



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

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vitebsk Medical Journal

Peer-reviewed scientific-practical journal

2023
Том 22
№1
**(январь-
февраль)**



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

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 22 №1 (январь-февраль) 2023

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»

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95,
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

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

Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).



© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2023

Главный редактор:

Анатолий Тадеушевич Щастный – д.м.н., профессор, учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, Республика Беларусь.

Зам. главного редактора:

Наталья Юрьевна Коневалова – д.б.н., профессор, учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакционная коллегия:

В.П. Адаскевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.Я. Бекиш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Ю.Ю. Бяловский – д.м.н., профессор, г. Рязань, Российская Федерация;
Т.Д. Власов – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.С. Глушанко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Городецкая – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.Б. Жданова – д.б.н., профессор, г. Киров, Российская Федерация;
А.И. Жебентяев – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.В. Ищенко – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.В. Ключкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.А. Криштопова – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.Г. Луд – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
О.В. Лысенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Марочков – д.м.н., профессор, г. Могилев, Республика Беларусь;
О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Д.Б. Никитюк – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.С. Портянко – д.м.н., доцент, г. Минск, Республика Беларусь;
З.К. Рахимов – к.м.н., доцент, г. Бухара, Республика Узбекистан;
С.П. Рубникович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;
В.А. Снежицкий – д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь;
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакция: И.А. Бебешко (ответственный секретарь, компьютерная верстка), Л.В. Есипова (секретарь), Р.В. Кадушко, к.филол.н., доцент (переводчик и корректор английского языка), И.Д. Ксениди (программист), И.Н. Лапусева (библиограф), И.А. Флоряну, к.филол.н., доцент (литературный редактор и корректор русского языка).

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

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

Vitebsk Medical Journal

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo
Universiteta)

Vol. 22 No. 1 (January-February) 2023

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times per year.

The founder and publisher – Educational Establishment
“Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University”

Address: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 33-90-95,
<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 No 108, dated 22.04.2009.

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

All the materials of the “Vitebsk Medical Journal” are available under
Creative Commons “Attribution” 4.0 license.



Editor-in-Chief:

Anatoliy T. Shchastniy – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

Deputy Editor-in-Chief

Natalya Yu. Konevalova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

Editorial Board:

V.P. Adaskevich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
Yu.V. Alekseyenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.Ya. Bekish – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
Yu.Yu. Byalovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor (Ryazan, Russian Federation);
T.D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
L.R. Vykhrystsenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.S. Glushanko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.V. Gorodetskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.B. Zhdanova – Dr. Sci. (Biology), Professor (Kirov, Russian Federation);
A.I. Zhebentyaev – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Zhyltsou – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.A. Kirpichenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.I. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.A. Krishtopova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Marochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Mogilev, Republic of Belarus);
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
S.S. Osochuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.P. Podpalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.S. Portyanko – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Minsk, Republic of Belarus);
Z.K. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Bukhara, Republic of Uzbekistan);
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.M. Khishova – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.L. Tserkovsky – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Shulmin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

Editorial office: I.A. Bebeshko (executive secretary, computer layout), L.V. Esipova (secretary), R.V. Kadushko, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (translator and English language proofreader), I.D. Ksenidi (programmer), I.N. Lapuseva (bibliographer), I.A. Floryanu, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (literary editor and Russian language proofreader).

Содержание

Обзор

С.И. Пиманов, В.С. Капорцева, Н.А. Михайлова, Е.В. Вергасова 9

Возмущающие факторы при ультразвуковой эластографии печени. Часть 1. Общие положения и методические ошибки

Д.И. Гавриленко, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина 19

Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 1. Методы диагностики нутритивных нарушений

Физиология

А.С. Доронкина, И.П. Жаворонок, А.Л. Михальчук, А.Ю. Молчанова, В.Г. Богдан 31

Роль амидов жирных кислот в изменении ноцицептивной чувствительности и паттернов походки у здоровых крыс и крыс с периферической нейропатией при фармакологической блокаде рецепторов GPR18

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин, О.Б. Островская, В.Ю. Смирнов, М.А. Носович, К.А. Храповицкая 42

Характеристика изменений ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести

Кардиология

В.П. Подпалов, Ю.Н. Сурунович, О.В. Подпалова, А.Д. Деев, О.Н. Журова, А.И. Счастливенко, А.Д. Козлова 48

