVFNYET EATSVIPAARMFKAFILDGDKLVPKVAPQAISV	ENLGNGGPGT	IKKINFP	60
Mal d 1	GVLTJET EYASVIPPALRYHALVLDADMLPKIAPQAVKTV	EILEGGGGVGT	IKKVSFGE	60
Pru av 1	GVFTYES EFTSEIPPPRLFKAFVLDADMLPKIAPQAIKHS	EILEGGGGPGT	IKKITFGE	60
Api g 1	GVQTHVL ELTSSVSAEKIFQGFVI DVTVLPAAPGAYKSV	EIK-GGGGPGT	LKITLPD	59
Dau c 1	GAQSHSL EITSSVSAEKIFQGFVI DVTVLPAAPGAYKSV	EVK-GGGGAGT	VHITLPE	59
Pru p 1	GVFTYES EFTSEIPPPRLFKAFVLDADMLPKIAPQAIKHS	EILEGGGGPGT	IKKITFGE	60
Pyr c 1	GLYTFEN EFTSEIPPPRLFKAFVLDADMLPKIAPQAIKHA	EILEGGGGPGT	IKKITFGE	60
Cor a 1	GVFNYET ESTSVIPAARMFKAFILDGDKLVPKVAPQAVSSV	ENVEGGGGPGT	IKKITFSE	60

Bet v 1	GFPFKYVKDRAVDEVDHTNFKYNYSV	IEGGPVGDTL	EKISNEIKI	VAIPDGGCVL	KISNKY	120
Mal d 1	GSSEYVVKRVEGIDKDNFDYHSYL	IEGDAISDKI	EKISYEIKL	VASGSQ-SII	KNTSHY	119
Pru av 1	GSQYGYVKNKIDSIDKENYSYSYL	IEGDALGDTL	EKISYETKL	VASPSGOSII	KSTSHY	120
Api g 1	GCPITITLRLIDGVNKEALTFDYSV	IDGDILLGFI	ESIENHVVL	VPTADGCSIC	KTTAIF	119
Dau c 1	GSPITSMVTKTDAVNKEALTYDSTV	IDGDILLGFI	ESIETHLVV	VPTADGCSIT	KTTAIF	119
Pru p 1	GSQYGYVKNKIDSIDKENYSYSYL	IEGDALGDM	EKISYETKL	VASPSGOSII	KSTSHY	120
Pyr c 1	GSQYGYVKNRVDSEASYSYAYTL	IEGDALTDI	EKISYEAKL	VASGSQ-STI	KSISHY	119
Cor a 1	GSPFKYVKERYEVDHTNFKYSYTV	IEGGPVGDV	EKICNEIKI	VAAPDGGCVL	KISNKY	120

Bet v 1	HTKGNHEVKAEEVVKASKENGCT	LLRAVESYLLARSDAYN	159
Mal d 1	HTKGDVEIKEEHVKAGKDKAHG	LPKLIENYLVANPDAYN	158
Pru av 1	HTKGNVEIKEEHVKAGKDKASH	LPKLIETYLKGNPDAYN	159
Api g 1	HTKGDVAVPEENIKYANEQNTA	LPKALEAYLIAN-----	153
Dau c 1	HTKGDVAVPEENIKFADAQNTA	LPKALEAYLIAN-----	153
Pru p 1	HTKGDVEIKEEHVKAGKDKASH	LPKLIETYLKGNPDAYN	159
Pyr c 1	HTKGDIEIKEEHVKAGKDKAHG	LPKLIETYLKGNPDAYN	158
Cor a 1	HTKGDHEVDAENIKGCKEKVEG	LPRAVEAYLLARSDAYN	159

Рисунок 2 – Выравнивание нескольких аминокислотных последовательностей аллергена пыльцы березы Bet v 1 с пищевыми аллергенами: Mal d 1, Pru av 1, Api g 1, Dau c 1, Pru p 1, Pyr c 1, Cor a 1.

Одинаковые последовательности выделены серым цветом. Аминокислотные остатки Bet v 1, ответственные за связывание IgE, отмечены зеленым [10].

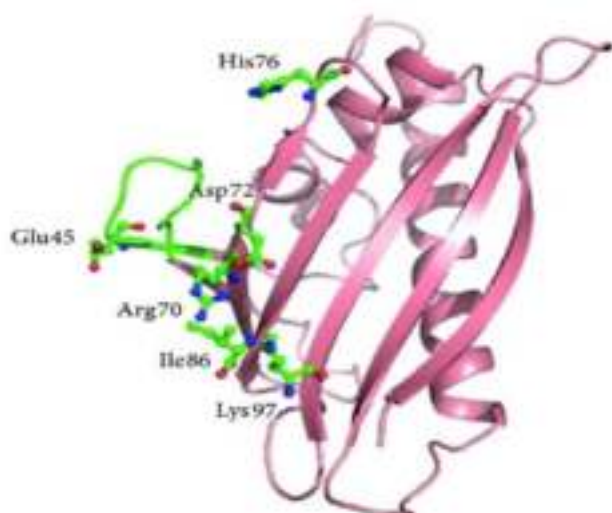


Рисунок 3 – Структура белка Bet v 1, показывающая конформационный эпитоп, образованный аминокислотными остатками от Glu45 до Thr52 (зеленый) и дополнительными диспергированными аминокислотами Arg70, Asp72, His76, Ile86 и Lys97 (зеленый) для связывания Fab. Отмечен критический остаток для связывания антитела Glu45 [10].

генным молекулам позволяет дифференцировать истинную сенсibilизацию и перекрестную реактивность, что необходимо учитывать при планировании аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с аллергенами пыльцы березы. АСИТ может быть эффективна только при истинной аллергии [17].

Аллерген-специфическая иммунотерапия

АСИТ – метод патогенетического лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания у данного пациента [18]. Метод основан на стимуляции секреции IgG, которые связывают попавший в организм антиген до того, как он прореагирует с IgE, секретируемыми в избытке при гиперчувствительности I типа, и тем самым предотвращают развитие аллергической реакции. Термин «иммунотерапия» был предложен Филипом Норманом. Первоначально аллергия рассматривалась не как иммунологически опосредованное заболевание, основанное на реакции гиперчувствительности, а как реакция на токсин. Приверженец этой

идеи, Вильям Дунбар, в 1903 году иммунизировал животных «токсинами пыльцы» для создания антисыворотки, которая могла бы нейтрализовать предполагаемые токсические эффекты у пациентов [19]. Впервые иммунотерапию пыльцевыми аллергенами для лечения больных поллинозом применил в 1911 г. Леонард Нун, который подкожно вводил экстракты пыльцы травы, что способствовало уменьшению симптомов аллергии. В 1914 г. Джон Фримен (последователь Нуна) опубликовал результаты исследования, в котором экстракты антигена вводили пациентам с сенной лихорадкой в течение трех лет. Лечение привело к снижению чувствительности к антигену, сохранявшееся длительное время [20]. В это же время были сформулированы основные положения АСИТ, которые гласят, что эффективность лечения зависит от введенной дозы аллергена; интервал между инъекциями не должен превышать 2 недели; превышение рекомендуемой дозы антигена может привести к развитию системной реакции [21]. В результате последующих экспериментов, проводимых Робертом Куком, был выделен сывороточный фактор – блокирующие антитела (АТ), ингибировавшие пассивный перенос аллергенов в реакции Прауснитца – Кюстнера [20, 22]. Дальнейшие испытания не выявили четкой связи между титром блокирующих АТ и ослаблением симптомов аллергии при АСИТ аллергенами. Результаты первого контролируемого исследования, подтверждающего эффективность иммунотерапии, были опубликованы только в 1949 г. [20]. Лекарственные средства, применяемые для АСИТ в настоящее время, делятся на аллергены, содержащие натуральные экстракты, и модифицированные (рекомбинантные) аллергены. При проведении АСИТ с применением натуральных экстрактов аллергенов возрастает риск нежелательных реакций, так как в таких экстрактах возможна вариабельность композиции и концентрации аллергенов [18]. С целью совершенствования АСИТ производятся очищенные (стандартизированные) и рекомбинантные аллергены, разрабатываются новые направления исследований по совершенствованию АСИТ. Первое такое направление – подавление синтеза IgE к данному аллергену, второе – уменьшение аллергенности лекарственных средств с сохранением их иммуногенности. Рекомбинантные технологии позволяют производить хорошо охарактеризованные незагрязненные посторонними примесями компоненты лекарственных средств

для АСИТ с известной биологической активностью [20]. Разработка рекомбинантных аллергенов с диагностической целью или в качестве средства для специфической иммунотерапии начинается с идентификации и клонирования гена рассматриваемого аллергена. На начальном этапе необходимо протестировать различные системы экспрессии и различные генетические варианты аллергена, провести подбор оптимальных условий экспрессии [23].

Системы экспрессии для получения рекомбинантного белка Bet v 1

В настоящее время для получения рекомбинантных белков применяются прокариотические (бактерии) и эукариотические (дрожжи, бакуловирусы, растения, клетки млекопитающих) системы экспрессии. Для продукции рекомбинантного белка Bet v 1 чаще всего применяется прокариотическая система экспрессии (*Escherichia coli*). Это связано, в первую очередь, с простотой в использовании этой системы, дешевизной и возможностью получения большого количества рекомбинантного белка. Однако существуют определенные трудности, с которыми сталкиваются исследователи при экспрессии белков в прокариотических системах. Многие белки, продуцируемые *Escherichia coli*, в результате их неправильной укладки накапливаются в виде нерастворимых телец включения. Рефолдинг может быть только частично эффективным и требует значительных временных затрат. Одним из подходов к преодолению этой проблемы является использование молекулярных шаперонов, которые помогают правильной укладке синтезированных белков [23-25]. Наряду с белками-шаперонами важную роль в экспрессии рекомбинантных аллергенов в прокариотической системе играет фермент дисульфидизомераза, который катализирует окисление свободных SH-групп цистеина и образование дисульфидных связей, что способствует правильному фолдингу белков [26, 27]. При экспрессии рекомбинантных белков в прокариотической системе еще одной проблемой могут стать редко встречающиеся кодоны (например, AGA и AGG) в клонированной последовательности, что может привести к подавлению синтеза белка на мРНК (трансляции). Такие проблемы могут быть решены при помощи сайт-специфического мутагенеза, в результате которого редкие кодоны заменяются на синонимичные

с более высокой частотой встречаемости, что не сказывается на первичной структуре белка. Так как в хозяйской клетке может не хватать транспортной РНК (тРНК), еще одним решением проблемы неэффективной трансляции может стать использование в качестве экспрессирующей системы модифицированных штаммов кишечной палочки с дополнительными копиями необходимых генов тРНК [27, 28]. Рекомбинантный белок Bet v 1 в ходе культивирования клеточной культуры, трансформированной плазмидным вектором, содержащим соответствующую вставку, как правило, накапливается в прокариотических клетках в виде телец включения. Поэтому помимо выбора системы экспрессии особое внимание следует уделить очистке полученного рекомбинантного белка, от которой во многом зависит качество конечного продукта [29].

Очистка рекомбинантного аллергена Bet v 1, оценка его физико-химических и иммунологических свойств

Тельца включения представляют собой частицы, состоящие из агрегатов рекомбинантного белка и ряда бактериальных белков. Для того, чтобы очистить рекомбинантные белки, которые в виде отложений содержатся в бактерии, применяют такие денатурирующие агенты, как мочевины, гуанидинхлорид, раствор гидроксида калия или натрия (0,2-1 М). Таким образом, первоначально образованные нерастворимые агрегаты растворяют в денатурирующих реагентах. Дальнейшая очистка белка проводится методами жидкостной хроматографии (ионообменная хроматография, хроматография на основе гидрофобных взаимодействий, гель-фильтрация). В качестве хроматографического элюента, который применяется для очистки рекомбинантного аллергена Bet v 1, применяются неорганические, щелочные, соледержащие растворы (например, NaOH или KOH вместе с NaCl или KCl). Благодаря этим растворам удаляются денатурирующие реагенты и загрязняющие включения путем связывания растворенного рекомбинантного белка с хроматографическим материалом и замены денатурирующего раствора элюентом. Затем осуществляется нейтрализация щелочного раствора, полученного после этапа заключительной очистки путем добавления разбавленной кислоты (например, HCl). В растворе должен содержаться только рекомбинантный белок Bet v 1 [30]. Степень очистки и анализ состава

ва полученных фракций осуществляются в 15% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях (в присутствии додецилсульфата натрия). Помимо хроматографического и электрофоретического анализов для характеристики полученного рекомбинантного белка Bet v 1 применяется масс-спектрометрический анализ с целью получения значения молекулярной массы очищенного белка [4, 3, 31]. Оценка способности полученного рекомбинантного белка Bet v 1 связываться со специфическими IgE (иммунологические свойства) осуществляется такими методами, как ИФА и иммунный блоттинг, которые позволяют сравнить иммунологические свойства рекомбинантного и нативного белков. В данных методах используются клинически протестированные сыворотки пациентов с высоким титром специфического IgE к аллергенам березы [4, 29, 31]. Рекомбинантная форма белка Bet v 1 может быть использована для определения аллерген-специфических IgE в образцах сыворотки крови, для аллерген-специфической иммунотерапии поллинозов, для создания рекомбинантных вакцин [4, 18].

Разработка вакцины на основе рекомбинантного белка Bet v 1

Длительное время ведутся исследования по разработке вакцины, которую можно было бы использовать как для профилактики возникновения аллергической реакции на пыльцу березы, так и для лечения поллинозов. Вакцины должны быть легко применимыми, безопасными и эффективными. Рекомбинантные технологии позволяют производить компоненты вакцин высокого качества, которые являются альтернативой натуральным экстрактам аллергенов, избегать возникновения проблем, связанных с низким качеством природных экстрактов. Но вопрос потенциальных побочных эффектов при применении рекомбинантных аллергенов «дикого» типа долгое время оставался открытым. Для предотвращения возникновения возможных побочных эффектов модифицируется структура IgE-связывающих эпитопов аллергенов «дикого» типа методами генной инженерии: фрагментацией, олигомеризацией, точечными мутациями, образованием химер (гибридных белков) и мозаик. Результатом таких модификаций является получение аллергенов с пониженной реактивностью с IgE, что приводит к снижению риска возникновения по-

бочных эффектов в ходе АСИТ. Впервые такие рекомбинантные вакцины были применены около 20 лет назад [32-34]. Гипоаллергенные производные основного аллергена пыльцы березы Bet v 1 – два рекомбинантных фрагмента Bet v 1 (rBet v 1) (аминокислоты 1 – 73 без метионина; аминокислоты 74 – 159) и рекомбинантный тример rBet v 1 (три ковалентно связанные копии аллергена Bet v 1) – вводили подкожно в течение 12 месяцев пациентам с аллергией на пыльцу березы. Результаты, полученные в этом исследовании, позволили предположить, что АСИТ рекомбинантными аллергенами вызывает аллерген-специфический смешанный Th2 / Th1-подобный иммунный ответ. Активное лечение индуцировало выработку защитных IgG, которые ингибировали высвобождение медиаторов воспаления. У вакцинированных пациентов был значительно снижен уровень аллерген-специфического IgE, продукция которого была вызвана сезонным воздействием пыльцы березы. Аллерген-специфические IgG были обнаружены не только в сыворотке крови пациентов, но и в выделениях из полости носа. Был сделан вывод, что аллерген-специфические IgG на слизистой оболочке полости носа могут нейтрализовать проникающие аллергены и препятствовать формированию аллергической реакции [34, 35]. В связи с тем, что большинство аллерген-специфических Т-клеточных эпитопов сохраняются в гипоаллергенах, могут возникать поздние аллергические реакции [36-39]. Полученные результаты стали толчком для дальнейших исследований в области рекомбинантных вакцин. Результатом таких исследований стала разработка вакцин с пониженной или отсутствующей иммуноглобулиновой Е- и Т-клеточной реактивностью, содержащих В-клеточный эпитоп [35]. Принцип построения гипоаллергенов, входящих в состав таких вакцин, основан на концепции гаптен-носитель [40, 41]. Для этого выбирают пептиды из сайтов связывания IgE или вблизи таких сайтов (длиной около 30 аминокислот), которые не проявляют или имеют минимальную реакционную способность с IgE, не содержат или имеют минимальное количество Т-клеточных эпитопов. При выборе пептидов основываются на данных картирования эпитопа IgE, трехмерной структуре аллергена и / или на основе компьютерных программ, позволяющих прогнозировать участки аллергена, находящиеся на поверхности белковой молекулы. Иммуногенность пептидов достигается путем связывания с белком-носи-

телем, который содержит Т-клеточные эпитопы (может быть получен из вирусов или других иммуногенов). Пептиды ковалентно связываются с белками-носителями путем химического взаимодействия или экспрессируются в виде рекомбинантных белков, состоящих из пептидов, полученных из аллергена и белка-носителя [35, 42]. В 2004 году были опубликованы результаты первого применения на животных вакцины на основе пептидов главного белка пыльцы березы Bet v 1, химически связанных с гемоцианином улитки, доказывающие возможность использования таких вакцин. Введение пептидной вакцины индуцировало образование Bet v 1-специфических IgG и предотвращало IgE-опосредованную аллергическую сенсibilизацию к Bet v 1 [35]. Индуцированный аллерген-специфический IgG предотвращает дегрануляцию тучных клеток и базофилов и высвобождение медиаторов аллергии (гистамин, лейкотриены, протеазы, противовоспалительные цитокины), ответственных за аллергическую реакцию немедленного типа. Кроме того, аллерген-специфический IgG способствует предотвращению повышения выработки IgE при повторном воздействии аллергена. Еще одним положительным результатом образования IgG является снижение активации Т-клеток и выделения воспалительных цитокинов Т-лимфоцитами вследствие ингибирования IgE-стимулированной презентации аллергена антигенпрезентирующими клетками. Такой разносторонний эффект вакцин, содержащих В-клеточные эпитопы, будет способствовать значительному повышению эффективности проводимой АСИТ и возможному применению таких вакцин с профилактической целью [42, 43].

Литература

1. Birch pollen allergy in Europe / T. Biedermann [et al.] // *Allergy*. – 2019 Jan. – Vol. 74, N 7. – P. 1237–1248.
2. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective / C. Asam [et al.] // *Allergy*. – 2015 Oct. – Vol. 70, N 10. – P. 1201–1211.
3. Purification and characterization of recombinant Bet v I, the major birch pollen allergen / F. D. Ferreira [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1993 Sep. – Vol. 268, N 26. – P. 19574–19580.
4. Получение и оценка свойств рекомбинантного аналога мажорного аллергена пыльцы березы Bet v 1 / А. Е. Павлов [и др.] // *Рос. аллергол. журн.* – 2012. – № 3. – С. 7–13.
5. Николаева, Н. В. Анализ литературных данных по исследованиям древесных аллергенов / Н. В. Николаева, К. Г. Гаркава // *Экол. вестн.* – 2016. – № 1. – С. 72–77.
6. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe // G. D'Amato [et al.] // *Allergy*. – 2007 Sep. – Vol. 62, N 9. – P. 976–990.
7. Мирсаитов, Н. Г. Аэропаллинологические особенности пыления хвойных и лиственных деревьев в городе Казани: анализ результатов пыльцевого мониторинга / Н. Г. Мирсаитов, К. К. Ибрагимова // *Вестн. МГПУ. Сер. Естеств. науки*. – 2017. – № 1. – С. 30–38.
8. Боков, Д. О. Аллергенный профиль полного экстракта пыльцы березы (*Betula pendula* Roth): изучение методологических подходов к идентификации и количественному определению мажорного белка Bet v 1 методом ВЭЖХ/МС/МС / Д. О. Боков, В. В. Смирнов // *Химия растит. сырья*. – 2014. – № 2. – С. 213–218.
9. Свойства пыльцевых аллергенов и их клиническое значение / Б. А. Шамгунова [и др.] // *Рос. аллергол. журн.* – 2014. – № 5. – С. 21–27.
10. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families / M. Sinha [et al.] // *Sci. World J.* – 2014. – Vol. 2014. – 543195.
11. X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy / M. Gajhede [et al.] // *Nat. Struct. Biol.* – 1996 Dec. – Vol. 3, N 12. – P. 1040–1045.
12. Isoforms of Bet v 1, the major birch pollen allergen, analyzed by liquid chromatography, mass spectrometry, and cDNA cloning / I. Swoboda [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995 Feb. – Vol. 270, N 6. – P. 2607–2613.
13. The gene coding for the major birch pollen allergen Bet v I, is highly homologous to a pea disease resistance response gene / H. Breiteneder [et al.] // *EMBO J.* – 1989 Jul. – Vol. 8, N 7. – P. 1935–1938.
14. Žiarovská, J. Central and Eastern European spring pollen allergens and their expression analysis-state of the art [Electronic resource] / J. Žiarovská, L. Zelenáková // *Diversity*. – 2016. – Vol. 8, N 19. – Mode of access: <https://www.mdpi.com/1424-2818/8/4/19/pdf>. – Date of access: 05.02.2020.
15. Proteomic profiling of birch (*Betula verrucosa*) pollen extracts from different origins / A. Erler [et al.] // *Proteomics*. – 2011 Apr. – Vol. 11, N 8. – P. 1486–1498.
16. Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: potential use of hypoallergenic isoforms for immunotherapy / F. Ferreira [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1996 Feb. – Vol. 183, N 2. – P. 599–609.
17. Spergel, J. M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march / J. M. Spergel // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2010 Aug. – Vol. 105, N 2. – P. 99–106.
18. Мировые стандарты аллерген-специфической иммунотерапии [Электронный ресурс] : науч. обзор. – Режим доступа: http://www.allergen.ru/images/staloral_10.pdf. – Дата доступа: 05.02.2020.
19. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches / R. Valenta [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2012 Aug. – Vol. 272, N 2. – P. 144–157.
20. Греммер, Л. К. Принципы иммунотерапии аллергических заболеваний. Заметки для практикующих врачей / Л. К. Греммер, А. М. Шоннеси // Паттерсон, Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л. К. Греммер, П. А. Гринбенгер. – Москва : Гэотар Медицина, 2000. – С. 194–208.
21. Курбачева, О. М. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности / О. М. Курбачева, К. С. Павлова, И. Е. Козулина // *Мед. совет.* – 2013. – № 3-2. – С. 10–19.

22. Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever) / R. A. Cooke [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1935 Nov. – Vol. 62, N 6. – P. 733–750.
23. Schmidt, M. Expression systems for production of recombinant allergens / M. Schmidt, D. R. Hoffman // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2002 Aug. – Vol. 128, N 4. – P. 264–270.
24. Baneyx, F. Recombinant protein expression in *Escherichia coli* / F. Baneyx // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 1999 Oct. – Vol. 10, N 5. – P. 411–421.
25. Thomas, J. G. Molecular chaperones, folding catalysts, and the recovery of active recombinant proteins from *E. coli*. To fold or to refold / J. G. Thomas, A. Ayling, F. Baneyx // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 1997 Jun. – Vol. 66, N 3. – P. 197–238.
26. Qiu, J. Expression of active human tissue-type plasminogen activator in *Escherichia coli* / J. Qiu, J. R. Swartz, G. Georgiou // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1998 Dec. – Vol. 64, N 12. – P. 4891–4896.
27. Проблемы экспрессии чужеродных генов // Современные проблемы и методы биотехнологии [Электронный ресурс] : электрон. учеб. пособие / Н. А. Войнов [и др.]; под науч. ред. Т. Г. Воловой. – Красноярск : ИПК СФУ, 2009. – С. 73–74. – Режим доступа: <http://urhtd.narod.ru/files/4.pdf>. – Дата доступа: 13.02.2020.
28. Kleber-Janke, T. Use of modified BL21(DE3) *Escherichia coli* cells for high-level expression of recombinant peanut allergens affected by poor codon usage / T. Kleber-Janke, W. M. Becker // *Protein Expr. Purif.* – 2000 Aug. – Vol. 19, N 3. – P. 419–424.
29. High level expression and purification of the major birch pollen allergen, Bet v 1 / K. Hoffmann-Sommergruber [et al.] // *Protein Expr. Purif.* – 1997 Feb. – Vol. 9, N 1. – P. 33–39.
30. Способ выделения и очистки рекомбинантных вариантов Bet v 1 : пат. RU 2299214 : МПК С 07 К 1/36, С 07 К 1/113 / Р. Зукк, О. Кромвелль, Х. Фибиг ; заявитель и патентообладатель МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ. – № 2003109430/13 ; заявл. 27.10.04 ; опубл. 20.05.07, Бюл. № 14. – 10 с.
31. Определение специфических иммуноглобулинов класса Е к аллергену березы Bet v 1 методом иммуно-ПЦР / М. А. Симонова [и др.] // *Биоорганическая химия*. – 2018. – Т. 44, № 2. – С. 203–211.
32. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future / R. Valenta [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016 Feb. – Vol. 137, N 2. – P. 351–357.
33. Recombinant allergens: What does the future hold? / R. Valenta [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011 Apr. – Vol. 127, N 4. – P. 860–864.
34. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease / V. Niederberger [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004 Oct. – Vol. 101, suppl. 2. – P. 14677–14682.
35. Developments in allergen-specific immunotherapy: from allergen extracts to allergy vaccines bypassing allergen specific immunoglobulin E and T cell reactivity / M. Focke [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2010 Mar. – Vol. 40, N 3. – P. 385–397.
36. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives / A. Purohit [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2008 Sep. – Vol. 38, N 9. – P. 1514–1525.
37. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches / R. Valenta [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2012 Aug. – Vol. 272, N 2. – P. 144–157.
38. Hypoallergenic derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1 obtained by rational sequence reassembly / R. Campana [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010 Nov. – Vol. 126, N 5. – P. 1024–1031.
39. Non-IgE-mediated chronic allergic skin inflammation revealed with rBet v 1 fragments / R. Campana [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008 Feb. – Vol. 121, N 2. – P. 528–530.
40. Carrier function in anti-hapten immune responses. I. Enhancement of primary and secondary anti-hapten antibody responses by carrier preimmunization / D. H. Katz [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1970 Aug. – Vol. 132, N 2. – P. 261–282.
41. Carrier function in anti-hapten immune responses. II. Specific properties of carrier cells capable of enhancing anti-hapten antibody responses / W. E. Paul [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1970 Aug. – Vol. 132, N 2. – P. 283–299.
42. Valenta, R. Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes / R. Valenta, R. Campana, V. Niederberger // *Immunol. Lett.* – 2017 Sep. – Vol. 189. – P. 19–26.
43. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future / R. Valenta [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016 Feb. – Vol. 137, N 2. – P. 351–357.

Поступила 30.08.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Biedermann T, Winther L, Till SJ, Panzner P, Knulst A, Valovirta E. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2019 Jan;74(7):1237–48. doi: 10.1111/all.13758
2. Asam C, Hofer H, Wolf M, Aglas L, Wallner M. Tree pollen allergens—an update from a molecular perspective. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1201–11. doi: 10.1111/all.12696
3. Ferreira FD, Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H, Pettenburger K, Ebner C, Sommergruber W, et al. Purification and characterization of recombinant Bet v 1, the major birch pollen allergen. *J Biol Chem*. 1993 Sep;268(26):19574–80.
4. Pavlov AE, Seylieva NA, Mukhortykh OYu, Stefanov VE. Obtaining and evaluating the properties of a recombinant analogue of a major allergen of birch pollen Bet v 1. *Ros Allergol Zhurn*. 2012;(3):7–13. (In Russ.)
5. Nikolaeva NV, Garkava KG. Analysis of literature data on the study of wood allergens. *Ekol Vestn*. 2016;(1):72–7. (In Russ.)
6. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):976–90. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x
7. Mirsaitov NG, Ibragimova KK. Aeropalynological features of dusting of coniferous and deciduous trees in the city of Kazan: analysis of the results of pollen monitoring. *Vestn MGPU Ser Estestv Nauki*. 2017;(1):30–8. (In Russ.)
8. Bokov DO, Smirnov VV. Allergenic profile of a complete extract of birch pollen (*Betula pendula* Roth): study of methodological approaches to the identification and quantification of major Bet v 1 protein by HPLC/MS/MS.

- Khimiiia Rastit Sy'ria. 2014;(2):213-8. (In Russ.)
9. Shamgunova BA, Levitan BN, Sartova AR, Yarilina LG, Suchkov SV. Properties of pollen allergens and their clinical significance. *Ros Allergol Zhurn.* 2014;(5):21-7. (In Russ.)
10. Sinha M, Singh RP, Kushwaha GS, Iqbal N, Singh A, Kaushik S, et al. Current overview of allergens of plant pathogenesis related protein families. *Sci World J.* 2014;2014:543195. doi: 10.1155/2014/543195
11. Gajhede M, Osmark P, Poulsen FM, Ipsen H, Larsen JN, Joost van Neerven RJ, et al. X-ray and NMR structure of Bet v 1, the origin of birch pollen allergy. *Nat Struct Biol.* 1996 Dec;3(12):1040-5.
12. Swoboda I, Jilek A, Ferreira F, Engel E, Hoffmann-Sommergruber K, Scheiner O, et al. Isoforms of Bet v 1, the major birch pollen allergen, analyzed by liquid chromatography, mass spectrometry, and cDNA cloning. *J Biol Chem.* 1995 Feb;270(6):2607-13. doi: 10.1074/jbc.270.6.2607
13. Breiteneder H, Pettenburger K, Bito A, Valenta R, Kraft D, Rumpold H, et al. The gene coding for the major birch pollen allergen Bet v 1, is highly homologous to a pea disease resistance response gene. *EMBO J.* 1989 Jul;8(7):1935-8.
14. Žiarovská J, Zelenáková L. Central and Eastern European spring pollen allergens and their expression analysis-state of the art. *Diversity.* 2016;8(19). Available from: <https://www.mdpi.com/1424-2818/8/4/19/pdf>. [Accessed 05thFev 2020]. doi: 10.3390/d8040019
15. Erler A, Hawranek T, Krückemeier L, Asam C, Egger M, Ferreira F, et al. Proteomic profiling of birch (*Betula verrucosa*) pollen extracts from different origins. *Proteomics.* 2011 Apr;11(8):1486-98. doi: 10.1002/pmic.201000624
16. Ferreira F, Hirtenlehner K, Jilek A, Godnik-Cvar J, Breiteneder H, Grimm R, et al. Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: Potential use of hypoallergenic isoforms for immunotherapy. *J Exp Med.* 1996 Feb;183(2):599-609. doi: 10.1084/jem.183.2.599
17. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Aug;105(2):99-106. doi: 10.1016/j.anai.2009.10.002
18. World standards for allergen-specific immunotherapy [Elektronnyi resurs]: nauch obzor. *Rezhim dostupa:* http://www.allergen.ru/images/staloral_10.pdf. Data dostupa: 05.02.2020. (In Russ.)
19. Valenta R, Campana R, Marth K, van Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to prophylactic approaches. *J Intern Med.* 2012 Aug;272(2):144-57. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02556.x
20. Gremmer LK, Shonnessi AM. The principles of immunotherapy of allergic diseases. Notes for practitioners. V: Patterson R, Gremmer LK, Grimbenger PA. *Allergicheskie bolezni: diagnostika i lechenie.* Moscow, RF: Geotar Meditsina; 2000. P. 194-208. (In Russ.)
21. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Kozulina IE. Allergen-specific immunotherapy: history, methods and new possibilities. *Med Sovet.* 2013;(3-2):10-9. (In Russ.)
22. Cooke RA, Barnard JH, Hebal S, Stull A. Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J Exp Med.* 1935 Nov;62(6):733-50. doi: 10.1084/jem.62.6.733
23. Schmidt M, Hoffman DR. Expression systems for production of recombinant allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 Aug;128(4):264-70.
24. Baneyx F. Recombinant protein expression in *Escherichia coli*. *Curr Opin Biotechnol.* 1999 Oct;10(5):411-21. doi: 10.1016/s0958-1669(99)00003-8
25. Thomas JG, Ayling A, Baneyx F. Molecular chaperones, folding catalysts, and the recovery of active recombinant proteins from *E. coli*. To fold or to refold. *Appl Biochem Biotechnol.* 1997 Jun;66(3):197-238.
26. Qiu J, Swartz JR, Georgiou G. Expression of active human tissue-type plasminogen activator in *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 1998 Dec;64(12):4891-6.
27. Problems of expression of foreign genes. Voynov NA, Volova TG, Zobova NV, Markova SV, Frank LA, Shishatskaya EI, Volova TG, Volova TG, nauch red. *Sovremennye problemy i metody biotekhnologii [Elektronnyi resurs]: elektron ucheb posobie.* Krasnoyarsk, RF: IPK SFU; 2009. R. 73-4. *Rezhim dostupa:* <http://urhtd.narod.ru/files/4.pdf>. Data dostupa: 13.02.2020. (In Russ.)
28. Kleber-Janke T, Becker WM. Use of modified BL21(DE3) *Escherichia coli* cells for high-level expression of recombinant peanut allergens affected by poor codon usage. *Protein Expr Purif.* 2000 Aug;19(3):419-24. doi: 10.1006/prep.2000.1265
29. Hoffmann-Sommergruber K, Susani M, Ferreira F, Jertschin P, Ahorn H, Steiner R, et al. High level expression and purification of the major birch pollen allergen, Bet v 1. *Protein Expr Purif.* 1997 Feb;9(1):33-9. doi: 10.1006/prep.1996.0671
30. Zuk R, Kromvill' O, Fibig Kh; MERK PATENT GMBKh, zaiavitel' i patentobladatel'. The method of isolation and purification of recombinant variants Bet v 1: pat RU 2299214: MPK C 07 K 1/36, C 07 K 1/113. № 2003109430/13; zaiavl 27.10.04; opubl 20.05.07, Biul № 14. 10 p. (In Russ.)
31. Simonova MA, Pivovarov VD, Ryazantsev DYU, Kostromina MA, Murav'yeva TI, Mokronosova MA, i dr. Determination of specific immunoglobulins of class E to birch allergen Bet v 1 by immuno-PCR method. *Bioorgan Khimiiia.* 2018;44(2):203-11. (In Russ.)
32. Valenta R, Campana R, Focke-Tejkl M, Niederberger V. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Feb;137(2):351-7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1299
33. Valenta R, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, Marth K, Huber H, Neubauer A, et al. Recombinant allergens: What does the future hold? *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Apr;127(4):860-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.016
34. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Oct;101 Suppl 2:14677-82. doi: 10.1073/pnas.0404735101
35. Focke M, Swoboda I, Marth K, Valenta R. Developments in allergen-specific immunotherapy: from allergen extracts to allergy vaccines bypassing allergen specific immunoglobulin E and T cell reactivity. *Clin Exp Allergy.* 2010 Mar;40(3):385-97. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03443.x
36. Purohit A, Niederberger V, Kronqvist M, Horak F, Grönneberg R, Suck R, et al. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives. *Clin Exp Allergy.* 2008 Sep;38(9):1514-25. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03042.x
37. Valenta R, Campana R, Marth K, van Hage M. Allergen-specific immunotherapy: from therapeutic vaccines to

- prophylactic approaches. J Intern Med. 2012 Aug;272(2):144-57. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02556.x
38. Campana R, Vrtala S, Maderegger B, Jertschin P, Stegellner G, Swoboda I, et al. Hypoallergenic derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1 obtained by rational sequence reassembly. J Allergy Clin Immunol. 2010 Nov;126(5):1024-31. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.023
 39. Campana R, Mothes N, Rauter I, Vrtala S, Reininger R, Focke-Tejkl M, et al. Non-IgE-mediated chronic allergic skin inflammation revealed with rBet v 1 fragments. J Allergy Clin Immunol. 2008 Feb;121(2):528-530.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.014
 40. Katz DH, Paul WE, Goidl EA, Benacerraf B. Carrier function in anti-hapten immune responses. I. Enhancement of primary and secondary anti-hapten antibody responses by carrier preimmunization. J Exp Med. 1970 Aug;132(2):261-82. doi: 10.1084/jem.132.2.261
 41. Paul WE, Katz DH, Goidl EA, Benacerraf B. Carrier function in anti-hapten immune responses. II. Specific properties of carrier cells capable of enhancing anti-hapten antibody responses. J Exp Med. 1970 Aug;132(2):283-99. doi: 10.1084/jem.132.2.283
 42. Valenta R, Campana R, Niederberger V. Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes. Immunol Lett. 2017 Sep;189:19-26. doi: 10.1016/j.imlet.2017.04.015
 43. Valenta R, Campana R, Focke-Tejkl M, Niederberger V. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: Lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. J Allergy Clin Immunol. 2016 Feb;137(2):351-7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1299

Submitted 30.08.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Пархомчук О.Ю. – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии;

Зверко В.В. – лаборант I категории лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии;

Григорьева Е.Е. – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии;

Фомина Е.Г. – к.б.н., заведующая лабораторией иммунологии и клеточной биотехнологии, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии.

Information about authors:

Parkhamchuk O.Y. – associate research officer of the Laboratory for Immunology & Cellular Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology & Microbiology;

Zverko V.V. – the first category laboratory assistant of the Laboratory for Immunology & Cellular Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology & Microbiology;

Grigoryeva E.E. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, leading research officer of the Laboratory for Immunology & Cellular Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology & Microbiology;

Fomina E.G. – Candidate of Biological Sciences, head of the Laboratory for Immunology & Cellular Biotechnology, Republican Research and Practical Center for Epidemiology & Microbiology.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, лаборатория иммунологии и клеточной биотехнологии. E-mail: olgaparhom4uk@mail.ru – Пархомчук Ольга Юрьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220114, Minsk, 23 Filimonova str., Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Laboratory for Immunology & Cellular Biotechnology. E-mail: olgaparhom4uk@mail.ru – Olga Y. Parkhamchuk.

ЗНАЧЕНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ В ОРГАНИЗАЦИИ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА

ГУСАКОВА Е.А., ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 24-35.

THE IMPORTANCE OF GLUCOCORTICOIDS IN ORGANIZING THE BODY'S STRESS REACTION

GUSAKOVA E.A., GORODETSKAYA I.V.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(1):24-35.

Резюме.

В формировании стресс-реакции важное значение имеют глюкокортикоидные гормоны, оказывающие повреждающее действие в избыточных количествах и адаптивное в малых и умеренных. В соответствии с этим поставлена цель – проанализировать значение глюкокортикоидов в организации реакции организма на стресс, для чего изучить, с одной стороны, изменение глюкокортикоидной функции при действии экстремальных раздражителей, с другой – влияние введения экзогенных аналогов указанных гормонов на параметры стресс-реакции. Установлено, что стресс изменяет глюкокортикоидную функцию на всех уровнях: биосинтеза и секреции гормонов надпочечниками, их транспорта, взаимодействия с рецепторами в органах-мишенях, биологического действия, метаболизма и экскреции. Введение глюкокортикоидов в физиологических дозах оказывает стресс-протекторный эффект (ограничивает изменение концентрации адренокортикотропного гормона, кортизола и инсулина в крови, прирост содержания продуктов перекисного окисления липидов, лимитирует гиперкоагуляцию, улучшает неврологический статус и функцию сердечно-сосудистой системы, минимизирует апоптотические изменения в клетках, снижает выраженность симптомов стресса у пациентов и уменьшает смертность экспериментальных животных) за счет влияния на содержание тормозных нейромедиаторов (γ -аминомасляную кислоту, дофамин, серотонин, глицин, опиоидные пептиды), уровень белков теплового шока, интенсивность перекисного окисления липидов, состояние системы протеиназы/ингибиторы, энергетическое обеспечение клеток.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, стресс-реакция, механизмы.

Abstract.

The glucocorticoid hormones producing a damaging effect in excessive quantity and an adaptive one in small and moderate doses are important in the formation of stress reaction. The research purpose is to analyze the role of glucocorticoids in organizing the body's response to stress, and for achieving it, on the one hand, to study the change in glucocorticoid function under the influence of extreme stressors, on the other hand, to study the effect of the introduction of exogenous analogues of the indicated glucocorticoids on the stress reaction parameters. It has been found out that stress changes the glucocorticoids function at all levels: biosynthesis and hormones secretion by the adrenal glands, their transport, interaction with the receptors in target organs, biological action, metabolism and excretion. The introduction of glucocorticoids in physiological doses exerts a stress-protective influence (glucocorticoids restrict the change of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and insulin concentration in the blood, and the increase of lipid peroxidation products level, limit hypercoagulation, improve the neurological status and the cardiovascular system function, minimize apoptotic changes in cells, reduce the intensity of stress symptoms in patients and decrease the mortality rate in experimental animals) due to the effect on the content of inhibitory neurotransmitters (γ -aminobutyric acid, dopamine, serotonin, glycine, opioid peptides), the level of heat shock proteins, the intensity of lipid peroxidation, the state of the proteinase / inhibitors system, the energy supply of the cells.

Key words: glucocorticoids, stress reaction, mechanisms.

Стресс приводит к возникновению множества заболеваний и является одной из основных причин нетрудоспособности во всем мире. В частности, по данным Global Organization for Stress, стрессовые состояния испытывают 75% взрослых жителей Америки, 86% – Китая, 91% – Австралии. С каждым годом уровень стресса увеличивается.

Согласно классической концепции стресса Г. Селье, в развитии общего адаптационного синдрома важная роль принадлежит глюкокортикоидам (ГК), секреция которых стимулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Имеющиеся сообщения о значении ГК при стрессе зачастую противоречивы и не дают целостного представления о роли глюкокортикоидной функции в стресс-реакции.

Цель – проанализировать значение глюкокортикоидов в организации реакции организма на стресс, для чего изучить, с одной стороны, изменение глюкокортикоидной функции при действии экстремальных раздражителей, с другой, влияние введения экзогенных аналогов указанных гормонов на параметры стресс-реакции.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели нами был использован аналитический метод – анализ результатов, опубликованных в физиологических и медицинских журналах, монографиях, а также представленных на интернет-ресурсах.

Влияние стресса на глюкокортикоидную функцию

Установлено, что в условиях стресса глюкокортикоидная функция изменяется на разных уровнях:

1) на уровне биосинтеза и секреции ГК надпочечниками:

– иммобилизационный стресс (уплотненная посадка кроликов (0,05 м² на голову) в сочетании с перегреванием (33,0±2,5°C) в течение 14 сут) – атрофия коры надпочечников за счёт уменьшения ширины сетчатой и пучковой зон в 1,49 и 1,72 раза, при этом ширина клубочковой зоны увеличивалась в 1,24 раза. Ультраструктурные изменения, отражающие усиление стероидогенеза (уменьшение количества липидных капель и их объёмного отношения к митохондриям, деструкция последних), были наиболее выражены в пучковой зоне [1];

– введение крысам растворов с помощью зонда – увеличение активности 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы I в надпочечниках, приводящее к стимуляции синтеза ГК [2].