Влияние факторов риска и коморбидной патологии на развитие МАСЕ (по данным 5-летнего и 13-летнего проспективных рандомизированных исследований)

Педиатрия

В.А. Прилуцкая, Т.П. Павлович 57

Оценка эффективности использования международных антропометрических стандартов Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro у крупновесных новорожденных детей, рожденных матерями с сахарным диабетом

А.В. Лукша 67

Ассоциация полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR и уровень гомоцистеина у детей

Contents

Review

S.I. Pimanov, V.S. Kaportseva, N.A. Mikhailova, E.V. Vergasova

Confounding factors in ultrasound liver elastography. Part 1. General provisions and methodological errors

D.I. Haurylenka, T.Y. Haurylenka, E.V. Rodina

Nutritional disorders in chronic liver diseases. Part 1. Diagnostic methods of nutritional disorders

Physiology

A.S. Doronkina, I.P. Zhavoronok, A.L. Mikhal'chuk, A.Yu. Molchanova, V.G. Bogdan

The role of fatty acid amides in the change of nociceptive sensitivity and gait patterns in healthy rats and in rats with peripheral neuropathy under pharmacological blockade of GPR18 receptors

L.I. Bon, N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin, O.B. Ostrovskaya, V.Yu. Smirnov, M.A. Nosovich, K.A. Khrapovitskaya

Characteristics of changes in the ultrastructure of neurons in the cerebral cortex of rats with cerebral ischemia of various severity degree

Cardiology

V.P. Podpalov, J.N. Surunovich, O.V. Podpalova, A.D. Deev, O.N. Zhurova, A.I. Schastlivenko, A.D. Kozlova

The influence of risk factors and comorbid pathology on the development of MACE (according to the 5-year and 13-year prospective randomized studies)

Pediatrics

V.A. Prylutskaya, T.P. Pavlovich

The efficiency evaluation of using the international anthropometric standards Intergrowth-21st and WHO Anthro in large for gestational age newborns from mothers with diabetes mellitus

A.V. Luksha

Association of A1298C and C677T polymorphisms of MTHFR gene and homocysteine level in children

с артериальной гипертензией

with arterial hypertension

Анестезиология и реаниматология

Ю.Э. Розин

Особенности применения BIS-мониторинга при анестезиологическом обеспечении ортопедо-травматологических операций на нижних конечностях у детей

76

Anesthesiology and resuscitation

Y.E. Rozin

The peculiarities of the BIS monitoring application for anesthesia care in orthopedic-traumatology surgery on the lower extremities in children

Онкология

И.Ю. Жерко, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, О.А. Гиземова

Лучевая терапия меланомы хориоидеи: сравнительная оценка результатов лечения

83

Oncology

I.Y. Zherka, P.D. Dziameshka, L.V. Naumenko, V.A. Hizemava

Radiation therapy of choroidal melanoma: comparative evaluation of the treatment results

Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

В.А. Молоток, С.Э. Ржеусский, С.В. Гвоздев, В.Л. Денисенко, С.А. Сушков

Оценка безопасности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе хлоридов алюминия и железа

94

Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy

V.A. Malatok, S.E. Rzhеussky, S.V. Hvozdeu, V.L. Denisenko, S.A. Sushkov

The evaluation of the safety of medical hemostatic foam based on aluminum and iron chlorides

Клинический случай

Ю.А. Каштанова, А.М. Каштанов, О.Н. Федорчук, Ю.Г. Кобец

Клинический случай пациента с альвеолярным протеинозом

100

Clinical case

Y.A. Kashtanova, A.M. Kashtanau, O.N. Fedorchuk, Y.G. Kobets

Clinical case of a patient with alveolar proteinosis

Юбилей

Леонид Иванович Богданович.
К 100-летию со дня рождения

109

Jubilee

To the 100th anniversary of L.I. Bogdanovich

Новости

112

News

Правила для авторов

115

Instructions for authors

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.9>

Возмущающие факторы при ультразвуковой эластографии печени. Часть 1. Общие положения и методические ошибки

С.И. Пиманов¹, В.С. Капорцева¹, Н.А. Михайлова², Е.В. Вергасова²

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

²ООО «ЛОДЭ», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 9-18.

Confounding factors in ultrasound liver elastography. Part 1. General provisions and methodological errors

S.I. Pimanov¹, V.S. Kaportseva¹, N.A. Mikhailova², E.V. Vergasova²

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

²LLC «LODE», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):9-18.