2) на уровне транспорта ГК:

– принудительное плавание крыс (15 мин, 25°C) – быстрое и значительное повышение уровня кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и связывающей способности крови за счёт высвобождения белков из печени. Рост уровня КСГ в крови (начиная с 5 мин, до максимума через 30 мин, сохранение повышенным в течение 2 ч, возвращение к исходному уровню к окончанию 8 часа) сдерживает увеличение концентрации свободного кортикостерона (в течение приблизительно 20 мин). После иммобилизации (30 мин) уровень КСГ возрастал менее значительно и только через 30 мин. После «стресса новизны обстановки» концентрация КСГ не изменялась. Следовательно, рост содержания КСГ при стрессе является специфическим для умеренных и сильных стрессоров (плавание, иммобилизация) [3];

– психосоциальный стресс (Trier Social Stress Test) – сывороточная концентрация КСГ у женщин отрицательно коррелировала с содержанием АКТГ в крови и кортизола в слюне и положительно – с сывороточным уровнем кортизола. У мужчин наблюдалась положительная корреляция между концентрацией КСГ, с одной стороны, и содержанием АКТГ и кортизола в крови, с другой [4];

– острый стресс (эфирная анестезия), плавание, голодание (в течение 2 дней), плавание после 2-дневного голодания, голодание в сочетании с воздействием холода (нахождение в холодной комнате (t 4°C) в течение 1 дня) – снижение сывороточного уровня КСГ у самок крыс. Плавание в ледяной воде и воздействие холода в указанном режиме не влияли на его концентрацию, лишение воды в течение 2 дней – повышало ее. У самцов сывороточное содержание КСГ падало только после голодания – изолированного и комбинированного с воздействием холода [5].

3) на уровне взаимодействия ГК с рецепторами в органах-мишенях:

– пренатальный стресс (иммобилизация самок крыс в пластиковых пеналах размером 20x7x6 см в течение 60 мин с 15 по 19 дни беременности) – снижение плотности глюкокортикоидных рецепторов (ГКР) в зубчатой извилине гиппокампа у 90-дневных крысят. После их стрессирования

(2-часовая иммобилизация, 20-минутное вынужденное плавание и эфирный стресс до потери сознания после 15-мин перерыва после предыдущего воздействия) – плотность ГКР во всех областях гиппокампа не изменялась [6];

– хирургический стресс – при использовании региональной анестезии активность ГКР 2 типа (реализующих эффект кортизола) и ГКР 3 типа (ингибирующих эффект кортизола) и соотношение ГКР-3/ГКР-2 не изменялись как у молодых, так и у пожилых пациентов на всех этапах операции (при поступлении в операционную, во время проведения разреза, наиболее травматических моментов операции, по окончании операции на стадии ушивания раны, через 6 ч после операции). При эндотрахеальной анестезии активность ГКР 3 типа снижалась на 18% только у пожилых пациентов и только во время разреза. Активность ГКР 2 типа, напротив, повышалась на 21 и 19% во время разреза и во время наиболее травматических моментов операции, что приводило к снижению соотношения ГКР-3/ГКР-2 на 30 и 20% в этих условиях [7];

– острый иммобилизационный стресс (помещение крыс на 10 мин в металлические цилиндры длиной 16 см и диаметром 4,5 см с достаточным количеством отверстий для вентиляции) – снижение уровня ГКР в префронтальной коре головного мозга и гиппокампе на 60 и 31% через 1 ч после стресса, на 22 и 10% через 3 ч. Хронический стресс (аналогичные воздействия по 10 мин дважды в день): после 3 дней – повышение содержания ГКР в префронтальной коре на 87% через 1 ч и в гиппокампе на 39 и 78% через 1 и 3 ч; после 7 дней – его снижение в гиппокампе на 40% сразу после воздействия и в префронтальной зоне на 21 и 24% через 1 и 2 ч; после 14 дней – падение уровня ГКР в префронтальной зоне на 56 и 52%, в гипоталамусе на 26 и 45% через 2 и 3 ч [8].

4) на уровне биологического действия.

Примерами ферментов, активность которых стимулируется ГК, являются тирозинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и фосфоэнолпируваткарбоксикиназы, участвующие в глюконеогенезе в печени.

– холодовой стресс (t 4°C, 30 мин) – повышение активности аланинаминотрансферазы в крови крыс на 11%; химический (введение этанола, 3,5 г/кг) – на 28%, эмоциональный (свободное плавание крыс в клетке) – на 44% [9];

– солнечно-тепловое (действие солнечного

света на крыс, помещенных в пластиковые клетки, внутри которых поддерживалась t 44–46°C) и тепловое (воздействие t 45°C) в течение 20 мин – увеличение активности тирозинаминотрансферазы в печени в 2,1 и 1,5 раза [10].

5) на уровне метаболизма и экскреции гормонов:

– физическая нагрузка (велоэргометрия в течение 3 мин с частотой 60 об/мин) – увеличение экскреции свободного кортизола с мочой на 71, 15 и 8% у хоккеистов 11, 12 и 13-летнего возраста и ее снижение на 23 и 19% у хоккеистов 14 и 15-летнего возраста. Уровень общего кортизола в моче падал только у хоккеистов 11 и 12 лет – на 21 и 19% [11];

– эмоциональный стресс (помещение мартишек в маленькой клетке размером 30×32×34 см в незнакомую комнату на 11 ч с ограничением обонятельного, слухового и визуального контакта с другими мартишками) – изолированный и в сочетании с держанием животных на руках в перчатках в течение 5 мин: значительное (на 413 и 243%) увеличение экскреции кортизола у самцов и менее существенное (на 40 и 137%) у самок [12];

– стресс новизны обстановки (помещение крыс ежедневно в течение 3 дней в клетки с разными предметами, отличающимися друг от друга по форме, запаху и материалу: пластиковый шарик, деревянный кубик, бумага) – увеличение содержания метаболитов кортикостероидов в кале самок и, особенно, самцов через 72 ч после воздействия. Последующий стресс (через 2 недели – воздействие запаха хищника (постельные принадлежности, загрязненные мочой котом) в течение 15 мин) вызывал более выраженные сдвиги [13].

Следствием влияния стресса на глюкокортикоидную функцию является изменение концентрации ГК в крови, обнаруженное при следующих видах воздействий:

– психоэмоциональный (принудительное плавание крыс в емкости с высокими бортами) и физический (плавание с грузом, составляющим 7,5% от массы тела животного) стрессы в течение 8 недель, начиная с 5 мин воздействия, прибавляя по 5 мин каждую неделю – повышение сыровоточного уровня кортикостероидов в 4 и 3,6 раза [14];

– эмоционально-физический стресс (плавание крыс в холодной воде (1–4°C) в течение 2 мин) – увеличение содержания кортикостерона в плазме крови в 5,93 раза через 30 мин после воздействия [15];

– кратковременный (воздействие шума (120 децибел) на поросят в течение 2 дней) и долговременный (аналогичное воздействие в течение 20 дней) стресс – повышение сывороточной концентрации кортикостероидов через 24, 48, 72 ч в 1,34 и 1,32 раза, 1,5 и 1,67 раза, 1,57 и 1,8 раза; через 30, 60 и 90 суток – в 1,21 и 1,82 раза, 1,14 и 1,66 раза, 1,07 и 1,48 раза [16];

– принудительное плавание крыс (15 мин, 25°C) и стресс новизны обстановки (30 мин) – увеличение уровня свободных фракций кортикостероидов в крови и гипоталамусе крыс. Максимальный рост наблюдался после первого воздействия – в 21,2 раза через 55 мин в крови и в 24,3 раза через 49 мин в гипоталамусе. После второго стресса повышение составило 7,7 раза через 27 мин в крови и 8,7 раза через 25 мин в гипоталамусе [3];

– иммобилизационный стресс (помещение самок крыс на 60 мин с 15 по 19 дни беременности в пластиковые пеналы) – возрастание уровня кортикостероидов в крови в 2,4 раза, количества кортиколиберин-позитивных клеток в паравентрикулярном ядре гипоталамуса в 1,7 раза у 90-дневных крысят. После их стрессирования (2 ч иммобилизация, 20 мин вынужденного плавания и эфирный стресс до потери сознания через 15 мин после последнего стресса) – снижение сывороточной концентрации кортикостерона (на 12 и 38%) и числа кортиколиберин-позитивных клеток в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (в 4,6 и 7,5 раза) через 10 и 30 дней [6];

– хирургический стресс – увеличение уровня кортизола в крови молодых пациентов на 35 и 33% и на 34 и 55%, пожилых пациентов – на 59 и 63% и на 59 и 60% во время проведения разреза и в наиболее травматические моменты операции после эндотрахеальной и региональной анестезии соответственно, а также на 43% у пожилых пациентов во время сшивания раны под эндотрахеальной анестезией [7].

Следовательно, воздействие стрессоров различной природы изменяет глюкокортикоидную функцию на всех уровнях. Эффект зависит от возраста и пола. В результате происходит сдвиг концентрации ГК в крови.

Влияние глюкокортикоидов на интенсивность стресс-реакции

Другим доказательством участия ГК в организации стресс-реакции служит их влияние на напряженность общего адаптационного синдрома.

Установлено, что в умеренных количествах ГК оказывают стресс-протекторное действие, тогда как в избыточных, напротив, повреждающее.

Согласно исследованиям J. Hodges, J. Vernikos [17], к малым, близким к физиологическим, дозам ГК относят дозу 0,1 мг/крысу (в виде суспензии 17-гидроксикортикостерона подкожно в течение 30 дней), не вызывающую изменения массы тела животных и гипофиза и предотвращавшую увеличение содержания АКТГ в гипофизе и крови адреналэктомизированных животных. По данным С. Nadal [18], введение 0,25 и 0,05 мг/кг гидрокортизона гемисукцината (внутрибрюшинно) повышает процент меченых 3Н-тимидином ядер клеток печени у крыс (возраст 8-12 дней, масса 17-23 г) в S-фазу клеточного цикла через 2-6 часов после подкожного введения раствора казеина, вызывающего острое воспаление, и не оказывает ингибирующего эффекта на пролиферацию гепатоцитов во все периоды клеточного цикла в отличие от более высоких доз гормона (25, 6,25, 1,25 мг/кг). Однако, по данным J. Morisset, L. Jolicœur [19], последняя доза (1,25 мг/кг гидрокортизона ацетата подкожно) не приводила к изменению массы тела и поджелудочной железы, содержания белка.

Установлено, что малые дозы ГК снижают напряженность общего адаптационного синдрома. Так, дексаметазон (0,5 мг per os перед исследованием) ограничивает изменение концентрации АКТГ, кортизола и инсулина в сыворотке крови волонтеров, вызванное стрессовой ситуацией (установка интравазального катетера) [20].

Однако и умеренные количества ГК оказывают адаптивное действие при стрессе:

– гидрокортизон (внутрибрюшинно с 1 по 5 день жизни в дозе 1 мг / 100 г) – отсутствие подъема уровня кортикостерона в крови 1-месячных крыс-самцов при таких типах стрессорных воздействий, как кратковременное электрокожное раздражение (клетка 20×20×13 см с токопроводящим полом, на который подавался электрический ток (0,5 мА, 50 Гц) 15 раз с максимальной длительностью 15 сек) и, особенно, «новизна обстановки» (помещение крыс на несколько мин в незнакомую обстановку). Эффект зависел от возраста, поскольку у 2-месячных самцов при 15-мин электрокожном раздражении наблюдалось значительное увеличение сывороточной концентрации кортикостерона. Введение гидрокортизона самкам во время беременности (с 14 по 17 день в дозе 2,5 мг/100 г веса) не изменяло

выраженность стрессорного ответа, однако стимулировало его угасание, о чем свидетельствовал сниженный уровень кортикостерона в крови уже через 1 ч после 1 ч иммобилизации потомства (в пластиковых пеналах размером 20x7x6 см) в условиях повышенной освещенности (лампа 100 Вт, расположенная на высоте 150 см), при этом рецепторное связывание кортикостерона в гиппокампе увеличивалось [21];

– гидрокортизон (внутримышечно 12,5 мг / 100 г перед физической нагрузкой – бег крыс в тредбане со скоростью 8 м/мин в течение 4 ч) – минимизация гиперкоагуляции (агрегации тромбоцитов, активации конечной стадии свертывания крови), повышение уровня протеина С – одного из физиологических ингибиторов свертывания, который расщепляет и инактивирует факторы свертывания VIIIa и Va. Вследствие угнетения процесса свертывания крови косвенно активируется фибринолиз [22];

– гидрокортизон (внутривенно 100 мг перед анестезией с последующей непрерывной инфузией 10 мг/ч в течение 24 ч после сердечно-легочного шунтирования, затем 5 мг/ч в течение суток, трижды по 20 мг и 10 мг во время послеоперационного периода) – сокращение продолжительности нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии, снижение выраженности симптомов стресса (нарушений сна, ночных кошмаров, депрессии, гиперактивности, абстиненции, раздражительности, изменений настроения, страха), улучшение общего состояния и увеличение продолжительности жизни [23];

– гидрокортизон (внутрибрюшинно 3 мг/кг в течение 5 дней, 1,5 мг/кг на 6 день и 0,75 мг/кг на 7 день) – уменьшение смертности крыс на 30%, улучшение неврологического статуса и функции сердечно-сосудистой системы, уменьшение апоптоза в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса при боковой перкуссионной травме, вызванной давлением 3,2-3,5 атмосферы в течение 21-23 мс, создаваемым жидкостно-ударным устройством, через 24 ч после краниотомии (4,0x4,0 мм). Введение метилпреднизолона в малых дозах (внутрибрюшинно 1 мг/кг в течение 5 дней, 0,5 мг/кг на 6 день и 0,25 мг/кг на 7 день) подобного эффекта не оказывало [24];

– кортикостерон или гидрокортизон (внутрибрюшинно однократно в дозах 25, 50, 100 мг/кг), а также дексаметазон (таким же способом однократно в дозе 0,1, 1 и 10 мг/кг) за 1 ч до инъекции индометацина – гастропротективный

эффект, заключавшийся в ограничении площади эрозий слизистой оболочки желудка крыс. Эффект зависел от продолжительности воздействия ГК (кортикостерон в дозе 100 мг/кг, гидрокортизон в дозе 50 мг/кг), поскольку при введении за 24 ч до ulcerогенного воздействия исчезал, а не трансформировался в проульцерогенный, как после применения дексаметазона (1 мг/кг) [25].

Следовательно, малые и умеренные дозы ГК оказывают стресс-протекторный эффект.

Механизмы участия ГК в стресс-реакции организма

1. Влияние на активность центрального звена антистресс-системы организма, представляющего собой систему тормозных медиаторов (γ-аминомасляную кислоту, дофамин, серотонин, глицин, опиоидные и другие пептиды), которые, взаимодействуя с центральными стресс-реализующими системами, модулируют их активность [26]:

– постстрессорное изменение концентрации кортизола в крови пациентов после острого физического (введение катетера в лучевую артерию) и психологического (Trier Social Stress Test) стрессов положительно коррелировало со связыванием лиганда [¹¹C]WAY-100635 с 1A рецептором серотонина во многих корковых и подкорковых областях головного мозга. В покое корреляция, напротив, была отрицательной [27];

– острый акустический стресс (звуковые импульсы 110 дБ продолжительностью 2 сек, которые воспроизводились случайным образом каждую минуту в течение 1 ч) – повышение активности триптофангидроксилазы (фермент, участвующий в синтезе серотонина) в коре больших полушарий и среднем мозге крыс. Звуковое воздействие в течение 3 дней – стабильное увеличение активности указанного фермента, которое сохранялось и через 24 ч после прекращения стресса. Адреналэктомия устраняла рост активности триптофангидроксилазы как после острого, так и после длительного стресса, но не изменяла ее базовый уровень. Дексаметазон (500 мкг/сут внутрибрюшинно в течение 3 дней или 5 дней, начиная с 3-го дня после адреналэктомии) – восстановление роста активности фермента как после острого, так и после 3-дневного стресса, при этом дексаметазон сам по себе не изменял ее ни у крыс с адреналэктомией, ни у крыс с ложной адреналэктомией. Т.е. дексаметазон определяет возможность увеличения активности

триптофангидроксилазы в ответ на острый или длительный акустический стресс [28].

2. Регуляция активности ферментов обмена нейропептидов:

– стресс (внутрибрюшинная инъекция крысам 0,9% раствора NaCl в дозе 2 мл/кг) – возрастание активности ферментов обмена нейропептидов: карбоксипептидазы Н (экзопептидаза секреторных везикул, отщепляющая остатки аргинина и лизина с С-конца пропептидов при ограниченном протеолизе высокомолекулярных предшественников) и ангиотензинпревращающего фермента в гипофизе через 0,5, 4 и 24 ч, карбоксипептидазы Н в крови (также участвует в обмене стресс-пептидов) через 4 и 24 ч после введения. Введение гидрокортизона (внутрибрюшинно 100 мг/кг) ограничивало вызываемое стрессом повышение активности карбоксипептидазы Н через 4 и 24 ч, ангиотензинпревращающего фермента через 0,5 ч, карбоксипептидазы Н через 4 и 24 ч, при этом активность карбоксипептидазы Н была ниже, чем у контрольных животных. После введения дексаметазона (внутрибрюшинно 1 мг/кг) активность карбоксипептидазы Н была ниже, чем после стресса у интактных животных, во всех исследованных промежутках времени, ангиотензинпревращающего фермента – через 0,5 ч, карбоксипептидазы Н – через 4 и 24 ч. Активность карбоксипептидазы Н у животных, которым вводили дексаметазон, была ниже, чем в контроле, ангиотензинпревращающего фермента – оставалась повышенной, карбоксипептидазы Н – не отличалась от таковой в контрольной группе животных. Следовательно, гидрокортизон и дексаметазон предотвращают повышение активности карбоксипептидаз Н и N, ангиотензинпревращающего фермента, вызванное стрессом [29];

3. Влияние на синтез белков теплового шока (heat shock proteins – HSP), которые являются одними из базовых и мощных элементов клеточной системы защиты [30]:

– гидрокортизон (внутрибрюшинно 5,0 и 10,0 мг) – увеличение уровня мРНК HSP70 в надпочечниках мышей [31];

– дексаметазон (инкубация клеток эпителия тонкого кишечника крыс с 10^{-7} М раствором в течение 24, 48, 72 и 96 ч) – зависящее от времени экспозиции повышение экспрессии HSP72 на $18 \pm 8\%$, $48 \pm 11\%$, $83 \pm 12\%$ и 100%. Дексаметазон (внутрибрюшинно 0,2 мг/кг в течение 4 дней) – значительная стимуляция экспрессии HSP72 в слизистой оболочке кишечника крыс [32].

4. Повышение энергетического обеспечения клеток, уровень которого существенно определяет адаптационные резервы организма:

– гидрокортизон (внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг) – возрастание концентрации глюкозы в крови мышей на 11% через 3 ч [33];

– кортикостерон и гидрокортизон (внутрибрюшинно однократно в дозах 25, 50, 100 мг/кг), дексаметазон (0,1, 1 и 10 мг/кг) – увеличение концентрации глюкозы в крови крыс через 1 ч. После 24 ч такой эффект наблюдался только после введения дексаметазона в дозе 1 мг/кг и кортикостерона в дозе 100 мг/кг [25, 34];

– ГК стимулируют транскрипцию генов, кодирующих синтез АТФ-синтазы, доступность и стабильность транскриптов мРНК, а при высокой потребности в энергии – увеличивают митохондриогенез [35];

– ГК стимулируют глюконеогенез за счет ускорения синтеза предшественников этого процесса (глюконеогенных аминокислот) в скелетных мышцах и усиления высвобождения глицерина из жировой ткани, а также повышают экспрессию генов пируват карбоксилазы, фосфоенолпируват карбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы, глюкозо-6-пируват карбоксилазы и глюкозо-6-фосфазы [36];

– ГК стимулируют липолиз, повышая уровень мРНК гормоночувствительной липазы и жировой триглицеридной липазы; индуцируют фосфорилирование и подавляют синтез перилипина – белка липидных капель, который модулирует липолиз; снижают содержание мРНК фосфодиэстеразы 3В, тем самым повышая выработку цАМФ и активируя протеинкиназу А [37];

– ГК потенцируют липолитическое действие катехоламинов, повышают чувствительность адренорецепторов к ним [38].

5. Ограничение интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и протеолиза. Эти процессы в норме протекают на низком уровне в стационарном режиме [39]. При избыточной активации ПОЛ образуются продукты, которые повреждают целостность клеточных мембран [40], в том числе и лизосомальных, и вызывают увеличение поступления Ca^{2+} внутрь клетки [41]. Активация протеиназ приводит к нарушению динамического равновесия в системе протеолитические ферменты/ингибиторы, имеющему важное значение в развитии многих видов патологических состояний [42] и усугубляющему стрессорные повреждения [43].

– гидрокортизон (5 мг/100 г за 2 ч до забоя)
– снижение содержания диеновых и триеновых конъюгатов, оснований Шиффа в митохондриальной и синаптосомальной фракциях больших полушарий мозга и в митохондриальной фракции печени крыс. При длительном введении (в течение 3-х суток в дозе 2,5 мг/100 г массы), напротив, повышение уровня диеновых конъюгатов и ТБК-реагирующих соединений через 6 суток [44];

– кортизол (внутрибрюшинно 0,4 мг/кг) – снижение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах крыс на 14, 20, 24 и на 5% через 15, 30, 60 и 120 мин после введения [45];

– гидрокортизон и дексаметазон (инкубация с суспензией фибробластов кожи новорожденных крыс-самцов в концентрации 10^{-7} М, 10^{-5} М, 10^{-3} М в течение 1 ч) – дозо-зависимое снижение общей и свободной активности катепсина Д на 33 и 65% и на 37 и 59% в концентрации 10^{-5} М, на 43 и 76% и на 47 и 71% в концентрации 10^{-3} М. При использовании 10^{-7} М раствора гидрокортизона уменьшалась только общая активность катепсина Д (на 20%), дексаметазона – его свободная активность (на 29%). Гидрокортизон и дексаметазон повышали прочность связывания катепсина Д с мембранами лизосом на 59 и 51% в концентрации 10^{-3} М, как и гидрокортизон в концентрации 10^{-5} М – на 51%. Гидрокортизон и дексаметазон также снижали общую и свободную активность β -глюкозидазы на 36 и 23% и на 33 и 20% в концентрации 10^{-7} М, на 43 и 47% и на 41 и 40% в концентрации 10^{-5} М, на 50 и 63% и на 56 и 63% в концентрации 10^{-3} М, что приводило к уменьшению относительной свободной активности указанного фермента на 29 и 23% и на 44 и 37% в концентрации 10^{-5} М и 10^{-3} М соответственно. Эти результаты свидетельствуют о мембраностабилизирующем действии ГК. Указанные препараты также дозозависимо уменьшали содержание ТБК-активных соединений в фибробластах на 15% (10^{-7} М) и в 2 раза (10^{-3} М) через 30 мин инкубации, через 1 ч – на 20, 40% и в 2 раза (соответственно 10^{-7} М, 10^{-5} М, 10^{-3} М растворы). Спустя 1 ч инкубации гидрокортизона с клетками, начиная с концентрации 10^{-5} М, повышался и уровень компонентов редокс-системы глутатиона (GSH). В максимальной исследованной концентрации (10^{-3} М) содержание GSH увеличилось на 47%. При этом активность ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы также возрастала – на 15 и 40%. Аналогичное, но

менее выраженное действие на исследуемые параметры, оказывал дексаметазон [46].

Влияние введения ГК на интенсивность ПОЛ и протеолиза обнаружено и при стрессе:

– триамцинолона ацетонид (подкожно 2 мг/кг через 24 ч после стресса – фиксация крыс в клетках-пеналах) – снижение содержания диеновых конъюгатов в 1,1 раза, кетодиенов и сопряженных триенов в 1,17 раза в гептановой фракции костного мозга после 1 суток стресса и, напротив, его увеличение после 3 суток – в 1,1 раза и в 1,30 раза, как и базального и индуцированного уровня основных и нейтральных карбонилированных белков в костном мозге – в 1,76 и 1,39 раза [47], снижение прироста уровня диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных диенов в гептановой и изопропанольной фазах) в печени, почках и тимусе после четырехкратного иммобилизационного стресса по 60 минут с интервалом в 72 часа [48];

– гидрокортизон (внутрибрюшинно 5 мг/100 г после двух сеансов иммобилизации продолжительностью по 2,5 ч с интервалом между ними 1 сутки) – лимитирование прироста содержания ТБК-реагирующих соединений (продуктов липидных перекисей, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) в мозге и, особенно, в сердце крыс. Длительное введение гидрокортизона (в течение 5 дней), напротив, возрастание ТБК-реагирующих соединений после иммобилизационного стресса и в головном мозге, и в сердце крыс, свидетельствующее об активации ПОЛ [49];

– охлаждение ($0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) и перегревание ($35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) – повышение активности основных ингибиторов протеиназ α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в крови крыс на 84 и 55% через 60 мин гипотермии, α_2 -макроглобулина на 40 и 51% через 180 мин гипо- и гипертермии, α_2 -макроглобулина на 29% через 360 мин гипотермии, снижение трипсиноподобной протеолитической активности на 43 и 44% только через 360 мин после гипо- и гипертермических воздействий. Указанные изменения в системе протеиназы/ингибиторы прямо коррелировали с увеличением сыровоточного уровня кортикостерона – на 236 и 273% и на 276 и 211% через 60 и 180 мин после холодового и теплового стрессов [50].

6. Повышение двигательной активности, также имеющей значение в организации общей реакции организма на стресс:

– дексаметазон (внутрибрюшинно 0,8 мг/

кг на 14-16-е сутки беременности в течение 3 дней) – повышение двигательной активности 1,5 месячных крыс в тесте «открытое поле» на 90% и снижение уровня их тревожности [51];

– гидрокортизон (внутрибрюшинно с 1 по 5 день жизни в дозе 1 мг / 100 г) – увеличение горизонтальной и вертикальной двигательной активности, исследовательского поведения 2-месячных самцов при 15-мин электрокожном раздражении [21].

7. ГК участвуют в регуляции синаптической трансмиссии: естественно развивающееся в стрессовых ситуациях изменение пластичности синапсов опосредовано активацией ГКР и вызванных этим механизмов, приводящих к синтезу новых белков и РНК. Это указывает на то, что ответ центральной нервной системы на стресс, в частности, острый неизбежный (помещение крыс на высокую (90 см над уровнем земли) платформу 21×20 см² в середине ярко освещенной комнаты на 30 мин), требует зависимой от ГКР инициации транскрипции и трансляции [52].

8. ГК имеют значение в регуляции программ клеточной гибели. Через 12 ч после гипоксии (помещение 3-дневных крысят на 15 мин в пластиковую камеру, непрерывно заполняющуюся 100% азотом при температуре 33-35°C) дексаметазон (0,2 мг/кг) приводил к снижению уровня проапоптотического белка Вах в стволе мозга крыс, тогда как при небольшой величине временного интервала между воздействием гипоксии и дексаметазона (через 4 ч) был обнаружен проапоптотический эффект [53].

Реализация вышеуказанных эффектов ГК связана с их геномным действием (осуществляется после проникновения комплекса гормон-рецептор в ядро, взаимодействия с ДНК полиндромным и глюкокортикоид-реагирующими элементами, приводящим к синтезу мРНК, обеспечивающей синтез регуляторных пептидов и белков), так и негеномным (наблюдается только после введения высоких доз ГК – более 30 мг в преднизолоновом эквиваленте, реализуется в течение первых секунд или минут после введения препарата). Описано четыре подкатегории негеномного действия ГК: 1) опосредуемое связыванием со стероид-селективными мембранными рецепторами; 2) цитозольное; 3) прямое физико-химическое взаимодействие с клеточной мембраной; 4) митохондриальная передача сигналов [54].

Заключение

Таким образом, стресс изменяет глюкокортикоидную функцию на всех уровнях: биосинтеза и секреции гормонов, их транспорта, взаимодействия с рецепторами в органах-мишенях, биологического действия, метаболизма и экскреции. ГК оказывают защитное действие при стрессе за счет их влияния на активность центрального (тормозные медиаторы) и периферического (белки теплового шока, перекисное окисление липидов, протеолиз) звеньев антистресс-системы организма, повышения энергетического обеспечения клеток и двигательной активности.

Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь на 2019-2020 гг. «Изучить возможность повышения устойчивости организма к стрессу за счет стимуляции центрального отдела антистресс-системы и снижения активности стресс-реализующей системы путем целенаправленной коррекции тиреоидного статуса (экспериментальное исследование)».

The research was conducted within the frames of the theme task of State Research Programs (GPNI) of the Republic of Belarus for 2019-2020 «To study the possibility of increasing organism's stress tolerance by stimulating the central part of antistress system and reducing the activity of stress-realizing system by means of purposeful correction of the thyroid status (experimental study)».

Литература

1. Мухаметов, А. И. Ультраструктурная реорганизация эндокриноцитов коры и медулы надпочечниковой железы кролика при индуцированном стрессе / А. И. Мухаметов // Изв. Оренбург. ГАУ. – 2015. – Т. 54, № 4. – С. 211–212.
2. Zallocchi, M. Adrenal 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase activity in response to stress / M. Zallocchi, L. Matković, M. C. Damasco // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 82, N 6. – P. 422–425.
3. Rapid release of corticosteroid-binding globulin from the liver restrains the glucocorticoid hormone response to acute stress / X. Qian [et al.] // Endocrinology. – 2011 Oct. – Vol. 152, N 10. – P. 3738–3748.
4. Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels / R. Kumsta [et al.] // Psychoneuroendocrinol. – 2007 Sep-Nov. – Vol. 32, N 8/10. – P. 1153–1157.
5. Tinnikov, A. A. Responses of serum corticosterone and corticosteroid-binding globulin to acute and prolonged stress in the rat / A. A. Tinnikov // Endocrine. – 1999 Oct. – Vol. 11, N 2. – P. 145–150.
6. Смоленский, И. В. Нейрогормональные аспекты фор-

- мирования постстрессорного расстройства у пренатально стрессированных самцов крыс / И. В. Смоленский // Мед. акад. журн. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 46–48.
7. Глюкокортикоидный ответ на острый стресс у пожилых больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Л. Н. Аргвиани [и др.] // Современ. проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10317>. – Дата доступа: 20.01.2020.
8. Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity / A. Gadek-Michalska [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2013. – Vol. 65, N 5. – P. 1163–1175.
9. Городецкая, И. В. Зависимость изменения активности аминотрансфераз и гаммаглутамилтрансферазы при стрессе от тиреоидного статуса / И. В. Городецкая, О. В. Евдокимова // Вестн. СГМА. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 14–20.
10. Атаева, Г. С. Влияние некоторых индукторов на активность тирозинтрансферазы, выделенной из ядерной фракции печени крыс / Г. С. Атаева, Х. К. Курбанов // Здравоохранение Туркменистана. – 1990. – № 12. – С. 26–28.
11. Влияние повышенных физических нагрузок на состояние коры надпочечников и половое созревание мальчиков / М. В. Шайхелисламова [и др.] // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 2. – С. 87–93.
12. Smith, T. E. Psychosocial stress and urinary cortisol excretion in marmoset monkeys (*Callithrix kuhli*) / T. E. Smith, J. A. French // Physiol. Behav. – 1997 Aug. – Vol. 62, N 2. – P. 225–232.
13. Faecal corticosterone metabolite assessment in socially housed male and female Wistar rats / C. Cinque [et al.] // Endocr. Connect. – 2018 Feb. – Vol. 7, N 2. – P. 250–257.
14. Корочкина, Е. А. Морфофункциональное состояние семенников и надпочечников крыс в условиях стресса / Е. А. Корочкина // Генетика и разведение животных. – 2014. – № 3. – С. 28–31.
15. Стресс-протективное действие лактоферрина человека / Г. М. Алешина [и др.] // Рос. физиол. журн. – 2016. – Т. 102, № 7. – С. 846–851.
16. Маннапова, Р. Т. Коррекция уровня гормонов надпочечников при кратковременном и длительном стрессе свиной янтарем и маточным молочком пчел / Р. Т. Маннапова, Р. А. Рапиев // Фундам. исслед. – 2013. – № 1/2. – С. 304–307.
17. Hodges, J. R. The effects of hydrocortisone on the level of corticotrophin in the blood and pituitary glands of adrenalectomized and of stressed adrenalectomized / J. R. Hodges, J. Vernikos // J. Physiol. – 1960 Mar. – Vol. 150. – P. 683–693.
18. Nadal, C. Dose-related opposite effects of hydrocortisone on hepatocyte proliferation in the rat / C. Nadal // Liver. – 1995 Apr. – Vol. 15, N 2. – P. 63–69.
19. Morisset, J. Effect of hydrocortisone on pancreatic growth in rats / J. Morisset, L. Jolicœur // Am. J. Physiol. – 1980 Aug. – Vol. 239, N 2. – P. G95–G98.
20. Удут, В. В. Адаптивные эффекты дексаметазона при стрессирующих воздействиях / В. В. Удут, Г. А. Попова, Е. В. Бородулина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 11. – С. 528–531.
21. Роль глюкокортикоидных рецепторов мозга в изменении активности гипофиз-адренкортикальной системы и поведения пренатально стрессированных крыс / Н. Э. Ордян [и др.] // Психофармакология и биол. наркотология. – 2008. – № 1-2-2. – С. 2373.
22. Шахматов, И. И. Особенности адаптивных реакций системы гемостаза при однократной физической нагрузке на фоне введения гидрокортизона / И. И. Шахматов, В. М. Вдовин, П. В. Легких // Фундам. исслед. – 2004. – № 2. – С. 105–106.
23. Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study / F. Weis [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006 Feb. – Vol. 131, N 2. – P. 277–282.
24. Stress-dose hydrocortisone reduces critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with severe traumatic brain injury in rats / X. Chen [et al.] // Crit. Care. – 2013 Oct. – Vol. 17, N 5. – P. 241.
25. Эффект дексаметазона на образование эрозий в желудке, индуцированных индометацином, зависит от продолжительности действия гормона / Т. Т. Подвигина [и др.] // Рос. физиол. журн. – 2009. – Т. 95, № 7. – С. 726–735.
26. Stress: Neurobiology, consequences and management / A. Kumar [et al.] // J. Pharm. Bioallied. Sci. – 2013 Apr. – Vol. 5, N 2. – P. 91–97.
27. Cortisol stress response and in vivo pet imaging of human brain serotonin 1A receptor binding / L. J. Steinberg [et al.] // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2019 May. – Vol. 22, N 5. – P. 329–338.
28. Increases in the activity of tryptophan hydroxylase from rat cortex and midbrain in response to acute or repeated sound stress are blocked by adrenalectomy and restored by dexamethasone treatment / V. B. Singh [et al.] // Brain Res. – 1990 May. – Vol. 516, N 1. – P. 66–76.
29. Вернигора, А. Н. Влияние некоторых фармакологических препаратов на активность ферментов обмена нейропептидов при стрессе / А. Н. Вернигора // Изв. Пенз. ГПУ им. В. Г. Белинского. – 2007. – № 9. – С. 55–59.
30. Dressel, R. Collaboration of heat shock protein 70 and stress-induced NKG2D ligands in the activation of NK cells against tumors / R. Dressel // Current Immunol. – 2017. – Vol. 13, N 1. – P. 56–63.
31. Association of glucocorticoid with stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity / E. Kainuma [et al.] // Psychoneuroendocrinol. – 2009 Nov. – Vol. 34, N 10. – P. 1459–1468.
32. Dexamethasone protection of rat intestinal epithelial cells against oxidant injury is mediated by induction of heat shock protein 72 / S. Urayama [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998 Nov. – Vol. 102, N 10. – P. 1860–1865.
33. Залаева, А. Б. Введение гидрокортизона как метод моделирования отдельных звеньев нейроэндокринной регуляции при стрессе / А. Б. Залаева // Студенческий научный форум [Электронный ресурс] : X Междунар. студен. науч. конф. – Режим доступа: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018000121>. – Дата доступа: 22.01.2020.
34. Подвигина, Т. Т. Роль глюкокортикоидов в заживлении эрозий слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином, у крыс / Т. Т. Подвигина, А. И. Богданов, Л. П. Филаретова // Рос. физиол. журн. – 2000. – Т. 86, № 6. – С. 720–727.
35. Scheller, K. The effects of steroid hormones on the transcription of genes encoding enzymes of oxidative

- phosphorylation / K. Scheller, C. E. Sekeris // *Exp. Physiol.* – 2003 Jan. – Vol. 88, N 1. – P. 129–140.
36. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis / X. Zhang [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019 Jan. – Vol. 9. – P. 802.
 37. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes / C. Xu [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2009 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 1161–1170.
 38. Борисова, Е. О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов / Е. О. Борисова // *Лечеб. дело*. – 2007. – № 3. – С. 17–24.
 39. Владимирова, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимирова, А. И. Арчаков. – Москва : Наука, 1972. – 252 с.
 40. Oxidative stress and autophagy in the regulation of lysosome-dependent neuron death / V. N. Pivtoraiko [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2009 Mar. – Vol. 11, N 3. – P. 481–496.
 41. Сазонтова, Т. Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме сердца и скелетных мышц / Т. Г. Сазонтова, А. А. Мацкевич // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
 42. Яровая, Г. А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза / Г. А. Яровая // *Лаб. медицина*. – 2002. – № 5. – С. 39–47.
 43. Фурман, Ю. В. Некоторые функции протеолитических ферментов в норме и при патологии / Ю. В. Фурман, М. Ю. Смахтин // *Актуал. проблемы социал.-гуманитар. и науч.-техн. знания*. – 2017. – № 4. – С. 3–4.
 44. Влияние аналогов эстрогенов на перекисное окисление липидов в головном мозге и печени / О. В. Галкина [и др.] // *Вестн. Санкт-Петербург. у-та. Сер. 3, Биология*. – 2009. – № 1. – С. 90–94.
 45. Дерюгина, А. В. Молекулярно-клеточные механизмы реализации стресс-реакции организма / А. В. Дерюгина, А. А. Мартусевич, Т. А. Веселова // *Изв. Уфим. науч. центра РАН*. – 2015. – № 3. – С. 58–63.
 46. Исследование пролиферативной активности фибробластов кожи крыс при воздействии глюкокортикоидов и гестагенов / А. Б. Лига [и др.] // *Эксперим. и клин. фармакология*. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 44–47.
 47. Влияние предварительного гипокинетического стресса на чувствительность костного мозга к гипоплазирующему действию экзогенного глюкокортикоида / В. Э. Цейликман [и др.] // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2013. – Т. 155, № 5. – С. 547–550.
 48. Цейликман, В. Э. Перекисное окисление липидов во внутренних органах крыс при тревожно-депрессивных расстройствах / В. Э. Цейликман, Д. А. Козочкин, А. И. Сеницкий // *Вестн. ЮУрГУ. Сер. Образование. Здравоохранение. Физ. культура*. – 2010. – Т. 195, № 23. – С. 47–49.
 49. Арапьян, Э. А. Влияние гидрокотизона и адреналэктомии на уровень липидной перекисидации в мозге и сердце белых крыс / Э. А. Арапьян, В. Г. Мхитарян // *Биол. журн. Армении*. – 1981. – Т. 34, № 6. – С. 599–605.
 50. Мардас, Д. К. Изменение активности ингибиторов протеиназ и концентрации кортикостерона и йодсодержащих тиреоидных гормонов в крови у крыс при перегревании / Д. К. Мардас // *Новости мед.-биол. наук*. – 2004. – № 3. – С. 28–33.
 51. Влияние гипоксии или дексаметазона в различные сроки гестации на проявление условно-рефлекторного страха у взрослых крыс / Л. А. Ватаева [и др.] // *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*. – 2018. – Т. 54, № 6. – С. 392–398.
 52. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress / L. Xu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998 Mar. – Vol. 95, N 6. – P. 3204–3208.
 53. Меньшанов, П. Н. Координированная экспрессия про- и антиапоптозных белков в гиппокампе неонатальных крыс / П. Н. Меньшанов, В. В. Музыка, Н. Н. Дыгало // *Нейрохимия*. – 2011. – Т. 28, № 1. – С. 26–29.
 54. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов / Н. М. Тодосенко [и др.] // *Гены и клетки*. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 27–33.