Резюме.

Цель исследования – систематизированный анализ литературных данных о влиянии на результаты ультразвуковой эластографии печени методических факторов, артефактов, а также внешних воздействий и особенностей состояния организма обследуемых. Двумерная эластография сдвиговой волной является высокоточным методом оценки степени фиброза печени при условии строго соблюдения методики исследования, однако следует учитывать влияние возмущающих факторов измерений. Возмущающие факторы приводят к ошибочному изменению жесткости печени от незначительного, в пределах 5-10%, до многократного, катастрофически искажающего оценку степени фиброза печени. Возмущающие факторы включают три основные группы: 1) методически обусловленные, а также физические артефакты и особенности оборудования; 2) внутренние (эндогенные) и 3) внешние (экзогенные). К первой группе возмущающих факторов относятся: несоблюдение оператором стандартных правил манипуляций с датчиком, позиционные особенности пациента, недостаточный размер площади окна зоны интереса, неправильное расположение зоны интереса, отсутствие адекватной задержки дыхания пациентом или осуществление им движений, недостаточное количество измерений, большой разброс регистрируемых значений, передаточные пульсации от сердца и крупных сосудов, особенности используемой аппаратуры, физическая сущность метода эластографии и артефакты.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, эластография сдвиговой волной, фиброз печени, жесткость, модуль Юнга, печень.

Abstract.

The aim of the study is a systematic analysis of literature data on the effect of methodological factors, artifacts, as well as external influences and features of the state of the organism on the results of ultrasonic elastography of the liver. Two-dimensional shear wave elastography is a highly accurate method for assessing the degree of liver fibrosis, provided that the study methodology is strictly followed, however, the influence of measurement disturbances should be taken into account. Confounding factors lead to an erroneous change in the liver stiffness from insignificant, within 5-10%, to considerable, catastrophically distorting the assessment of the degree of liver fibrosis. Confounding factors include three main groups: 1) methodologically determined, as well as physical artifacts and equipment features; 2) internal (endogenous) and 3) external (exogenous). The first group of confounding factors includes: non-observance by the operator of the standard rules for manipulating the probe, positional features of the patient, insufficient size of the window area of the area of interest, incorrect location of the area of interest, lack of adequate breath holding by the patient or the performing of his/her movements, insufficient number of measurements, large spread of recorded values, transmission pulsations from the

heart and large vessels, features of the equipment used, physical essence of the elastographic method and artifacts.
Keywords: ultrasound, shear wave elastography, liver fibrosis, stiffness, Young's modulus, liver.

Введение

Ультразвуковая (УЗ) эластография печени является востребованным методом диагностики в современной клинической гепатологии [1, 2]. Нередко выбор лечения, особенно при вирусных гепатитах, определяется степенью фиброза печени, который в настоящее время обычно определяется эластографически. Для диагностики стадийности и оценки прогрессирования фиброза при диффузных заболеваниях печени эластография привлекает внимание клиницистов благодаря безвредности, неинвазивности и высокой информативности этого метода исследования.

Эластография печени основана на оценке скорости распространения индуцируемых УЗ датчиком поперечных волн. Исходя из известной скорости поперечной волны возможно вычисление модуля упругости Юнга исследуемой ткани, который характеризует ее жесткость [3]. Хотя с физической точки зрения более правильно для характеристики ткани оценивать скорость распространения волны (м/сек), в клинической практике удобнее интерпретировать результаты, представленные в килопаскалях (кПа).

Начало широкого применения УЗ метода эластографии печени в клинической практике было положено транзиентным вариантом, который фактически является классическим и референтным. Транзиентная эластография печени осуществляется специализированным аппаратом, что ограничивает широкое использование метода. В последние годы интенсивно развивается двумерная эластография сдвиговой волной (2D shear wave elastography – 2D-SWE), причем этой опцией оснащаются обычные УЗ диагностические аппараты высокого класса. Во всем мире активно изучаются эластометрические показатели при диффузной и очаговой патологии различных органов [4].