Поступила 05.08.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Mukhametov AI. Ultrastructural reorganization of the endocrine cells of the cortex and the adrenal gland medulla rabbit in induced stress. *Izv Orenburg GAU*. 2015;54(4):211–2. (In Russ.)
2. Zallocchi M, Matković L, Damasco MC. Adrenal 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase activity in response to stress. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004 Jun;82(6):422–5. doi: 10.1139/y04-035
3. Qian X, Droste SK, Gutiérrez-Mecinas M, Collins A, Kersanté F, Reul JM, et al. Rapid release of corticosteroid-binding globulin from the liver restrains the glucocorticoid hormone response to acute stress. *Endocrinology*. 2011 Oct;152(10):3738–48. doi: 10.1210/en.2011-1008.
4. Kumsta R, Entringer S, Hellhammer DH, Wüst S. Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Sep-Nov;32(8-10):1153–7. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.08.007
5. Tinnikov AA. Responses of serum corticosterone and corticosteroid-binding globulin to acute and prolonged stress in the rat. *Endocrine*. 1999 Oct;11(2):145–50.
6. Smolenskiy IV. Neurohormonal aspects of post-stress disorder formation in prenatal stressed male rats. *Med Akad Zhurn*. 2012;12(3):46–8. (In Russ.)
7. Argvliani LN, Zaradey II, Vashchenko VA, Bol'shakov AA, Krivtsunov AN. Glucocorticoid response to acute stress in elderly patients with cardiovascular disease. *Sovremen Problemy Nauki Obrazovaniia [Elektronnyi resurs]*. 2013;(5). Rezhim dostupa: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10317>. Data dostupa: 20.01.2020. (In Russ.)
8. Gądek-Michalska A, Spyrczka J, Rachwalska P, Tadeusz J, Bugajski J. Influence of chronic stress on brain corticosteroid receptors and HPA axis activity. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1163–75. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71474-9
9. Gorodetskaya IV, Evdokimova OV. Dependence of aminotransferase and gamma-glutamyl transferase activity

- changes under stress on thyroid status. Vestn SGMA. 2013;12(4):14-20. (In Russ.)
10. Ataeva GS, Kurbanov KhK. Effect of some inductors on tyrosine transfer activity isolated from rat liver nuclear fraction. Zdravookhranenie Turkmenistana. 1990;(12):26-8. (In Russ.)
11. Shaykhelislamova MV, Sitdikov FG, Sitdikova AA, Kayumova GG. Effect of increased physical activity on adrenal cortex and puberty in boys. Fiziologiya Cheloveka. 2014;40(2):87-93. (In Russ.)
12. Smith TE, French JA. Psychosocial stress and urinary cortisol excretion in marmoset monkeys (*Callithrix kuhli*). Physiol Behav. 1997 Aug;62(2):225-32. doi: 10.1016/s0031-9384(97)00103-0
13. Cinque C, Zinni M, Zuena AR, Giuli C, Alemà SG, Catalani A, et al. Faecal corticosterone metabolite assessment in socially housed male and female Wistar rats. Endocr Connect. 2018 Feb;7(2):250-257. doi: 10.1530/EC-17-0338
14. Korochkina EA. Morphofunctional condition of rat testicles and adrenal glands under stress conditions. Genetika Razvedenie Zhivotnykh. 2014;(3):28-31. (In Russ.)
15. Aleshina GM, Yankelevich IA, Zakharova ET, Kokryakov VN. Stress-protective effect of human lactoferrin. Ros Fiziol Zhurn. 2016;102(7):846-51. (In Russ.)
16. Mannapova RT, Rapiyev RA. Correction of adrenal hormone levels in short- and long-term stress of pigs with amber and royal jelly bees. Fundam Issled. 2013;(1-2):304-7. (In Russ.)
17. Hodges JR, Vernikos J. The effects of hydrocortisone on the level of corticotrophin in the blood and pituitary glands of adrenalectomized and of stressed adrenalectomized. J Physiol. 1960 Mar;150:683-93. doi: 10.1113/jphysiol.1960.sp006411
18. Nadal C. Dose-related opposite effects of hydrocortisone on hepatocyte proliferation in the rat. Liver. 1995 Apr;15(2):63-9. doi: 10.1111/j.1600-0676.1995.tb00109.x
19. Morisset J, Jolicœur L. Effect of hydrocortisone on pancreatic growth in rats. Am J Physiol. 1980 Aug;239(2):G95-8.
20. Udut VV, Popova GA, Borodulina EV. Adaptive effects of dexamethasone under stressful effects. Biul Eksperim Biologii Meditsiny. 2006;142(11):528-31. (In Russ.)
21. Ordyan NE, Pivina SG, Akulova VK, Galeeva AY. The role of brain glucocorticoid receptors in altering the activity of the hypophysis-adrenocortical system and the behavior of prenatal stressed rats. Psikhofarmakologiya Bol Nakrologiya. 2008;(1-2-2):2373. (In Russ.)
22. Shakhmatov II, Vdovin VM, Legkikh PV. Features of adaptive reactions of hemostasis system at single physical load on the background of hydrocortisone administration. Fundam Issled. 2004;(2):105-6. (In Russ.)
23. Weis F, Kilger E, Roozendaal B, de Quervain DJ, Lamm P, Schmidt M, et al. Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006 Feb;131(2):277-82. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.07.063
24. Chen X, Zhao Z, Chai Y, Luo L, Jiang R, Dong J, Zhang J. Stress-dose hydrocortisone reduces critical illness-related corticosteroid insufficiency associated with severe traumatic brain injury in rats. Crit Care. 2013 Oct;17(5):R241. doi: 10.1186/cc13067
25. Podvigina TT, Morozova OYu, Bagaeva TR, Filaretova LP. The effect of dexamethasone on stomach erosions induced by indomethacine depends on the duration of the hormone's action. Ros Fiziol Zhurn. 2009;95(7):726-35. (In Russ.)
26. Kumar A, Rinwa P, Kaur G, Machawal L. Stress: Neurobiology, consequences and management. J Pharm Bioallied Sci. 2013 Apr;5(2):91-7. doi: 10.4103/0975-7406.111818
27. Steinberg LJ, Rubin-Falcone H, Galfalvy HC, Kaufman J, Miller JM, Sublette ME, et al. Cortisol stress response and in vivo pet imaging of human brain serotonin 1A receptor binding. Int J Neuropsychopharmacol. 2019 May;22(5):329-338. doi: 10.1093/ijnp/pyz009
28. Singh VB, Corley KC, Phan TH, Boadle-Biber MC. Increases in the activity of tryptophan hydroxylase from rat cortex and midbrain in response to acute or repeated sound stress are blocked by adrenalectomy and restored by dexamethasone treatment. Brain Res. 1990 May;516(1):66-76.
29. Vernigora AN. Influence of some pharmacological preparations on neuropeptide metabolic enzyme activity under stress. Izv Penz GPU im VG Belinskogo. 2007;(9):55-9. (In Russ.)
30. Dressel R. Collaboration of heat shock protein 70 and stress-induced NKG2D ligands in the activation of NK cells against tumors. Current Immunol. 2017;13(1):56-63. doi: 10.2174/1573395513666170316105859
31. Kainuma E, Watanabe M, Tomiyama-Miyaji C, Inoue M, Kuwano Y, Ren H, et al. Association of glucocorticoid with stress-induced modulation of body temperature, blood glucose and innate immunity. Psychoneuroendocrinology. 2009 Nov;34(10):1459-68. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.021
32. Urayama S, Musch MW, Retsky J, Madonna MB, Straus D, Chang EB. Dexamethasone protection of rat intestinal epithelial cells against oxidant injury is mediated by induction of heat shock protein 72. J Clin Invest. 1998 Nov;102(10):1860-5.
33. Zalaeva AB. Introduction of hydrocortisone as a method of modeling individual links of neuroendocrine regulation under stress. V: Studencheskii nauchnyi forum [Elektronnyi resurs]: X Mezhdunar studen nauch konf. Rezhim dostupa: <https://scienceforum.ru/2018/article/2018000121>. Data dostupa: 22.01.2020. (In Russ.)
34. Podvigina TT, Bogdanov AI, Filaretova LP. Role of glucocorticoids in the healing of stomach mucosal erosions caused by indomethacine in rats. Ros Fiziol Zhurn. 2000;86(6):720-7. (In Russ.)
35. Scheller K, Sekeris CE. The effects of steroid hormones on the transcription of genes encoding enzymes of oxidative phosphorylation. Exp Physiol. 2003 Jan;88(1):129-40. doi: 10.1113/eph8802507
36. Zhang X, Yang S, Chen J, Su Z. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Jan;9:802. doi: 10.3389/fendo.2018.00802
37. Xu C, He J, Jiang H, Zu L, Zhai W, Pu S, et al. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. Mol Endocrinol. 2009 Aug;23(8):1161-70. doi: 10.1210/me.2008-0464
38. Borisova EO. Clinical pharmacology of glucocorticosteroid parenteral forms. Lecheb Delo. 2007;(3):17-24. (In Russ.)
39. Vladimirov YuA, Archakov AI. Lipid peroxidation in biological membranes. Mowcow, RF: Nauka; 1972. 252 p.
40. Pivtoraiko VN, Stone SL, Roth KA, Shacka JJ. Oxidative stress and autophagy in the regulation of lysosome-dependent neuron death. Antioxid Redox Signal. 2009 Mar;11(3):481-96. doi: 10.1089/ARS.2008.2263

41. Sazontova TG, Matskevich AA. Tissue specificity of protective action of cytoplasmic factors on the membrane-bound system of Ca²⁺ transport in sarcoplasmic reticulum of heart and skeletal muscles. *Patol Fiziologii Eksperim Terapii*. 2000;(2):3-6. (In Russ.)
42. Yarovaya GA. Bioregulatory functions and the pathogenetic role of proteolysis. *Lab Meditsina*. 2002;(5):39-47. (In Russ.)
43. Furman YuV, Smakhtin MYu. Some proteolytic enzyme functions in normal and pathological conditions. *Aktual Problemy Sotsial-gumanitar Nauch-tekh Znanii*. 2017;(4):3-4. (In Russ.)
44. Galkina OV, Eshchenko ND, Putilina FE, Vilkova VA, Zakharova LI. Effect of estrogen analogs on lipid peroxidation in the brain and liver. *Vestn Sankt-Peterburg U-ta Ser 3 Biologii*. 2009;(1):90-4. (In Russ.)
45. Deryugina AV, Martusevich AA, Veselova TA. Molecular and cellular mechanisms of stress-response implementation. *Izv Ufim Nauch Tsentra RAN*. 2015;(3):58-63. (In Russ.)
46. Liga AB, Ukhina TV, Rzhiznikov VM, Shimanovskiy NL. Study of proliferative activity of rat skin fibroblasts under exposure to glucocorticoids and gestagens. *Eksperim Klin Farmakologii*. 2008;71(5):44-7. (In Russ.)
47. Tseylikman VE, Osikov MV, Strel'nikova LA, Filimonova TA, Strel'nikov IV, Tseylikman OB, i dr. Effect of preliminary hypokinetic stress on bone marrow sensitivity to hypoplastic action of exogenous glucocorticoid. *Biul Eksperim Biologii Meditsiny*. 2013;155(5):547-50. (In Russ.)
48. Tseylikman VE, Kozochkin DA, Sinitskiy AI. Lipid peroxidation in rat internal organs in case of anxiety-depressive disorders. *Vestn IuUrGU Ser Obrazovanie Zdravookhranenie Fiz Kul'tura*. 2010;195(23):47-9. (In Russ.)
49. Арапатьян ЭА, Мхитарян ВГ. Влияние гидрокортизона и адреналэктомии на уровень липидной перекисидации в мозге и сердце белых крыс. *Биол Журн Армении* Araratyan EA, Mkhitarian VG. Effect of hydrocortisone and adrenalectomy on lipid peroxidation levels in the brain and heart of white rats. *Biol Zhurn Armenii*. 1981;34(6):599-605.
50. Mardas DK. Changes in the activity of proteinase inhibitors and the concentration of corticosterone and iodine-containing thyroid hormones in the blood of rats at overheating. *Novosti Med-biol Nauk*. 2004;(3):28-33. (In Russ.)
51. Vataeva LA, Tyul'kova EI, Alekhin AN, Stratilov VA. Effect of hypoxia or dexamethasone in different gestation periods on the expression of conditioned reflex fear in adult rats. *Zhurn Evoliuts Biokhimii Fiziologii*. 2018;54(6):392-8. (In Russ.)
52. Xu L, Holscher C, Anwyl R, Rowan MJ. Glucocorticoid receptor and protein/RNA synthesis-dependent mechanisms underlie the control of synaptic plasticity by stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar;95(6):3204-8. doi: 10.1073/pnas.95.6.3204
53. Men'shanov PN, Muzyka VV, Dygalo NN. Coordinated expression of pro- and anti-apoptosis proteins in hippocampal neonatal rats. *Neirokimiia*. 2011;28(1):26-9. (In Russ.)
54. Todosenko NM, Koroleva YuA, Khaziakhmatova OG, Yurova KA, Litvinova LS. Genome and non-genome effects of glucocorticoids. *Geny Kletki*. 2017;12(1):27-33. (In Russ.)

Submitted 05.08.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Гусакова Е.А. – к.б.н., доцент кафедры общей, физической и коллоидной химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;

Городецкая И.В. – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.

Information about authors:

Gusakova E.A. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General, Physical and Colloid Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9150-5685>;

Gorodetskaya I.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей, физической и коллоидной химии. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Гусакова Елена Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General, Physical and Colloid Chemistry. E-mail: elena-gusakova83@mail.ru – Elena A. Gusakova.

НАРУШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОРТОСТАЗЕ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ФОНЕ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

УШАКОВА С.Е., АЛЕКСАНДРОВ М.В., ПАЙКОВА А.С.

Ивановская государственная медицинская академия, г. Иваново, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 36-44.

DISORDERS OF BLOOD PRESSURE IN ORTHOSTASIS IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUPS RECEIVING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

USHAKOVA S.E., ALEKSANDROV M.V., PAYKOVA A.S.

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2020;19(1):36-44.

Резюме.

Цель исследования – оценить частоту ортостатической гипотонии и гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией (АГ), получающих гипотензивную терапию и влияние ортостатических нарушений на риск падений.

Материал и методы. Было обследовано 146 пациентов в возрасте от 67 до 95 лет (средний возраст $78,9 \pm 13,4$ года), у которых была диагностирована артериальная гипертензия. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от возраста: первая группа – 48 человек в возрасте от 65 до 74 лет (средний возраст $70,2 \pm 3,1$ года); вторая – 93 пациента в возрасте от 75 до 90 лет (средний возраст $82,8 \pm 4,3$ года) и третья – 5 пациентов в возрасте старше 90 лет (средний возраст $92,4 \pm 0,9$ года). Для выявления особенностей течения АГ учитывались состояние органов-мишеней, уровень АД, достигнутый на фоне гипотензивной терапии, наличие сопутствующей патологии, частота возникновения ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии по данным ортостатической пробы.

Всем пациентам проведена краткая батарея тестов физического функционирования, включающая три теста: оценку равновесия («удержать равновесие в положении «ноги вместе»», «удержать равновесие в полутандемном положении», «удержать равновесие в положении тандемного шага»), скорость ходьбы на расстоянии 4 метра и пятикратный подъем со стула без помощи рук.

Результаты. В результате клинического обследования у пациентов во всех возрастных группах выявлен гериатрический синдром полиморбидности. По данным комплекса функциональных тестов, высокий риск падений был выявлен у 87,2% обследованных. У 68,5% пациентов выявлена ортостатическая гипотония, при этом у 34,2% она сопровождалась головокружением и нарушениями равновесия. Ещё у 30,8% АД в ортостазе снизилось менее чем на 20 мм рт.ст., однако у 8,2% пациентов также отмечались головокружения.

Заключение. У пациентов старших возрастных групп необходимо проводить ортостатическую пробу как до начала, так и на фоне гипотензивной терапии. При выявлении ортостатической гипотонии следует корректировать время приёма и, при необходимости, уменьшать дозировки гипотензивных препаратов.

Ключевые слова: пациенты пожилого и старческого возраста, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотония, риск падений.

Abstract.

Objectives. To assess the incidence of orthostatic hypotension and hypertension in elderly and senile patients with arterial hypertension (AH) receiving hypotensive therapy and the effect of orthostatic disorders on the risk of falls.

Material and methods. We examined 146 patients aged from 67 to 95 years (mean age 78.9 ± 13.4 years), in whom arterial hypertension was diagnosed. All patients were divided into 3 groups depending on their age: the first group included 48 people aged from 65 to 74 years (mean age 70.2 ± 3.1 years); the second group consisted of 93 patients aged from 75 to 90

years (mean age 82.8 ± 4.3 years) and the third group was composed of 5 patients over 90 years (mean age 92.4 ± 0.9 years). To identify the peculiarities of the hypertension course, the state of target organs, the level of blood pressure achieved against the background of antihypertensive therapy, the presence of concomitant pathology, the incidence of orthostatic hypotension and orthostatic hypertension according to the orthostatic test were taken into account.

All patients underwent a short battery of physical functioning tests that included three tests: balance assessment («keep balance in the «feet together» position», «keep balance in the semi-tandem position», «keep balance in the tandem step position»), walking speed at a distance of 4 meters and a fivefold rise from a chair without the help of their hands.

Results. As a result of the clinical examination made, geriatric polymorbidity syndrome was revealed in patients of all age groups. According to the complex of functional tests, a high risk of falls was detected in 87.2% of the examined persons. Orthostatic hypotension was found in 68.5% of patients, it being accompanied by dizziness and imbalance in 34.2% of persons. In another 30.8% of the patients arterial pressure in orthostasis decreased by less than 20 mmHg, however, dizziness was also noted in 8.2% of persons.

Conclusions. In patients of older age groups, it is necessary to conduct an orthostatic test both before antihypertensive therapy and against the background of it. When detecting orthostatic hypotension, the time of administration should be adjusted and, if necessary, the dosage of antihypertensive drugs should be reduced.

Key words: elderly and senile patients, arterial hypertension, orthostatic hypotension, risk of falls.

В течение последних десятилетий в структуре населения развитых стран происходит рост доли лиц старших возрастов, а ожидаемая продолжительность их жизни за это время существенно выросла. Клинические особенности течения артериальной гипертензии (АГ) у этих пациентов были описаны ещё в 70–80-х годах XX века [1], и подробно изучены в последующие годы [2–4].

Одной из особенностей является большое распространение среди пожилых пациентов изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) [1]. По данным Фремингемского исследования, в возрасте 30–50 лет у гипертоников в большинстве случаев отмечается повышение и систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), с развитием систоло-диастолической АГ (за исключением случаев симптоматической АГ при тиреотоксикозе, недостаточности аортального клапана и атриовентрикулярной блокаде с выраженной брадикардией). После 60 лет у значительной части пациентов с АГ ДАД начинает снижаться, в то время как САД продолжает увеличиваться [2]. Отмечено также появление изолированного повышения САД у лиц в возрасте старше 60 лет, не имевших до этого АГ [1]. Это приводит к возникновению у значительной части пациентов пожилого и старческого возраста ИСАГ, обусловленной развитием атеросклероза аорты и магистральных артерий, и, как следствие, к закономерному росту пульсового давления с возрастом.

Неблагоприятное влияние на мозг, сердце и другие органы-мишени оказывает также и чрезмерное снижение АД. Одной из серьёзных про-

блем у лиц пожилого возраста, страдающих АГ, является ортостатическая гипотония. Она является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, синдрома старческой астении, а также риска падений и связанной с этим травматизации и смертности у пожилых пациентов [4–6]. Если в общей популяции частота ортостатической гипотонии составляет 6,9%, то среди лиц старше 80 лет она встречается в 28,5% [7]. Снижение АД при применении гипотензивных препаратов может усугубить ортостатическую гипотонию и увеличить риск падений у пожилых людей. Однако неконтролируемая АГ также повышает частоту ортостатической гипотонии и риск падений в старших возрастных группах [8–10].

Ортостатическая гипертония – прогностически неблагоприятный феномен, ассоциированный с возрастом, наличием АГ, дислипидемией, сахарным диабетом. Её наличие повышает риск развития ишемического инсульта в 2,5 раза [11].

Цель исследования – оценить частоту возникновения ортостатической гипотонии и гипертонии у пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией, получающих гипотензивную терапию и влияние ортостатических нарушений на риск падений.

Материал и методы

Было обследовано 146 пациентов в возрасте от 67 до 95 лет (средний возраст $78,9 \pm 13,4$ года), из них 113 женщин (77,4%) и 33 мужчины (22,6%). У всех была диагностирована АГ, при этом у 23 пациентов (15,8%) отмечалась систоло-

диастолическая АГ, а у остальных 123 (84,2%) – ИСАГ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от возраста. Первая группа составила 48 человек в возрасте от 65 до 74 лет (средний возраст $70,2 \pm 3,1$ года); вторая – 93 пациента в возрасте от 75 до 90 лет (средний возраст $82,8 \pm 4,3$ года) и третья – 5 пациентов в возрасте старше 90 лет (средний возраст $92,4 \pm 0,9$ года). Всем пациентам было проведено клиническое обследование. Для выявления особенностей течения АГ учитывались состояние органов-мишеней, проводимая гипотензивная терапия и медикаментозно достигнутые значения АД, наличие сопутствующей патологии и частота возникновения ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии по данным ортостатической пробы.

Исходя из поставленных целей, в исследование включались пациенты, получавшие на момент обследования медикаментозную антигипертензивную терапию.

Для оценки реакции АД в ортостазе выполнялось измерение АД спустя 7 минут после того, как пациент принимал горизонтальное положение и затем через 1, 2 и 3 минуты после перехода в вертикальное положение. Синдром ортостатической гипотонии, в соответствии с действующими рекомендациями, диагностировался при снижении АД на 20/10 мм рт. ст. и более при переходе в вертикальное положение [12].

В клинических рекомендациях по диагностике старческой астении риск падений оценивают на основании результатов краткой батареи тестов физического функционирования [13]. Всем пациентам проведена краткая батарея тестов физического функционирования (The short physical performance battery, SPPB) [14], включающей три теста: оценку равновесия, скорость ходьбы на расстоянии 4 метра и пятикратный подъём со стула без помощи рук. Для оценки способности пациентов сохранять равновесие проводились пробы в трёх различных положениях: «стопы вместе», «полутандемное положение» и «тандемное положение стоп». Тест считался выполненным, если пациент был способен постоять в каждом положении в течение 10 секунд. Если пациент не способен был выполнить тест, делалось заключение о наличии у него риска падений. Тест с 5-кратным подъёмом со стула: сидя на стуле, пациент должен был скрестить руки на груди или животе и сесть так, чтобы стопы были плотно прижаты к полу. Затем встать, держа руки скрещёнными перед собой. Фиксировалось вре-

мя, в течение которого пациент встаёт со стула без помощи рук 5 раз.

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistika.10 с расчётом средних и относительных показателей, оценки достоверности различий между ними по критерию χ^2 .

Результаты

В результате клинического обследования у пациентов во всех группах выявлен гериатрический синдром полиморбидности – у них зафиксировано сочетание от 3 до 12 хронических заболеваний. Стабильная стенокардия диагностирована у 54 человек (36,9%), хроническая сердечная недостаточность – у 120 (82,2%), постинфарктный кардиосклероз – у 24 человек (16,4%), постоянная и пароксизмальная формы мерцания предсердий – у 26 (17,8%), хроническая ишемия головного мозга выявлена у 130 пациентов (89%). Сахарный диабет II типа имел место у 38 пациентов (26%), хроническая болезнь почек – у 10 (6,8%).

При проведении проб на сохранение равновесия ряд пациентов не смогли удержать равновесие более 10 секунд уже в положении «ноги вместе», тогда как у других пациентов нарушения равновесия были зафиксированы в тестах с полутандемным и тандемным положением стоп (табл. 1).

В 1 группе при оценке скорости ходьбы на расстояние 4 метра хорошие результаты показали 4 человека (8,3%), что соответствует затраченному времени менее 4,82 секунд. 14 пациентов (29,2%) показали удовлетворительный результат, соответствующий времени от 4,82 до 8,7 секунд, а 30 человек (62,5%) выполнили тест неудовлетворительно или не смогли его выполнить вовсе. 24 чел. (50%) не смогли выполнить тест с 5-кратным вставанием со стула.

Во 2 группе при оценке скорости ходьбы хороших результатов не продемонстрировал никто. 11 человек (11,8%) показали удовлетворительный результат, 82 пациента (88,2%) выполнили тест неудовлетворительно или не смогли его выполнить. 58 пациентов (62,4%) не выполнили тест с 5-кратным вставанием со стула.

В 3 группе при оценке скорости ходьбы 1 человек показал хорошие результаты, 1 чел. – удовлетворительный результат, а 3 пациента выполнили тест неудовлетворительно. Никто из них не смог выполнить тест с 5-кратным вставанием со стула.

Таблица 1 – Число пациентов с нарушением равновесия

Тест на сохранение равновесия	Группы пациентов					
	1 группа (n=48)		2 группа (n=93)		3 группа (n=5)	
	Абс., чел.	%	Абс., чел.	%	Абс., чел.	%
Нарушение равновесия в положении «ноги вместе»	20	41,7	30	32,3	3	60
Нарушение равновесия в полутандемном и тандемном положении стоп	22	45,8	43	46,2	1	20
Итого	42	87,5	73	78,5	4	80

Таким образом, у большинства пациентов были выявлены замедление скорости ходьбы, нарушения походки, снижение мышечной силы и нарушения равновесия. По данным SPPB, 87,5% пациентов из 1 группы, 78,5% из 2 и 80% из 3 группы имели высокий риск падений. В целом, высокий риск падений был выявлен у 87,2% обследованных.

Согласно литературным данным, одним из факторов, ассоциированным с высоким риском падений, являются нарушения пострального баланса, спровоцированные изменением артериального давления в ортостазе. Исходя из вышеизложенного, был проведен анализ частоты возникновения ортостатической гипотонии и ортостатической гипертензии у данной категории больных.

Все пациенты на момент исследования получали медикаментозную гипотензивную терапию. Средний медикаментозно достигнутый уровень АД составлял в первой группе: САД $136,9 \pm 9,9$ мм рт.ст., ДАД $80,7 \pm 7,9$ мм рт.ст. Во второй группе отмечался средний достигнутый уровень САД $135,9 \pm 14,5$ мм рт.ст.; ДАД $78,2 \pm 11,4$ мм рт.ст. В третьей группе средний достигнутый уровень САД составлял $145 \pm 18,7$ мм рт.ст.; средний уровень ДАД $79 \pm 8,9$ мм рт.ст. У 41,7% пациентов первой группы и 45,2% второй группы, а также у одного из пациентов 3 группы значения медикаментозно достигнутого систолического АД соответствовали уровню АГ 1 степени, у остальных наблюдалась медикаментозно достигнутая нормотония (табл. 2).

При проведении ортостатической пробы получены следующие результаты (табл. 3).

Из 48 пациентов, составляющих первую группу, положительные результаты при проведении ортостатической пробы отмечались у 33 пациентов (68,8%). При этом ухудшение само-

чувствия в виде головокружения и нарушения равновесия отметили только 15 человек (45,5%) из 33, у которых отмечалась ортостатическая гипотония.

При измерении АД через 3 минуты вертикализации значения САД вернулись к исходному уровню у 32 пациентов, а у одного САД осталось на 15 мм рт.ст. ниже исходного, при этом он не отмечал ухудшения самочувствия.

У 9 пациентов из первой группы при проведении ортостатической пробы через 1 минуту отмечалось снижение САД более чем на 10 мм рт.ст., но менее, чем на 20 мм рт.ст. Это не позволило считать у них результаты ортостатической пробы положительными, однако у 66,7% из них на фоне снижения АД появились жалобы на головокружение. При измерении давления через 3 минуты вертикализации САД в данной подгруппе было у всех лиц на 5-10 мм рт.ст. выше исходного.

Во второй группе ортостатическая проба была положительной у 68,8% пациентов. Из них половина отмечали головокружение и нарушение равновесия. При измерении давления через 3 минуты вертикализации САД вернулся к исходному уровню у 62 пациентов; у 1 человека САД сохранилось на 20 мм рт.ст. ниже исходного; и у 1 человека САД увеличилось на 40 мм рт.ст. по сравнению с исходным; при этом оба отмечали головокружение.

У 19 человек при проведении ортостатической пробы САД снизилось более, чем на 10 мм рт.ст., но менее, чем на 20 мм рт.ст. При измерении давления через 3 минуты вертикализации САД вернулся к исходному уровню у 18 пациентов, а у 1 человека САД осталось на 10 мм рт.ст. ниже исходного; при этом он не отмечал ухудшения самочувствия.

У 4 человек из второй группы при проведе-

Таблица 2 – Медикаментозно достигнутое АД у пациентов

Группы больных	САД \geq 140 мм рт.ст.		САД 130 - 139 мм рт.ст.		САД < 130 мм рт.ст.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1 группа (n=48)	20	41,7	22	45,8	6	12,5
2 группа (n=93)	42	45,2	30	32,3	21	22,5
3 группа (n=5)	1	20,0	-	-	4	80,0

Таблица 3 – Результаты ортостатической пробы

Группы больных	Снижение АД на 20 мм рт.ст. и более		Снижение АД на 19 – 10 мм рт.ст.		Повышение АД		АД не изменилось
	Всего	Наличие жалоб	Всего	Наличие жалоб	Всего	Наличие жалоб	
1 группа (n=48)	33 68,7%	15 31,3%	9 18,8%	6 12,5%	-	-	6 12,5%
2 группа (n=93)	64 68,8%	32 34,4%	19 20,4%	5 5,4%	4 4,3%	2 2,2%	6 6,5%
3 группа (n=5)	3 60,0%	3 60%	2 40%	1 20%	-	-	-

нии ортостатической пробы наблюдалось увеличение САД на всех этапах. При этом двое из них отметили ухудшение самочувствия.

В третьей группе ортостатическая проба была положительной у 3 пациентов из 5, причём у всех троих отмечалось головокружение. Ещё у 2 пациентов в ходе проведения пробы АД снизилось незначительно, причём у одного из них также отмечалось головокружение. При измерении давления через 3 минуты вертикализации САД вернулся к исходному уровню у всех 5 человек.

При проведении анализа гипотензивных реакций в зависимости от медикаментозно достигнутого уровня АД, выявлено, что в 1 и 2 группах частота возникновения ортостатической гипотонии была несколько выше у пациентов с уровнем САД 130 – 139 мм рт.ст. и более низким (54,6% в 1-ой группе и 54,7% во 2-ой), чем у тех, кто имел САД 140 мм рт.ст. и выше (45,5% в первой группе и 45,3% во второй). В 3 группе ортостатическая гипотония выявлена только у пациентов, имевших АД ниже 130 мм рт.ст. (табл. 4). Однако достоверных различий частоты возникновения ортостатической гипотонии у пациентов с достигнутой нормотонией, по сравнению с теми, кто имел САД более 140 мм рт.ст., не получено ($\chi^2=0,52$ при $p>0,05$ в 1 группе и $\chi^2=0,358$ при $p>0,05$ во 1 группе). Также необходимо отметить, что головокружение возникало и у 30 пациентов, у которых АД в ортостазе снижалось менее чем на 20 мм рт.ст., то есть результат ортостатической пробы у которых

не мог быть оценён как положительный. У 2 из 4 человек с явлениями ортостатической гипертензии также отмечались жалобы на головокружение.

При сопоставлении результатов проведения ортостатической пробы, достигнутого уровня АД и выявленных нарушений равновесия выяснилось, что риск падений зафиксирован как у лиц со снижением АД на 20 мм. рт.ст. и более, так и у пациентов со снижением АД на 10-19 мм рт.ст. Кроме того, у пациентов с медикаментозно достигнутым АД на уровне 140 мм рт.ст. риск падений встречается реже по сравнению с лицами с достигнутым АД ниже 139 мм рт.ст.

Обсуждение

У всех пациентов старше 65 лет отмечено наличие гериатрического синдрома полиморбидности. Причём наиболее часто встречалось сочетание заболеваний, которые могли повлиять на мобильность и риск падений пациентов.

По данным комплекса функциональных тестов, 87,2% обследованных имели высокий риск падений.

У 100 пациентов (68,5%) выявлена ортостатическая гипотония, при этом у половины (50 человек) она сопровождалась головокружением, а у другой половины пациентов протекала бессимптомно. Ещё у 30 пациента (21,2%) АД в ортостазе снизилось менее чем на 20 мм рт.ст., однако у 14 из них (9,6%) также отмечались го-

Таблица 4 – Результаты ортостатической пробы и риск падений у пациентов в зависимости от медикаментозно достигнутого уровня АД

Исходный уровень САД, мм рт.ст., кол-во пациентов	Снижение САД на 20 мм рт.ст. и более		Снижение САД на 10- 19 мм рт.ст.		Повыше- ние САД		АД не изменилось		Нарушение равновесия		Достовер- ность различий по χ^2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	p	
1 группа												
≥ 140 n=22	15	68,2	3	13,6	–	–	4	18,2	16	81,8	0,018*	
130 – 139 n=20	15	75,0	5	25,0	–	–	–	–	20	100,0	0,036**	
< 130 n=6	3	50,0	1	16,7	–	–	2	33,3	6	100,0	0,049***	
Итого n=48	33	68,8	9	18,7	–	–	6	12,5	42	87,5	–	
2 группа												
≥ 140 n=42	29	69,0	7	16,7	–	–			22	61,9	<0,001*	
130 – 139 n=30	23	76,7	6	20,0	1				30	93,3	<0,001*	
< 130 n=21	12	57,1	6	57,1	3	–			21	90,5	<0,001***	
Итого n=93	64	68,8	19	20,4	4	4,3	6		73	78,5	–	
3 группа												
≥ 140 n=1	-	-	-	-	–	–			-	-	–	
130 – 139 n=0	-	-	1	-	–	–			-	-	–	
< 130 n=4	3	75,0	1		–	–			4	80	–	
Итого n=5	3	60,0	2	40,0	–	–			4	80	–	

ловокружения. Выявлена тенденция к большей частоте возникновения ортостатической гипотонии у пациентов с уровнем САД 130-139 мм рт.ст. и более низким (54,6% в 1-ой группе и 54,7% во 2-ой), чем у тех, кто имел САД 140 мм рт.ст. и выше, но достоверных различий частоты возникновения ортостатической гипотонии у пациентов с достигнутой нормотонией, по сравнению с теми, кто имел САД более 140 мм рт.ст., не получено. В 3 группе ортостатическая гипотония выявлена только у пациентов, имевших АД ниже 130 мм рт.ст.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Лечение артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении. Экспертное мнение и клинические рекомендации» [15], у пациентов в возрасте 60-79 лет без синдрома старческой астении, начинать медикаментозную гипотензивную терапию рекомендуется при выявлении систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. Целевым АД у этих пациентов является значение менее 140/90 мм рт.ст. (при наличии сахарного диабета – менее 140/85 мм рт.ст.). Назначение медикаментозной гипотензивной терапии пациентам 80 лет и старше рекомендуется при систолическом АД ≥ 160 мм рт.ст. и при условии, что пациенты находятся в хорошем физическом и психическом состоянии. Для них ре-

комендуется достижение целевого систолического АД < 150 мм рт.ст. Безопасным диапазоном САД у этих пациентов являются значения 130-150 мм рт.ст. При снижении систолического АД < 130 мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены, возможно, вплоть до отмены.

При наличии у пациентов синдрома старческой астении, независимо от их возраста, при систолическом АД ниже 180 мм рт.ст. рекомендуется индивидуальный подход к назначению гипотензивной терапии, основанный на результатах комплексной гериатрической оценки, проводимой врачом-гериатром, с определением целевых значений АД и тактики их достижения. Наличие у этих больных систолического АД > 180 мм рт.ст. в любых ситуациях является показанием к назначению медикаментозной терапии.

Необходимо исключить эпизоды чрезмерного снижения АД. Описана корреляция низкого уровня АД у пациентов старческого возраста с ухудшением когнитивного статуса [8, 9]. В результате изменений сосудистой стенки при атеросклерозе, особенно в пожилом возрасте, происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения, возникает всё большая его зависимость от состояния системной гемодинамики. Снижение сердечного выброса в большей степени, чем системная артериальная гипотония,

определяет снижение церебрального кровотока. Прогностически неблагоприятным является низкий уровень пульсового давления. Особенно подвержены риску возникновения церебральных расстройств на фоне артериальной гипотонии больные, у которых ранее отмечалось высокое АД [10]. В результатах исследования больных пожилого и старческого возраста, проживающих в Милане, отмечено, что более высокое систолическое АД ассоциировалось с более низкой смертностью среди лиц в возрасте 75 лет и старше. У лиц с АД < 130 мм рт.ст., получавших два и более гипотензивных препарата, смертность была выше по сравнению с теми, кто получал один препарат или не получал их вообще [16].

Основные принципы гипотензивной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста в целом совпадают со стандартными подходами к лечению АГ. При наличии хронической ишемии головного мозга определённые преимущества имеют длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину БРА [16].

Длительно действующие дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин-ретард, амлодипин, исрадипин) соответствуют требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения пациентов пожилого и старческого возраста. В адекватных дозировках они мало влияют на нормальное АД (что важно при лабильном течении АГ с эпизодами артериальной гипотонии), не нарушают липидный и углеводный обмен, оказывают вазопротективное действие, в том числе в отношении церебральных артерий. Они также являются антиангинальными препаратами, не обладающими отрицательным инотропным эффектом. Это делает возможным их применение в случаях сочетания АГ, стабильной стенокардии и хронической сердечной недостаточности.

ИАПФ и БРА также являются препаратами выбора для лечения АГ у пожилых пациентов, в том числе при наличии хронической сердечной недостаточности. Их гипотензивный эффект не сопровождается снижением кровотока в сосудах головного мозга, сердца, почек, т.к. они способствуют увеличению коллатерального кровотока в органах с нарушенной перфузией. Они оказывают антиатеросклеротический эффект, обусловленный снижением АД, уменьшением проницаемости артерий и снижением инфильтрации их липопротеидами, блокадой действия ангиотензи-

на как фактора роста тромбоцитов. Способствуют уменьшению уровня ангиотензина II (индуктора оксидантного стресса) и повышению активности брадикинина – стимулятора высвобождения оксида азота NO и простаглицлина.

Что касается диуретиков, необходимо отметить некоторые особенности различных препаратов этого класса. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики обладают антиоксидантными свойствами и прямым вазодилатирующим действием за счёт повышения биодоступности NO и уменьшения его разрушения. Диуретики при АГ назначаются в малых дозах: гидрохлортиазид 12,5-25 мг утром ежедневно (такие дозы минимизируют отрицательное влияние на липидный и углеводный обмен). При наличии ИБС, хронической ишемии головного мозга или сахарного диабета II типа, не рекомендуется назначать гидрохлортиазид в дозах, превышающих 25 мг/сут., т.к. он способен повышать уровень атерогенных фракций липопротеидов и может усугублять нарушения углеводного обмена. Таким пациентам показано назначение индапамида в суточных дозах 1,5-2,5 мг. Индапамид усиливает защитную функцию эндотелия сосудов, в том числе церебральных, предупреждает агрегацию тромбоцитов. При наличии хронической сердечной недостаточности с явлениями застоя (появление отёков, сердечной астмы) предпочтительно назначение петлевых диуретиков (торасемид) в комбинации с антагонистами альдостерона (спиронолактон).

При наличии нарушений церебрального кровообращения у больных с АГ, стенокардией, хронической сердечной недостаточностью и тахисистолической формой мерцания предсердий, использование липотропных бета-адреноблокаторов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер, не показано, так как они могут вызывать снижение настроения и способствовать развитию депрессии, вызывают нарушения сна.

Заключение

У пациентов старших возрастных групп необходимо проводить ортостатическую пробу как до начала, так и на фоне гипотензивной терапии. При выявлении ортостатической гипотонии следует корректировать время приёма и, при необходимости, уменьшать дозировки гипотензивных препаратов. Особая осторожность необходима при титровании доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепто-

ров к ангиотензину, т.к., являясь препаратами с накопительным эффектом, при назначении сразу высоких доз они могут спровоцировать развитие ортостатической гипотонии вплоть до коллапса (эффект «первой дозы»).

Начинать гипотензивную терапию рекомендуют с монотерапии в низкой дозе, постепенно увеличивая её до эффективной, с учётом переносимости и появления нежелательных эффектов. Комбинированную гипотензивную терапию следует назначать только при неэффективной монотерапии. Необходимо учитывать, что начало гипотензивной терапии или увеличение доз препаратов повышает риск падений у пациентов пожилого возраста. Наряду с ортостатической пробой, целесообразно проводить также тест на сохранение равновесия.

Согласно клиническим рекомендациям «Лечение артериальной гипертензии у пациентов пожилого и старческого возраста с синдромом старческой астении. Экспертное мнение и клинические рекомендации», для пациентов 80 лет и старше, находящихся в хорошем физическом и психическом состоянии, рекомендуется достижение целевого систолического АД < 150 мм рт.ст. «Безопасным диапазоном» систолического АД следует считать 130-150 мм рт.ст. При достижении уровня систолического АД < 130 мм рт.ст. дозы препаратов должны быть уменьшены вплоть до отмены.

Исследование проводилось при поддержке гранта РФФИ №18-415-370007.

The study was supported by the Russian Foundation for Fundamental Research grant No.18-415-370007.

Литература

1. Цфасман, А. З. Систолическая гипертензия у людей старших возрастов / А. З. Цфасман. – Москва : Медицина, 1985. – 160 с.
2. Franklin, S. S. Hypertension in Older People: Part 1 / S. S. Franklin // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2006 Jun. – Vol. 8, N 6. – P. 444–449.
3. Дзизинский, А. А. Изолированная систолическая артери-

альная гипертензия: патогенез, диагностика, лечение / А. А. Дзизинский, К. В. Протасов. – Иркутск, 2008. – 150 с.

4. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmö Preventive Project) / A. Fedorowski [et al.] // Eur. Heart. J. – 2010 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 85–91.
5. Fagard, R. H. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly / R. H. Fagard, P. De Cort // Hypertension. – 2010 Jul. – Vol. 56, N 1. – P. 56–61.
6. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study / G. C. Verwoert [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008 Oct. – Vol. 56, N 10. – P. 1816–1820.
7. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) / R. A. Kenny [et al.] // Circulation. – 2014 Nov. – Vol. 130, N 2. – P. 1780–1789.
8. Benvenuto, L. J. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease / L. J. Benvenuto, L. R. Krakoff // Am. J. Hypertens. – 2011 Feb. – Vol. 24, N 2. – P. 135–144.
9. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients / S. Shen [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2015 May. – Vol. 10. – P. 897–906.
10. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study / A. Gangavati [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2011 Mar. – Vol. 59, N 3. – P. 383–389.
11. Kario, K. Orthostatic hypertension – a new haemodynamic cardiovascular risk factor / K. Kario // Nat. Rev. Nephrol. – 2013 Dec. – Vol. 9, N 12. – P. 726–738.
12. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome / R. Freeman [et al.] // Clin. Auton. Res. – 2011 Apr. – Vol. 21, N 2. – P. 69–72.
13. Старческая астения [Электронный ресурс] : клин. рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации // Рубрикатор клинических рекомендаций : [сайт]. – Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/942>. – Дата доступа: 14.02.2020.
14. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission / J. M. Guralnik [et al.] // J. Gerontol. – 1994 Mar. – Vol. 49, N 2. – P. M85–M94.
15. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией / О. Н. Ткачева [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 8–21.
16. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N. S. Beckett [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008 May. – Vol. 358, N 18. – P. 1887–1898.

Поступила 09.12.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Tsfasman AZ. Systolic hypertension in older people. Moscow, RF: Meditsina; 1985. 160 p. (In Russ.)

2. Franklin SS. Hypertension in Older People: Part 1. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 Jun;8(6):444-9. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.05113.x
3. Dzizinskiy AA, Protasov KV. Isolated systolic hypertension:

- pathogenesis, diagnosis, treatment. Irkutsk, RF; 2008. 150 p. (In Russ.)
4. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). *Eur Heart J*. 2010 Jan;31(1):85-91. doi: 10.1093/eurheartj/ehp329
 5. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension*. 2010 Jul;56(1):56-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.151654
 6. Verwoert GC, Matace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, et al. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Oct;56(10):1816-20. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01946.x
 7. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, et al. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Circulation*. 2014 Nov 11;130(20):1780-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009831
 8. Benvenuto LJ, Krakoff LR. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of cardiovascular disease. *Am J Hypertens*. 2011 Feb;24(2):135-44. doi: 10.1038/ajh.2010.146
 9. Shen S, He T, Chu J, He J, Chen X. Uncontrolled hypertension and orthostatic hypotension in relation to standing balance in elderly hypertensive patients. *Clin Interv Aging*. 2015 May;10:897-906. doi: 10.2147/CIA.S81283
 10. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely D, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Mar;59(3):383-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x
 11. Kario K. Orthostatic hypertension – a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Dec;9(12):726-38. doi: 10.1038/nrneph.2013.224
 12. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*. 2011 Apr;21(2):69-72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5
 13. M-vo zdravookhraneniia Ros Federatsii. Senile asthenia [Elektronnyi resurs]: klin rekomendatsii. Rubrikator klinicheskikh rekomendatsii: [sait]. Rezhim dostupa: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/942>. Data dostupa: 14.02.2020. (In Russ.)
 14. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994 Mar;49(2):M85-94.
 15. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YuV, Sharashkina NV, Ostapenko VS. Treatment of arterial hypertension in patients 80 years of age and older and patients with senile asthenia. *Kardiovaskuliarnaya Terapiia Profilaktika*. 2017;16(1):8-21. (In Russ.)
 16. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May;358(18):1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369

Submitted 09.12.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Ушакова С.Е. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и эндокринологии, Ивановская государственная медицинская академия;

Александров Михаил Викторович – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и эндокринологии, Ивановская государственная медицинская академия;

Пайкова А.С. – ассистент кафедры поликлинической терапии и эндокринологии, Ивановская государственная медицинская академия.

Information about authors:

Ushakova S.E. – Doctor of Medical Sciences, head of the Chair of Outpatient Therapy and Endocrinology, Ivanovo State Medical Academy;

Aleksandrov M.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Outpatient Therapy and Endocrinology, Ivanovo State Medical Academy;

Paykova A.S. – lecturer of the Chair of Outpatient Therapy and Endocrinology, Ivanovo State Medical Academy.

Адрес для корреспонденции: Российская Федерация, 153012, Ивановская область, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8, Ивановская государственная медицинская академия. E-mail: cat_nick_home@mail.ru – Александров Михаил Викторович.

Correspondence address: Russian Federation, 153012, Ivanovo Region, Ivanovo, 8 Sheremetevskiy ave, Ivanovo State Medical Academy. E-mail: cat_nick_home@mail.ru – Mikhail V. Aleksandrov.

ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ КАТЕЛИЦИДИНА LL-37 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СОДЕРЖИМОМ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ЖУРАВЛЕВА Л.Н.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 45-52.

THE SIGNIFICANCE OF THE CATHELICIDIN LL-37 LEVEL IN BLOOD SERUM AND TRACHEOBRONCHIAL ASPIRATE IN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS

ZHURAVLEVA L.N.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(1):45-52.

Резюме.

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости новорожденных детей, а особенно среди группы недоношенных детей. И одним из наиболее тяжелых её проявлений являются врожденные пневмонии и респираторный дистресс-синдром (РДС).

Целью работы явилось определение уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови и аспирате из трахеи у недоношенных новорожденных с целью прогнозирования развития осложнённого течения респираторных нарушений. Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 43 новорожденных с дыхательными расстройствами (25 детей с врожденной пневмонией и 18 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта. Все дети с дыхательными расстройствами были недоношенными с гестационным возрастом 28-36 недель, массой тела при рождении 870-2280 граммов и длиной от 37 до 45 см.

Результаты. Уровень кателицидина LL-37 в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни был значительно выше у детей с респираторными нарушениями, чем у детей группы сравнения (1,6 [0,8-2,3]), причем самая высокая концентрация отмечалась в группе детей с врожденной пневмонией (3,54 [2,48-4,87]). Содержание кателицидина на 10-14 сутки исследования было достоверно выше у детей с врожденной пневмонией ($p<0,001$), чем у недоношенных без респираторных заболеваний и выше, чем у детей с РДС ($p<0,001$). Нами была выявлена достоверная ($p<0,05$) положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем кателицидина LL 37 в трахеальном аспирате в 1-2-е сутки жизни и длительностью искусственной вентиляции легких ($R=0,4$; $p=0,001$), антибактериальной терапии ($R=0,25$, $p=0,003$). Также мы определили, что уровень кателицидина LL-37 6,2 нг/мл в трахеальном аспирате недоношенных новорожденных может служить диагностическим критерием прогностически длительного и осложненного течения заболевания.

Ключевые слова: новорождённые, респираторный дистресс-синдром, пневмония, иммунный статус, кателицидин LL-37.

Abstract.

Pathology of the respiratory system is one of the major causes of morbidity in newborns, especially among the group of premature infants. And one of its severest manifestations is congenital pneumonia and respiratory distress syndrome (RDS). Objectives. To determine the cathelicidin LL - 37 level in blood serum and aspirate from the trachea in premature infants

for the prediction of complications development in respiratory disorders.

Material and methods. We observed 43 newborns with respiratory disorders (25 children with congenital pneumonia and 18 children with respiratory distress syndrome), the comparison group consisted of 20 “almost healthy” newborns without any pathology of the respiratory tract. All children with respiratory disorders were premature, with the gestational age of 28-36 weeks, birth weight of 870-2280 grams and the length of 37 - 45 cm.

Results. The cathelicidin LL - 37 level in blood serum on the 1st-2nd day of life was significantly higher in children with respiratory disorders than in those from the comparison group (1.6 [0.8-2.3]), the highest concentration being observed in children with congenital pneumonia (3.54 [2.48-4.87]). The cathelicidin concentration on the 10th -14th day of research was significantly higher in children with congenital pneumonia ($p<0.001$) than in premature infants without any respiratory diseases and higher than in children with RDS ($p<0.001$). We have revealed a reliable ($p<0.05$) positive correlation between the level of cathelicidin LL - 37 in the tracheal aspirate (TA) on the 1st-2nd day of life and the duration of artificial lung ventilation (ALV) ($R=0.4$; $p=0.001$), antibiotic therapy ($R=0.25$, $p=0.003$). We have also determined that the cathelicidin LL -37 level of 6.2 ng / ml in the tracheal aspirate of preterm infants can serve as a diagnostic criterion of the prognostically long and complicated course of the disease.

Key words: newborns, respiratory distress syndrome, pneumonia, immune status, cathelicidin LL-37.

Основная функция системы иммунитета заключается в защите организма от различных патогенных микроорганизмов – бактерий, вирусов и грибов. В ответ на внедрение инфекционного агента активизируются вначале механизмы врожденного иммунитета, в которых участвуют различные клетки организма, такие как нейтрофилы, макрофаги, естественные киллеры, дендритные и тучные клетки, а затем активизируется работа гуморальных факторов, таких как белки острой фазы и цитокины [1, 2]. При синергическом воздействии клетки и гуморальные факторы потенцируют развитие противоспалительных реакций, направленных на уничтожение вторгающихся микроорганизмов. Также не вызывает сомнений чрезвычайно важная роль механизмов адаптивного иммунитета в антимикробной защите новорожденного, а именно участие В-клеток, различных подгрупп Т-лимфоцитов и антител. В настоящее время многие авторы демонстрируют все больше и больше данных, что в антимикробной защите принимают участие антимикробные пептиды, такие как кателицидины и дефензины [3, 4]. Среди этих антимикробных пептидов важное значение имеет кателицин LL-37, единственный известный член семейства кателицидинов, экспрессируемых в человеческом организме [3, 5, 6].

Пептид LL-37 продуцируется эпителиальными клетками слизистой оболочки, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, тучными клетками, естественными киллерами, Т- и В-лимфоцитами, адипоцитами и кератиноцитами [6, 7]. Его экспрессия регулируется различными

эндогенными факторами, включая провоспалительные цитокины, факторы роста, а также активную форму витамина D. Кателицин LL-37 обладает противомикробной, противовирусной и противогрибковой активностью [5, 6]. Данный антимикробный пептид напрямую действует на микроорганизмы, что приводит к разрушению структурных элементов мембраны и способствует нейтрализации эндотоксинов бактерий. К тому же кателицин LL-37 участвует в реорганизации процесса формирования бактериальных биопленок и может предотвратить их образование [6, 7]. Кроме того, LL-37 обладает выраженным противовоспалительным эффектом, действует как хемоаттрактант для нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, эозинофилов и тучных клеток, стимулирует выработку хемокинов, повышает экспрессию хемокиновых рецепторов и индуцирует выработку моноцитами интерлейкина (ИЛ)-1b. Совместное воздействие с ИЛ-1b и пептида LL-37 приводит к активизации противовоспалительного ответа макрофагов [8, 9]. Кроме того, пептид LL-37 влияет на процессы врожденного и адаптивного иммунного ответа [10]. Он тормозит запрограммированную гибель клеток, усиливая экспрессию антиапоптотического белка Bcl-xl и блокируя активность активности каспазы-3 [11]. Это приводит к подавлению апоптоза нейтрофилов, что увеличивает продолжительность жизни нейтрофилов и способствует активизации системы фагоцитоза. Кателицин LL-37 усиливает экспрессию генов в макрофагах и индуцирует образование аутофагосом, что также способствует уничтожению внутриклеточных бактерий. Пептид LL-37 влияет на

реакцию, опосредованную Toll-подобным рецептором (TLR), что приводит к активации TLR9 и продукции интерферонов I типа. Этот пептид может модулировать дифференцировку дендритных клеток и индуцированную дендритными клетками поляризацию Т-клеток и может усиливать экспрессию CD86 и HLA-DR в дендритных клетках. LL-37 также значительно увеличивает миграцию CD4 + Т-клеток [5, 6].

Кателицидин LL-37 вырабатывается эпителиальными клетками дыхательных путей и иммунными клетками, которые находятся в дыхательных путях или рекрутируются в них [11, 12]. LL-37 присутствует в содержимом трахеобронхиального дерева, носовой и ротовой полостей. Таким образом, очевидно, что данный антимикробный пептид играет важную роль в барьерной функции интактного эпителия и является важным компонентом защиты дыхательных путей от патогенных микроорганизмов [13, 14]. Следовательно, можно предположить, что LL-37 может участвовать в иммунном ответе в ходе заболеваний трахеобронхиального дерева воспалительной этиологии [14-16].

В последние годы у новорожденных уделяется большое внимание функционированию системы иммунитета при различных воспалительных заболеваниях. Также начато изучение различных антимикробных пептидов (кателицидин, дефензины) и их роли в патогенезе воспалительной реакции. Но количество проведенных исследований невелико и полученные данные неоднозначны. Всё вышеперечисленное диктует необходимость проведения дополнительных исследований в данной области.

В структуре заболеваемости недоношенных новорожденных заболевания трахеобронхиального дерева занимают одно из лидирующих позиций [16, 17]. Наиболее часто у них наблюдаются пневмонии и респираторный дистресс-синдром.

Цель исследования – определение уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови и аспирате из трахеи у недоношенных новорожденных с целью прогнозирования развития осложнённого течения респираторных нарушений.

Материал и методы

Данная работа проводилась в 2018-2019 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического цен-

тра. Под нашим наблюдением находилось 43 новорожденных с респираторными нарушениями (25 детей с врожденной пневмонией и 18 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта. Все дети с дыхательными расстройствами были недоношенные, с гестационным возрастом 28-36 недель, массой тела при рождении 870-2280 граммов и длиной от 37 до 45 см.

В группу сравнения (контрольную) группу были включены недоношенные новорожденные дети (n=20) без признаков заболеваний дыхательной системы. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 34-36 недель гестации, масса тела при рождении 1890-2490 г, длина от 42 до 47 см. Дети данной группы имели нарушения в неврологическом статусе, по поводу которых они были переведены на второй этап выхаживания в ВОДКЦ.

Объектом исследования была сыворотка крови (у всех детей) и трахеобронхиальный аспират (ТА) новорожденных детей, забор ТА проводился только в группах детей с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией. У детей группы сравнения был проведен забор только сыворотки крови, т.к. они не находились на ИВЛ и провести забор аспирата из трахеи не было реальной возможности.

Забор венозной крови в объеме 1 мл для последующего определения уровня кателицидина LL-37 мы осуществляли в пробирки с этилендиамин тетраацетатом на 1-2 сутки и на 10-14 сутки жизни. После центрифугирования (2000 оборотов) в течение 10 мин мы производили забор сыворотки (0,5 мл). Данный биологический материал мы хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20°.

Забор трахеобронхиального аспирата у недоношенных новорожденных осуществлялся при санации дыхательных путей: в эндотрахеальную трубку вводилось 0,5 мл стерильного физиологического раствора с последующей его аспирацией. Забор трахеобронхиального аспирата осуществляли на 1-2 сутки жизни.

В сыворотке крови и ТА определяли кателицидин LL-37 методом ИФА при помощи поликлональных антител с использованием реактивов «Fine Test» фирмы «Wuhan Fine Biotech Co» (Китай). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь). Результат выражали в нг/мл.

Для выявления факторов риска формирования респираторных нарушений у новорожденных мы изучали соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие соматической патологии, особенности течения данной беременности и родов. Также мы анализировали состояние ребенка при рождении, выделяли группы риска по развитию осложнений в неонатальном периоде. Все исследуемые группы проходили стандартное и углубленное клинко-лабораторное исследование (при наличии показаний) согласно протоколам МЗ РБ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета «Statistica 6.0». Использовали методику расчета основных характеристик выборочных распределений: параметрические методы статистического анализа, полученные результаты отображались в виде медианы ± 25 -75 перцентилей (25-75 IQR), проводили корреляционный анализ с определением коэффициента Спирмена. Также мы выполнили ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

При углубленном изучении соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей новорожденных с респираторными нарушениями

мы определили следующие факторы риска: искусственное прерывание предыдущих беременностей, истмико-цервикальная недостаточность, наличие экстрагенитальной патологии, что привело к осложненному протеканию данной беременности и родов. Все вышеперечисленные факторы способствовали внутриутробному инфицированию и/или антенатальной хронической гипоксии.

При более тщательном изучении анамнеза группы матерей группы детей с врожденной пневмонией достоверно чаще наблюдались сведения о предшествующих искусственных прерываниях беременности и наличии преждевременных родов в анамнезе.

Исходя из данных таблицы 1, можно сделать вывод, что достоверно чаще дети с РДС рождались путем кесарева сечения. А в группе детей с врожденной пневмонией достоверно чаще у их матерей наблюдалась артериальная гипертензия и обострения инфекционных заболеваний во время беременности, а также преждевременное излитие околоплодных вод. Все вышеперечисленные факторы приводили к внутриутробному инфицированию, внутриматочной гипоксии и как следствие рождению детей в более тяжелом состоянии (низкая шкала Апгар и снижение рН венозной крови).

Пациенты с респираторными нарушениями получали искусственную вентиляцию легких

Таблица 1 – Клинико-анамнестические факторы риска развития респираторных нарушений у новорожденных детей исследуемых групп

Признаки	Дети с РДС (n=18)	Дети с врожденной пневмонией (n=25)	Группа сравнения (n=20)
Масса при рождении, г	1594,6 \pm 276,8	1451,7 \pm 315,4	2215,4 \pm 275,6
Гестационный возраст, нед.	32,8 \pm 2,1	31,7 \pm 1,5	34,5 \pm 1,2
Оценка по шкале Апгар на 1 мин	5,5 [3,5-6]	5 [4-6]	6 [5-7]
Родоразрешение путем операции кесарева сечения (%)	15 (83,3)**	13 (52)	9 (45)
Пренатальное использование стероидов (%)	14 (77,8)	18 (72)	11 (55)
Артериальная гипертензия во время беременности	4 (22,2)	11 (45,5)***	2 (10)
Инфекционные заболевания у матери во время беременности	5 (27,8)	13 (52)***	4 (20)
ПИОВ (%)	3 (16,7)*	8 (32)	4 (20)
рН венозной крови при рождении	7,31 \pm 0,03*	7,26 \pm 0,04	7,34 \pm 0,03
Эндотрахеальное введение сурфактанта	17 (94,4)	23 (92)	-
ИВЛ более 1 нед.	5 (27,8)	18 (72)*	-
Длительность пребывания в стационаре	35,4 \pm 11,7	47,5 \pm 8,2**	15,8 \pm 2,7

Примечание: * – $P_{1-2} < 0,001$; ** – $P_{1-3} < 0,01$; *** – $P_{2-3} < 0,001$.

Таблица 2 – Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с респираторными нарушениями и группы сравнения в возрасте 1-2 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=18)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=25)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	18,2 [13,5-23,6]	19,3 [13,5-25,5]	18,4 [14,2-21,4]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,6 [3,4-6,9]	5,8 [3,9-6,7]	4,7 [3,2-6,1]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	55,7 [37,2-64,6]	58,7 [33,4-63,8]	47,1 [39,2-57,6]
Лимфоциты (%)	25,6 [21,5-38,7]	27,8 [24,6-35,4]	24,4 [21,3-32,5]
СРБ (мг/л)	6,2 [5,5-7,0]**	6,5 [5,1-7,6]***	4,7 [3,2-6,1]

Примечание: ** – $P_{1-3} < 0,05$; *** – $P_{2-3} < 0,05$.

Таблица 3 – Сравнение воспалительных показателей сыворотки крови у новорожденных с респираторными нарушениями и группы сравнения в возрасте 10-14 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=18)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=25)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	14,8 [9,1-16,2]	16,2 [11,2-18,7]*	12,5 [6,7-16,4]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	4,8 [3,5-5,2]	5,4 [3,9-6,4]	3,7 [3,1-4,8]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	36,8 [31,4-48,4]	42,6 [25,7-47,4]	39,4 [29,4-42,4]
Лимфоциты (%)	46,5 [37,8-50,2]	37,9 [34,2-49,6]	40,2 [36,5-47,6]
СРБ (мг/л)	5,6 [4,0-6,2]	6,2 [3,4-7,9]	4,1 [3,2-6,1]

Примечание: * – $P_{2-3} < 0,05$.

(ИВЛ) в течение первых двух суток жизни: 24 ребенка были взяты на ИВЛ сразу после рождения, а 19 детей – в течение первых и/или вторых суток из-за нарастания дыхательной недостаточности и/или неэффективности назального СРАР. Продолжительность ИВЛ более 1 недели была достоверно выше в группе детей с врожденной пневмонией, а именно в группе детей с РДС составила $4 \pm 2,1$ дня, против $9 \pm 3,7$ дня у пациентов с врожденной пневмонией ($p < 0,05$).

Все дети с респираторными нарушениями получали этиотропную, патогенетическую и посиндромную медикаментозную терапию с учетом кислотно-щелочного состояния, уровня гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови.

При анализе полученных данных хотелось бы отметить, что мы не получили достоверной разницы между сравниваемыми группами детьми (табл. 2), в группе детей с врожденной пневмонией в показателях крови не было обнаружено ни статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, как и повышения СРБ. Показатель СРБ был незначительно повышен в группах детей с РДС и пневмонией по отношению к группе сравнения, но при внутригрупповом анализе мы не получили разницы

между детьми с РДС и пневмонией.

Исходя из представленных данных таблицы 3, мы не получили достоверных различий между показателями сыворотки крови у новорожденных исследуемых групп, за исключением незначительного повышения уровня лейкоцитов у детей с врожденной пневмонией.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии транзиторной физиологической супрессии, которая усиливается в патологических ситуациях, особенно у недоношенных новорожденных [18, 19]. Кроме этого, нарушениям в иммунной системе новорожденного способствуют развитие тяжелых инфекций и использование инвазивных манипуляций, таких как ИВЛ, постановка центральных и периферических катетеров, а также применение антибактериальной терапии, особенно в качестве превентивного лечения.

Учитывая, что традиционные методы диагностики воспалительных изменений в сыворотке крови не отражали динамику воспалительного процесса, нами было исследовано содержание кателицидина LL-37 в сыворотке крови и содержанием трахеобронхиального дерева.

Анализ уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни

Таблица 4 – Концентрация кателицидина LL-37 в сыворотке крови у пациентов с респираторными нарушениями и группы сравнения

Дни наблюдения	Дети с РДС (n=18)	Дети с врожденной пневмонией (n=25)	Группа сравнения (n=20)
1-2 день	2,61 [1,25-4,03]*	3,54 [2,48-4,87]***	1,6 [0,8-2,3]**
10-14 день	3,45 [2,63-4,23]*	8,57 [6,57-10,25]***	1,9 [1,4-2,82]**

Примечание: * – $P_{1-2} < 0,05$; ** – $P_{1-3} < 0,05$; *** – $P_{2-3} < 0,01$.

ни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с врожденной пневмонией (табл. 4).

При оценке уровня кателицидина LL-37 в сыворотке крови у пациентов с респираторными нарушениями нами было установлено значительное увеличение данного показателя к 10-14 сутками жизни. Данный фактор можно трактовать как следствие усиления антигенного воздействия внешних факторов на организм недоношенного ребёнка.

У недоношенных новорожденных отмечается снижение функциональной активности нейтрофилов, а как было установлено, дефензины и кателицидин являются основными показателями общей активации нейтрофилов. Следовательно, повышение концентрации кателицидина LL-37 к концу второй недели жизни можно трактовать как увеличение функциональной активности нейтрофилов.

Также мы провели анализ содержания кателицидина LL-37 в ТА у 38 пациентов (на 1-2 сутки) и 16 новорожденных (на 10-12 сутки) с РДС и врожденной пневмонией, у которых по техническим причинам оказалось возможным выполнить забор содержимого трахеобронхиального дерева. Концентрацию кателицидина LL-37 в ТА у этих пациентов сравнили с концентрацией кателицидина LL-37 в плазме в те же сутки исследования. Были получены статические различия и была отмечена характерная тенденция к значительно более высокому содержанию кателицидина LL-37 в ТА по сравнению с содержанием в сыворотке крови.

Содержание кателицидина LL-37 при врожденной пневмонии в первые сутки исследования: ТА 6,8 нг/мл (25-75 IQR 4,3-9,2 нг/мл), сыворотка детей с врожденной пневмонией 3,54 нг/мл [25-75 IQR 2,48-4,87]. Содержание кателицидина LL-37 у детей с РДС на 1-2 сутки было также повышено, но статистически в меньшей концентрации: ТА 5,3 нг/мл (25-75 IQR 2,2-7,3 нг/мл), а в сыворотке крови 2,61 нг/мл (25-75 IQR 1,25-4,03 нг/мл). При исследовании уровня кателицидина в трахеальном аспирате на 10-12 день в обеих группах

данный показатель был повышен и составил 10,2 нг/мл (25-75 IQR 6,25-14,03 нг/мл) и 8,9 нг/мл (25-75 IQR 5,4-11,3 нг/мл). Мы не получили статистического достоверного различия по уровню кателицидина между исследуемыми группами пациентов. Это можно объяснить тем фактом, что все дети с РДС, у которых нам удалось забрать ТА (9 пациентов), к 10-12 суткам имели уже осложнения в виде двухсторонней пневмонии. При внутригрупповом анализе хотелось отметить тот факт, что дети с неблагоприятным исходом врожденной пневмонии (2 случая летального исхода) имели очень низкий уровень кателицидина LL-37 в ТА, чем у детей, выздоровевших от пневмонии и РДС. Можно сделать вывод, что данный факт может явиться результатом недостаточности факторов врожденного иммунитета у этой группы недоношенных детей [17, 18].

Данный факт можно объяснить защитным эффектом, а именно усилением синтеза антимикробного протеина кателицидина LL-37 и активации местной системы иммунитета в очаге воспаления у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией [16].

При анализе корреляции мы установили значительную ($p < 0,05$) положительную корреляцию между концентрацией кателицидина LL-37 в сыворотке крови на 1-2-й день и длительностью искусственной вентиляции легких ($R = 0,35$; $p = 0,04$), а также между уровнем кателицидина LL-37 в ТА в 1-2-е сутки жизни и числом дней антибактериальной терапии ($R = 0,25$, $p = 0,003$).

Также мы провели гос-анализ с целью ранней диагностики осложнений пневмонии у новорожденных детей (рис. 1).

Концентрация кателицидина LL-37 6,2 нг/мл в трахеобронхиальном аспирате на первые-вторые сутки жизни может служить диагностическим критерием прогностически длительного и осложненного течения заболевания.

Указанный предиктор характеризуется очень хорошей диагностической ценностью ($AUC = 0,79$ (25-75 IQR 0,63-0,92)). Данный тест позволяет вы-

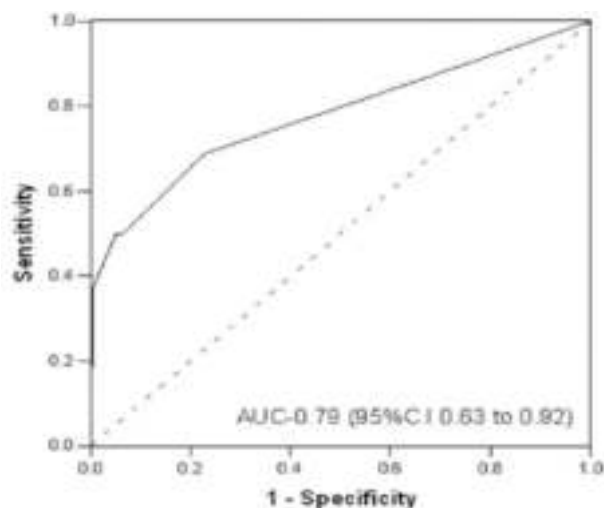


Рисунок 1 – Рок - кривая прогнозирования тяжелого течения пневмонии у новорожденных.

явить развитие осложнений при пневмонии и своевременно провести профилактические мероприятия и/или назначить адекватное лечение.

Заключение

Уровни антимикробного пептида кателицидина LL-37 в сыворотке крови и ТА отражают клиническое течение врожденной пневмонии и РДС.

Повышение уровня LL-37 в сыворотке крови и ТА выявлено при тяжелом течении врожденной пневмонии.

Уровень кателицидина LL-37 в трахеобронхиальном аспирате недоношенных новорожденных 6,2 нг/мл может служить диагностическим критерием прогностически длительного и осложненного течения заболевания, что позволяет своевременно назначить адекватное лечение.

Автор выражает благодарность Хотетовской Ж.В., научному сотруднику НИЛ, за помощь в проведении лабораторной части исследования.

The author expresses her gratitude to the research officer of the Research Laboratory Khotetovskaya Zh. V. for the help provided while conducting laboratory investigations.

Литература

1. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Москва : Мед.

- лит., 2009. – 448 с.
2. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection / T. Honda [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2016 Jun. – Vol. 457. – P. 46–53.
3. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7. – С. 161–171.
4. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL 37/hCAP-18 / R. Kozulla [et al.] // J. Clin. Invest. – 2003 Jun. – Vol. 111, N 11. – P. 1665–1672.
5. Кулакова, Е. В. Эндогенные антимикробные полипептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е. В. Кулакова, В. М. Елизарова, А. Н. Пампура // Рос. стоматол. журн. – 2012. – № 6. – С. 42–45.
6. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide / D. Vandamme [et al.] // Cell. Immunol. – 2012 Nov. – Vol. 280, N 1. – P. 22–35.
7. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors / G. S. Tjabringa [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 140, N 2. – P. 103–112.
8. Bąbolewska, E. Human-derived cathelicidin LL-37 directly activates mast cells to proinflammatory mediator synthesis and migratory response / E. Bąbolewska, E. Brzezińska-Błaszczak // Cell. Immunol. – 2015 Feb. – Vol. 293, N 2. – P. 67–73.
9. LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature / A. M. van der Does [et al.] // J. Immunol. – 2010 Aug. – Vol. 185, N 3. – P. 1442–1449.
10. Kahlenberg, J. M. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune diseases / J. M. Kahlenberg, M. J. Kaplan // J. Immunol. – 2013 Nov. – Vol. 191, N 10. – P. 4895–4901.
11. Nagaoka, I. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7 / I. Nagaoka, H. Tamura, M. Hirata // J. Immunol. – 2006 Mar. – Vol. 176, N 5. – P. 3044–3052.
12. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity / M. Doss [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2010 Jan. – Vol. 87, N 1. – P. 79–92.
13. Tecle, T. Defensins and cathelicidins in lung immunity / T. Tecle, S. Tripathi, K. L. Hartshorn // Innate Immun. – 2010 Jun. – Vol. 16, N 3. – P. 151–159.
14. Majewski, K. Circulating cathelicidin LL-37 in adult patients with pulmonary infectious diseases / K. Majewski, P. Żelechowska, E. Brzezińska-Błaszczak // Clin. Invest. Med. – 2017 Feb. – Vol. 40, N 1. – P. E34–E39.
15. Cathelicidin and human β -defensin 2 in bronchoalveolar lavage fluid of children with pulmonary tuberculosis / E. Cakir [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2014 Jun. – Vol. 18, N 6. – P. 671–675.
16. Diagnostic value of anti-microbial peptide, cathelicidin in congenital pneumonia / G. I. Gad [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28, N 18. – P. 2197–2200.
17. Прогностическая значимость кателицидина у новорожденных / С. В. Минаев [и др.] // Педиатр. фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 65–67.
18. Levy, O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms

and clinical correlates / O. Levy // Nat. Rev. Immunol. – 2007 May. – Vol. 7, N 5. – P. 379–390.

19. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious

Diseases: Lessons from Immune Ontogeny / T. R. Kollmann [et al.] // Immunity. – 2017 Mar. – Vol. 46, N 3. – P. 350–363.

Поступила 20.11.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

- Novikov DK, Novikov PD. Clinical immunopathology: rukovodstvo. Moscow, RF: Med lit; 2009. 448 p. (In Russ.)
- Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. Clin Chim Acta. 2016 Jun;457:46-53. doi: 10.1016/j.cca.2016.03.017
- Abaturov AE. Cationic antimicrobial peptides of the nonspecific respiratory tract protection system: defensins and cathelicidins. Defensins are renaissance molecules. Zdorov'e Rebenka. 2011;(7):161-71. (In Russ.)
- Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL 37/hCAP-18. J Clin Invest. 2003 Jun;111(11):1665-72.
- Kulakova EV, Elizarova VM, Pampura AN. Endogenous antimicrobial polypeptides - factors of nonspecific defense of the body. Ros Stomatol Zhurn. 2012;(6):42-5. (In Russ.)
- Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. Cell Immunol. 2012 Nov;280(1):22-35. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.11.009
- Tjabringa GS, Ninaber DK, Drijfhout JW, Rabe KF, Hiemstra PS. Human cathelicidin LL-37 is a chemoattractant for eosinophils and neutrophils that acts via formyl-peptide receptors. Int Arch Allergy Immunol. 2006;140(2):103-12. doi: 10.1159/000092305
- Bąbolewska E, Brzezińska-Błaszczyk E. Human-derived cathelicidin LL-37 directly activates mast cells to proinflammatory mediator synthesis and migratory response. Cell Immunol. 2015 Feb;293(2):67-73. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.12.006
- van der Does AM, Beekhuizen H, Ravensbergen B, Vos T, Ottenhoff TH, van Dissel JT, et al. LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature. J Immunol. 2010 Aug;185(3):1442-9. doi: 10.4049/jimmunol.1000376
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune diseases. J Immunol. 2013 Nov;191(10):4895-901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005
- Nagaoka I, Tamura H, Hirata M. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. J Immunol. 2006 Mar;176(5):3044-52. doi: 10.4049/jimmunol.176.5.3044
- Doss M, White MR, Tecle T, Hartshorn KL. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. J Leukoc Biol. 2010 Jan;87(1):79-92. doi: 10.1189/jlb.0609382
- Tecle T, Tripathi S, Hartshorn KL. Defensins and cathelicidins in lung immunity. Innate Immun. 2010 Jun;16(3):151-9. doi: 10.1177/1753425910365734
- Majewski K, Żelechowska P, Brzezińska-Błaszczyk E. Circulating cathelicidin LL-37 in adult patients with pulmonary infectious diseases. Clin Invest Med. 2017 Feb;40(1):E34-E39.
- Cakir E, Torun E, Gedik AH, Umutoglu T, Aktas EC, Topuz U, et al. Cathelicidin and human β -defensin 2 in bronchoalveolar lavage fluid of children with pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Jun;18(6):671-5. doi: 10.5588/ijtld.13.0831
- Gad GI, Abushady NM, Fathi MS, Elsaadany W. Diagnostic value of anti-microbial peptide, cathelicidin in congenital pneumonia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(18):2197-200. doi: 10.3109/14767058.2014.981806
- Minaev SV, Obedin AN, Bolotov YuN, Tovkan' EA, i dr. The prognostic significance of cathelicidin in newborns. Pediatr Farmakologiya. 2012;9(3):65-7. (In Russ.)
- Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):379-90. doi:10.1038/nri2075
- Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. Immunity. 2017 Mar;46(3):350-363. doi: 10.1016/j.immuni.2017.03.009

Submitted 20.11.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Журавлева Л.Н. – к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Zhuravleva L.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pediatrics, 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 педиатрии. E-mail: liudmilaz@mail.ru – Журавлева Людмила Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatrics. E-mail: liudmilaz@mail.ru – Lyudmila N. Zhuravleva.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И ИХ СОЧЕТАНИЙ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ СЛУХА У ДЕТЕЙ

ЛЕМЕШКО Ю.И.¹, УСТИНОВИЧ Ю.А.²

¹Клинический родильный дом Минской области, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 53-58.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SEPARATE RISK FACTORS AND THEIR COMBINATIONS IN THE DEVELOPMENT OF HEARING DISORDERS IN NEWBORNS

LEMESHKO Y.I.¹, USTSINOVICH Y.A.²

¹Minsk Region Clinical Maternity Hospital, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):53-58.

Резюме.

Нейросенсорная тугоухость у детей является одной из актуальных проблем. В настоящее время профилактика данной патологии основывается на прогнозировании проявления патологии слуха в детском возрасте. Патологическое влияние на слуховой анализатор оказывает сочетание нескольких факторов, между действиями которых существует взаимосвязь.

Цель исследования – выявить диагностическую значимость отдельных факторов риска и их сочетаний в развитии нарушения слуха у детей.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 206 доношенных новорожденных детей, которые находились в отделении для новорожденных УЗ «Клинический родильный дом Минской области». Был выполнен анализ течения беременности и родов у матерей, а также произведена оценка соматического и неврологического статусов новорожденных; проведено лабораторное обследование капиллярной и венозной крови у детей, оценена слуховая функция у новорожденных методом регистрации и анализа задержанной вызванной отоакустической эмиссии.

Результаты. По результатам статистического анализа полученных данных установлено отрицательное влияние сочетания возраста матери, паритета беременности и родов, вида анестезии при операции кесарева сечения, с гипербилирубинемией у новорожденных детей на развитие слуховой функции.

Заключение. Сочетание неонатальной гипербилирубинемии с возрастом матери более 30 лет, повторными беременностями, первыми родами, использованием спинальной анестезии при родоразрешении путем операции «кесарево сечение» статистически значимо увеличивает вероятность аудиологических нарушений.

Ключевые слова: новорожденные дети, тугоухость, факторы риска, гипербилирубинемия, диагностическая значимость, отоакустическая эмиссия.

Abstract.

Neurosensory hearing loss in children at the present time is one of the urgent problems of pediatrics. Modern prevention of hearing impairment is based on predicting the manifestation of a hearing pathology in childhood. A pathological effect on the acoustic analyzer is most frequently produced by a combination of several factors, between the action of which there is a relationship.

Objectives. To identify the diagnostic significance of individual risk factors and their combinations in the development of hearing impairment in children.

Material and methods. A comprehensive examination of 206 full-term infants who were in the newborn ward of the Clinical Maternity Hospital of Minsk Region was conducted. An analysis of the course of pregnancy and childbirth in

mothers was made, the somatic and neurological status of newborns were also assessed; a laboratory examination of capillary and venous blood in children was performed, the auditory function in newborns was evaluated by recording and analyzing the delayed induced otoacoustic emission.

Results. According to the statistical analysis results of the data obtained, a negative effect of the combination of maternal age, parity of pregnancy and childbirth, the type of anesthesia during cesarean section surgery, and hyperbilirubinemia in newborns on the development of auditory function was established.

Conclusions. The combination of neonatal hyperbilirubinemia with the maternal age over 30 years, repeated pregnancies and first births, the use of spinal anesthesia during delivery by cesarean section statistically significantly increases the likelihood of audiological disorders.

Key words: newborns, hearing loss, risk factors, hyperbilirubinemia, diagnostic significance, otoacoustic emission.

Выявление патологии слуха у детей первых шести месяцев жизни и своевременно начатая реабилитация дают возможность для формирования правильной речи у ребенка.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота встречаемости выраженной степени тугоухости составляет 1 ребенок на 1000 новорожденных детей без нарушений слуха; тугоухость легкой и средней степени встречается у 1-2% новорожденных [1, 2].

В настоящее время профилактика патологии слухового анализатора базируется на прогнозировании данных нарушений еще в детском возрасте. Для этих целей используются скрининговые методы и способы диагностики, направленные на выявление групп риска детей по формированию патологии слухового анализатора [3].

Причины, непосредственно вызывающие или способствующие развитию нарушений слуха, могут оказывать свое действие в различные возрастные периоды жизни детей. По данным литературы, 82% патологии слухового анализатора у детей формируется на первом году жизни. Среди этой патологии 38,5% приходится на нарушения, возникшие в перинатальном периоде. 12,5% нарушений возникли у детей, которые имели отклонения в антенатальном периоде, 10,1% – в интранатальном периоде [1, 4]. В настоящее время в зависимости от того, когда действует повреждающий агент, выделяют антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы риска [2-5].

К антенатальным причинам тугоухости относятся патологическое течение беременности: инфекционные и соматические заболевания женщины во время беременности; прием во время беременности ототоксических лекарственных препаратов; употребление алкоголя, наркотиков, курение, влияние сельскохозяйственных и промышленных токсических веществ.

Интранатальными факторами риска являются действия неблагоприятных факторов в процессе родов: оперативное родоразрешение, вакуум-экстракция, наложение акушерских щипцов; стремительные, затяжные и преждевременные роды; ягодичное, тазовое, лицевое предлежание плода.

К постнатальным факторам относятся гипербилирубинемия; инфекционный эндотоксикоз; поражения центральной нервной системы; недоношенность, задержка внутриутробного развития; родовые повреждения; асфиксия при рождении; действие экзогенных ототоксиков; метаболические расстройства.

Патологическое влияние на слуховой анализатор чаще всего оказывает не один фактор. Существует взаимосвязь между действиями различных факторов. На сегодняшний день нет данных о сочетании, степени выраженности и длительности действий различных факторов. Поэтому данная проблема требует дальнейшего изучения. Влияние на слуховой анализатор одновременно нескольких факторов в большинстве случаев приводит к возникновению приобретенных и наследственных нарушений слуха [2, 6].

В раннем неонатальном периоде можно уменьшить потенциальные патологические последствия путем своевременной диагностики и лечения некоторых перинатальных факторов риска тугоухости. К таким управляемым факторам можно отнести неонатальную гипербилирубинемия.

Неонатальная гипербилирубинемия является одной из причин поражения слухового анализатора с развитием нарушения слуха. В литературе имеются данные о связи частоты и выраженности неонатальной гипербилирубинемии и особенностей течения периода ранней адаптации новорожденных. Выделяют ряд сопутствующих моментов, на фоне которых неонатальная

гипербилирубинемия выступает отягощающим фактором и требует интенсивного лечения для профилактики развития патологии слухового анализатора у новорожденных детей [7-9].

Проблема усовершенствования диагностических программ для своевременного выявления тугоухости у детей является весьма важной. Одним из путей, направленных для решения данного вопроса, является использование возможных факторов риска в диагностическом поиске и, как следствие, уменьшение числа детей, которым необходимо провести углубленное и трудоемкое обследование, используя объективные методы. Также необходимо изучить и уточнить диагностическую значимость каждого фактора риска по отдельности и в сочетании друг с другом. Касаясь управляемых факторов риска, таких как гипербилирубинемия, следует отметить необходимость определения порогового уровня сывороточного билирубина, который в сочетании с другими факторами риска имеет клинически значимое повреждающее действие. Это поможет врачам-неонатологам вовремя начать адекватную, предупреждающую патологию слуха терапию.

Цель исследования – выявить диагностическую значимость отдельных факторов риска и их сочетаний в развитии нарушений слуха у детей.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 206 доношенных новорожденных в течение раннего неонатального периода. Исследование проводили на базе отделения для новорожденных учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». Проведен анализ анамнеза матерей обследованных детей, клиническое обследование (особенности протекания раннего неонатального периода у детей, оценка по шкале Апгар при рождении, данные антропометрии, соматический и неврологический статусы, структура заболеваемости, объемы проводимой терапии), инструментальное обследование (исследование слуховой функции методом регистрации и анализа задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) с использованием прибора «GSI AUDIOSCREENER™» (США); ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости, доплерография кровотока в сосудах головного мозга с использованием аппарата «TOSHIBA VIAMO SSA-640A» (Япония), лабораторное обследование (определение

гематологических показателей периферической крови новорожденных детей, определение биохимических показателей пуповинной и венозной крови новорожденных).

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы R-system V.3.6.0 (GPL лицензия). Данные о пациентах содержали персональные и медицинские данные. Перед началом статистической обработки каждому пациенту был присвоен уникальный идентификатор, а его (ее) персональные данные, позволяющие их идентифицировать, были удалены из таблиц. Производили расчет среднего (M), медианы (Me), стандартного отклонения (SD), нижнего и верхнего квартильных интервалов (P_{25} , P_{75}), критериев Краскелла-Уоллисса, Уэлча, линейного линейно-ассоциативного теста. Если оцененный уровень значимости p был $<0,05$, считали, что отличия являются статистически значимыми. В противном случае принимали решение об отсутствии статистически значимых различий.

Результаты

Критериями включения в группы обследования были гестационный возраст более 37 недель (259 дней), проведенная ЗВОАЭ, особенности течения раннего неонатального периода. Критериями исключения из группы исследования выступили недоношенные новорожденные, не проведенная ЗВОАЭ, гемолитическая болезнь новорожденных; поздний неонатальный период; новорожденные с внутричерепными травмами и врожденными пороками развития.

Для сравнительной оценки обследованные новорожденные были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Основную группу составили 85 доношенных новорожденных с результатом ЗВОАЭ «Не прошел». В контрольную группу был включен 121 доношенный новорожденный ребенок с результатом ЗВОАЭ «Прошел». Группа была сформирована методом случайной выборки по формуле Лера [10] с целью исследования влияния уровня билирубинемии в раннем неонатальном периоде в сочетании с другими перинатальными факторами на функцию слуха.

Пациенты исследуемых групп не отличались по половой принадлежности, массе тела при рождении, сроку гестации, по способу родоразрешения, необходимости приема лекарственных средств для обезболивания родов и родостимуляции ($p>0,05$).

Статистически значимые отличия были получены при межгрупповом сравнении уровня общего билирубина в сыворотке крови обследованных детей, определенного на 5-е сутки жизни ($P_{\text{Краскелла-Уоллисса}} < 0,00001$). Данные приведены в таблице 1. Полученные данные констатируют значимость негативного влияния повышенных цифр общего билирубина на расстройство слуха у детей.

Среди факторов, способствующих развитию гипербилирубинемии, которая играет значимую роль в развитии нарушений слуха у детей, при межгрупповом сравнении выявлено, что наиболее значимыми являются гипопроотеинемия в пуповинной крови и более высокое билирубин-альбуминовое соотношение на 5-е сутки жизни ($p_{\text{Welch}} = 0,0195$ и $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,0001$ соответственно).

Анализируя течение беременности и родов у матерей новорожденных детей основной группы, установили, что 33 (38,8%) ребенка родилось от первой беременности, 52 (61,2%) ребенка – от последующих беременностей. Из 85 новорожденных данной группы 46 (54,1%) детей родились от первых родов, 39 (45,9%) – от повторных родов.

Среди новорожденных контрольной группы следует отметить, что 58 (47,9%) детей родилось от первой беременности, 63 (52,1%) ребенка – от последующих. Из 121 новорожденного данной группы 77 (63,6%) новорожденных родились от первых родов, 44 (36,4%) – от повторных родов.

При межгрупповом сравнении были выявлены статистически значимые различия по паритету беременности ($p_{\text{ЛИА тест}} = 0,0224$) и родов ($p_{\text{ЛИА тест}} = 0,0281$). Полученные данные указывают на то, что у детей, рожденных от повторных беременностей и повторных родов в сочетании с повышением уровня билирубина, риск нарушений слуха статистически значимо увеличивается.

Статистически значимые различия получили при межгрупповом сравнении влияния возраста матери на функцию слуха у обследованных детей. Результаты приведены в таблице 2.

Данные таблицы 2 указывают на то, что с увеличением возраста матери в сочетании с повышением уровня билирубина в крови новорожденного риск нарушений слуха у детей статистически значимо возрастает. Для более точного приведения данных о возрасте матерей к нормальному типу распределения в группах мы провели логарифмирование данных. При этом тест Шапиро-Уилка показал ещё большее соответствие данных гауссовому типу распределения. При межгрупповом сравнении логарифмированных данных получена ещё большая значимость различий: $P_{\text{Welch}} = 0,00032$.

При анализе влияния способа родоразрешения на слуховую функцию статистически значимого различия не было выявлено ($P_{\text{Кохрейна-Мантеля-Ханцеля}} = 0,1392$). Однако в случае родоразрешения женщины путем операции кесарева сечения вариант анестезии оказал влияние на исход. Для расчета относительных рисков нарушения слуха у новорожденных в зависимости от вида анестезии при родоразрешении путем операции «кесарево сечение», было проведено дихотомическое исследование (наличие/отсутствие) вышеуказанных факторов. При анализе относительных рисков при использовании спинальной анестезии был получен коэффициент 0,34 (95% ДИ [0,16; 0,71]) в пользу контрольной группы. В основной группе проведение данного способа обезболивания увеличивает вероятность нарушений слуха в 2,9 раза. Использование эндотрахеальной анестезии такого влияния не оказало (коэффициент 0,6 в пользу контрольной группы (95% ДИ [0,28; 1,45])).

Таблица 1 – Значения уровня общего билирубина в крови на 5-е сутки (мкмоль/л), Ме (25%; 75%)

Группа	Медиана	$P_{\text{Краскелла-Уоллисса}} = < 0,00001$
Основная (n=85)	228,9 (210,8; 257,5)	
Контрольная (n=121)	197,4 (184,1; 209,7)	

Таблица 2 – Возраст матерей обследованных детей на момент родов (лет); среднее значение \pm стандартное отклонение

Группа	Среднее значение	$P_{\text{Welch}} = 0,00032$
Основная (n=85)	30,0 \pm 5,7	
Контрольная (n=121)	27,1 \pm 4,9	

Обсуждение

На основании статистического анализа полученных данных была выявлена значимость негативного влияния повышенных цифр общего билирубина на расстройство слуха у детей, что сопоставимо с данными литературы по этой проблеме [2, 4, 6-8]. Анализ диагностической значимости других факторов риска нарушений слуха в сочетании с неонатальной гипербилирубинемией выявил следующее. У детей, рожденных от повторных беременностей и повторных родов, риск аудиологических нарушений статистически значимо возрастает. С увеличением возраста матери в сочетании с повышением уровня билирубина в крови новорожденного статистически значимо увеличивается вероятность аудиологических проблем у детей. Использование спинальной анестезии при родоразрешении путем операции «кесарево сечение» в сочетании с неонатальной гипербилирубинемией увеличивает вероятность нарушений слуха в 2,9 раза.

Заключение

1. Диагностически значимым фактором в развитии нарушений слуховой функции у детей является неонатальная гипербилирубинемия.

2. Сочетание неонатальной гипербилирубинемии с возрастом матери более 30 лет, повторными беременностями и повторными родами, использованием спинальной анестезии при родоразрешении путем операции «кесарево сечение» статистически значимо увеличивает вероятность аудиологических нарушений у детей.

Литература

1. Загорянская, М. Е. Эпидемиология нарушений слуха у детей / М. Е. Загорянская, М. Г. Румянцев // Дефектология. – 2005. – № 6. – С. 14–20.
2. Хоров, О. Г. Диагностика нарушений слуха у новорожденных / О. Г. Хоров // Мед. вестн. – 2007. – № 11. – С. 5.
3. Алгоритм ранней диагностики нарушений слуха у новорожденных и детей раннего возраста : инструкция по применению № 178-1110 : утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 13.04.2012 г. / УО «Гродненский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии» ; сост.: О. Г. Хоров [и др.]. – Гродно, 2012. – 19 с.
4. Swanepoll, D. Infant Hearing Loss – Silent Epidemic of the Developing World / D. Swanepoll, R. Hugo, L. Brenda // J. Am. Acad. Audiol. – 2005. – Vol. 17, N 4. – P. 12–17.
5. Пономарева, Л. П. Нарушение слуха у новорожденных детей / Л. П. Пономарева // Лечащий врач. – 2005. – № 1. – С. 4–6.
6. Пальчун, В. Т. Оториноларингология : учебник / В. Т. Пальчун, М. М. Магомедов, Л. А. Лучихин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 3-е изд., перераб. и доп. – 581 с.
7. Неонатология : пер. с англ. : в 2 т. Т. 1 / под ред.: Т. Л. Гомеллы, М. Д. Каннинггама, Ф. Г. Эяля. – 6-е изд. – Москва : БИНОМ. Лаб. знаний, 2015. – 708 с.
8. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. Т. 2 / Н. П. Шабалов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 6-е изд., испр. и доп. – 733 с.
9. Avery's Diseases of the Newborn / ed.: H. W. Taeusch, R. A. Ballard, C. A. Gleason. – 8th ed. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – 1634 p.
10. Как влияет размер выборки на качество клинических исследований [Электронный ресурс] // StatSoft : [сайт]. – 2020. – Режим доступа: http://statsoft.ru/solutions/ExamplesBase/branches/detail.php?ELEMENT_ID=629. – Дата доступа: 27.01.2020.

Поступила 08.01.2020 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Zagoryanskaya ME, Rumyantseva MG. Epidemiology of hearing disorders in children. Defektologiya. 2005;(6):14-20. (In Russ.)
2. Khorov OG. Diagnosis of hearing impairment in newborns. Med Vestn. 2007;(11):5. (In Russ.)
3. UO Grodnenskiy gosudarstvennyy meditsinskii universitet, GU Respublikanskii nauchno-prakticheskii tsentr otorinolaringologii; Khorov OG, Makarina-Kibak LE, Aleshchik ICh, Eremenko YuE, Zhuchko LI, Zavada EN, sost. Algorithm for early diagnosis of hearing impairment in newborns and young children: instruktsiia po primeneniiu № 178-1110: utv M-vom zdравookhraneniia Respubliki Belarus' 13.04.2012 g. Grodno, RB; 2012. 19 p. (In Russ.)
4. Swanepoll D, Hugo R, Brenda L. Infant Hearing Loss –

Silent Epidemic of the Developing World. J Am Acad Audiol. 2005;17(4):12-7.

5. Ponomareva LP. Hearing impairment in newborn babies. Лечащий врач. 2005;(1):4-6. (In Russ.)
6. Pal'chun VT, Magomedov MM, Luchikhin LA. Otorhinolaryngology: uchebnik. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 3-e izd pererab i dop. 581 p. (In Russ.)
7. Gomella TL, Kanningam MD, Eyal FG, red. Neonatology: per s angl: v 2 t. T 1. 6-e izd. Moscow, RF: BINOM Lab znaniy; 2015. 708 p. (In Russ.)
8. Shabalov NP. Neonatology: ucheb posobie: v 2 t. T 2. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2016. 6-e izd ispr i dop. 733 p. (In Russ.)
9. Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, ed. Avery's Diseases of the Newborn. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1634 p.

10. How sample size affects the quality of clinical trials [Elektronnyi resurs]. StatSoft: [sait]. 2020. Rezhim dostupa: http://statsoft.ru/solutions/ExamplesBase/branches/detail.php?ELEMENT_ID=629. Data dostupa: 27.01.2020. (In Russ.)

Submitted 08.01.2020

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Лемешко Ю.И. – аспирант кафедры неонатологии и медицинской генетики, Белорусская медицинская академия последипломного образования, врач-неонатолог, Клинический родильный дом Минской области;

Устинович Ю.А. – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неонатологии и медицинской генетики, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Lemeshko Y.I. – postgraduate of the Chair of Neonatology & Medical Genetics, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, neonatologist, Minsk Region Clinical Maternity Hospital;

Ustinovich Y.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, the head of Chair of Neonatology & Medical Genetics, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, а.г. Лесной, 29а/3-29. LYV1982@tut.by – Лемешко Юлия Ивановна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk region, Minsk district, agorodok Lesnoy, 29a/3-29. E-mail: LYV1982@tut.by – Yuliya I. Lemeshko.

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

**ДУДКО В.А., СУББОТИНА Е.А., ПОЛИТОВ И.В., ЛИПНИЦКИЙ А.Л.,
КУЛИК А.С., МАРОЧКОВ А.В.**

Могилевская областная больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 59-65.

THE DYNAMICS OF THE CONTENT OF C-REACTIVE PROTEIN IN BLOOD SERUM DURING ANESTHETIC MANAGEMENT OF SURGICAL INTERVENTIONS

DUDKO V.A., SUBOTSINA K.A., POLITOV I.V., LIPNITSKI A.L., KULIK A.S., MAROCHKOV A.V.

Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):59-65.

Резюме.

Оценка травматичности хирургических вмешательств сегодня производится по косвенным признакам. В данном исследовании нам представляется целесообразным оценить степень травматичности хирургических вмешательств на основании анализа содержания С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

Цель исследования – определить возможность использования динамики содержания СРБ в сыворотке крови пациентов как количественного критерия адекватности анестезиологического обеспечения двух высокотехнологичных операций – хирургических вмешательств на открытом сердце и операций по тотальному эндопротезированию коленного сустава.

Материал и методы. В проспективном нерандомизированном обсервационном исследовании приняло участие 86 пациентов. Возраст пациентов составил от 39 до 82 лет (64 (59;69) лет). У всех пациентов были проведены успешные оперативные вмешательства: у 42 пациентов – тотальное эндопротезирование коленного сустава, у 44 пациентов – операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК). У всех пациентов была достигнута эффективная анестезия. Уровень СРБ определялся на 3 этапах исследования: 1 этап – до операции; 2 этап – через 20-24 часа после операции; 3 этап – через 68-72 часа после операции. Полученные данные были статистически обработаны с применением методов непараметрического анализа.

Результаты. На 1 этапе исследования уровень С-реактивного белка у всех пациентов был равен 2,60 (0,58;5,78) мг/л, на 2 этапе (на следующий день после операции) наблюдалось существенное увеличение СРБ – 52,33 (34,18;75,83) мг/л ($p<0,001$). На 3 этапе (через 68-72 часа после операции) уровень СРБ достоверно увеличился по сравнению с этапом 1 и этапом 2 – 71,28 (43,50;123,22) мг/л ($p<0,001$).

Заключение. Динамика содержания СРБ при плановых оперативных вмешательствах может использоваться как биохимический критерий травматичности хирургических вмешательств.

Ключевые слова: С-реактивный белок, критерии травматичности, кардиохирургические операции, эндопротезирование коленного сустава.

Abstract.

The assessment of surgical interventions traumatism today is made on the basis of indirect evidence. In this study it seems to us expedient to evaluate traumatism criteria of the operations with the help of the C-reactive protein (CRP) analysis in blood serum.

Objectives. To determine the possibility of using the dynamics of CRP content in the blood sera of patients as a quantitative criterion of the adequacy of the anesthetic management of two high-tech surgeries – open heart surgery and total knee arthroplasty.

Material and methods. A prospective nonrandomized study involved 86 patients. The patients' age ranged from 39 to 82

years (64 (59; 69)). Successful surgical interventions were performed in all patients: total knee arthroplasty – in 42 of them, open heart operations under conditions of cardiopulmonary bypass (CPB) – in 44 patients. All patients received effective anesthesia. The CRP level control was exercised at 3 stages of the study: stage 1 – before surgery; stage 2 – 20-24 hours after surgery; stage 3 – 68-72 hours after surgery. The data obtained were statistically processed using nonparametric analysis methods.

Results. At the first stage of the study, the CRP level in all patients equalled 2.60 (0.58; 5.78) mg/l; at the second stage (20-24 hours after surgery) a significant increase in the CRP level was observed – 52.33 (34.18; 75.83) mg/l ($p < 0.001$). At the third stage (68-72 hours after surgery) the CRP level significantly increased compared to stage 1 and stage 2 – 71.28 (43.50; 123.22) mg/l ($p < 0.001$).

Conclusions. The dynamics of CRP content during elective surgical interventions can be used as a biochemical criterion of surgical traumatism.

Key words: C-reactive protein, traumatism criteria, cardiac surgery, total knee arthroplasty.

Оценка травматичности хирургических вмешательств сегодня производится по косвенным признакам. Среди критериев, которые используют для оценки травматичности той или иной степени, используются самые различные параметры. Это длительность оперативного вмешательства, наличие или отсутствие трансфузии препаратов крови, необходимость проведения длительной анестезии, выполнение операций в разных анатомических областях одновременно, количество введенных наркотических и ненаркотических анальгетиков интраоперационно, большой объем анальгетиков в послеоперационном периоде для обезболивания, количество наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде и длительность их введения, а также количество осложнений после той или иной операции и количество неблагоприятных исходов в зависимости от объемов выполненных оперативных вмешательств [1-4].

За последние 20 лет в базах данных PubMed за период с 2000 по 2019 г. найдена 13701 публикация с введением ключевых слов «хирургические вмешательства, травматичность, критерии травматичности», при этом за 2000 год опубликовано 205 работ, в 2009 – 628, а в 2018 – 1317 найденных работ. В этих публикациях среди самых частых критериев травматичности отмечаются следующие: уровень ИЛ-6, изменения лейкоцитарной формулы, шкала ВАШ, количество вводимых наркотических и ненаркотических анальгетиков и другие критерии. Однако до настоящего времени биохимические маркеры травматичности хирургических вмешательств достоверно не определены. Нам представляется важным и информативным использование в качестве критерия оценки травматичности вмешательств такого биохимического маркера, как содержание

С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови в послеоперационном периоде по сравнению с дооперационным периодом при плановых оперативных вмешательствах.

СРБ принадлежит к семейству плазменных белков и является α_2 -глобулином, синтезируется в печени и является классическим белком острой фазы воспаления. Его молекула состоит из 5 одинаковых субъединиц, связанных между собой в кольцевую симметричную структуру. После хирургических вмешательств концентрация СРБ повышается в ранний послеоперационный период, однако начинает быстро снижаться при отсутствии инфекционных осложнений. Стимулируя иммунные реакции, СРБ участвует во взаимодействии с Т- и В-лимфоцитами, активирует систему комплемента [5-9].

В настоящее время исследования, которые анализировали бы содержание СРБ в качестве критерия травматичности, не представлены. Неизвестно, через какой период времени после травмы (операции) определяется максимальное, пиковое значение СРБ. До настоящего времени уровень содержания СРБ, который отражает степень травматичности, не исследован и нам представляется целесообразным провести такое исследование у пациентов с двумя высокотехнологичными хирургическими вмешательствами – это операции на открытом сердце и при тотальном эндопротезировании коленного сустава.

В связи с этим целью нашего исследования было определить возможность использования динамики содержания СРБ в сыворотке крови пациентов как количественного критерия травматичности двух высокотехнологичных операций – хирургических вмешательств на открытом сердце и операций по тотальному эндопротезированию коленного сустава.

Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное обсервационное исследование с 1.02.2018 по 1.10.2019 гг. У каждого из пациентов, принявшего участие в настоящем исследовании, было получено информированное согласие на проведение обезболивания и контроль уровня СРБ на этапах исследования.

Критерии включения пациентов в исследование следующие: возраст старше 18 лет, проведение операции по тотальному эндопротезированию коленного сустава либо аорто-коронарного шунтирования (АКШ) или протезирования клапанов сердца с использованием аппарата искусственного кровообращения (ИК).

В исследовании приняло участие 86 пациентов. Возраст пациентов составил от 39 до 82 лет (64 (59;69)), распределение по полу: мужчин – 46, женщин – 40. Масса тела пациентов составила 88,16 (80;99) кг, рост – 170 (166;176) см, индекс массы тела – 30,16 (26,85;33,6) кг/м².

У всех пациентов были проведены успешные оперативные вмешательства: у 42 пациентов – тотальное эндопротезирование коленного сустава, у 44 пациентов – операции на открытом сердце в условиях ИК (табл. 1).

Для анестезиологического обеспечения эндопротезирования коленного сустава выполнялась спинальная анестезия с использованием 0,5% раствора 2-3 мл бупивакаина в комбинации с 100-200 мкг морфина. Оперативные вмешательства выполнены с наложением пневматического

жгута в средней трети бедра с установкой давления 300 мм рт. ст. Во всех случаях для доступа к коленному суставу использовали медиальную парапателлярную артротомию.

Для анестезиологического обеспечения операций на открытом сердце выполнялась многокомпонентная сбалансированная анестезия с ИВЛ. После премедикации морфином (10 мг) индукция в анестезию производилась фентанилом (3-5 мкг/кг), мидазоламом (0,1-0,2 мг/кг), и пропофолом (1-1,5 мг/кг). Миорелаксация обеспечивалась рокурониумом (0,6-1 мг/кг). Поддержание анестезии производилось севофлураном (МАС 1,0-1,5). На период ИК поддержание анестезии осуществлялось пропофолом и фентанилом. Хирургический доступ во всех операциях был осуществлен посредством срединной стернотомии.

Характеристика пациентов данных групп приведена в таблице 2.

Всем пациентам при поступлении в операционную пунктировали периферическую вену, у кардиохирургических пациентов – центральную вену и периферическую артерию. Во время операции проводился мониторинг таких показателей как оксигенация, ЭКГ, инвазивное и неинвазивное АД, ЦВД, КОС крови, диурез, по показаниям – нейромышечный мониторинг.

У всех пациентов было проведено успешное оперативное вмешательство, все они через 1-3 суток лечения в палате интенсивной терапии были переведены в хирургическое отделение.

Пациентам обеих групп проводился забор

Таблица 1 – Характеристика проводимых оперативных вмешательств

№ п/п	Название операции	Количество, n (%)
1.	Тотальное эндопротезирование коленного сустава	42 (48,8%)
2.	АКШ в условиях ИК	32 (37,2%)
3.	Протезирование клапанов сердца в условиях ИК	7 (8,1%)
4.	АКШ + протезирование клапанов сердца в условиях ИК	5 (5,8%)

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов в группах 1 и 2

Показатели	Группа 1 (М (25%;75%)), n=42	Группа 2 (М (25%;75%)), n=44	Уровень достоверности, p*
Пол, м/ж:	8/34	38/6	<0,01**
Возраст, лет	64,0 (59,0;69,0)	64,0 (59,0;67,0)	>0,05
Масса тела, кг	90,6 (80,0;99,0)	87,0 (80,0;99,0)	>0,05
Рост, см	169,0 (165,0;176,0)	174 (168,0;176,0)	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	30,38 (27,43;33,96)	29,1 (26,4;32,6)	>0,05

Примечание: * – для анализа использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test); ** – для анализа использовали χ^2 -квадрат по Пирсону (Pearson Chi-square).

крови для определения содержания СРБ на следующих этапах:

- 1 этап – до операции;
- 2 этап – через 20-24 ч после операции;
- 3 этап – через 68-72 ч после операции.

Определяли содержание СРБ методом иммунотурбидиметрического анализа. Референтные значения содержания СРБ в сыворотке крови составляют 0-5 мг/л.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Для оценки распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Данные представлены в виде медианы и 25%-75% квартилей. Для определения значимости различий между независимыми переменными применяли критерий Манна-Уитни. Для определения значимости различий между зависимыми переменными применялся критерий Вилкоксона. Для категориальных данных использовали критерий χ^2 (кси-квадрат). Различия считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

На 1 этапе исследования (до операции) уровень СРБ у всех пациентов был равен 2,60 (0,58;5,78) мг/л, на 2 этапе (через 20-24 часа после операции) наблюдалось существенное увеличение СРБ – 52,33 (34,18;75,83) мг/л ($p < 0,001$). На 3 этапе (через 68-72 часа после операции) уровень СРБ достоверно увеличился по сравнению с этапом 1 и этапом 2 – 71,28 (43,50;123,22) мг/л ($p < 0,001$).

Уровень СРБ был равен на 1 этапе: в группе 1 – 3,28 (0,9;6,5) мг/л, а в группе 2 – 1,88 (0,45;4,15) мг/л ($p > 0,1$). Содержание СРБ на 2 этапе был равен: 41,68 (23,72;75,83) мг/л в группе 1 и 56,47 (41,27;75,62) мг/л в группе 2 ($p > 0,1$). На 3 этапе уровень СРБ был равен: 69,83 (43,5;113,38) мг/л

в группе 1 и 89,88 (50,82;118,65) мг/л в группе 2 ($p > 0,1$).

Таким образом, уровень СРБ не отличался в указанных группах на всех этапах исследования.

В каждой группе пациенты были поделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня СРБ на 1 (дооперационном) этапе исследования: менее 5 мг/л и 5 мг/л и более (превышение референтного значения). Уровни СРБ в каждой из подгрупп представлены в таблице 3.

Таким образом, нами была выявлена статистически достоверная разница в уровне СРБ через 20-24 часа после операции между подгруппами пациентов с исходно нормальными показателями СРБ.

Разница между показателями СРБ до операции и через 20-24 часа после операции была равна 43,31 (20,08;67,23) мг/л (30,18 (16,54;52,54) мг/л в группе 1 и 54,28 (40,9;73,75) мг/л в группе 2, ($p < 0,005$)).

Разница между показателями СРБ через 20-24 часа после операции и через 68-72 часа после операции была равна 20,15 (-5,87;73,25) мг/л (18,14 (-4,17;60,15) мг/л в группе 1 и 22,37 (-6,98;78,43) мг/л в группе 2 ($p > 0,1$)).

При сравнении разницы между показателями СРБ до операции и через 20-24 часа после операции между подгруппами была выявлена статистически достоверная разница в подгруппах пациентов с исходно нормальными значениями СРБ (32,06 (18,44;64,5) мг/л и 52,83 (38,71;73,75) мг/л в группах 1 и 2 соответственно, $p = 0,04$).

Обсуждение

Полученные нами данные продемонстрировали, что максимальное повышение содержания СРБ у пациентов после двух высокотехнологичных хирургических вмешательств на этапах

Таблица 3 – Значения СРБ на различных этапах исследования у пациентов с исходным нормальным и повышенным его уровнем

	Группа 1, М (25%;75%) мг/л		Группа 2, М (25%;75%) мг/л		Уровень p^* между подгруппами
	Нормальные значения СРБ на 1 этапе	Повышенные значения СРБ на 1 этапе	Нормальные значения СРБ на 1 этапе	Повышенные значения СРБ на 1 этапе	
1 этап	1,54 (0,61;3,44)	25,14 (8,17;56,0)	0,79 (0,35;2,47)	7,46 (6,86;14,35)	$< 0,001$
2 этап	35,73 (18,67;64,5)	64,13 (38,12;93,31)	54,40** (39,24;74,86)	81,23 (56,44;95,41)	$> 0,1$
3 этап	70,60 (40,80;113,38)	66,25 (44,85;98,60)	89,88 (40,19;138,42)	68,27 (35,87;294,26)	$> 0,1$

Примечание: * – для анализа использовался критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test); ** – $p = 0,03$, при сравнении подгрупп пациентов с нормальными исходными значениями СРБ.

исследования произошло через 68-72 ч после операции.

Динамика уровня СРБ в интраоперационном периоде уже изучалась в некоторых исследованиях. Так, Петрова О.В. с соавторами исследовали динамику содержания СРБ при кардиохирургических вмешательствах у 90 пациентов с инфекционным эндокардитом, хронической ревматической болезнью сердца и ишемической болезнью сердца. В данном исследовании также было зарегистрировано повышение СРБ через 3 суток после проведенной операции [10].

Park K. с соавторами также изучали уровни СРБ у 320 пациентов до операции и через 2, 4, 5, 7, 14, 40 и 90 дней после операции у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. В данном исследовании уровень СРБ достиг своего максимума через двое суток после операции и постепенно вернулся к нормальному уровню до 40 дня [11, 12].

Количественная оценка травматичности хирургических вмешательств по содержанию СРБ при операциях на открытом сердце и эндопротезировании коленного сустава в базах данных нами не обнаружено. Представляет интерес отсутствие различий между двумя подгруппами пациентов. Так, у пациентов группы 1 (оперированные по поводу эндопротезирования коленного сустава) содержание СРБ через 20-24 ч составило 41,68 (23,72;75,83) мг/л, через 68-72 часа – 69,83 (43,5;113,38) мг/л, что достоверно не отличается от пациентов группы 2, (пациенты после кардиохирургических вмешательств), содержание СРБ у которых составило 56,47 (41,27;75,62) мг/л через 20-24 часа и 89,88 (50,82;118,65) мг/л через 68-72 часа соответственно.

Анализ динамики СРБ, по нашему мнению, может быть использован для оценки адекватности анестезиологического обеспечения хирургических вмешательств, для количественного сравнения операций в различных анатомических областях, а также для планирования анальгетического компонента при проведении многокомпонентной сбалансированной анестезии.

Заключение

1. У пациентов при кардиохирургических вмешательствах на открытом сердце с использованием аппарата ИК в условиях многокомпонентной сбалансированной анестезии отмечено повышение содержания СРБ с 1,88 (0,45;4,15) мг/л до

операции до 89,88 (50,82;118,65) мг/л через 68-72 ч после операции.

2. У пациентов при проведении тотального эндопротезирования коленного сустава в условиях спинальной анестезии отмечено повышение содержания СРБ с 3,28 (0,9;6,5) мг/л до операции до 69,83 (43,5;113,38) мг/л через 68-72 ч после операции.

3. Динамика содержания СРБ у пациентов с исходно низким уровнем СРБ при плановых оперативных вмешательствах может рассматриваться как биохимический критерий травматичности хирургических вмешательств.

Литература

1. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004 Apr. – Vol. 350, N 14. – P. 1387–1397.
2. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction / S. A. Tachyla [et al.] // *Korean J. Anesthesiol.* – 2017 Jun. – Vol. 70, N 3. – P. 305–310.
3. Спинальная анестезия и содержание кортизола у пациентов при операциях на нижних конечностях / А. В. Марочков [и др.] // *Регион. анестезия и лечение острой боли.* – 2018. – Т. 12, № 2. – P. 91–97.
4. Prediction of outcomes in patients with severe aortic stenosis after multiple valve surgery / V. Podpalov [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2015 Dec. – Vol. 10, suppl. 1. – A241.
5. Volanakis, J. E. Human C-reactive protein: expression structure and function / J. E. Volanakis // *Mol. Immunol.* – 2001 Aug. – Vol. 38, N 2/3. – P. 189–197.
6. Verma, S. C-reactive protein: structure affects function / S. Verma, P. E. Szmitko, E. T. Yeh // *Circulation.* – 2004 Apr. – Vol. 109, N 16. – P. 1914–1917.
7. Du Clos, T. W. Function of C-reactive protein / T. W. Du Clos // *Ann. Med.* – 2000 May. – Vol. 32, N 4. – P. 274–278.
8. Kingsley, A. Diagnosing wound infection: the use of C-reactive protein / A. Kingsley, V. Jones // *Wounds UK.* – 2008 Dec. – Vol. 4, N 4. – P. 32–46.
9. Gabay, C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // *N. Engl. J. Med.* – 1999 Feb. – Vol. 340, N 6. – P. 448–454.
10. Значение С-реактивного белка у кардиохирургических больных / О. В. Петрова [и др.] // *Астрах. мед. журн.* – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 63–71.
11. Метод ранней реабилитации и динамика содержания С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов после эндопротезирования коленного сустава / А. И. Абеlevich [и др.] // *Журн. ГрГМУ.* – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 420–425.
12. Normative Temporal Values of CRP and ESR in Unilateral and Staged Bilateral TKA / K. K. Park [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2008 Jan. – Vol. 466, N 1. – P. 179–188.

Поступила 26.12.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004 Apr;350(14):1387-97. doi: 10.1056/NEJMoa032804
2. Tachyla SA, Marochkov AV, Lipnitskiy AL, Nikiforova YG. The prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and cholesterol in patients with an infection and multiple organ dysfunction. *Korean J Anesthesiol*. 2017 Jun;70(3):305-310. doi: 10.4097/kjae.2017.70.3.305
3. Marochkov AV, Pecherskiy VG, Lipnitskiy AL, Abelevich AI, Artyukhova AA. Spinal anaesthesia and cortisol content in patients during lower limb surgery. *Region Anesteziia Lechenie Ostroi Boli*. 2018;12(2):91-7. (In Russ.)
4. Podpalov V, Sevruevitch V, Kurganovich S, Spiridonau S, Russkih I, Kolyadko M, et al. Prediction of outcomes in patients with severe aortic stenosis after multiple valve surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10(Suppl 1):A241. doi: 10.1186/1749-8090-10-S1-A241
5. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression structure and function. *Mol Immunol*. 2001 Aug;38(2-3):189-97. doi: 10.1016/S0161-5890(01)00042-6
6. Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation*. 2004 Apr;109(16):1914-7. doi:10.1161/01.CIR.0000127085.32999.64
7. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med*. 2000 May;32(4):274-8. doi:10.3109/07853890009011772
8. Kingsley A, Jones V. Diagnosing wound infection: the use of C-reactive protein. *Wounds UK*. 2008 Dec;4(4):32-46.
9. Gabay C, Kusner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb;340(6):448-54. doi: 10.1056/NEJM199902113400607
10. Petrova OV, Gordeeva OB, Shashin SA, Tarasov DG. The value of C-reactive protein in cardiac surgical patients. *Astrakh Med Zhurn*. 2015;10(2):63-71. (In Russ.)
11. Abelevich AI, Marochkov AV, Abelevich OM, Dobryanskaya NI. Method of early rehabilitation and serum C-reactive protein dynamics in patients after knee joint endoprosthetics. *Zhurn GrGMU*. 2019;17(4):420-5. (In Russ.)
12. Park KK, Kim TK, Chang CB, Yoon SW, Park KU. Normative Temporal Values of CRP and ESR in Unilateral and Staged Bilateral TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Jan;466(1):179-88. doi: 10.1007/s11999-007-0001-x

Submitted 26.12.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Дудко В.А. – заведующий отделением анестезиологии и реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилевская областная больница;

Субботина Е.А. – врач-интерн, отделение анестезиологии и реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилевская областная больница;

Политов И.В. – врач-анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилевская областная больница;

Липницкий А.Л. – к.м.н., заведующий отделением по забору органов и тканей для трансплантации, Могилевская областная больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Кулик А.С. – заведующий кардиохирургическим отделением Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилевская областная больница;

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Могилевская областная больница,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Information about authors:

Dudko V.A. – head of the anesthesiology & resuscitation department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Hospital;

Subotsina K.A. – intern, the anesthesiology & resuscitation department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Hospital;

Polotov I.V. – anesthesiologist-resuscitator, the anesthesiology & resuscitation department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Hospital;

Lipnitskiy A.L. – Candidate of Medical Sciences, head of the department for taking organs and tissues for transplantation, Mogilev Regional Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Kulik A.S. – head of the cardiac surgery department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Hospital;

Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator, the anesthesiology & resuscitation department, Mogilev Regional Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212026, г. Могилёв ул. Бельницкого-Бирули, 12, Могилевская областная больница, отделение анестезиологии и реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: vladimirdudko@mail.ru – Дудко Владимир Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 212026, Mogilev, 12 Belynitsky-Birula str., Mogilev Regional Hospital, the anesthesiology & resuscitation department of the Cardiovascular Surgery Center. E-mail: vladimirdudko@mail.ru – Vladimir A. Dudko.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ АНАЛЬГЕЗИИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

ХОДЬКОВ Е.К.¹, БОЛОБОШКО К.Б.¹, КУБРАКОВ К.М.¹, УСОВИЧ А.К.¹, ЛОВИКОВ Д.Н.²

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 66-72.

COMPARATIVE EFFICIENCY OF ANALGESIA METHODS FOR TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

KNADZKOU Y.K.¹, BALABOSHKA K.B.¹, KUBRAKOV K.M.¹, USOVICH A.K.¹, LOVIKOV D.N.²

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):66-72.

Резюме.

Цель – улучшить результаты тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) за счет минимизации послеоперационного болевого синдрома путем использования новой, анатомически обоснованной, локальной инфльтрационной анальгезии.

Материал и методы. Проведено проспективное сравнительное клиническое исследование, включающее 75 пациентов, которым было выполнено первичное ТЭКС по поводу остеоартрита коленного сустава 3-ей стадии. В лечении пациентов группы 1 (n=15) использовали разработанный нами метод локальной инфльтрационной анальгезии (ЛИА) с учётом топографии основных нервных стволов. В группе 2 (n=15) ЛИА выполняли по стандартной методике. В группе 3 (n=15) врачом-анестезиологом выполнялась однократная блокада бедренного нерва. В группе 4 (n=15) выполнялась однократная блокада подкожного нерва. В группе 5 (n=15) не применяли методы ЛИА и блокады периферических нервов. Оценивали степень выраженности болевого синдрома, функциональный результат.

Результаты. Наилучшие результаты в снижении болевого синдрома были получены в группах 1 и 3 при сравнении с группами 2, 4, 5 ($p<0,05$), без статистически достоверной разницы между этими группами (группа 1 и группа 3) ($p>0,05$) на каждом временном отрезке. Наибольшая интенсивность боли была отмечена пациентами в группе 5 ($p<0,05$). Лучшие функциональные результаты были получены в группах 1, 2, 4, при сравнении с группами 3, 5 ($p<0,05$).

Заключение. Локальная инфльтрационная анальгезия, выполненная хирургом-ортопедом интраоперационно с учётом топографии основных нервных стволов, является высокоэффективным, доступным и безопасным методом обезболивания послеоперационного периода ТЭКС, применение которого создает условия для ранней реабилитации и улучшает исходы лечения пациентов с гонартрозом.

Ключевые слова: эндопротезирование коленного сустава, болевой синдром, анальгезия, локальная инфльтрационная анальгезия, блокада бедренного нерва, блокада подкожного нерва.

Abstract.

Objectives. To improve the results of total knee arthroplasty (TKA) by minimizing postoperative pain syndrome by means of a new, anatomically based, local infiltration analgesia use.

Material and methods. A prospective, comparative clinical study was conducted involving 75 patients with knee osteoarthritis of the 3rd stage who had undergone primary TKA. To treat patients of group 1 (n=15) we used the method of local infiltration analgesia (LIA) developed by us, taking into account the topography of the main nerve trunks. In

group 2 (n=15), we used standard method of LIA. In group 3 (n=15), a single femoral nerve block was performed by an anesthesiologist. In group 4 (n=15), a single saphenous nerve block was performed by an anesthesiologist. In group 5 (n=15), LIA and peripheral nerve block methods were not used. The level of pain syndrome as well as functional result were evaluated.

Results. The best results in reducing pain syndrome were obtained in group 1 and group 3 in comparison with groups 2, 4, 5 ($p<0.05$), without a statistically significant difference between these groups (group 1 and group 3) ($p>0.05$) at each time interval. The highest pain intensity was noted by patients of group 5 ($p<0.05$). The best functional results were obtained in groups 1, 2, 4, in comparison with groups 3, 5 ($p<0.05$).

Conclusions. Local infiltration analgesia performed by an orthopedic surgeon intraoperatively taking into account the topography of the main nerve trunks is a highly effective, affordable and safe method of pain relief at the postoperative period of TKA, the use of which provides conditions for early rehabilitation and improves treatment outcomes in patients with knee osteoarthritis.

Key words: knee replacement, pain syndrome, analgesia, local infiltration analgesia, femoral nerve block, saphenous nerve block.

Боль является общепризнанной и по-прежнему актуальной проблемой послеоперационного периода. Большинство пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС), в ближайшем послеоперационном периоде испытывают болевой синдром средней и выраженной интенсивности. Это препятствует проведению ранней активной реабилитации, что, в свою очередь, может приводить к различным осложнениям, ухудшает функциональный результат и снижает удовлетворённость пациента исходом оперативного вмешательства [1, 2]. Некоторые пациенты могут испытывать боли в течение длительного периода после ТЭКС, что может приводить к развитию хронического болевого синдрома [3].

Создание условий для максимально быстрого функционального восстановления является основополагающим аспектом современного развития организационных и технических аспектов ТЭКС. Важное место в разработке данной концепции занимает совершенствование, апробация и внедрение мультимодальной схемы профилактики и купирования болевого синдрома [4].

На сегодняшний день известны и применяются на практике различные техники анальгезии послеоперационного периода ТЭКС: упреждающая анальгезия, продлённая эпидуральная анальгезия, блокады периферических нервов, локальная инфильтрационная анальгезия (ЛИА), назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и наркотических анальгетиков [5].

Наиболее популярными и широко обсуждаемыми являются блокада бедренного нерва, блокада приводящего канала (подкожный нерв),

а также ЛИА. Работы последних лет демонстрируют сопоставимый анальгетический эффект при применении вышеуказанных методов.

С позиции хирурга-ортопеда наибольший интерес представляет методика интраоперационных околосуставных инъекций. Однако, не смотря на ее эффективность и кажущуюся простоту, на сегодняшний день нет единого мнения об оптимальной технике выполнения ЛИА [6].

Цель исследования – улучшить результаты тотального эндопротезирования коленного сустава за счет минимизации послеоперационного болевого синдрома путем использования новой, анатомически обоснованной, локальной инфильтрационной анальгезии.

Материал и методы

Проведено проспективное сравнительное клиническое исследование, включающее 75 пациентов, которым было выполнено первичное унилатеральное ТЭКС по поводу остеоартрита коленного сустава 3-ей стадии. Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом УО «Витебский государственный медицинский университет».

Критерии включения в исследование: пациенты с остеоартритом коленного сустава в возрасте от 40 до 80 лет, информационное информированное согласие участника.

Критерии исключения: общие противопоказания к блокадам периферических нервов, аллергические реакции на лекарственные средства, используемые в исследовании, отказ пациента от участия в исследовании.

Во всех случаях операции выполнены по

стандартной методике с использованием срединного доступа и медиальной артротомии. Анестезиологическое пособие в большинстве случаев – монолатеральная спинальная анестезия. В качестве упреждающей аналгезии проводилось введение парацетамола. Для аналгезии в послеоперационном периоде применяли НПВС и наркотические аналгетики по единой схеме.

Для достижения поставленной цели пациенты были распределены на 5 групп.

В лечении пациентов группы 1 (n=15) использовали разработанный нами метод ЛИА с учётом топографии основных нервных стволов. В проведенном М. Quinn и соавт. исследовании продемонстрирована высокая эффективность инфильтрации анестетиком области подколенной ямки кзади от капсулы сустава. При этом авторы не указали точные ориентиры для введения анестетика для анестезии подкожного нерва, который обеспечивает чувствительную иннервацию медиальных и передних отделов коленного сустава [7].

Подкожный нерв выходит через переднее отверстие приводящего канала и на уровне хирургического доступа располагается кзади от дистального сухожилия большой приводящей мышцы и кнаружи от портняжной мышцы в сопровождении нисходящей артерии коленного

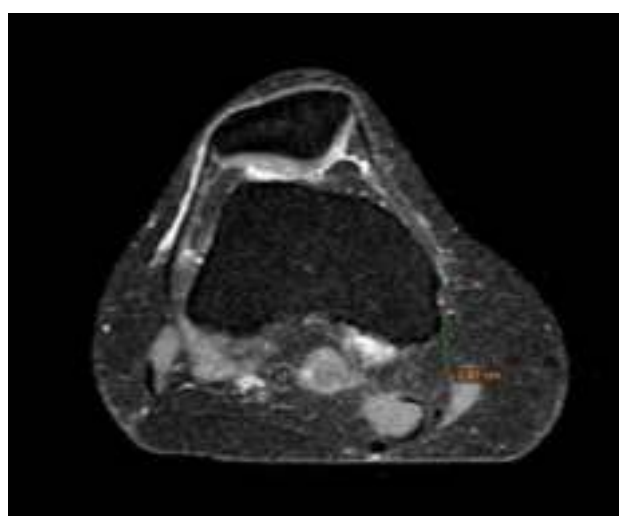
сустава. Учитывая этот факт, нами проведено изучение данных исследований магнитно-резонансной томографии (МРТ) коленного сустава 40 пациентов. За ориентиры были взяты медиальный надмыщелок бедренной кости и дистальное сухожилие большой приводящей мышцы, которые пальпаторно определяются в зоне хирургического вмешательства. По данным МРТ исследований определено направление доступа, рассчитано среднее значение расстояния от медиального надмыщелка бедренной кости до области околосуставного расположения подкожного нерва (табл. 1).

Область расположения подкожного нерва на данном уровне представлена на рисунке 1.

Метод заключается в том, что на первом этапе перед постановкой компонентов эндопротеза проводят околосуставную инфильтрацию задних отделов коленного сустава (40 мл 0,2% раствора ропивакаина). После постановки компонентов эндопротеза выполняют инфильтрацию области расположения подкожного нерва. Коленному суставу придаётся положение полного разгибания. Ориентиром является медиальный надмыщелок бедренной кости (точка прикрепления дистального сухожилия большой приводящей мышцы). Направление инъекции кзади от сухожилия большой приводящей мышцы. Перед

Таблица 1 – Среднее значение расстояния от медиального надмыщелка бедренной кости до зоны расположения подкожного нерва по данным МРТ исследований (Me (LQ;UQ)) (см)

Мужчины, n=20	Женщины, n=20
3.1 (2.9; 3.4)	2.3 (2.1; 2.4)



А



Б

Рисунок 1 – МРТ-скан коленного сустава, демонстрирующий область расположения подкожного нерва: А – аксиальный срез; Б – сагиттальный срез.

введением проводится аспирационная проба с целью исключения внутрисосудистого введения. Анестетик вводится равномерно на глубину 3,1; 2,3 см (мужчины, женщины), смещаясь проксимально (40 мл 0,2% раствора ропивакаина).

На третьем этапе инфильтрацию выполняют медиально паракапсулярно на уровне нижнего полюса надколенника (зона расположения поднадколенниковой ветви подкожного нерва), введение проводится равномерно, смещаясь дистально (20 мл 0,2% раствора ропивакаина).

В группе 2 (n=15) ЛИА выполняли по стандартной методике, предложенной D. Kerr и L. Kohan, за исключением постановки катетера для введения анестетика внутрисуставно [8]. Данная техника заключается в последовательной диффузной инфильтрации околосуставных тканей по ходу выполнения операции без учёта расположения основных нервных стволов. Анестетик и объём раствора использовали, как и в группе 1.

В группе 3 (n=15) с целью анальгезии в послеоперационном периоде врачом-анестезиологом выполнялась однократная блокада бедренного нерва под УЗИ-контролем по стандартной методике. В качестве анестетика использовали 0,2% раствор ропивакаина в количестве 20 мл.

В группе 4 (n=15) с целью анальгезии в послеоперационном периоде врачом-анестезиологом выполнялась однократная блокада подкожного нерва под УЗИ контролем по стандартной методике. В качестве анестетика также использовали 0,2% раствор ропивакаина в количестве 20 мл.

В группе 5 (n=15) не применяли методы ЛИА и блокады периферических нервов.

Группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу, индексу массы тела (ИМТ), половому составу (табл. 2).

В группах проводили оценку следующих показателей:

– интенсивность болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) через 4, 8, 24 часа после оперативного вмешательства (в покое и при движениях в суставе);

– возможность активно поднимать выпрямленную нижнюю конечность через 24 часа после операции;

– возможность вертикализации пациента и ходьбы со средствами дополнительной опоры в день выполненной операции.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программ «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0». Критерий Шапиро-Уилка использовали для проверки гипотез о виде распределения. При отличном от нормального распределения применяли непараметрические методы и использовали критерий Краскела-Уоллиса для оценки межгрупповых различий. Данные исследований представлены в виде медианы (Me) и межквартильный интервал [25%; 75%] – для не подчиняющихся нормальному распределению значений. Для анализа категориальных данных использовали критерий χ^2 . За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Среднее значение степени интенсивности болевого синдрома в течение 4 недель до выполнения ТЭКС составило 7 баллов по ВАШ у пациентов всех групп. Наилучшие результаты в снижении болевого синдрома были получены в группе 1 (ЛИА с учётом топографии основных нервных стволов) и группе 3 (блокада бедренного нерва) при сравнении с группами 2, 4, 5 ($p < 0,05$), без статистически достоверной разницы между этими группами (группа 1 и группа 3) ($p > 0,05$) на каждом временном отрезке. Наибольшая интенсивность боли была отмечена пациентами в группе 5, где

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп пациентов (Me (LQ;UQ))

Показатель	Значение показателя в группах					p
	Группа 1, n=15	Группа 2, n=15	Группа 3, n=15	Группа 4, n=15	Группа 5, n=15	
Средний возраст (лет)	66 (54; 68)	69 (61; 71)	64 (62; 69)	64 (61; 69)	68 (63; 70)	0.33
Средний рост (см)	164 (159; 168)	165 (164; 168)	164 (157; 169)	164 (160; 168)	164 (162; 168)	0.94
Средний вес (кг)	85 (77; 94)	86 (75; 90)	89 (79; 95)	85 (84; 94)	85 (78; 88)	0.72
ИМТ	32 (30; 36)	31 (27; 33)	32 (30; 33)	33 (32; 34)	31 (29; 33)	0.26
Количество мужчин / женщин	2/13	2/13	2/13	2/13	2/13	

Таблица 3 – Степень выраженности болевого синдрома по ВАШ (М; Ме (LQ;UQ)) (баллы)

До операции	Группа 1, n=15		Группа 2, n=15		Группа 3, n=15		Группа 4, n=15		Группа 5, n=15	
	7 (7; 7)		7 (6; 7)		7 (7; 7)		7 (6; 8)		7 (6; 7)	
	В покое	При движении	В покое	При движении	В покое	При движении	В покое	При движении	В покое	При движении
4 ч.	2 (1; 2)*	2 (2; 3)*	3 (2; 3)**	3 (3; 4)**	2 (1; 2)*	2 (2; 2)*	3 (2; 3)**	3 (3; 3)**	4 (4; 4)***	4 (4; 5)***
8 ч.	2 (2; 2)*	3 (3; 3)*	3 (3; 3)**	4 (3; 4)**	2 (2; 2)*	3 (2; 3)*	3 (2; 3)**	4 (3; 4)**	4 (4; 5)***	5 (4; 5)***
24 ч.	2 (2; 3)*	3 (2; 3)*	3 (3; 3)**	4 (3; 4)**	2 (2; 3)*	3 (2; 3)*	3 (3; 4)**	4 (3; 4)**	4 (3; 4)***	5 (4; 5)***

Примечание: р – критерий Краскела-Уоллиса; * – показатели статистически достоверно различны при сравнении с группами 2, 4, 5 ($p<0,05$); ** – показатели статистически достоверно различны при сравнении с группами 1, 3, 5 ($p<0,05$); *** – показатели статистически достоверно различны при сравнении с группами 1, 2, 3, 4 ($p<0,05$).

Таблица 4 – Возможность активно поднимать выпрямленную нижнюю конечность через 24 часа после операции (выполнен тест/не выполнен)

Группа 1, n=15	Группа 2, n=15	Группа 3, n=15	Группа 4, n=15	Группа 5, n=15
15/0*	12/3*	4/11	13/2*	5/10

Примечание: р – критерий Chi-квадрат (χ^2); * – показатели статистически достоверно различны при сравнении с группами 3,5 ($p<0,05$).

Таблица 5 – Возможность вертикализации пациента и ходьбы со средствами дополнительной опоры в день выполненной операции (выполнен тест/не выполнен)

Группа 1, n=15	Группа 2, n=15	Группа 3, n=15	Группа 4, n=15	Группа 5, n=15
14/1*	12/3*	5/10	12/3*	4/11

Примечание: р – критерий Chi-квадрат (χ^2); * – показатели статистически достоверно различны при сравнении с группами 3, 5 ($p<0,05$).

не применяли методы блокады периферических нервов и ЛИА ($p<0,05$). Не было выявлено статистически достоверных различий между группой 2 (стандартная техника ЛИА) и группой 4 (блокада подкожного нерва) ($p>0,05$) (табл. 3).

При оценке выполнения активного подъёма нижней конечности через 24 часа после операции лучшие показатели были получены в группе 1 (ЛИА с учётом топографии основных нервных стволов), однако без статистически достоверной разницы при сравнении с группой 2 (стандартная техника ЛИА) и группой 4 (блокада подкожного нерва) ($p>0,05$). Наименьшее количество пациентов, способных выполнить данный тест, было отмечено в группе 3 (блокада бедренного нерва) и группе 5 ($p<0,05$) (табл. 4).

Нами не было выявлено достоверных различий между группами 1 (ЛИА с учётом топографии основных нервных стволов), 2 (стандартная техника ЛИА) и 4 (блокада подкожного нерва) в ходе оценки возможности вертикализации па-

циента и ходьбы со средствами дополнительной опоры в день выполненной операции ($p>0,05$). В группах 3 (блокада бедренного нерва) и группе 5 этот показатель был статистически достоверно хуже ($p<0,05$) (табл. 5).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую эффективность в снижении болевого синдрома разработанного нами метода ЛИА с учётом топографии основных нервных стволов в сравнении с общепринятыми и широко используемыми способами. Нами не было выявлено достоверных отличий при сравнении предложенного метода ЛИА с блокадой бедренного нерва. Однако недостатком блокады бедренного нерва является значительное воздействие на двигательную функцию, что приводит к ослаблению четырёхглавой мышцы бедра и негативно сказывается на ранней функциональной

активности пациента [9]. В нашем исследовании были получены достоверно лучшие функциональные результаты при сравнении двух методов ЛИА, блокады подкожного нерва с блокадой бедренного нерва и контрольной группой, даже с учётом того, что для блокады периферических нервов применялся раствор анестетика низкой концентрации, который оказывает минимальное влияние на двигательную функцию. Также стоит отметить, что ЛИА не требует значительных временных затрат, оборудования для визуализации нервных стволов и выполняется непосредственно ортопедом в ходе проведения операции.

Анализ литературы показал сопоставимые результаты применения ЛИА при ТЭКС в сравнении с блокадой периферических нервов. Однако абсолютное большинство предложенных методов представляют собой диффузную инфильтрацию всех периартикулярных тканей, без выделения каких-либо основных зон [10]. Идея нашего исследования заключалась в выделении основных анатомических зон и ориентиров, которые позволяют максимально точно и быстро проводить инфильтрацию областей околосуставного расположения основных нервных стволов. Метод заключается в выполнении трёх этапов и более прост в исполнении, чем стандартная схема ЛИА. Проведенное сравнительное исследование показало преимущество ЛИА с учётом топографии основных нервных стволов перед стандартной техникой ЛИА в снижении интенсивности боли в течение 24 часов после ТЭКС как в покое, так и при движениях в коленном суставе.

В нашей практике не было выявлено каких-либо осложнений, связанных с применением ЛИА и использованием высоких доз ропивакаина в качестве анестетика. Безопасность данного метода анальгезии также подтверждается работами ряда отечественных и зарубежных авторов [11, 12].

Заключение

Локальная инфильтрационная анальгезия, выполненная хирургом-ортопедом интраоперационно с учётом топографии основных нервных стволов, является высокоэффективным, доступ-

ным и безопасным методом обезболивания послеоперационного периода ТЭКС, применение которого создает условия для ранней реабилитации и улучшает исходы лечения пациентов с го-нартрозом.

Литература

1. Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: severity, sensory qualities and impact on sleep / V. Wylde [et al.] // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2011 Apr. – Vol. 97, N 13. – P. 139–144.
2. Lee, Y. S. Comprehensive Analysis of Pain Management after Total Knee Arthroplasty / Y. S. Lee // *Knee Surg. Relat. Res.* – 2017 Jun. – Vol. 29, N 2. – P. 80–86.
3. Are perioperative interventions effective in preventing chronic pain after primary total knee replacement? A systematic review / A. D. Beswick [et al.] // *BMJ Open.* – 2019 Sep. – Vol. 9, N 9. – P. e028093.
4. Сараев, А. В. Эффективность мультимодального подхода к анальгезии при тотальной артропластике коленного сустава / А. В. Сараев, Н. Н. Корнилов, Т. А. Куляба // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2018. – № 6. – С. 83–90.
5. Soffin, E. M. Anesthesia and analgesia for total knee arthroplasty / E. M. Soffin, S. G. Memtsoudis // *Minerva Anesthesiol.* – 2018 Dec. – Vol. 84, N 12. – P. 1406–1412.
6. Zhang, Z. Effectiveness and weakness of local infiltration analgesia in total knee arthroplasty: a systematic review / Z. Zhang, B. Shen // *J. Int. Med. Res.* – 2018 Dec. – Vol. 46, N 12. – P. 4874–4884.
7. An anatomic study of local infiltration analgesia in total knee arthroplasty / M. Quinn [et al.] // *Knee.* – 2013 Oct. – Vol. 20, N 5. – P. 319–323.
8. Kerr, D. R. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients // D. R. Kerr, L. Kohan // *Acta Orthop.* – 2008 Apr. – Vol. 79, N 2. – P. 174–183.
9. 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.
10. 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.
11. Корячкин, В. А. Оценка безопасности инфильтрационной анестезии при тотальном эндопротезировании коленного сустава / В. А. Корячкин, Е. В. Герасков, Д. Ю. Коршунов // *Новости хирургии.* – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 436–439.
12. Affas, F. Local infiltration analgesia in knee and hip arthroplasty efficacy and safety / F. Affas // *Scand. J. Pain.* – 2016 Oct. – Vol. 13. – P. 59–66.

Поступила 23.12.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Wylde V, Rooker J, Halliday L, Blom A. Acute postoperative pain at rest after hip and knee arthroplasty: severity, sensory

qualities and impact on sleep. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2011 Apr;97(2):139-44. doi: 10.1016/j.otsr.2010.12.003

2. Lee YS. Comprehensive Analysis of Pain Management after Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res.* 2017

- Jun;29(2):80-86. doi: 10.5792/ksrr.16.024
3. Beswick AD, Dennis J, Gooberman-Hill R, Blom AW, Wylde V. Are perioperative interventions effective in preventing chronic pain after primary total knee replacement? A systematic review. *BMJ Open*. 2019 Sep;9(9):e028093. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028093
4. Saraev AV, Kornilov NN, Kulyaba TA. The effectiveness of a multimodal approach to analgesia for total knee arthroplasty. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2018;(6):83-90. (In Russ.)
5. Soffin EM, Memtsoudis SG. Anesthesia and analgesia for total knee arthroplasty. *Minerva Anesthesiol*. 2018 Dec;84(12):1406-1412. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12383-2
6. Zhang Z, Shen B. Effectiveness and weakness of local infiltration analgesia in total knee arthroplasty: a systematic review. *J Int Med Res*. 2018 Dec;46(12):4874-4884. doi: 10.1177/0300060518799616
7. Quinn M, Deakin AH, McDonald DA, Cunningham IK, Payne AP, Picard F. An anatomic study of local infiltration analgesia in total knee arthroplasty. *Knee*. 2013 Oct;20(5):319-23. doi: 10.1016/j.knee.2013.06.008
8. Kerr DR, Kohan L. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. *Acta Orthop*. 2008 Apr;79(2):174-83. doi: 10.1080/17453670710014950
9. 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;29(2):87-95. doi: 10.5792/ksrr.16.039
10. 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
11. Koryachkin VA, Geras'kov EV, Korshunov DYU. Safety assessment of infiltration anesthesia for total knee replacement. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(4):436-9. (In Russ.)
12. Affas F. Local infiltration analgesia in knee and hip arthroplasty efficacy and safety. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:59-66. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.05.041

Submitted 23.12.2019

Accepted 31.01.2020

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,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>;

Кубраков К.М. – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

Усович А.К. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-1083>;

Ловиков Д.Н. – врач-анестезиолог-реаниматолог, Витебская областная клиническая больница.

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,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>;

Kubakov K.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

Usovich A.K. – Doctor of Medical Sciences, head of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-1083>;

Lovikov D.N. – anesthesiologist-resuscitator, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

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: khadz Kou@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: khadz Kou@gmail.com – Yauheni K. Khadz Kou.

ДИНАМИКА CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

ЗЫБЛЕВА С.В., ЗЫБЛЕВ С.Л.

Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 73-79.

THE DYNAMICS OF CD3⁺CD4⁺CD8⁺ T-LYMPHOCYTES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE EARLY AND LATE POST-TRANSPLANTATION PERIOD

ZYBLEVA S.V., ZYBLEV S.L.

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(1):73-79.

Резюме.

Цель – изучить динамику уровня CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов при различных вариантах течения посттрансплантационного периода у пациентов после пересадки почки.

Материал и методы. В исследование включено 165 реципиентов, которым выполнена трансплантация почки. Изучали уровень CD3⁺CD4⁺CD8⁺ перед операцией, на 3-и, 7-е, 30-е, 90-е, 180-е и 360-е сутки после операции. Сформировано 4 группы реципиентов почечного трансплантата (РПТ): РПТ1 – пациенты с удовлетворительной первичной и поздней функцией трансплантата, РПТ2 – с первичной удовлетворительной функцией и поздней дисфункцией, РПТ3 – с первичной дисфункцией и поздней удовлетворительной функцией, РПТ4 – с первичной и поздней дисфункцией трансплантата. При показателях креатинина на 7 сутки ниже 300 мкмоль/л функция считалась удовлетворительной первичной. Первичная дисфункция трансплантата считалась при уровне креатинина, равном или превышающем 300 мкмоль/л, и при проведении диализа на первой неделе после операции. Удовлетворительная поздняя функция трансплантата характеризовалась концентрацией креатинина через год ниже 150 мкмоль/л, отсутствием эпизодов отторжения трансплантата и диализа в течение первого года.

Результаты. В группах РПТ1 и РПТ2 значимых различий CD3⁺CD4⁺CD8⁺ не было в течение 3-х месяцев. В этих группах наблюдалось значимое снижение CD3⁺CD4⁺CD8⁺ к 7-м суткам с ростом к 30-м. Со 180-х суток отмечен значимый рост уровня CD3⁺CD4⁺CD8⁺ в группе РПТ2 относительно группы РПТ1. Выявлено значимое преобладание CD3⁺CD4⁺CD8⁺ в группе РПТ1 перед операцией и до 3-х месяцев относительно групп РПТ3 и РПТ4. Далее в группах РПТ3 и РПТ4 наблюдалось снижение Т-лимфоцитов. На 180-е сутки между группами РПТ3, РПТ4 и РПТ1 значимых различий не выявлено. Через год после трансплантации в группах РПТ1 и РПТ3 уровень CD3⁺CD4⁺CD8⁺ был значимо ниже, чем в группе РПТ4.

Закключение. У пациентов с удовлетворительной первичной функцией трансплантата характерно снижение уровня CD3⁺CD4⁺CD8⁺, чего не отмечено в группах с первичной дисфункцией трансплантата. Нарушение функции почечного трансплантата в позднем посттрансплантационном периоде характеризуется ростом CD3⁺CD4⁺CD8⁺ относительно групп с удовлетворительной поздней функцией трансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, CD3⁺CD4⁺CD8⁺, дисфункция трансплантата.

Abstract.

Objectives. To study the dynamics of the level of CD3⁺CD4⁺CD8⁺ T-lymphocytes on different course variants of the post-transplantation period in patients after kidney transplantation.

Material and methods. The study included 165 recipients who underwent kidney transplantation. Immunological examination was conducted before the transplantation and on the 3rd, 7th, 30th, 90th, 180th and 360th day after the

transplantation. Four groups were formed: KTR1 – patients with satisfactory primary and late graft function, KTR2 – patients with satisfactory primary function and late dysfunction, KTR3 – those with primary dysfunction and satisfactory late function, KTR4 – patients with primary and late graft dysfunction. When creatinine levels were lower than 300 $\mu\text{mol/L}$ on the 7th day, the function was considered as satisfactory primary one. Primary graft dysfunction was considered when creatinine values were equal to or higher than 300 $\mu\text{mol/L}$ and when dialysis was necessary during the first week after transplantation. Satisfactory late graft function was characterized by the creatinine concentration after a year below 150 $\mu\text{mol/L}$, the absence of episodes of transplant rejection and dialysis during the first year.

Results. In KTR1 and KTR2 groups, there were no significant differences in $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ for 3 months. In these groups, a significant decrease of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ was observed by the 7th day followed by an increase by the 30th day. Beginning with the 180th day, a significant increase in the level of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ was observed in the KTR2 group compared to the KTR1 group. A significant prevalence of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ was found in the KTR1 group before surgery and up to 3 months compared to the KTR3 and the KTR4 groups. Further, we observed a decrease in T-lymphocytes in the KTR3 and KTR4 groups. On the 180th day there were no significant differences between the KTR3, KTR4 and KTR1 groups. One year after transplantation, the levels of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ were significantly lower in the KTR1 and KTR3 groups than those in the KTR4 group.

Conclusions. Patients with satisfactory primary graft function are characterized by the decrease in the level of $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$, which is not observed in the groups with primary graft dysfunction. Graft dysfunction in the late post-transplantation period is characterized by the increase in the $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ level compared to groups with satisfactory late graft function.

Key words: kidney transplantation, $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$, renal graft dysfunction.

Даблпозитивные $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ Т-лимфоциты (ДП Т-лимфоциты) играют значительную роль в различных патологических процессах, являясь одной из субпопуляций Т-регуляторных лимфоцитов [1, 2]. На данный момент выявлено, что представители ДП Т-лимфоцитов являются высокодифференцированными клетками памяти [3, 4]. Считается, что ДП Т-лимфоциты могут иметь выраженный эффект в формировании адаптивного иммунного ответа на различные инфекционные агенты, несмотря на то, что рост количества этих клеток остается во многом необъяснимым.

Имеются сведения о повышении уровня ДП Т-лимфоцитов при длительной антигенной стимуляции, при персистирующей патологии [3]. Рост количества периферических ДП Т-клеток отмечается также при некоторых вирусных инфекциях [5]. Например, при вирусном иммунодефиците человека или инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барра, отмечается увеличение количества ДП Т-клеток до 20% от всех циркулирующих лимфоцитов [6]. Кроме того, доля ДП Т-лимфоцитов в крови может увеличиваться или они могут быть локализованы в определенных тканях при некоторых заболеваниях, связанных с воспалительным процессом. Например, при аутоиммунных патологиях, характеризующихся хронической активацией лимфоцитов, таких как аутоиммунный тиреоидит, системная склеродермия и атопический дерматит [7, 8]. Кроме того,

$\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ Т-клетки секретируют цитокины как $\text{IFN-}\gamma$, IL-4 и IL-21 в ответ на антигены в количествах, равных образованным CD4 или CD8 Т-клетками. Вместе с тем, ДП Т-лимфоциты могут способствовать быстрому лизису клеток, инфицированных вирусом в связи с высоким уровнем перфорина и гранзимов [5]. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о том, что данная субпопуляция может быть представлена в роли нового качественного биологического маркера в диагностике отторжения при трансплантации островков поджелудочной железы [9].

Таким образом, изучение динамики $\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата при различных вариантах течения посттрансплантационного периода обосновано и имеет научно-практическую значимость.

Материал и методы

В исследование включено 165 реципиентов почечного аллотрансплантата с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП), которым выполнена трансплантация почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель. Срок посттрансплантационного на-

блюдения составил 12 месяцев. Клиническое исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

Критерии включения пациентов в исследование следующие: первичная почечная трансплантация; индукционная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия в течение первых 12 месяцев наблюдения. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев. Иммуносупрессивная терапия назначалась пациентам согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 №6). Индукционная терапия была представлена моноклональными анти-CD25-антителами, вводимыми дважды в дозе 20 мг в 0-е и 4-е сутки. Схема трехкомпонентной иммуносупрессивной терапии включала: ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (87,4%) или азатиоприном (12,7%), а также кортикостероиды. Кроме того, 73% пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 27% – такролимус.

Мужчин, включенных в исследование, было 100 (60,6%), женщин – 65 (39,4%). Диапазон возраста в изучаемой группе был от 19 до 71 года, средний возраст составил $45,95 \pm 0,94$ [44,9; 47,81] года. Почечнозаместительная терапия до трансплантации у 81,2% пациентов была представлена программированным гемодиализом и у 18,8% – перитонеальным диализом. Среднее время нахождения на диализе до трансплантации составляло $32,9 \pm 2,45$ [28,06; 37,76] месяца. Распределение пациентов по продолжительности диализа было следующее: 5 и более лет составило 23 пациента (13,94%), от 1 года до 5 лет – 103 человека (62,42%) и до 1 года – 39 человек (23,64%). Основными причинами развития терминальной стадии хронической болезни почек у пациентов из исследуемой группы были следующие: хронический гломерулонефрит (57,6%), хронический пиелонефрит (7,3%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5,5%), сахарный диабет (7,3%), поликистоз почек (13,9%), врожденные аномалии развития мочевых путей (3,6%), ишемическая нефропатия (1,8%) и другие причины (3,0%).

Всем пациентам определяли концентрацию в сыворотке крови креатинина и мочеви-

ны перед операцией, на 7-е и 360-е сутки после трансплантации. Показатели креатинина до проведения трансплантации почки составляли 705,0 [579,0; 920,0] мкмоль/л, уровень мочевины был 17,0 [13,9; 20,2] ммоль/л.

Ранняя функция трансплантата оценивалась на 7 сутки после операции. При показателях креатинина на 7 сутки ниже 300 мкмоль/л функция считалась первичной (ПФТ), при уровне креатинина равном или превышающем 300 мкмоль/л, и при необходимости в проведении диализа на первой неделе после операции состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата (ДФТ) [10]. Удовлетворительная поздняя функция трансплантата характеризовалась концентрацией креатинина крови через год ниже 150 мкмоль/л, отсутствием эпизодов отторжения почечного трансплантата и отсутствием показаний к проведению диализа в течение первого года наблюдения [11].

Иммунологическое обследование пациентов проводилось перед операцией, на 3-и, 7-е, 30-е, 90-е, 180-е и 360-е сутки после операции. Для определения иммунологических особенностей реципиентов почечного трансплантата применяли методику проточной цитометрии, а также методику проточной цитофлуориметрии. Забор крови производили из локтевой вены, в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Для определения экспрессии поверхностных маркеров даблпозитивных Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии производили пробоподготовку по безотмывочной технологии в панели оценки активационной способности Т-лимфоцитов. К 100 мкл крови добавляли моноклональные антитела CD4PC7, CD8FITC, CD3PC5.5 (Beckman Coulter и BD, США) в объемах, рекомендуемых фирмой-производителем, после чего при комнатной температуре инкубировали 15 минут в темноте. С целью лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse B. Анализ проб выполняли на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (BD, США), накапливая не менее 10000 событий. Популяцию Т-лимфоцитов определяли как CD3⁺ клетки в гейте SSC^{low}CD45^{bright}, характерной для лимфоцитов. Оценку даблпозитивной популяции производили по гистограмме, гейтированной по CD3⁺ Т-лимфоцитам по соотношению CD4⁺ и CD8⁺ клеток. Даблпозитивные Т-лимфоциты определялись в квадранте CD3⁺CD4⁺CD8⁺. Для вычисления абсолютного содержания даблпозитивных Т-лимфоцитов использовали результаты

общего анализа крови, выполнявшегося из данной пробирки в тот же день.

Из 165 реципиентов были сформированы 4 группы реципиентов почечного трансплантата. В первую (РПТ1) группу были включены пациенты имеющие удовлетворительную первичную и позднюю функции почечного трансплантата (n=76), во вторую группу (РПТ2) – имеющие первичную удовлетворительную функцию и позднюю дисфункцию трансплантата (n=17), в третью группу (РПТ3) – имеющие первичную дисфункцию и удовлетворительную позднюю функцию (n=44), в четвертую группу (РПТ4) вошли пациенты с первичной и поздней дисфункцией трансплантата (n=28).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10,0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – М [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Ме [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Результаты считали статистически значимыми при уровне значимости менее 0,05.

Результаты

Результаты биохимического анализа крови пациентов изучаемых групп представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что динамика показателей мочевины и креатина соответствует дизайну исследования и критериям разделения всех пациентов на изучаемые группы с разной функциональной активностью почечного трансплантата.

В ходе изучения динамики субпопуляций CD3⁺CD4⁺CD8⁺ даблпозитивных Т-лимфоцитов получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

При сравнении относительного количества субпопуляции CD3⁺CD4⁺CD8⁺ даблпозитивных Т-лимфоцитов в группах РПТ2, РПТ3 и РПТ4 с группой пациентов, у которых весь послеоперационный период отмечалась удовлетворительная функция трансплантата (РПТ1), было выявлено следующее.

В группе РПТ2 значимых различий не наблюдалось в течение 3-х месяцев ($p_{0\text{Mann-Whitney U Test}}=0,44$, $p_{3\text{Mann-Whitney U Test}}=0,316$, $p_{7\text{Mann-Whitney U Test}}=0,661$, $p_{30\text{Mann-Whitney U Test}}=0,505$, $p_{90\text{Mann-Whitney U Test}}=0,362$). Кроме того, динамика уровня данной субпопуляции в группах РПТ1 и РПТ2 была схожа, а именно наблюдалось значимое снижение ДП Т-лимфоцитов к 7-м суткам ($p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,0002$ и $p_{0,7\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,001$ соответственно) с последующим ростом к 30-м суткам ($p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,002$ и $p_{0,30\text{Wilcoxon Matched Pairs Test}}=0,03$ соответственно). Однако, начиная с 180-х суток, отмечен значимый рост уровня ДП Т-лимфоцитов в группе РПТ2 относительно показателя в группе РПТ1 ($p_{180\text{Mann-Whitney U Test}}=0,029$ и $p_{360\text{Mann-Whitney U Test}}=0,021$).

Выявлено значимое преобладание ДП Т-лимфоцитов в группе РПТ1 на дотрансплан-

Таблица 1 – Биохимические показатели пациентов изучаемых групп (Ме [Q25; Q75])

Показатель	Сутки	РПТ1	РПТ2	РПТ3	РПТ4
Креатинин, мкмоль/л	0	649,5 [569,0; 927,5]	705,0 [596,0; 920,0]	745,0 [566; 864,0]	818,0 [615,0; 1005,0]
	7	148,0 [114,0; 196,5]	192,0 [146,0; 197,0]	500,0* [352,0; 638,0]	545,0* [426,0; 738,0]
	360	107,0 [96,0; 121,0]	204,0* [152,0; 277,0]	109,0* [97,0; 126,0]	201,0*,** [169,5; 260,0]
Мочевина, ммоль/л	0	19,2 [16,8; 22,2]	16,8* [14,3; 18,6]	15,2* [10,2; 17,3]	15,8* [11,5; 17,55]
	7	10,35 [7,8; 14,5]	10,3 [7,8; 16,5]	21,5* [17,4; 36,05]	23,45* [16,9; 36,7]
	360	7,2 [5,9; 10,6]	11,2* [10,3; 14,0]	7,65 [6,4; 15,9]	12,3* [6,7; 17,9]

Примечания: * – $p<0,05$ при сравнении с РПТ1; ** – $p<0,05$ при сравнении с РПТ3.

Таблица 2 – Показатели абсолютного и относительного содержания CD3⁺CD4⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата (РПТ) (Ме [Q25; Q75])

Сутки	Ед. изм.	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ Т-лимфоциты			
		РПТ1	РПТ2	РПТ3	РПТ4
0	отн х %	2,1 [1,25; 3,32]	1,83 [1,2; 2,68]	1,12* [0,73; 1,58]	1,46* [0,73; 1,60]
	10 ⁹ кл/л	0,009 [0,005; 0,016]	0,011 [0,004; 0,024]	0,005 [0,004; 0,007]	0,006 [0,004; 0,009]
3	отн х %	1,36 [0,9; 1,82]	1,45 [1,11; 1,82]	0,52* [0,37; 0,63]	0,53* [0,37; 0,6]
	10 ⁹ кл/л	0,008 [0,004; 0,015]	0,008 [0,003; 0,018]	0,002* [0,002; 0,003]	0,003* [0,002; 0,005]
7	отн х %	1,1 [0,66; 1,42]	0,89 [0,58; 1,38]	0,63* [0,55; 0,76]	0,71* [0,6; 0,79]
	10 ⁹ кл/л	0,02 [0,009; 0,026]	0,011 [0,009; 0,022]	0,008* [0,006; 0,014]	0,11* [0,006; 0,17]
30	отн х %	2,1 [1,43; 2,97]	2,04 [1,7; 3,1]	0,45* [0,29; 1,0]	0,43* [0,32; 1,1]
	10 ⁹ кл/л	0,034 [0,018; 0,054]	0,034 [0,029; 0,053]	0,009* [0,003; 0,016]	0,006* [0,002; 0,008]
90	отн х %	1,72 [0,97; 2,4]	1,72 [1,25; 2,57]	0,71* [0,68; 0,79]	0,69* [0,63; 0,76]
	10 ⁹ кл/л	0,034 [0,019; 0,051]	0,039 [0,028; 0,063]	0,015* [0,012; 0,018]	0,015* [0,011; 0,018]
180	отн х %	0,78 [0,5; 1,08]	1,03* [0,93; 1,47]	0,4 [0,31; 0,7]	0,65 [0,29; 1,33]
	10 ⁹ кл/л	0,151 [0,096; 0,21]	0,026 [0,015; 0,028]	0,006* [0,004; 0,013]	0,017** [0,006; 0,04]
360	отн х %	1,3 [0,77; 1,9]	1,9* [1,42; 2,3]	1,28 [0,83; 2,0]	1,81*,** [1,24; 2,1]
	10 ⁹ кл/л	0,021 [0,013; 0,032]	0,046* [0,034; 0,057]	0,025 [0,014; 0,046]	0,027 [0,023; 0,049]

Примечания: * – $p < 0,05$ при сравнении с РПТ1; ** – $p < 0,05$ при сравнении с РПТ3.

тационном этапе и в период до 3-х месяцев относительно группы РПТ3 ($p_{0,3,7,30,90 \text{ Mann-Whitney U Test}} < 0,001$) и РПТ4 ($p_{0 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,004$, $p_{3 \text{ Mann-Whitney U Test}} < 0,001$, $p_{7 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,017$, $p_{30 \text{ Mann-Whitney U Test}} < 0,001$, $p_{90 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,01$).

В дальнейшем в группах РПТ3 и РПТ4 было отмечено снижение количества ДП Т-лимфоцитов. На 180-е сутки между группами РПТ3 и РПТ4 и группой РПТ1 значимых различий выявлено не было ($p_{180 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,066$, $p_{180 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,232$ соответственно). Через год после трансплантации в группе РПТ1 (со стабильно функционирующим почечным трансплантатом) и РПТ3 (с восстановившейся к году функ-

цией трансплантата) относительное количество CD3⁺CD4⁺CD8⁺ даблпозитивных Т-лимфоцитов было значимо ниже, чем в группе РПТ4 ($p_{360 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,03$ и $p_{360 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,005$ соответственно). В группе с первоначально удовлетворительной функцией трансплантата и ухудшением через год (РПТ2) количество ДП лимфоцитов значимо превышало содержание в группе РПТ1 ($p_{360 \text{ Mann-Whitney U Test}} = 0,044$).

Обсуждение

Таким образом, в группах с ранней дисфункцией почечного трансплантата (РПТ3 и

РПТ4) субпопуляция $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов в раннем посттрансплантационном периоде была значимо ниже, чем в группах с удовлетворительной функцией (РПТ1 и РПТ2). Причем динамика данной субпопуляции была схожа на ранних этапах в группах с первичной удовлетворительной функцией почечного трансплантата (РПТ1 и РПТ2) и в группах с первичной дисфункцией (РПТ3 и РПТ4).

После 6 месяцев наблюдения в группе РПТ2 функция почечного трансплантата ухудшилась и развилась поздняя дисфункция, причем уровень $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов стал значимо выше относительно показателей группы с поздней удовлетворительной функцией (РПТ1).

При сравнении показателей $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов в группах с ранней дисфункцией трансплантата (РПТ3 и РПТ4) также отмечен рост количества Т-лимфоцитов в группе с сохраняющейся дисфункцией донорского органа (РПТ4).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что значимое снижение субпопуляций $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов в ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию является положительным фактором в отношении прогноза функции почечного трансплантата. Данное наблюдение подтверждает недавние результаты исследования (Y.J. Choi et al., 2018), указывающие на роль периферических ДП Т-клеток в модели трансплантации островков поджелудочной железы. Было обнаружено увеличение уровня $CD3^+CD4^+CD8^+$ Т-лимфоцитов в экспериментальной группе животных, в которой наблюдалось отторжение трансплантата.

Таким образом, наиболее благоприятный вариант течения посттрансплантационного периода характеризуется более высоким уровнем субпопуляции ДП Т-лимфоцитов в раннем и снижением в позднем посттрансплантационном периодах, что может быть использовано в качестве дополнительного лабораторного маркера при иммунологическом мониторинге и отражать адаптивную реакцию иммунной системы в условиях аллоантигенной нагрузки при трансплантации почки.

Заключение

1. Оценка уровня субпопуляций $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов

у пациентов после трансплантации почки дает возможность прогнозировать варианты течения посттрансплантационного периода.

2. В раннем посттрансплантационном периоде для пациентов с удовлетворительной первичной функцией почечного трансплантата характерно более высокое содержание субпопуляции $CD3^+CD4^+CD8^+$ даблпозитивных Т-лимфоцитов и значимое снижение их уровня в ответ на проводимую иммуносупрессивную терапию, чего не отмечено в группах с первичной дисфункцией почечного трансплантата.

3. Нарушение функции почечного трансплантата в позднем посттрансплантационном периоде характеризуется повышением субпопуляции $CD3^+CD4^+CD8^+$ Т-лимфоцитов относительно групп с удовлетворительной поздней функцией трансплантата.

4. Изменение показателей субпопуляций $CD3^+CD4^+CD8^+$ Т-лимфоцитов может быть использовано с целью оценки адаптивной реакции иммунной системы в условиях аллоантигенной нагрузки у пациентов после пересадки почки.

Литература

1. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells / J. F. Gao [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2011 Sep. – Vol. 41, N 9. – P. 2699–2708.
2. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system / S. Sakaguchi [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2010 Jul. – Vol. 10, N 7. – P. 490–500.
3. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией / Н. В. Балацкая [и др.] // Мед. иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 461–466.
4. Bunce, C. Causes of blind certifications in England and Wales: april 1999 – march 2000 / C. Bunce, R. Wormald // Eye. – 2008. – Vol. 22. – P. 905–911.
5. Peripheral CD4(+)CD8(+) T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions / M. Nascimbeni [et al.] // Blood. – 2004 Jul. – Vol. 104, N 2. – P. 478–486.
6. Хайдуков, С. В. Малые субпопуляции Т-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, TH9, TH22 и $CD4^+CD8^+$ дважды положительные Т-клетки) / С. В. Хайдуков // Мед. иммунология. – 2013. – Т. 15, № 6. – С. 503–512.
7. Intrathyroidal lymphocyte subsets, including unusual $CD4^+CD8^+$ cells and $CD3^+CD4^+CD8^+$ cells, in autoimmune thyroid disease / Y. Iwatani [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1993 Sep. – Vol. 93, N 3. – P. 430–436.
8. $CD4^+CD8^+$ (thymocyte-like) T lymphocytes present in blood and skin from patients with atopic dermatitis suggest immune dysregulation / K. Bang [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2001 Jun. – Vol. 144, N 6. – P. 1140–1147.
9. $CD4^+CD8^+$ double-positive T cells are associated with graft rejection in a nonhuman primate model of islet

transplantation / Y. J. Choi [et al.] // J. Immunol. Res. – 2018 Jul. – Vol. 2018. – P. 3861079.

10. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors / V.

Cantaluppi [et al.] // PLoS ONE. – 2015 Jun. – Vol. 10, N 6. – P. e0129279.

11. Operational tolerance in kidney transplantation and associated biomarkers / A. Massart [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2017 Aug. – Vol. 189, N 2. – P. 138–157.

Поступила 09.12.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Gao JF, McIntyre MS, Juvet SC, Diao J, Li X, Vanama RB, et al. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells. Eur J Immunol. 2011 Sep;41(9):2699-708. doi: 10.1002/eji.201141428
2. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. Nat Rev Immunol. 2010 Jul;10(7):490-500. doi: 10.1038/nri2785
3. Balatskaya NV, Eremeeva EA, Slepova OS, Ryabina MV, Kulikova IG, Sorozhkina ES. The subpopulation of peripheral blood lymphocytes in patients with age-related macular degeneration. Med Immunologiya. 2015;17(5):461-6. (In Russ.)
4. Bunce C, Wormald R. Causes of blind certifications in England and Wales: april 1999 – march 2000. Eye. 2008;22:905-11.
5. Nascimbeni M, Shin EC, Chiriboga L, Kleiner DE, Rehmann B. Peripheral CD4(+)CD8(+) T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions. Blood. 2004 Jul;104(2):478-86 doi: 10.1182/blood-2003-12-4395
6. Khaydukov SV. Small subpopulations of T helper cells (Th naive thymic, Th naive central, TH9, TH22 ia CD4 CD8 twice positive T cells). Med Immunologiya. 2013;15(6):503-12. (In Russ.)

7. Iwatani Y, Hidaka Y, Matsuzuka F, Kuma K, Amino N. Intrathyroidal lymphocyte subsets, including unusual CD4+CD8+ cells and CD3loTCR alpha-beta loy-CD4-CD8-cells, in autoimmune thyroid disease. Clin Exp Immunol. 1993 Sep;93(3):430-6.
8. Bang K, Lund M, Wu K, Mogensen SC, Thestrup-Pedersen K. CD4+CD8+ (thymocyte-like) T lymphocytes present in blood and skin from patients with atopic dermatitis suggest immune dysregulation. Br J Dermatol. 2001 Jun;144(6):1140-7.
9. Choi YJ, Park HJ, Park HJ, Jung KC, Lee JI. CD4hiCD8low double-positive t cells are associated with graft rejection in a nonhuman primate model of islet transplantation. J Immunol Res. 2018 Jul;2018:3861079. doi: 10.1155/2018/3861079
10. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors. PLoS One. 2015 Jun;10(6):e0129279. doi: 10.1371/journal.pone.0129279
11. Massart A, Ghisdal L, Abramowicz M, Abramowicz D. Operational tolerance in kidney transplantation and associated biomarkers. Clin Exp Immunol. 2017 Aug;189(2):138-157. doi: 10.1111/cei.12981

Submitted 09.12.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Зыблева С.В. – к.м.н., ученый секретарь, врач-иммунолог, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>;

Зыблев С.Л. – к.м.н., доцент, врач-хирург хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии), Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>.

Information about authors:

Zybleva S.V. – Candidate of Medical Sciences, academic secretary, immunologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>;

Zyblev S.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, surgeon of the surgical department (transplantation, reconstructive and endocrine surgery), Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ильича, 290, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, научный отдел. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Зыблева Светлана Валерьевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 246000, Gomel, 5 Ilich str., Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Scientific Department. E-mail: zyb-svetlana@yandex.by – Svetlana V. Zybleva.

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИКОРОНКОВОГО ОТБЕЛИВАНИЯ ДЕПУЛЬПИРОВАННЫХ ЗУБОВ

НОВАК Н.В.¹, БАЙТУС Н.А.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 80-85.

THE IDENTIFICATION OF COMPLICATIONS AFTER INTRACROWN WHITENING OF DEVITALIZED TEETH

NOVAK N.V.¹, BAITUS N.A.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

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

Vestnik VGMU. 2020;19(1):80-85.

Резюме.

Целью исследования было выявить осложнения, возникающие после проведения внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов.

Материал и методы. Для изучения возможных осложнений, которые возникают во время и после внутрикоронкового отбеливания, проводили отбеливание 194 измененных в цвете депульпированных зубов у 190 пациентов.

Результаты. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что при использовании в качестве устьевых пломб материалов из цинк-фосфатного и стеклоиономерного цемента химического отверждения, а в качестве временной пломбы материала на основе эвгенола и окиси цинка после проведения отбеливания выявлены такие осложнения, как резорбция корня зуба в 6,19% случаев, фрактуры коронковой части зуба в 1,03%, воспаление тканей периодонта в 4,12%, выпадение временной пломбы при внутрикоронковом отбеливании в 5,15%, проникновение отбеливающего средства в ротовую полость в 7,22% случаев соответственно. При использовании в качестве устьевой пломбы стеклоиономерного цемента двойного отверждения либо самоадгезивного самопротравливающего композитного цемента двойного отверждения и временной пломбы из стеклоиономерного цемента химического отверждения осложнений отмечено не было.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что для предотвращения развития осложнений важен правильный выбор материалов для устьевой и временной пломб. Эффективность клинического внедрения рекомендаций по использованию материалов для изготовления устьевых и временной пломб составила снижение рисков возникновения осложнений после внутрикоронкового отбеливания на 23,71%.

Ключевые слова: отбеливание, изолирующие свойства, депульпированный зуб, осложнения.

Abstract.

Objectives. To identify complications that develop after intracrown whitening of devitalized teeth.

Material and methods. To study possible complications that arise during and after intracoronary whitening, 194 pulpless teeth that had changed their colour were whitened in 190 patients.

Results. The analysis of the data obtained indicates that when using cement-based materials from zinc-phosphate and glass ionomer cement as wellhead fillings, and the material based on eugenol and zinc oxide as a temporary filling, after whitening some complications were revealed such as tooth root resorption – in 6.19% of cases, crown fractures – in 1.03%, periodontal tissue inflammation – in 4.12%, falling out of temporary fillings during intracrown whitening – in 5.15%, whitening agent penetration into the oral cavity – in 7.22% of cases, respectively. On using double-hardened glass ionomer cement or self-adhesive self-etching double-cured composite cement as a wellhead seal and a temporary

chemically hardened glass ionomer cement filling, no complications were observed. The received data indicate that for prevention of complications development, the correct choice of materials for wellhead and temporary fillings is of importance.

Conclusions. The effectiveness of clinical implementation of recommendations for using the materials to manufacture wellhead and temporary fillings consisted in the reduction of the risk of complications development after intracrown whitening by 23.71%.

Key words: *whitening, insulating properties, devitalized tooth, complications.*

Изменение оттенков цвета ранее эндодонтически леченных зубов является достаточно распространенным и многофакторным по причине возникновения процессом, который вынуждает пациента обратиться к стоматологу за эстетическим лечением, особенно если измененный в цвете зуб находится в «зоне улыбки» [1-2]. Цвет зубов – это одно из важнейших оптических свойств зуба, которое является наиболее востребованным эстетическим критерием. Естественный цвет зубов, их прозрачность и блеск для современного человека являются необходимыми компонентами не только стоматологического здоровья, но и психологического, социального комфорта [3]. Одним из современных способов восстановления цвета измененных в цвете депульпированных зубов является внутрикоронковое отбеливание [4-6]. Однако большинство врачей-стоматологов отказываются от данного метода и изготавливают виниры или металлокерамические коронки, считая отбеливание опасным из-за риска возникновения осложнений [7-10].

Профессиональное отбеливание депульпированных зубов рассматривается как один из методов лечения при стойких дисколоритах. При оценке вида дисколорита и его тяжести следует иметь представление о цвете зубов в норме и при воздействии ряда экзогенных и эндогенных факторов, так как выяснение характера окраски зуба и причины ее возникновения имеет важное значение для выбора методики последующего лечения.

Цель исследования – выявить осложнения, возникающие после проведения внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов.

Материал и методы

Для изучения и выявления осложнений, возникающих во время и после проведения внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов, проводили внутрикоронковое отбеливание

194 измененных в цвете депульпированных зубов у 190 пациентов, которые обратились в клинику ВГМУ и на кафедру терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» г. Витебска в период 2014-2019 гг. с жалобами на нарушение цвета зубов после депульпирования. Средний возраст пациентов составил $34,6 \pm 8,2$ года. В качестве статистического метода для расчета доверительных интервалов использовали метод Агрести-Коул. Корреляцию по полу и возрасту не проводили. Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 10.0 [11].

В период с 2014 по 2016 гг. осуществляли внутрикоронковое отбеливание 97 депульпированных зубов у 95 пациентов, которые предъявляли жалобы на изменение в цвете зубов в «зоне улыбки». В качестве материалов, применяемых для изготовления устьевой прокладки, использовали стеклоиономерный цемент химического отверждения «Ketac Fill Plus» (3M ESPE, США) и цинк-фосфатный цемент химического отверждения «Уницем» (ВладМиВа, РФ). Для временной коронковой пломбы, удерживающей отбеливающее вещество в полости зуба, для предотвращения проникновения отбеливающего агента в полость рта, использовали материал на основе эвгенола и окиси цинка «Дентин-паста» (ВладМиВа, РФ).

В период с 2017 по 2019 гг. проводили внутрикоронковое отбеливание измененных в цвете 97 зубов в «зоне улыбки» 95 пациентам. Для изготовления устьевых пломб использовали самоадгезивный самопротравливающий композитный цемент двойного отверждения «RelayX U200» (3M ESPE, США) и стеклоиономерный цемент двойного отверждения «Fudji II LC» (GC, Япония). В качестве временной коронковой пломбы, удерживающей отбеливающее вещество в полости зуба, для предотвращения проникновения отбеливающего агента в полость рта, применяли стеклоиономерный цемент химического отверждения «Цемион» (ВладМиВа, РФ).

Результаты

Изучение развития осложнений после проведения внутрикоронкового отбеливания в период с 2014 по 2016 гг. показали, что из 97 зубов у 95 пациентов, которым проводили внутрикоронковое отбеливание в 7 случаях – 7,22% было отмечено проникновение отбеливающего средства через временную пломбу на основе эвгенола в ротовую полость. При этом пациенты отмечали возникновение чувства жжения и незначительный ожог маргинальной десны в области отбеливаемого зуба. Выпадение временной пломбы на основе эвгенола зарегистрировано при отбеливании у 5 зубов – 5,15%. У 4 пациентов (4 зуба (4,12%)) возникли осложнения в виде локального воспаления в тканях периодонта, проявившиеся жжением и отеком в области десневого края, болями при накусывании на отбеливаемый зуб, что свидетельствует о проникновении отбеливающего материала в ткани периодонта через устьевую пломбу. У 2 пациентов были обнаружены признаки резорбции корня в области шейки 2 зубов (2,06%), что определяли по рентгенограмме. Фрактуры коронковой части зуба по эмалево-цементному соединению зарегистрированы у 1 зуба (1,03%).

В период 2017-2019 гг. с использованием в качестве устьевой пломбы стеклоиономерного цемента двойного отверждения либо самоадгезивного самопротравливающего композитного цемента двойного отверждения и временной пломбы из стеклоиономерного цемента химического отверждения у 95 пациентов (97 зубов), которым проводилось отбеливание депульпированных зубов лишь в 1,03% (1 зуб) случае возникла фрактура коронковой части зубов по эмалево-цементному соединению после полученной травмы, что не может расцениваться как осложнение после внутрикоронкового отбеливания.

После трехлетней оценки эффективности проведенного отбеливания депульпированных зубов на контрольной рентгенограмме выявлено, что еще у 4 (4,12%) зубов обнаружена резорбция корня в области шейки зуба. Отбеливание этих зубов проводилось в период 2014-2016 гг., когда в качестве устьевых пломб использовались цинк-фосфатный и стеклоиономерный цементы химического отверждения.

Обсуждение

Таким образом, данные клинических ис-

следований выявили высокую эффективность использования композитного самопротравливающего цемента и стеклоиономерного цемента двойного отверждения для изоляции устья корневого канала при внутрикоронковом отбеливании. Цементы химического отверждения показали низкие изолирующие свойства и, как следствие, возникновение осложнений у пациентов после внутрикоронкового отбеливания. Хорошая устьевая герметичность корневого канала депульпированного зуба защищает от повторного инфицирования дентина микроорганизмами и сводит к минимуму риск проникновения отбеливающего вещества в корень, возникновению осложнений, связанных с резорбцией дентина, фрактурой коронки зуба, деструктивным влиянием отбеливающего агента на ткани периодонта и позволяет снизить риски таких осложнений, как резорбция корня в области шейки зуба на 6,19% (ДИ95 [2,87; 12,84]), фрактуры коронковой части зуба на 1,03% (ДИ95 [0,18; 5,61]), воспаление тканей периодонта на 4,12% (ДИ95 [1,62; 10,13]).

Материал на основе эвгенола и окиси цинка для изготовления коронковой пломбы при проведении внутрикоронкового отбеливания имеет низкие изолирующие свойства и устойчивость при механическом воздействии. В процессе использования эвгенолсодержащего материала в качестве временной коронковой пломбы обнаружено проникновение отбеливающего средства высокой концентрации на слизистую оболочку полости рта и выпадение пломб. Использование в качестве временной пломбы стеклоиономерного цемента позволяет снизить риск проникновения отбеливающего средства в ротовую полость и возникновение осложнений в виде ожога слизистой оболочки полости рта и тканей периодонта на 7,22% (ДИ95 [3,54; 14,15]) и выпадение временной пломбы при внутрикоронковом отбеливании на 5,15% (ДИ95 [2,22; 11,50]).

Также нами проведен расчет экономической эффективности предложенных нами рекомендаций по использованию материалов для изготовления устьевой и временной пломб при внутрикоронковом отбеливании депульпированных зубов согласно инструкции по применению Министерства Здравоохранения Республики Беларусь «Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении» [12].

Удельную экономию, получаемую в результате сокращения количества осложнений после внутрикоронкового отбеливания при использова-

нии предложенных рекомендаций, определяли по формуле:

$$\mathcal{E}_m = C_n \times \Pi_1 - C_n \times \Pi_2$$

где \mathcal{E}_m – удельная экономия при использовании разработанного метода;

C_n – стоимость отбеливания одного зуба в платном кабинете государственной клиники республики Беларусь;

Π_1 – количество отбеливаемых зубов, нуждающихся в перелечивании после развития осложнений по данным ретроспективного анализа;

Π_2 – количество отбеливаемых зубов, нуждающихся в перелечивании после развития осложнений по данным клинической оценки результатов внедрения.

При расчете показателя экономической эффективности (ЭФ) использовали прейскурант на платные медицинские услуги, утвержденный главным врачом клиники ВГМУ от 01.06.2019 г., составленный на основании Постановления Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 30 сентября 2011 года №103 «Об установлении норм времени и норм расхода материала на платные медицинские услуги по стоматологии, оказываемые юридическими лицами независимо от их формы собственности и подчиненности и индивидуальными предпринимателями, и признании утратившим силу постановления Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 28 ноября 2007 года №125».

За базовый вариант лечения дисколорита депульпированного зуба при расчете экономической эффективности (ЭФ) принимали внутрикоронковое отбеливание эндодонтически леченного зуба. Текущие затраты по традиционному варианту составили 78,45 белорусского рубля. Текущие затраты по предлагаемому варианту (использование в качестве устьевого пломбы стеклоиономерного цемента двойного отверждения, а в качестве временной пломбы стеклоиономерного цемента химического отверждения) составили 87,92 бел. руб. При расчете экономического эффекта было выявлено повышение затрат при использовании предложенного метода отбеливания с учетом вида материалов для изготовления устьевого и временной пломб по сравнению со стандартным методом на 9,47 бел. руб. при снижении развития риска осложнений на 23,71%.

Удельную экономию, получаемую в результате сокращения количества осложнений при использовании предложенных материалов для использования в качестве устьевого и временной

пломб при внутрикоронковом отбеливании депульпированных зубов, определяли по методике, изложенной выше. Количество осложнений после внутрикоронкового отбеливания, выполненного нами в период 2014-2016 гг. из 97 зубов составляло 23 зуба – 23,71% в течение 3-летнего наблюдения, после внедрения новых методик в период 2017-2019 гг. осложнений не было. Удельная экономия рассчитывалась как стоимость перелечивания одного зуба в платном кабинете государственной клиники Республики Беларусь (клиника ВГМУ), умноженная на количество зубов, нуждающихся в повторном лечении по данным ретроспективного анализа. Экономическая эффективность внедрения рекомендаций при внутрикоронковом отбеливании 97 депульпированных зубов составила 1769,31 белорусского рубля. При расчете на 1 зуб – 18,24 белорусского рубля.

Заключение

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что при проведении внутрикоронкового отбеливания измененных в цвете депульпированных зубов для достижения хорошего результата и предотвращения развития осложнений важное значение имеет выбор материалов для изготовления устьевого и временной пломб.

Внедрение предложенных нами рекомендаций по использованию в качестве устьевых пломб самоадгезивного самопротравливающего композитного цемента двойного отверждения и стеклоиономерного цемента двойного отверждения, а в качестве временной коронковой пломбы, удерживающей отбеливающее вещество в полости зуба, – стеклоиономерного цемента химического отверждения, при проведении внутрикоронкового отбеливания депульпированных зубов позволяет снизить риски таких осложнений, как резорбция корня зуба на 6,19% (ДИ95 [2,87; 12,84]), фрактуры коронковой части зуба на 1,03% (ДИ95 [0,18; 5,61]), воспаление тканей периодонта на 4,12% (ДИ95 [1,62; 10,13]), выпадение временной пломбы при внутрикоронковом отбеливании на 5,15% (ДИ95 [2,22; 11,50]), проникновение отбеливающего средства в ротовую полость на 7,22% (ДИ95 [3,54; 14,15]).

Эффективность клинического внедрения рекомендаций по использованию материалов для изготовления устьевых и временной пломб составила снижение рисков возникновения ослож-

нений после внутрикоронкового отбеливания на 23,71% (ДИ95 [16,35; 33,07]).

Литература

1. Байтус, Н. А. Распространенность эндодонтического лечения передней группы зубов / Н. А. Байтус // Стоматолог. – 2015. – № 3. – С. 55–60.
2. Новак, Н. В. Частота встречаемости оттенков депульпированных зубов с применением дополнительных эталонов к шкале VITA / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 92–98.
3. Новак, Н. В. Влияние отбеливания на оптические свойства депульпированного зуба / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // ВГМУ в авангарде медицинской науки и практики – 2017 : сб. науч. тр. – Минск : ВГМУ, 2017. – Вып. 7. – С. 16–20.
4. Ajwani, P. Smile Enhancement with Professional Tooth Whitening System / P. Ajwani, P. Bansal, N. Saini // Heal Talk. – 2010 Nov-Dec. – Vol. 3, N 2. – P. 45–46.
5. Мирная, Е. А. Отбеливание как неинвазивный способ улучшения эстетики при изменении цвета зубов / Е. А. Мирная // Современ. стоматология. – 2017. – № 3. – С. 50–56.
6. Новак, Н. В. Анализ эффективности эстетического восстановления депульпированных зубов и возможных осложнений после проведения внутрикоронкового отбеливания / Н. В. Новак, Н. А. Байтус // Стоматология. Эстетика. Инновации. – 2019. – Т. 3, № 3. – С. 368–377.
7. Артемова, А. В. Опыт лечения стойких дисколоритов депульпированных зубов на базе кафедры / А. В. Артемова, Е. Н. Полосухина // Бюл. мед. Интернет-конф. [Электронный ресурс]. – 2015. – Т. 5, № 10. – С. 1203. – Режим доступа: <http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2015-10.pdf>. – Дата доступа: 21.01.2020.
8. Чернявский, Ю. П. Современные подходы к устранению малых дефектов зубного ряда / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 145–148.
9. Байтус, Н. А. Цветонейтрализующая техника при лечении девитальных зубов / Н. А. Байтус // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 124–129.
10. Чернявский, Ю. П. Клинические особенности использования опорных зубов при изготовлении адгезивных конструкций / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 116–120.
11. Agresti, A. Approximate is better than «exact» for interval estimation of binomial proportions / A Agresti, B. A. Coull // Am. Stat. – 1998 May. – Vol. 52, N 2. – P. 119–126.
12. Мовчан, К. А. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении : инструкция по применению № 159-12-03 : утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 31 дек. 2003 г. / К. А. Мовчан, В. С. Глушанко, А. В. Плиш. – Минск, 2003. – 23 с.

Поступила 03.12.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. Baytus NA. Prevalence of endodontic treatment of anterior teeth. Stomatolog. 2015;(3):55-60. (In Russ.)
2. Novak NV, Baytus NA. The frequency of occurrence of shades of depulped teeth using additional standards to the VITA scale. Vestn VGMU. 2017;16(6):92-8. (In Russ.)
3. Novak NV, Baytus NA. The effect of whitening on the optical properties of a depulped tooth. V: BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki – 2017: sb nauch tr. Minsk, RB: BGMU; 2017. Vyp 7. P. 16-20. (In Russ.)
4. Ajwani P, Bansal P, Saini N. Smile Enhancement with Professional Tooth Whitening System. Heal Talk. 2010 Nov-Dec;3(2):45-6.
5. Mirnaya EA. Whitening as a non-invasive way to improve aesthetics when changing the color of teeth. Sovremen Stomatologiya. 2017;(3):50-6. (In Russ.)
6. Novak NV, Baytus NA. Analysis of the effectiveness of aesthetic restoration of depulped teeth and possible complications after intracoronar whitening. Stomatologiya Estetika Innovatsii. 2019;3(3):368-77. (In Russ.)
7. Artemova AV, Polosukhina EN. Experience in the treatment of persistent discolorites of depulped teeth on the basis of the department. Biul Med Internet-konf [Elektronnyi resurs]. 2015;5(10):1203. Rezhim dostupa: <http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2015-10.pdf>. Data dostupa: 21.01.2020. (In Russ.)
8. Chernyavskiy YuP, Kavetskiy VP. Modern approaches to the elimination of small defects of the dentition. Vestn VGMU. 2011;10(1):145-8. (In Russ.)
9. Baytus NA. Color neutralizing technique for the treatment of devital teeth. Vestn VGMU. 2014;13(5):124-9. (In Russ.)
10. Chernyavskiy YuP, Kavetskiy VP. Clinical features of the use of abutment teeth in the manufacture of adhesive structures. Vestn VGMU. 2015;14(1):116-20. (In Russ.)
11. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than «exact» for interval estimation of binomial proportions. Am. Stat. 1998 May;52(2):119-26.
12. Movchan KA, Glushanko VS, Plish AV. Methods for calculating the effectiveness of medical technologies in healthcare: instruktsiia po primeneniiu № 159-12-03: utv M-vom zdravookhraneniia Respubliki Belarus' 31 dek 2003 g. Minsk, RB; 2003. 23 p. (In Russ.)

Submitted 03.12.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Новак Н.В. – д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Байтус Н.А. – старший преподаватель кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Novak N.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Restorative Dentistry, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Baitus N.A. – senior lecturer of the Chair of Restorative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 41, к. 3, кв. 106. E-mail: nina.belarus@mail.ru – Байтус Нина Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210029, Vitebsk, 41-3 Pravdy str., 106. E-mail: nina.belarus@mail.ru – Nina A. Baitus.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ СПИРТСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ АНТИСЕПТИКИ

АДАМЕНКО Г.В., МИКЛИС Н.И., БУРАК И.И.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 86-93.

TOXICOLOGICAL SAFETY OF ETHANOL CONTAINING MEDICINAL AGENTS FOR PREVENTIVE ANTISEPSIS

ADAMENKO G.V., MIKLIS N.I., BURAK I.I.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(1):86-93.

Резюме.

Целью работы было изучение показателей токсикологической безопасности разработанных спиртосодержащих лекарственных средств «Витасепт» для профилактической антисептики.

Выполнено 4 серии опытов на половозрелых белых крысах мужского пола массой 250±25 г, содержащихся в стандартных условиях. Однократное внутрижелудочное введение крысам нативных антисептических средств, содержащих спирт этиловый 72% марки «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,1%, а также «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» в дозе 5300 мг/кг массы тела крыс, не вызывает гибель подопытных животных. После однократной 4-часовой аппликации в дозе 20 мг/см² закрытым способом и десятикратных повторных аппликаций на выстриженный участок кожи, а также хвосты крыс через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения после аппликации не вызывают гибель подопытных животных, клинические симптомы интоксикации и раздражение кожи. Все исследуемые средства имели специфический спиртовой запах, были прозрачными, подлинными, с плотностью 0,877 до 0,885 г/см³.

Полученные результаты позволяют заключить, что исследованные инновационные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый марки «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,5% и 0,1%, а также оригинальные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый марки «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5%, являются малоопасными, практически безвредными и не обладают кожно-раздражающим действием. Разработанные нами в настоящее время спиртосодержащие антисептики, а также производимые ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» средства под маркой «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» и «Витасепт-СКО» соответствуют нормативным требованиям по токсикологическим показателям безопасности, предъявляемым к кожным антисептикам, средствам для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей.

Ключевые слова: антисептик, «Витасепт», токсикологическая безопасность, спирт этиловый, опасность, кожно-раздражающее действие, профилактическая антисептика, бриллиантовый зелёный, йод кристаллический, хлоргексидина биглюконат.

Abstract.

The aim of this work was to study the toxicological safety indicators of the developed alcohol-containing medicinal agents «Vitasept» for prophylactic antiseptics.

4 series of experiments were performed on adult white male rats weighing 250±25 g kept in standard conditions. A single intragastric administration to rats of native antiseptics containing 72% ethanol of the brand de luxe with diamond green

0.001%, with crystalline iodine 0.25%, with chlorhexidine bigluconate 0.1%, as well as «Ethanol, solution for external use, 70%» at a dose of 5300 mg/kg of rat body weight does not cause the death of experimental animals. After a single 4-hour application at a dose of 20 mg/cm² in a closed manner and ten times repeated applications on a sheared skin area, as well as rat tails after 1, 16 hours and in the next 12 days of observation after application, they do not cause the death of experimental animals, clinical symptoms of intoxication and skin irritation. All studied agents had a specific alcoholic smell, were transparent, genuine, with a density of 0.877 up to 0.885 g/cm³.

The results obtained allow us to conclude that the studied innovative medicinal antiseptic agents containing environmentally friendly 72% ethanol of the brand de luxe with brilliant green 0.001%, with crystalline iodine 0.25%, with chlorhexidine bigluconate 0.5% and 0.1%, as well as original medicinal antiseptic agents containing environmentally friendly 72% ethanol of the brand de luxe with brilliant green 0.01%, with crystalline iodine 0.5%, are slightly hazardous, practically harmless and do not produce a skin-irritating effect. Currently developed alcohol-containing antiseptics, as well as products manufactured by «Bobruisk plant of biotechnologies» under the brand names «Vitasept-SKZ», «Vitasept-SKI» and «Vitasept-SKO», comply with the regulatory requirements for toxicological safety indicators of skin antiseptics, agents for hygienic and surgical treatment of hands, skin of the operative and injection fields.

Key words: antiseptic, «Vitasept», toxicological safety, ethanol, danger, skin-irritating effect, preventive antiseptics, brilliant green, crystalline iodine, chlorhexidine bigluconate.

Для профилактической антисептики широко применяются наружные антисептические лекарственные средства, обладающие противомикробным, противовирусным, противопаразитарным, противогрибковым действием. Одним из основных требований к антисептикам является их безопасность. Безопасность лекарственного средства – это его характеристика, основанная на сравнительном анализе эффективности и оценке риска причинения вреда жизни и здоровью человека [1]. Ведущими показателями безопасности лекарственных веществ являются токсичность – мера совместимости с жизнью, и опасность – вероятность отравления. Для определения класса токсичности и опасности устанавливается предельно допустимая концентрация вредных веществ в воздухе рабочей зоны, средние смертельные дозы при введении в желудок и нанесении на кожу, средняя смертельная концентрация в воздухе, коэффициент возможного ингаляционного отравления, зоны острого и хронического действия. Нормируемыми показателями токсикологической безопасности кожных антисептиков, средств для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей является средняя смертельная доза при введении в желудок не менее 151 мг/кг и отсутствие местно-раздражающего действия 10 аппликаций на кожу в режиме применения [2-4]. Кроме этого, антисептические средства не должны обладать аномальной токсичностью, неприятным запахом, красящими и загрязняющими свойствами [5-8].

Более всего указанным требованиям отвечают спиртовые антисептики на основе спирта

этилового, сочетаний спирта этилового с другими спиртами или другими активно действующими веществами [9, 10]. Спирт этиловый – естественный метаболит человека, бесцветная прозрачная легко воспламеняющаяся жидкость и пар с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом, вызывает серьезное раздражение слизистых глаз. При попадании на листья растений и мелких животных спирт этиловый не наносит им вреда, в речной воде легко разводится, теряет свою крепость и не представляет опасности для гидробионтов [11-14].

Особый интерес вызывает спирт этиловый ректифицированный 96,3% «Люкс», получаемый в процессе ферментативного брожения смеси зерновых культур, картофеля. Массовая концентрация альдегидов, сивушного масла, эфиров, свободных кислот в указанном спирте составляет десятитысячные доли процента, метилового спирта – 0,03%. Спирт «Люкс» не содержит фурфурола, органических примесей и является чистым в пробе с серной кислотой [15].

Спирт этиловый 70% «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» под маркой «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» широко используется в качестве кожного антисептика в организациях здравоохранения [16]. На основе спирта этилового 72% «Люкс» нами разработаны оригинальные лекарственные антисептические средства для наружного применения с бриллиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5% [17, 18].

Промышленный выпуск антисептических средств, содержащих спирт этиловый 72% с брил-

лиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5%, с хлоргексидина биглюконатом 0,5% под марками «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО», осуществляет ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» в соответствии с разработанными ВФС и ФСП [19-21].

В последнее время нами разработаны инновационные антисептики «Витасепт», содержащие спирт этиловый 72% «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,1%. Однако токсичность и опасность разработанных антисептиков окончательно не определена.

Цель – изучить показатели токсикологической безопасности разработанных спиртосодержащих лекарственных средств «Витасепт» для профилактической антисептики.

Материал и методы

Выполнено 4 серии опытов на половозрелых белых крысах мужского пола массой 250 ± 25 г, содержащихся в стандартных условиях. В 1-й серии определяли опасность антисептиков, содержащих спирт этиловый 72% «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001% (средство 1), с йодом кристаллическим 0,25% (средство 2), с хлоргексидина биглюконатом 0,1% (средство 3), полученных в соответствии с лабораторным регламентом УО «ВГМУ» при однократном внутривентральном введении крысам из расчета 5300 мг/кг массы тела животного. Контрольным крысам вводили в том же объеме воду очищенную и «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» (средство 4). Наблюдение за опытными и контрольными животными проводили ежедневно утром в течение 2 недель и регистрировали клинические симптомы интоксикации и функциональное состояние желудочно-кишечного тракта [3].

Во 2-й серии определяли местно-раздражающее действие антисептических средств 1-3 при однократной 4-часовой и повторных десятикратных аппликациях две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок сухой кожи размером 4×4 см правого бока в дозе 20 мг/см² закрытым способом и при однократном погружении 2/3 хвостов крыс на 4 ч в средства (пробирочный опыт). В контроле выстриженный участок кожи и хвосты крыс обрабатывали водой очищенной, а также антисептиками «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» (средство

4), «Витасепт-СКЗ» (средство 5), «Витасепт-СКИ» (средство 6), «Витасепт-СКО» (средство 7) производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». У подопытных животных через 1 ч, 16 ч и в последующие 12 суток после аппликации отмечали клинические признаки интоксикации и функциональное состояние кожи [3]. На время экспозиции крыс фиксировали в специальных индивидуальных фиксирующих устройствах.

В 3-й серии определяли местно-раздражающее действие антисептических средств 1-3 в дозе 20 мг/см² при однократной аппликации на сухую кожу 2/3 хвостов крыс открытым способом. В контроле кожу хвостов обрабатывали водой очищенной, а также антисептическими средствами 4-7. На время экспозиции крысы находились в специальных индивидуальных фиксирующих устройствах. У животных определяли клинические признаки интоксикации и функциональное состояние кожи хвостов через 1 ч, 16 ч и в последующие 12 суток после аппликации антисептика. А также изучали время высыхания кожи хвостов после аппликации антисептика в дозе 30 мг/см² при однократной аппликации на сухую кожу хвостов крыс открытым способом [3].

В 4-й серии у антисептических средств 1-7 изучали запах, вкус, прозрачность, цвет, плотность, подлинность в соответствии с ГФ РБ [5], а также красящие свойства апплицированных на сухую кожу 2/3 хвостов крыс антисептических средств в дозе 20 мг/см² открытым способом. Контрольным крысам апплицировали «Бриллиантовый зеленый, раствор спиртовой для наружного применения 10 мг/мл» (средство 8) производства РУП «Белмедпрепараты», «Йод, раствор спиртовой для наружного применения 50 мг/мл» (средство 9) производства ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», 20,0% раствор хлоргексидина биглюконата «Дезин» (средство 10) производства ООО «Дезиндустрия». На время экспозиции крысы находились в специальных индивидуальных фиксирующих устройствах. Окраску кожи хвостов определяли в соответствии с ГФ РБ и таблицами оттенков зеленого, коричневого и желтого цветов [5, 22] непосредственно и через 1 ч после аппликации антисептика. Для более точного определения окраски антисептики в той же дозе параллельно наносили на хлопчатобумажную ткань размером $4,0 \times 4,0$ см.

Полученные результаты исследования обрабатывали статистически с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, Excel, до-

стоверность сдвигов учитывали при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты

Результаты исследования опасности внутрижелудочного введения антисептиков 1-3 в 1-й серии опытов показали, что у животных, которым однократно вводили в желудок антисептическое средство 1, после введения наблюдалось возбуждение, переходящее в заторможенное состояние с замедлением исследовательского рефлекса и реакции на прикосновение, снижением и расстройством двигательной активности, отказом от пищи и воды. Срыгивания пищи, слюнотечение, мышечные подергивания, тремор конечностей, судороги, парезы, параличи и гибель крыс не отмечались. Спустя 1 сутки и в последующие сроки наблюдения общее состояние, внешний вид, двигательная активность, исследовательский рефлекс, потребление воды и пищи, дефекация, мочеиспускание не отличались от исходного состояния, мышечные подергивания, тремор конечностей, судороги, парезы, параличи, наркотическое состояние, срыгивания пищи, слюнотечение у подопытных животных не наблюдались, все крысы выживали.

У крыс, которым однократно вводили в желудок антисептическое средство 2 и 3, клинические симптомы интоксикации и функциональное состояние желудочно-кишечного тракта были аналогичны таковым у средства 1.

У контрольных крыс после однократного введения в желудок воды очищенной на всех сроках наблюдения общее состояние было удовлетворительное, признаки наркотического или коматозного состояния отсутствовали, уши и конечности имели розовый цвет, выделения из глаз и носа отсутствовали, шерсть была гладкой, блестящей, животные активно двигались, исследовательский рефлекс и реакция на прикосновение выражены, мышечные подергивания, тремор конечностей, судороги, парезы, параличи не наблюдались, животные съедали весь пищевой рацион, пили воду, срыгивания пищи, слюнотечение, случаи гибели не отмечались. После однократного введения в желудок антисептического средства 4 клинические симптомы интоксикации были схо-

жи с таковыми при внутрижелудочном введении антисептических средств 1-3, гибели подопытных животных не отмечалось.

Результаты исследования кожно-раздражающего действия антисептических средств 1-3 во 2-й серии опытов показали, что у крыс после однократной 4-часовой аппликации средства 1 на выстриженный участок сухой кожи правого бока через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения общее состояние, внешний вид, поведение, рефлексы, потребление воды и пищи не отличались от контрольных животных, все крысы выживали. Кожа на выстриженном участке была чистой, гладкая, розового цвета, шелушение, эритема, отек, трещины, изъязвления отсутствовали как у контрольных, так и у опытных животных.

У подопытных животных, которым апплицировали средство 1 десятикратно повторно две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок кожи, после аппликации антисептика во все сроки наблюдения клинические симптомы интоксикации также отсутствовали, а функциональное состояние кожи не отличалось от контрольных крыс. Антисептические средства 2 и 3 при однократной 4-часовой и повторных десятикратных аппликациях две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок кожи через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения также не вызывали клинических симптомов интоксикации и функциональных нарушений кожи крыс. Клинических симптомов интоксикации и раздражения выстриженной кожи не наблюдалось и при аппликациях средств 4-7 в тех же режимах.

При однократном погружении 2/3 сухих хвостов на 4 ч в средства 1-7 в пробирочном опыте у подопытных крыс через 1 ч после аппликации клинические симптомы интоксикации и раздражения кожи хвостов отсутствовали. Вместе с тем после аппликации средств 1-4 кожа хвостов была сухая, а средств 5-7 – слегка шелушащаяся.

Результаты исследования местно-раздражающего действия антисептических средств 1-3 в 3-й серии опытов показали, что при однократной аппликации средства 1 открытым способом на хвосты крыс в дозе 30 мг/см² кожа высыхала в течение $1,4 \pm 0,1$ мин. В течение $1,4 \pm 0,2$ мин кожа хвостов высыхала также после аппликации средств 2, 5 и 6, а средств 3 и 7 – в течение $3,0 \pm 0,3$ мин.

У подопытных крыс после однократной аппликации и повторных десятикратных аппли-

каций в течение двух недель по 5 дней в неделю средств 1-7 на сухую кожу хвостов открытым способом через 1, 16 ч и в последующие 12 суток наблюдения проявлялось только сушащее действие антисептиков, а клинические признаки интоксикации и раздражения кожи отсутствовали.

Результаты исследования физико-химических свойств антисептических средств 1-7 в 4-й серии опытов показали, что все средства имели специфический спиртовой запах, были прозрачными, подлинными, плотность средств 1-3, 6 была $0,880 \pm 0,002$ г/см³, 5,7 – $0,880 \pm 0,003$ г/см³, средства 4 – $0,885 \pm 0,001$ г/см³.

Средство 1 имело светло-зеленый (нефритовый) цвет и в этот же цвет окрашивало кожу и ткань. Средство 2 светло-желтого цвета окрашивало кожу и ткань в желтоватый цвет, средство 5 зеленого изумрудного цвета – кожу в изумрудный, ткань – в нефритовый цвет, средство 6 коричневого цвета – в желто-коричневый (шафрановый) цвет. Средства 3, 4 и 7 не визуализировали обрабатываемую кожу и ткань, но вместе с тем после аппликации средства 6 кожа становилась липкой. В контроле средство 8 окрашивало кожу хвостов крыс и ткань в темно-зеленый цвет, средство 9 – в темно-коричневый цвет, средство 10 – после нанесения придавало коже влажный матовый оттенок.

Обсуждение

Результаты исследования позволяют заключить, что однократное внутрижелудочное введение крысам нативных антисептических средств 1-3, содержащих спирт этиловый 72% марки «Люкс» с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,1%, а также «Этанол, раствор для наружного применения, 70%» в дозе 5300 мг/кг массы тела крыс не вызывает гибель подопытных животных. В связи с этим указанные антисептики следует отнести к малоопасным (IV класс опасности по ГОСТ 12.1.007.76) и относительно безвредным (VI класс токсичности веществ в соответствии с модификационной классификацией Организации экономического содействия и развития OECD). Следует отметить, что ранее нами установлена ЛД₅₀ для «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ», «Витасепт-СКО» (антисептические средства 5-7) 8750 мг/кг [19-21]. Клинические симптомы интоксикации антисептиками 1-4, а также антисептиками 5-7 у

выживших животных были схожи с признаками опьянения.

Антисептические средства 1-3 после однократной 4-часовой аппликации в дозе 20 мг/см² закрытым способом и повторных десятикратных аппликаций две недели 5 раз в неделю по 4 ч в день на выстриженный участок кожи через 1, 16 ч и последующие 12 суток наблюдения не вызывают гибель подопытных животных, клинические симптомы интоксикации и раздражения кожи. С учетом отсутствия отека и эритемы, по Классификации выраженности кожно-раздражающих свойств веществ их можно отнести к нулевому классу [3]. Вместе с тем в пробирочном опыте на хвостах крыс через 1 ч наблюдалось сушащее действие антисептиков, исчезающее через 16 ч. На сухость кожи после применения спиртосодержащих антисептиков также указывали другие исследователи [23].

Следует отметить, что при длительном 20-кратном погружении хвостов по 4 ч в день в средства 5-7 в пробирочном опыте у подопытных крыс местно-раздражающее действие также не отмечалось [19-21].

Учитывая малую опасность, относительную безвредность и отсутствие кожно-раздражающего действия разработанные антисептические средства следует считать соответствующими нормативным токсикологическим показателям безопасности кожных антисептиков, средств для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей [2].

При однократной аппликации антисептических средств, содержащих спирт этиловый 72% «Люкс» с хлоргексидина биглюконатом 0,5% и 0,1%, открытым способом на хвосты крыс в дозе 30 мг/см² кожа более медленно высыхала по сравнению с остальными исследуемыми средствами, что позволяет рекомендовать их для хирургической антисептики рук. Однократные аппликации средств 1-7 на кожу хвостов открытым способом, а также повторные десятикратные аппликации в течение двух недель по 5 дней в дозе 20 мг/дм³ неделю после манипуляции не вызывали клинические признаки интоксикации и раздражение сухой кожи хвостов. Необходимо подчеркнуть, что раздражающее действие спиртосодержащих антисептиков обычно отмечается при нанесении на влажную кожу [13].

Результаты исследования физико-химических свойств антисептических средств 1-7 в 4-й серии опытов показали, что все средства имели

специфический спиртовой запах, были прозрачными, подлинными, с плотностью от 0,877 до 0,886 г/см³. Средства 1, 2, 4, 5 окрашивали кожу хвостов и ткань в свой собственный цвет, а средства 3, 6 и 7 не визуализировали обрабатываемую кожу и ткань. Визуализирующие кожу антисептики можно рекомендовать для обработки операционного поля и локтевых сгибов доноров, а не визуализирующие – для обработки инъекционного поля, гигиенической и хирургической антисептики рук. Следует отметить, что окрашиваемые разработанными антисептическими средствами кожа хвостов крыс и ткань имели более светлые оттенки по сравнению с традиционно применяемыми антисептиками «Бриллиантовый зеленый, раствор спиртовой для наружного применения 10 мг/мл» и «Йод, раствор спиртовой для наружного применения 50 мг/мл», вследствие чего использование их в клинике будет в меньшей степени окрашивать нательное и постельное белье пациентов.

Необходимо подчеркнуть, что широко используемые антисептики «Бриллиантовый зеленый раствор наружный 1,0%», «Йод, раствор спиртовой для наружного применения 50 мг/мл» и «АХД 2000 – специаль» могут вызывать раздражение кожи, аллергические реакции, а при попадании на слизистую глаз – жжение и слезотечение у чувствительных лиц [7, 24]. Применение разработанных нами антисептических средств, содержащих меньше в 100-1000 раз бриллиантового зеленого, в 10-20 - йода кристаллического и без калия йодида, в 5 раз - хлоргексидина биглюконата, существенно уменьшает риск побочных явлений при проведении профилактической дезинфекции.

Заключение

Исследованные инновационные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,001%, с йодом кристаллическим 0,25%, с хлоргексидина биглюконатом 0,5% и 0,1%, а также оригинальные лекарственные антисептические средства, содержащие экологически чистый спирт этиловый «Люкс» 72% с бриллиантовым зеленым 0,01%, с йодом кристаллическим 0,5%, являющиеся малоопасными, практически безвредными и не обладающие кожно-раздражающим действием, соответствуют нормативным требованиям по

токсикологическим показателям безопасности, предъявляемым к кожным антисептикам, средствам для гигиенической и хирургической обработки рук, кожи операционного и инъекционного полей. Разработанные нами инновационные спиртосодержащие антисептики «Витасепт», а также производимые ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» средства под маркой «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» и «Витасепт-СКО» можно широко использовать в клинической практике для профилактической антисептики.

Литература

1. О лекарственных средствах : Закон Респ. Беларусь, 20 июня 2006 г., № 161-3 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. – 2006. – № 121. – 2/1258.
2. СанПиН 21-112-99. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезинфекционных средств : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь № 2 06.01.99 : введ. в действие с 06.01.99 : (в ред. постановления М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 04.02.2009 г. № 12). – Минск, 1999. – 28 с.
3. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инструкция 1.1.11-12-35-2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь 14.12.2004, № 131. – Минск, 2004. – 42 с.
4. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). – Введ. 1977-01-01. – Москва : Стандартинформ, 2007. – 7 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ. РБ II) : разработ. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
6. Демина, Э. А. Обработка рук в целях профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Э. А. Демина // Главврач. – 2014. – № 10. – С. 49–52.
7. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск : Выш. шк., 1995. – 367 с.
8. Пхакадзе, Т. Я. Антисептические и дезинфицирующие средства в профилактике нозокомиальных инфекций / Т. Я. Пхакадзе // Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 42–48.
9. Антисептики для хирургической обработки рук на основе спирта: сравнение эффективности при времени воздействия 1,5 и 3 минуты / W. P. Weber [et al.] // Поликлиника. – 2011. – № 4. – С. 84–88.
10. Fate of ethanol topically applied to skin / R. U. Pendlington [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2001 Feb. – Vol. 39, N 2. – P. 169–174.
11. Gajjar, R. M. Absorption of ethanol, acetone, benzene and 1,2- dichloroethane through human skin in vitro: a test of

- diffusion model predictions / R. M. Gajjar, G. B. Kasting // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2014 Nov. – Vol. 281, N 1. – P. 109–117.
12. Dermal and pulmonary absorption of ethanol from alcohol-based hand rub / D. Ahmed-Lecheheb [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2012 May. – Vol. 81, N 1. – P. 31–35.
 13. Transdermal resorption of an ethanol-and 2-propanol-containing skin disinfectant / M. H. Kirschner [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2009 Jan. – Vol. 394, N 1. – P. 151–157.
 14. Safety assessment for ethanol-based topical antiseptic use by health care workers: Evaluation of developmental toxicity potential / A. Maier [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2015 Oct. – Vol. 73, N 1. – P. 248–264.
 15. СТБ 1334-2003. Спирт этиловый ректифицированный из пищевого сырья сорта «Люкс». Технические условия. – Введ. 2003–07–12. – Минск : Белорус. гос. ин-т стандартизации и сертификации, 2009. – 8 с.
 16. Этанол, раствор для наружного применения, 70% во флаконах 100 мл, в бутылках 500 мл, 1000 мл : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 8 июля 2009 г. / УО «Витебский государственный медицинский университет», ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». – Минск, 2009. – 10 с.
 17. Антисептическое средство для наружного применения : пат. 13640 Респ. Беларусь : МКП А 61 К 31/136, А 61 К 31/14, А 61 Р 31/00 / И. И. Бурак, Н. И. Миклис, А. Б. Юркевич, С. В. Григорьева, С. И. Корикова, Е. Н. Зайцева ; заявитель и патентообладатель Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – № а20090216 ; заявл. 16.02.09 ; опубл. 30.10.10.
 18. Антисептический раствор для наружного применения : пат. Респ. Беларусь 18270 / И. И. Бурак, Н. И. Миклис, А. Б. Юркевич, С. В. Григорьева, С. И. Корикова, Г. В. Адаменко ; заявитель и патентообладатель Витеб. гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т. – № а20111090 ; заявл. 08.08.11 ; опубл. 30.06.14.
 19. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКИ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестн. ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 143–150.
 20. Адаменко, Г. В. Технология получения и оценка качества комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКО» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестн. фармации. – 2014. – № 3. – С. 56–62.
 21. Адаменко, Г. В. Технология получения комбинированного антисептического лекарственного средства «Витасепт-СКЗ» / Г. В. Адаменко, И. И. Бурак // Вестн. фармации. – 2014. – № 1. – С. 10–16.
 22. Название цветов [Электронный ресурс] // Color Scheme. Ru : инструмент для подбора цветов и генерации цветовых схем : [сайт]. – Режим доступа: <https://colorscheme.ru/color-names.html>. – Дата доступа: 18.02.2020.
 23. Adverse reactions associated with an alcohol-based hand antiseptic among nurses in a neonatal intensive care unit / J. P. Cimiotti [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2003 Feb. – Vol. 31, N 1. – P. 43–48.
 24. Методические указания по применению кожного антисептика «АХД 2000 – специаль» фирмы «Лизоформ Д-р Ганс Роземанн ГМБХ» (Германия) № МУ–11–3/304–09 : утв. 18 дек. 2001 г. – Москва, 2001. – 17 с.

Поступила 20.11.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

1. About medicines: Zakon Resp Belarus' 20 iunia 2006 g, № 161–3. Nats Reestr Pravovyykh Aktov Resp Belarus'. 2006;(121):2/1258. (In Russ.)
2. SanPiN 21-112-99. Regulatory indicators of the safety and effectiveness of disinfectants: utv postanovleniem Gl gos sanitar vrachom Resp Belarus' № 2 06.01.99: vved v deistvie s 06.01.99: (v red postanovleniia M-va zdravookhraneniia Resp Belarus' ot 04.02.2009 g. № 12). Minsk, RB; 1999. 28 p. (In Russ.)
3. Requirements for the formulation of experimental studies for the initial toxicological assessment and hygienic regulation of substances: instruktsiia 1.1.11-12-35-2004: utv postanovleniem Gl gos sanitar vracha Resp Belarus' 14.12.2004, № 131. Minsk, RB; 2004. 42 p. (In Russ.)
4. GOST 12.1.007-76. Occupational safety standards system (SSBT). Harmful substances. Classification and general safety requirements (with Amendments N 1, 2). Vved 1977-01-01. Moscow, RF: Standartinform; 2007. 7 p. (In Russ.)
5. M-vo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentral'naya ekspertiz i ispytaniia v zdravookhraneni; Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei: v 2 t: vved v deistvie s 1 ianv 2013 g prikazom M-va zdravookhraneniia RB ot 25.04.2012 g. № 453. T 1: Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 p. (In Russ.)
6. Demina EA. Hand treatment for the prevention of infections associated with the provision of medical care. Glavvrach. 2014;(10):49-52. (In Russ.)
7. Krasil'nikov AP. Antiseptic Guide. Minsk, RB: Vyssh shk; 1995. 367 p. (In Russ.)
8. Pkhakadze TYa. Antiseptic and disinfectants in the prevention of nosocomial infections. Klin Mikrobiologiya Antimikrob Khimioterapiia. 2002;4(1):42-8. (In Russ.)
9. Weber WP, Reck S, Neff U, Saccilotto R, Dangel M, Rotter ML, et al. Antiseptics for alcohol-based surgical treatment of hands: a comparison of efficacy with exposure times of 1.5 and 3 minutes. Poliklinika. 2011;(4):84-8. (In Russ.)
10. Pendlington RU, Whittle E, Robinson JA, Howes D. Fate of ethanol topically applied to skin. Food Chem Toxicol. 2001 Feb;39(2):169-74. doi: 10.1016/s0278-6915(00)00120-4
11. Gajjar RM, Kasting GB. Absorption of ethanol, acetone, benzene and 1,2- dichloroethane through human skin in vitro: a test of diffusion model predictions. Toxicol Appl Pharmacol. 2014 Nov;281(1):109-17. doi: 10.1016/j.taap.2014.09.013
12. Ahmed-Lecheheb D, Cunat L, Hartemann P, Hautemanière A. Dermal and pulmonary absorption of ethanol from alcohol-based hand rub. J Hosp Infect. 2012 May;81(1):31-5. doi: 10.1016/j.jhin.2012.02.006
13. Kirschner MH, Lang RA, Breuer B, Breuer M, Gronover CS, Zwingers T, et al. Transdermal resorption of an ethanol-and 2-propanol-containing skin disinfectant. Langenbecks Arch Surg. 2009 Jan;394(1):151-7. doi: 10.1007/s00423-007-

0237-7

14. Maier A, Ovesen JL, Allen CL, York RG, Gadagbui BK, Kirman CR, et al. Safety assessment for ethanol-based topical antiseptic use by health care workers: Evaluation of developmental toxicity potential. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015 Oct;73(1):248-64. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.07.015
15. STB 1334-2003. Rectified ethyl alcohol from food raw materials. Technical specifications. Vved 2003–07–12. Minsk, RB: Belarus gos in-t standartizatsii i sertifikatsii; 2009. 8 p. (In Russ.)
16. UO Vitebskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, OAO Bobruiskii zavod biotekhnologii. Ethanol, solution for external use, 70% in 100 ml vials, 500 ml, 1000 ml bottles: instruktsiia po primeneniiu: utv M-vom zdravookhraneniia Resp Belarus' 8 iulia 2009 g. Minsk, RB; 2009. 10 p. (In Russ.)
17. Burak II, Miklis NI, Yurkevich AB, Grigor'yeva SV, Korikova SI, Zaytseva EN; Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t, zaiavitel' i patentoobladatel'. Antiseptic for external use: pat 13640 Resp Belarus': MKP A 61 K 31/136, A 61 K 31/14, A 61 R 31/00. № a20090216; zaiavl 16.02.09; opubl 30.10.10. (In Russ.)
18. Burak II, Miklis NI, Yurkevich AB, Grigor'yeva SV, Korikova SI, Adamenko GV; Viteb gos ordena Druzhby narodov med un-t, zaiavitel' i patentoobladatel'. Antiseptic solution for external use: pat Resp Belarus' 18270. № a20111090; zaiavl 08.08.11; opubl 30.06.14. (In Russ.)
19. Adamenko GV, Burak II. The technology for producing a combined antiseptic drug «Vitasept-SKI». *Vestn VGMU.* 2014;13(2):143-50. (In Russ.)
20. Adamenko GV, Burak II. Production technology and quality assessment of the combined antiseptic drug «Vitasept-SKO». *Vestn Farmatsii.* 2014;(3):56-62. (In Russ.)
21. Adamenko GV, Burak II. The technology for producing a combined antiseptic drug «Vitasept-SKZ». *Vestn Farmatsii.* 2014;(1):10-6. (In Russ.)
22. Name of Flowers [Elektronnyi resurs]. Color Scheme.Ru: instrument dlia podbora tsvetov i generatsii tsvetovykh skhem: [sait]. Rezhim dostupa: <https://colorscheme.ru/color-names.html>. Data dostupa: 18.02.2020. (In Russ.)
23. Cimiotti JP, Marmur ES, Nesin M, Hamlin-Cook P, Larson EL. Adverse reactions associated with an alcohol-based hand antiseptic among nurses in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2003 Feb;31(1):43-8.
24. Guidelines for the use of skin antiseptic «AHD 2000 - Special» by Liesoform Dr. Hans Rosemann GmbH (Germany)» № MU-11-3/304-09: utv 18 dek 2001 g. Moscow, RF; 2001. 17 p. (In Russ.)

Submitted 20.11.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

Адаменко Г.В. – старший преподаватель кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Миклис Н.И. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7707-5882>;
 Бурак И.И. – д.м.н., профессор кафедры общей гигиены и экологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>.

Information about authors:

Adamenko G.V. – senior lecturer of the Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
 Miklis N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7707-5882>;
 Burak I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of General Hygiene & Ecology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-3056>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК. E-mail: geniusadam@mail.ru – Адаменко Геннадий Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Organization & Economy of Pharmacy with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: geniusadam@mail.ru – Gennadiy V. Adamenko.

ПРАКТИКООРИЕНТИРОВАННОЕ ОБУЧЕНИЕ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., СУДИБОР Н.Ф.

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

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №1. – С. 94-103.

PRACTICE-ORIENTED TRAINING OF STUDENTS AT THE GENERAL PRACTITIONER CHAIR

VYKHRYSTSENKA L.R., SUZIBOR N.F.

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

Vestnik VGMU. 2020;19(1):94-103.

Резюме.

В статье авторы делятся опытом практикоориентированного обучения студентов медицинского университета на клинической кафедре. Представлены различные варианты проведения клинических практических занятий с использованием симуляционных технологий – кейс-метода, деловых игр, итогового занятия «Рабочий день участкового врача / врача общей практики» с дебрифингом, оценочного «портфолио» на лечебном факультете и факультете подготовки иностранных граждан. Улучшение качества обучения студента медицинского университета и его готовность к будущей практической работе возможны при соответствии профессионального уровня педагога-клинициста современным требованиям образовательного процесса. Популярное, особенно в зарубежной педагогической литературе, словосочетание «long-life education» – «образование длиною в жизнь», акцентирующее необходимость постоянного совершенствования, следует отнести не только к студентам, но и к современным преподавателям.

Ключевые слова: врач общей практики, практические навыки, контроль знаний и умений, профессиональная компетентность.

Abstract.

In the present article the authors share their own experience in the field of practice-oriented training at the clinical chair of medical universities. Different variants to conduct clinical practical classes with the students of the general medicine and overseas students training faculties using simulation technologies – case method, role-playing games, final lesson «The working day of a district doctor» with debriefing, assessment «portfolio» are presented herein. A considerable improvement in the quality of medical students' education that means the ability of young specialists for successful practical work is possible only when the professional level of a teacher-clinician satisfies modern requirements to the educational process and current medicine. The term «long-life education» that is popular now, especially in foreign pedagogical literature emphasizing the necessity of constant development should be addressed not only to students but to modern teachers as well.

Key words: general practitioner, practical skills, knowledge and skills control, professional competence.

Современная система высшего медицинского образования основывается на высоком уровне материальной базы и методического обеспечения, модернизации образовательного процесса и высокой профессиональной компетентности педагога-клинициста [1].

С учетом перехода первичного звена здравоохранения Республики Беларусь к медицинскому обслуживанию взрослого населения по системе «врач общей практики» повысилась ответственность и одноименной кафедры Витебского государственного медицинского университета

(ВГМУ) за подготовку высококвалифицированного конкурентоспособного специалиста [2].

Повышение престижа врача общей практики, информированность населения о его компетентности, организация надлежащих условий его труда и работы «команды» с целью обеспечения максимального объема оказания медицинской помощи за одно посещение – всё это являлось основным направлением деятельности органов управления и организаций здравоохранения в 2019 году [3]. Являясь ключевым звеном в системе оказания первичной медико-санитарной помощи, врач общей практики проводит первичную диагностику и амбулаторное лечение наиболее распространенных терапевтических заболеваний, назначает необходимые дополнительные методы обследования и консультации «узких» специалистов, осуществляет диспансерное наблюдение и реабилитацию пациентов с хронической патологией внутренних органов. Расширение функциональных обязанностей врача общей практики, получившего специальные практические навыки, позволяет в определенных случаях вести прием пациентов не только терапевтического профиля, но и с патологией лор-органов, заболеваниями эндокринной, нервной, костно-мышечной систем, снижая, таким образом, нагрузку на врача-специалиста и одновременно обеспечивая доступность специализированной помощи. Важным аспектом ежедневной деятельности врача общей практики является профилактическая работа среди населения по выявлению модифицируемых факторов риска развития основных, социально значимых, неинфекционных заболеваний, пропаганда здорового образа жизни, индивидуальная и групповая санитарно-просветительская деятельность с активным привлечением пациентов к сотрудничеству для улучшения качества жизни.

Многие студенты в период обучения по вполне объяснимым причинам (зрелищность, видимый результат, привлекательность высокотехнологичных отраслей медицины) отдают предпочтение и заинтересованы в освоении современных методов диагностики, интенсивной помощи, оперативного лечения, совершенствовании знаний по различным «узким» специальностям и скептически, без интереса относятся к амбулаторному приему участкового врача/врача общей практики. Чрезвычайно важным является осознание студентами роли врача общей практики как главного звена первичного здравоохранения, формирование у них установки на

важность обычной, ежедневной работы врача на амбулаторном приеме, во время домашних визитов. Реальные возможности эффективно влиять на здоровье пациентов своего территориального участка существуют и должны быть максимально использованы современным врачом. Достижению этой цели способствуют своевременная диагностика заболеваний и квалифицированное лечение, основанные на высоком уровне теоретической и практической подготовки молодого специалиста.

Подготовка высококвалифицированного специалиста – врача общей практики – является непростой задачей и требует постоянного совершенствования базовой классической системы обучения. Для формирования набора профессиональных компетенций с обязательным уровнем теоретических знаний и стандартных практических навыков, необходимых молодому врачу в будущей самостоятельной практической работе, используется практикоориентированное обучение. Совершенствование современной обучающей системы медицинского образования XXI века с использованием инновационных технологий – тема многочисленных конференций, семинаров и тематических публикаций в различных изданиях Витебского государственного медицинского университета.

В статье проанализированы обоснованность и преимущества практикоориентированного обучения студентов при изучении дисциплины «Поликлиническая терапия».

Цель, задачи и структура практического клинического занятия

Амбулаторные аспекты врачебной медицинской помощи студенты специальности «Лечебное дело» последовательно изучают и совершенствуют согласно программе по дисциплине «Поликлиническая терапия» на 4, 5 и 6-м курсах, по профилю «Общая врачебная практика» для студентов-субординаторов специальностей «Лечебное дело» и «Педиатрия» и продолжают после окончания университета в интернатуре.

Цель преподавания дисциплины «Поликлиническая терапия» в программе обучения заключается в адаптации имеющихся у студентов знаний и умений, полученных на предыдущих курсах, к амбулаторным условиям, а также в приобретении ими новых навыков для практического применения в конкретной клинической ситуации.

Успешная практическая деятельность врача общей практики основывается на следующих обязательных составляющих:

- знание актуальных в амбулаторной практике социально значимых терапевтических и смежных заболеваний (хирургические, неврологические, инфекционные, онкологические заболевания);

- раннее выявление факторов риска и формирование групп высокого риска развития распространенных, социально значимых заболеваний;

- проведение активной первичной и вторичной профилактики заболеваний, включая санитарно-просветительскую работу и пропаганду здорового образа жизни;

- умение вести целенаправленный опрос, объективное клиническое обследование и качественно оформлять медицинскую документацию;

- умение обосновать и спланировать необходимую программу обследования пациента с учетом информативности лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также уровня и возможностей лечебно-профилактических учреждений;

- умение интерпретировать результаты дополнительных методов обследования для верификации диагноза и оценки динамики процесса;

- эффективное взаимодействие, преемственность в работе с диагностическими и лечебными структурами лечебно-профилактического учреждения, врачами стационаров, станций «скорой помощи», специализированных диспансеров, диагностических центров и лабораторий, средним медицинским персоналом;

- оценка состояния здоровья пациента, выделение клинических ситуаций, требующих неотложной помощи и экстренной госпитализации, определение оптимальной врачебной тактики в амбулаторных условиях;

- знание критериев временной нетрудоспособности и инвалидности, оценка трудоспособности пациента, оформление экспертных документов.

Основным видом занятий при изучении дисциплины «Поликлиническая терапия» в субординатуре по профилю врача общей практики и врача-терапевта являются практические занятия и производственные практики, на которые отводится около 80% учебного времени.

Практическое клиническое занятие состоит из теоретической части (90 мин, т.е. 1/3 продол-

жительности 6-часового занятия), где проверяется и совершенствуется теоретический уровень знаний студентов по теме, и основной практической части (180 мин, т.е. 2/3 продолжительности занятия), предназначенной для приобретения специальных врачебных навыков по дисциплине.

Практическая часть обучения включает самостоятельную работу студента с практикующим врачом с последующим представлением и обсуждением в группе пациентов, принятых во время курации, присутствие на проводимых преподавателем клинических разборах и индивидуальных консультациях пациентов, оформление медицинской документации, участие в проведении образовательных программ для пациентов в рамках «Школы пациентов».

Самостоятельная работа студента на приеме в кабинете практикующего врача длится 60 мин. Следующие 30 мин отводятся для предварительного отчета преподавателю и представления каждым студентом краткой информации о принятых во время курации пациентах. Студенты получают комментарии преподавателя и необходимую помощь в оформлении врачебного дневника, а также индивидуальные задания по диагностике и/или рецептуре с учетом рассматриваемого клинического случая. Для детального разбора в группе в течение последующих 30 мин преподаватель отбирает предпочтительно тематических пациентов или клинические случаи с наиболее актуальными в практике амбулаторного врача ситуациями.

Ежедневное обязательное представление 2-3-мя студентами принятых на приеме с врачом пациентов перед группой формирует и совершенствует навык публичного выступления и, что очень важно, способствует накоплению практического опыта остальными студентами, значительно увеличивает количество и расширяет диапазон различных клинических ситуаций для обсуждения. Поскольку любой вид обучения является активным процессом, преимущество имеют студенты, выражающие желание на каждом занятии представить принятых пациентов, задать уточняющие вопросы, не опасаясь допустить ошибки и, таким образом, имеющие возможность получить достаточное количество попыток анализа конкретной клинической ситуации, в которой принимали участие во время практической части занятия, приобрести собственный практический опыт, поступательно повышая и совершенствуя свой профессиональный уровень.

Оформление медицинской документации, прежде всего амбулаторной карты, как источника объективной информации о пациенте для проведения лечебно-диагностического процесса, вынесения экспертных решений требует высокого уровня профессиональной компетенции врача и поэтому отрабатывается студентами на цикле как обязательный практический навык. Уже на первом занятии цикла студенты изучают структуру и особенности заполнения утвержденной амбулаторной карты, затем в качестве индивидуального задания анализируют действующую амбулаторную карту пациента с последующим оформлением краткой выписки (резюме) из медицинского документа. На последующих занятиях студенты, руководствуясь предложенной схемой написания дневника врачебного наблюдения амбулаторного пациента и методическими указаниями по приему пациентов терапевтического профиля, оформляют «учебные» дневники осмотра пациентов, находившихся на приеме врача. Поощряется оформление и представление в виде дневников как можно большего количества принятых пациентов, что позволяет в течение практического занятия и цикла в целом отработать алгоритм действий врача при различных клинических ситуациях на амбулаторном приеме, т.е. провести настоящий практический тренинг.

Завершает клиническое занятие раздел закрепления и систематизации теоретических знаний и практических навыков по изучаемой теме путем индивидуального решения студентами ситуационных задач или проведением деловой «командной» игры.

Таким образом, структура практического клинического занятия акцентирована на практикоориентированное обучение студентов-медиков. Достижение высокого качества профессионального образования и подготовка конкурентоспособного специалиста предполагают одновременное и параллельное использование всех методов, испытанных многолетней практикой старой медицинской школы, и нововведений в технологии обучения, способствующих развитию личностных качеств студентов.

Методы симуляционного обучения

При проведении цикла поликлинической терапии используются как традиционные, классические методы обучения – исходный и итоговый тест-контроль, самостоятельная работа сту-

дента на амбулаторном приеме с практикующим врачом, клинические разборы и консультации пациентов с преподавателем – так и более современные, в частности симуляционное обучение. По определению Дэвида Габа (Стэнфордский университет, 2004 г.) «симуляционное обучение – это «техника» (а не технология), которая позволяет обогатить практический опыт обучаемого с помощью искусственно созданной ситуации, которая отражает и воспроизводит проблемы, имеющие место в реальном мире, в полностью интерактивной манере». Симуляционное обучение – это «образовательная методика, которая предусматривает интерактивный вид деятельности, «погружение в среду» путем воссоздания клинической картины полностью или частично при этом без сопутствующего риска для пациента» (Николь Моран, Ронни Гловен Рооз, Шотландский клинический симуляционный центр, 2003 г.).

Классические, проверенные временем методы обучения студента-медика «у постели больного», подготовившие не одно поколение грамотных, успешно практикующих врачей, по-прежнему являются «золотым стандартом» в медицинском образовании. Предпочтительной и самой эффективной методикой изучения и преподавания отдельных разделов поликлинической терапии является разбор и обсуждение в группе принятых на приеме пациентов, отработка алгоритма действий врача при определенном синдроме. Обучающимся предоставляется возможность анализа и выбора оптимальной врачебной тактики в соответствии с конкретной клинической ситуацией, а также проведения дифференциальной диагностики, моделирования и обсуждения подобных клинических сценариев.

Однако специфика амбулаторного приема с трудностями или невозможностью запланировать и продемонстрировать «профильного» пациента по изучаемой теме, этические проблемы взаимоотношений с пациентами определяют особенности педагогического процесса и вполне объяснимый интерес преподавателя курса поликлинической терапии к симуляционному обучению [4]. Симуляционное обучение в виде использования ситуационных клинических задач («кейс-метод») применяется на различных клинических кафедрах давно, особенно для иллюстрации неотложных состояний и редко встречающихся или «опасных» заболеваний как для самостоятельной подготовки студента к занятиям, так и в процессе проведения практических

занятий в группе [5-8]. При изучении неотложных состояний использование «кейс-метода» с различными сценариями порой является единственной возможностью виртуально приблизить студента к реальным жизнеугрожающим клиническим ситуациям в его будущей работе, причем, что особенно важно, с предоставлением попыток ошибочных действий с возможными неблагоприятными последствиями или даже летальным исходом [9].

При проведении цикла поликлинической терапии в качестве элементов симуляционного обучения на кафедре используется «кейс-метод» – решение клинических ситуационных задач с «виртуальными пациентами» и проведение деловых игр.

Учебные задачи-задания по темам поликлинической терапии разработаны для разных курсов обучения студентов и используются на каждом практическом занятии. Они отвечают требованиям, предъявляемым к методическим пособиям такого рода, а именно:

- представленные клинические ситуации являются реалистичными и актуальными в амбулаторной практике;

- лаконичны по объему с необходимой для принятия решения информацией или запланированной (в зависимости от поставленной цели) недостаточностью медицинских сведений;

- имеют различную степень сложности заданий, предусматривающую репродуктивную (по образу и подобию), развивающую (совершенствование клинического мышления и практических навыков) или творческую (поисковую) деятельности;

- составлены с разнообразием условий заданий в соответствии с целями – диагностические (предположительный или заключительный клинический диагноз, лабораторные или инструментальные обследования), лечебные программы (неотложная помощь, лечение острых заболеваний, длительное ведение, диспансерное наблюдение пациента с хронической патологией), врачебная тактика (определение места обследования и лечения пациента, оптимальные сроки и регулярность наблюдения), медико-социальная экспертиза (критерии и сроки временной нетрудоспособности, оформление экспертных документов, удостоверяющих временную нетрудоспособность).

При обучении на цикле студенту предлагается прохождение несколько уровней решения

ситуационных задач. Первый уровень – тренировочный, воспроизводящий – выполняется студентом по предлагаемому образцу, схеме, таблице, алгоритмам, представленным в разделе «Блок контроля знаний» по дисциплине «Поликлиническая терапия» в системе дистанционного обучения вуза. Активное использование возможностей дистанционного обучения позволяет студенту самостоятельно в процессе подготовки к практическому занятию проанализировать тематические клинические задания с эталонами ответов. Затем студенты выполняют предлагаемые тестовые задания для определения уровня усвоенности и готовности к практическому занятию. Такое многократное повторение аналогичных ситуаций через узнавание, осмысление, запоминание и закрепление приводит к формированию у студента устойчивых навыков и действий. В случае затруднений студент может обратиться к теоретическому или справочному разделу дистанционного обучения для получения необходимой информации.

Второй уровень решения ситуационных задач – реконструктивный, моделирующий – используется во время практического занятия, предполагает более сложную клиническую ситуацию, для решения которой недостаточно воспользоваться стандартной схемой, необходимо внести определенные изменения в тактику врача или лечебную программу. Этот вид деятельности возможен только при успешном усвоении первого уровня самостоятельной работы студента и основывается на способности студента создать на основе общих положений новую «частную» модель, выбрать или предложить собственный оптимальный вариант решения. Более сложная клиническая задача может выявить недостаточный уровень подготовки, ведет к активной дискуссии, а значит, стимулирует активный самостоятельный процесс овладения медицинскими знаниями, развивает клиническое мышление, подготавливает студента к многообразию клинических ситуаций в будущей практической деятельности.

В качестве групповой формы организации учебного процесса на кафедре используются деловые игры с проблемной клинической ситуацией. Наглядно продемонстрировано, что успешные профессиональные действия врача в реальной жизни в большинстве случаев основаны на коллективной работе и рациональном взаимодействии с коллегами, чему способствует обучение навыкам работы в команде [10]. На практических занятиях в ходе деловой игры проводятся неод-

нократные повторения врачебных действий при неотложных состояниях (гипертонический криз, острый коронарный синдром, приступ бронхиальной астмы, «острый живот», почечная и печеночная колики, коматозные состояния при сахарном диабете) с распределением «ролей» между студентами – врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи приемного покоя, стационара, диагностических служб (врач функциональной диагностики, рентгенолог, эндоскопист), врачи-специалисты (кардиолог, пульмонолог, эндокринолог, хирург), помощник врача, медицинская сестра. Таким образом, моделируется большое количество возможных вариантов развития изучаемых клинических ситуаций, что обеспечивает «погружение в среду», активизирует деятельность студента и, в конечном итоге, повышает эффективность образовательного процесса. Такого рода симуляционный тренинг с возможным многократным количеством повторений и объективной оценкой правильных и ошибочных действий «работающей команды», прежде всего, остальными членами группы студентов, а не только преподавателем, способствует развитию клинического мышления и практических навыков командной работы в экстремальных ситуациях без риска для пациента.

Соотношение классических и новых симуляционных методов обучения в рамках практического занятия составляет около 50%. В учебном процессе используются преимущественно первый и второй уровни заданий, а также коллективная работа студентов при проведении деловых игр, с помощью которых моделируется ежедневная практическая работа врача.

Формы контроля профессиональных компетенций студента-медика

Практическая направленность обучения в медицинском вузе требует совершенствования системы оценки теоретических знаний и умения применить практические навыки в конкретной клинической ситуации, т.е. уровня профессиональной компетенции студента. Для оценки профессиональных компетенций в программе по учебной дисциплине «Поликлиническая терапия» применяются как традиционные, так и инновационные формы, включающие деловые игры, кейс-методику (ситуационные задачи), оценочное портфолио и др.

Использование на кафедре популярного

за рубежом, в том числе для медицинских вузов, портфолио для студентов позволяет совместить авторитарную оценку преподавателя с демократической – собственной, возможно, более глубокой и объективной самооценкой студентом уровня подготовки к занятиям [11]. Структура портфолио основана на уже хорошо известной системе построения методических разработок для самостоятельной подготовки студентов к практическим занятиям с разделами: студент должен знать и студент должен уметь. Принципиальное различие состоит в необходимости обязательной самооценки в баллах (от 0 до 10) по каждой позиции, что, при условии максимально правдивого объективного ответа студента, отражает истинное положение вещей – «до» занятия и «после». В начале практического занятия студенты оценивают свой исходный уровень знаний и умений, а в конце занятия – итоговый по определенным разделам темы. Преподаватель имеет возможность проанализировать оценки, отражающие исходный уровень знаний, сориентироваться в уровне подготовки группы, определить «слабые» места в разделах для всей группы (наименьшие баллы у большинства студентов) и индивидуально. Это позволяет преподавателю в дальнейшем спланировать аудиторную работу с максимальной эффективностью для каждого студента, перераспределить учебное время на обсуждение разделов темы с наименьшими баллами, использовать тесты, клинические ситуационные задачи различной степени сложности с ориентацией на личность студента и в конечном итоге улучшить подготовку будущего специалиста.

Применение «Портфолио» для самооценки теоретических знаний и практических навыков исходной и итоговой подготовки по клинической дисциплине является, на наш взгляд, перспективным и важным методом формирования объективной оценки студентом-медиком своей профессиональной компетенции в процессе овладения врачебной специальностью. Максимальное соответствие оценки преподавателя и самооценки студента (независимо от величины балла) свидетельствует о способности студента адекватно оценивать свой уровень профессиональной подготовки, при значительном расхождении оценок (в ту или другую сторону) преподаватель должен помочь студенту достичь максимальной объективности.

Портфолио предоставляет возможность и студенту, и преподавателю оценивать темп про-

движения, что является определяющим мотивирующим фактором обучения, учитывает обязательные качества контроля – объективность, систематичность, наглядность [12].

В качестве итогового контроля на 4 курсе применяется письменная работа «Рабочий день участкового врача/врача общей практики». В ней отражены типичные, часто встречающиеся во время амбулаторного приема и на домашних визитах клинические ситуации, требующие конкретных врачебных выводов, определенных действий, выбора оптимальной врачебной тактики, решения экспертных вопросов. Письменное задание – объективный документ, позволяющий преподавателю оценить студента более обоснованно, а студенту внимательно проанализировать свои ответы, оценку и комментарии педагога. Это стимулирует студентов к более серьезной подготовке к занятиям в течение цикла и, соответственно, к приобретению и накоплению профессионального опыта. Последующий «дебрифинг» (англ. debriefing – опрос после выполнения задания), вызвавший затруднения при выполнении заданий, проходит с активным обсуждением в группе, повторением и углублением изучаемого материала. Непосредственной целью проведения дебрифинга является выделение студентов с лучшим уровнем подготовки и показавших уверенный рост в процессе обучения, мотивация студентов к настойчивому овладению азами профессии [13].

Творческий, поисковый подход к обучению студента реализуется при подготовке рефератов, электронных мультимедийных презентаций, при участии будущего врача в работе студенческих кружков и научно-практических конференций и получает поддержку и высокую оценку преподавателя.

С организацией специализированного симуляционного центра в вузе у студентов появилась возможность обучаться на электронно-механических симуляторах, роботах-тренажерах и виртуальных симуляторах. Отдельные практические навыки, отрабатываемые на кафедре, получили междисциплинарную интеграцию и унифицированный подход, обеспечиваются современной технической поддержкой и перекрестным контролем уровня подготовленности [4, 7].

Полученные знания и навыки студенты закрепляют и во время прохождения производственных практик после окончания 4-го и 5-го курсов. В симуляционном центре проходит атте-

стационный этап, в рамках которого оценивается практическая подготовка студента после прохождения производственных клинических практик, а также по завершении интернатуры.

Таким образом, каждый обучающийся получает возможность овладеть необходимыми профессиональными компетенциями для будущей работы в соответствии с утвержденными в Республике Беларусь клиническими протоколами, инструкциями, стандартами.

Педагогическое мастерство преподавателя-клинициста

Эффективное использование инновационных технологий в образовательном процессе возможно при условии высокого уровня и постоянного совершенствования профессиональной компетентности педагога.

По мнению таких ученых, как А.В. Хуторский, С.Е. Шишов, В.А. Кальней, В.Г. Суходольский, профессиональная компетентность – интеграция знаний, опыта и профессионально значимых личностных качеств, которые отражают способность педагога эффективно выполнять профессиональную деятельность и включают профессионализм и педагогическое мастерство.

Понимая свою роль в формировании конкурентоспособного выпускника для практической работы в первичном звене здравоохранения, кафедра врача общей практики активно включилась в создание современной обучающей системы ВГМУ. На кафедре проводится работа по формированию библиотеки / архива методических материалов по модульной системе с комплектами тестовых заданий, клинических сценариев, деловых игр различной степени сложности для первичного, промежуточного и финального тренингов в процессе занятий при наиболее часто встречающихся в реальной деятельности врача общей практики ситуациях [14].

Преподаватели кафедры принимают участие в тематических научно-практических конференциях, семинарах по современным техническим средствам обучения, повышают квалификацию и проходят переподготовку по специальности «Профессиональное обучение» на факультете повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии ВГМУ [15].

В университете работает «Школа молодого преподавателя», в которую зачисляются препода-

ватели со стажем работы менее 5 лет. Обучение позволяет молодым преподавателям кафедры совершенствовать теоретические знания и повышать педагогическое мастерство, внедрять в работу современные образовательные технологии. К молодым преподавателям прикреплены наставники из наиболее опытных преподавателей кафедры, которые оказывают методическую помощь в овладении педагогической профессией.

Так как, по мнению Всемирной организации здравоохранения, «качество оказания медицинской помощи не может быть выше качества медицинского образования», очень актуальным не только для студентов-медиков, но и для практикующих врачей любых специальностей и преподавателей-клиницистов медицинских учебных заведений является положение «long-life education» – обучение длиною в жизнь [16].

Заключение

Внедрение передовых технологий в образовательный процесс медицинского университета для подготовки конкурентоспособного выпускника, соответствующего современным требованиям первичного звена здравоохранения, требует творческого подхода, педагогического мастерства и высокой профессиональной компетентности преподавателя-клинициста.

Акценты в преподавании циклов поликлинической терапии направлены на максимальное приближение студента к реальной практической деятельности врача амбулаторно-поликлинической службы, индивидуализацию обучения, активизацию самостоятельной работы студентов «от обучения – к изучению» («from teaching to learning»).

Организация преподавания дисциплин «Поликлиническая терапия», «Общая врачебная практика» с позиции практикоориентированного обучения помогает студентам успешно овладеть профессиональными компетенциями для будущей работы.

Приглашаем к активному сотрудничеству, будем благодарны за помощь и обмен опытом работы по совершенствованию преподавания клинических дисциплин на клинических кафедрах ВГМУ, в медицинских ВУЗах Республики Беларусь и за рубежом.

Литература

1. Кульбашна, Я. А. Концептуальные принципы модернизации современного высшего медицинского образования / Я. А. Кульбашна, С. А. Кабанова, А. А. Кабанова // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 127–131.
2. Об организации работы врача общей практики : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 27 февр. 2018 г., № 177 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=328222. – Дата доступа: 18.02.2020.
3. Об итогах работы органов и организаций здравоохранения в 2018 и основных направлениях деятельности на 2019 год [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%98%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%B8.pdf>. – Дата доступа: 18.02.2020.
4. Состояние и направление симуляционного обучения в Витебском государственном медицинском университете / А. Т. Щастный [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 107–117.
5. Симуляционное обучение в медицине / под ред. А. А. Свистунова ; сост. М. Д. Горшков. – Москва : Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – 288 с.
6. Косаговская, И. И. Современные проблемы симуляционного обучения в медицине / И. И. Косаговская, Е. В. Волчкова, С. Г. Пак // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 49–61.
7. Поплавец, Е. В. Проблемы интеграции симуляционного обучения в учебный процесс / Е. В. Поплавец, В. В. Редченко // Медицинское образование XXI века: компетентностный подход и его реализация в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 15 дек. 2017 г. – Витебск, 2017. – С. 441–443.
8. Пахомова, Ю. В. Роль симуляционного обучения в системе непрерывного медицинского профессионального образования / Ю. В. Пахомова, Н. Б. Захарова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 4. – С. 22–26.
9. Прасмыцкий, О. Т. Симуляционные технологии обучения студентов в медицинском университете по ведению пациентов в критических ситуациях / О. Т. Прасмыцкий, Е. М. Кострова // Мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 34–41.
10. Блохин, Б. М. Симуляционное обучение навыкам работе в команде / Б. М. Блохин, И. В. Гаврютина, Е. Ю. Овчаренко // Вирт. технологии в медицине. – 2012. – № 2. – С. 18–20.
11. Васюков, И. Л. Портфолио как инструмент самоорганизации, самопознания, самооценки, саморазвития и самопрезентации студента / И. Л. Васюков, А. Н. Волков // Инноват. образоват. технологии. – 2005. – № 4. – С. 83–88.
12. Сивас, Н. В. Портфолио как метод контроля индивидуальной образовательной траектории студента-медика / Н. В. Сивас // Учен. зап. ун-та им. П. Ф. Лесгафта. – 2013. – № 11. – С. 153–156.
13. Cooper, J. B. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training / J. B. Cooper,

- V. R. Taqueti // Qual. Saf. Health. Care. – 2004 Oct. – Vol. 13, suppl. 1. – P. i11–i18.
14. Леушина, Е. А. Модульное обучение / Е. А. Леушина, Е. Н. Чичерина // Инновационные обучающие технологии в медицине [Электронный ресурс] : сб. материалов Междунар. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Витебск : ВГМУ, 2017. – С. 74–77. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – Загл. с этикетки диска.

15. Сущность и содержание профессиональной компетентности преподавателя ВУЗа / М. Н. Медведев [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 133–139.
16. Кузнецова, О. Ю. Непрерывное медицинское образование. Особенности реализации образовательных программ по общей врачебной практике (семейной медицине) / О. Ю. Кузнецова, И. Е. Моисеева, О. Т. Гончаренко // Рос. семейн. врач. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 27–32.

Поступила 13.11.2019 г.

Принята в печать 31.01.2020 г.

References

- Kul'bashna YaA, Kabanova SA, Kabanova AA. Conceptual principles of modern higher medical education modernization. Vestn VGMU. 2015;14(6):127-31. (In Russ.)
- On the organization of the general practitioner's work: prikaz M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 27 fevr 2018 g, № 177. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus' [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: http://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/normativno-pravovaya-baza/baza-npa.php?ELEMENT_ID=328222. Data dostupa: 18.02.2020. (In Russ.)
- M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus'. Results of the work of health authorities and organizations in 2018 and main activities for 2019 [Elektronnyi resurs]. Rezhim dostupa: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%98%D1%82%D0%BE%D0%B3%D0%B8%20%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%B8.pdf>. Data dostupa: 18.02.2020. (In Russ.)
- Shchastnyy AT, Rednenko VV, Konevalova NYu, Fomin AV, Poplavets EV. Condition and direction of simulation training at Vitebsk State Medical University. Vestn VGMU. 2015;14(3):107-7. (In Russ.)
- Svistunov AA, red; Gorshkov MD, sost. Simulated training in medicine. Moscow, RF: Izd-vo Pervogo MG MU im IM Sechenova; 2013. 288 p. (In Russ.)
- Kosagovskaya II, Volchkova EV, Pak SG. Modern problems of simulated learning in medicine. Epidemiologiya i Infektsii. 2014;19(1):49-61. (In Russ.)
- Poplavets EV, Rednenko VV. Challenges of integrating simulation learning into the learning process. V: Meditsinskoe obrazovanie XXI veka: kompetentnostnyi podkhod i ego realizatsiia v sisteme nepreryvnogo meditsinskogo i farmatsevticheskogo obrazovaniia: sb materialov Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, 15 dek 2017 g. Vitebsk, RB; 2017. P. 441-3. (In Russ.)
- Pakhomova YuV, Zakharova NB. The role of simulation training in continuing medical professional education. Meditsina Obrazovanie Sibiri. 2013;(4):22-6. (In Russ.)
- Prasmytskiy OT, Kostrova EM. Simulation technologies for teaching students at a medical university on the management of patients in critical situations. Med Zhurn. 2015;(2):34-41. (In Russ.)
- Blokhin BM, Gavryutina IV, Ovcharenko EYu. Simulation training in team work skills. Virt Tekhnologii Meditsine. 2012;(2):18-20. (In Russ.)
- Vasyukov IL, Volkov AN. Portfolio as a tool for student self-organization, self-discovery, self-esteem, self-development and self-presentation. Innovats Obrazovat Tekhnologii. 2005;(4):83-8. (In Russ.)
- Sivas NV. Portfolio as a method of controlling individual educational trajectory of a medical student. Uchen Zap Un-ta im PF Lesgafta. 2013;(11):153-6. (In Russ.)
- Cooper JB, Taqueti VR. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training. Qual Saf Health Care. 2004 Oct;13 Suppl 1:i11-8. doi: 10.1136/qhc.13.suppl_1.i11
- Leushina EA, Chicherina EN. Modular training. V: Innovatsionnye obuchaiushchie tekhnologii v meditsine [Elektronnyi resurs]: sb materialov Mezhdunar Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem. Vitebsk, RB: VGMU; 2017. P. 74-7. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s etiketki diska. (In Russ.)
- Medvedev MN, Konevalova NYu, Kuntsevich ZS, Medvedeva LZ. The essence and content of the professional competence of a university teacher. Vestn VGMU. 2013;12(4):133-9. (In Russ.)
- Kuznetsova OYu, Moiseeva IE, Goncharenko OT. Continuing medical education. Features of implementation of educational programs on general medical practice (family medicine). Ros Semein Vrach. 2015;19(3):27-32. (In Russ.)

Submitted 13.11.2019

Accepted 31.01.2020

Сведения об авторах:

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

Судибор Н.Ф. – старший преподаватель кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

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

Sudzibor N.F. – senior lecturer 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: ludros@mail.ru – Выхристенко Людмила Ростиславна.

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: ludros@mail.ru – Liudmila R. Vykhrystsenka.

ВСТРЕЧА ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ СО СТУДЕНТАМИ-МЕДИКАМИ

13 декабря состоялась встреча Президента Республики Беларусь Александра Лукашенко со студентами медицинских вузов нашей страны. Она была организована в Минске на базе Белорусского государственного медицинского университета, однако ее полноценными участниками также стали студенты и преподаватели медицинских вузов в Гомеле, Витебске и Гродно, куда велась прямая видеотрансляция.



Ректорат нашего университета, преподаватели и студенты ВГМУ собрались в конференц-зале морфологического корпуса и в актовом зале главного учебного корпуса для участия в этой видеотрансляции. Встреча длилась чуть более двух часов. Вначале Александр Лукашенко обратился к собравшимся, а затем уже студенты получили возможность задать свои вопросы Президенту. Студент 6-го курса лечебного факультета ВГМУ Андрей Водич поинтересовался, какими видятся руководителю страны перспективы сотрудничества Беларуси с различными регионами мира в сфере образования, а также и в других сферах.

Диалог получился интересным и содержательным. Президент много шутил, приводил примеры из своей жизни, делился представлением о будущем нашей медицины. После окончания встречи собравшимся студентам и преподавателям было о чём поразмышлять и что обсудить.

ПОЗДРАВЛЯЕМ С ПРИСУЖДЕНИЕМ ПРЕМИИ СПЕЦИАЛЬНОГО ФОНДА ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ!

Распоряжением Президента Республики Беларусь (№ 237рп от 13.12.2019 г.) и в соответствии с решением специального фонда Президента Республики Беларусь по социальной поддержке одаренных учащихся и студентов денежными премиями награждены следующие победители XXV Республиканского конкурса студенческих научных работ учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет»:

Первая премия:

Горбачев Виктор Владимирович, аспирант кафедры инфекционных болезней с курсами ФПК и ПК;

Шемет Юрий Николаевич, выпускник лечебного факультета;

Юркевич Елена Игоревна, ассистент кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК.

Вторая премия:

Романюк Анна Андреевна, ассистент кафедры организации и экономики фармации с курсом ФПК и ПК;

Гусев Андрей Владимирович, студент 6 курса лечебного факультета.

Третья премия:

Щастный Артур Анатольевич, выпускник лечебного факультета;

Лемех Яна Андреевна, студентка 4 курса лечебного факультета.

ЛЕКЦИОННАЯ НЕДЕЛЯ ВИТЕБСК (ВГМУ)-САМАРА (СамГМУ)



В соответствии с заключенным договором о сотрудничестве между Самарским государственным медицинским университетом и Витебским государственным медицинским университетом с 09 по 13 декабря 2019 г. была проведена лекционная неделя Витебск-Самара. Три дня профессора ВГМУ – заведующая кафедрой педиатрии д.м.н., профессор Лысенко Ирина Михайловна, профессор кафедры акушерства и гинекологии д.м.н., профессор Радецкая Людмила Евгеньевна и заведующий кафедрой персонализированной и доказательной медицины ФПК и ПК д.м.н., профессор Жильцов Иван Викторович – провели в

Самаре курс учебных лекций для студентов лечебного факультета по темам: «Принципы и методы доказательной медицины», «Основные причины желтух новорожденных», «Бесплодный брак» и другие.

В свою очередь ВГМУ встречал гостей из Самары. С участниками делегации встретился проректор по НИР к.м.н., доцент С.А. Сушков, который пообщался с гостями, обсудил перспективы сотрудничества университетов и поблагодарил за визит. С лекциями по актуальным вопросам кардиохирургии, педиатрии и детской стоматологии перед студентами выступили: заведующий кафедрой и клиникой факультетской хирургии СамГМУ д.м.н., профессор Вачёв Алексей Николаевич, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста д.м.н., профессор Степанов Григорий Викторович и заведующий кафедрой детских болезней д.м.н., профессор Печкуров Дмитрий Владимирович.

Помимо чтения лекций профессор Вачёв А.Н. принял участие в Республиканской научно-практической конференции «Современные возможности диагностики и коррекции нарушений микроциркуляции при патологических состояниях», где выступил с докладом.

Стоматологический факультет принимал профессора Степанова Г.В. с лекциями по стоматологии детского возраста.

Лекционная неделя Витебск (ВГМУ)-Самара (СамГМУ) завершилась обменом взаимных пожеланий о дальнейшем развитии более тесных отношений в учебной и научной работе.

ДИСТАНЦИОННО-ОЧНЫЙ ЦИКЛ ФПК ДЛЯ АНАТОМОВ ВОРОНЕЖА И МОСКВЫ

С 25 января по 7 февраля 2020 г. проведен очередной цикл повышения квалификации для преподавателей морфологических кафедр, в этот раз по просьбе ректора Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. Анатомы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, 1 МГМУ им. И.М. Сеченова, преподаватели морфологических кафедр ВГМУ прослушали лекции о современных технологиях изготовления анатомических препаратов, методах преподавания морфологических дисциплин, обучились приемам изготовления наглядностей для оснащения учебного процесса по анатомическим дисциплинам на практических занятиях. Во время тематических дискуссий коллеги из Воронежа, Москвы и Витебска обменивались опытом по всем аспектам преподавания морфологических дисциплин в современном медицинском университете. Посетившие цикл проректоры по учебной работе Витебского (проф. Н.Ю. Коневалова) и Воронежского (проф. В.И. Болотских) медицинских университетов обсудили перспективы сотрудничества университетов в рамках академической мобильности, совместных научных исследований. Такие циклы повышают профессиональный уровень не только слушателей, но и организаторов, т.к. каждый из коллег делится известными ему новыми тенденциями в преподавании, оснащении образовательного процесса.

«НЕПОВТОРИМОСТЬ ПОСТОЯНСТВА»

5 февраля в холле второго этажа библиотеки открылась фотовыставка «Неповторимость постоянства» доцента кафедры неврологии и нейрохирургии Александра Александровича Пашкова. Экспозиция насчитывает 20 фотокартин, отражающих красоту природы через призму мировосприятия автора.

«Мир, окружающий нас, в нашей спешке кажется неизменно одинаковым и серым, но, если остановиться и всмотреться, он необыкновенно красив и динамичен. Невозможно увидеть двух одинаковых восходов солнца. Нет постоянства в красках лугов, озер, лесов, гор, степей. Нет одинаковости в человеческих лицах. Красивое и неповторимое в нас самих – это красота мира, увиденная в моменты наших остановок», пишет в преамбуле Александр Александрович.



«Неповторимость постоянства» – не просто коллекция красивых фотографий, это собрание уникальных снимков. Здесь можно встретить пейзажи не только родного края, но и закаты и рассветы над Красным, Эгейским морями и другие. Яркие, живые, красочные, наполненные любовью ко всему миру, фотографии никого не оставили равнодушным.

Эта фотовыставка положила начало новому направлению в работе библиотеки - выставочной деятельности. Галерейная система в холле второго этажа является, своего рода, подарком для всех пользователей библиотеки, и в дальнейшем фото- и художественные выставки будут радовать глаз и, являясь украшением фойе, доставлять эстетическое удовольствие всем проходящим в библиотеку.

Главный библиотекарь Юлия Лоскутова

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 31.01.2020 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 12,67.

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.