Была доказана высокая валидность определения степени фиброза печени УЗ эластографическим методом в сравнении с «золотым стандартом», т.е. пункционной биопсией. В частности, несколько метаанализов и ряд недавно опубликованных сравнительных исследований убедительно продемонстрировали тесную корреляцию

эластометрических показателей со степенью фиброза печени по гистологической шкале Metavir, которая предполагает выделение нулевой степени (отсутствие) и 4 градаций фиброза (F0, F1, F2, F3, F4). Чувствительность и специфичность УЗ определения степени фиброза в этих исследованиях оказались весьма высокими и составили около 80-90% и выше [2]. Абсолютного совпадения гистологического и эластографического результата достичь невозможно, хотя бы по той причине, что воспроизводимость патоморфологических заключений биопсии печени достаточно низкая: критерий каппа составил 0,4-0,9 [5]. Кроме того, смертность после пункционной биопсии печени достигает 0,14% [6, 7]. В последние годы установлено, что по диагностическим характеристикам определения степени фиброза печени двумерная эластография сдвиговой волной превосходит транзиентную эластографию [7, 8]. В то же время следует учитывать, что биопсия печени отражает состояние только 1/50 000 объема печени [9], хотя даже при диффузной патологии органа, например при циррозе, поражение является неравномерным. Метод двумерной эластографии печени сдвиговой волной позволяет оценить жесткость относительно большого объема печеночной ткани – около 20 см³ [2, 7]. Следовательно, имеются предпосылки для весьма объективной неинвазивной оценки степени фиброза.

Обязательным условием успешного выполнения УЗ двумерной эластографии печени сдвиговой волной является строгое соблюдение методических правил, которые определены рядом рекомендаций: Европейской федерации ассоциаций по ультразвуку в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB) [9, 10], Обществом Радиологов в Ультразвуковой диагностике (Society of Radiologists in Ultrasound – SRU) в США [5, 11], Всемирной федерацией ультразвуковой диагностики в медицине и биологии (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology – WFUMB) [12, 13]. Большинство положений эластографии основано на доказательных принципах, однако ряд позиций требуют уточнений и по ним проводятся многочисленные исследования.

Несоблюдение методических правил приводит к ошибкам измерения. Также имеет значение, какой вариант эластографического метода используется. Установлено, что результаты транзитной эластометрии степени фиброза печени отличаются от таковых, полученных методом сдвиговой волны [6, 7]. Даже при использовании формально одной и той же методики УЗ двумерной эластометрии печени сдвиговой волной значения модуля упругости ткани органа отличаются при работе на аппаратах разных производителей [9, 13, 15]. Показатели эластографических измерений могут варьировать у одного и того же пациента в короткий промежуток времени из-за внешних факторов и изменения состояния обследуемого, например при дыхании [16].

На сегодняшний день накопился значительный объем информации по влиянию различных воздействий, которые искажают результаты измерений двумерной эластометрии печени сдвиговой волной [5, 7, 11, 13, 18-23], однако детальный систематизированный анализ таких литературных данных отсутствует.

Цель работы – систематизированный анализ литературных данных о влиянии на результаты ультразвуковой эластографии печени особенностей методики, артефактов, а также внешних воздействий и особенностей состояния организма обследуемых. Основное внимание уделено двумерной эластографии сдвиговой волной, однако все общие положения универсальны для различных методов количественной эластографической техники.

Осуществлялся анализ литературных источников в базе данных PubMed.gov с 2010 г. по 2021 г. с использованием ключевых слов «ultrasound elastography AND liver», а также аналогичный поиск по соответствующим русскоязычным терминам в различных базах данных, включая eLibrary.ru, периодическую литературу и другие публикации.

Терминология и разнообразие возмущающих факторов ультразвуковой эластографии печени

Что касается терминологии, в англоязычной литературе факторы, которые искажают результаты УЗ эластометрии, обозначаются словом «confounding» (возмущающий) [11-15, 20-23]. В русскоязычной литературе, которая на сегодняшний день представлена по обсуждаемой теме

единственной обширной статьей, используется несколько другая формулировка: «факторы, которые оказывают влияние на результаты ультразвуковой эластометрии» или «факторы, искажающие результаты эластометрии» [2]. В представленной вниманию читателю статье используется как этот, принятый в русскоязычной литературе, так и более короткий термин – «возмущающие факторы».

Анализ возмущающих факторов в эластометрии показал их разноплановый характер. Учитывая, что двумерная эластография сдвиговой волной является в настоящее время наиболее перспективной, основное внимание возмущающих факторов будет касаться этого метода. В то же время многие возмущающие факторы, связанные с особенностями состояния организма и внешними воздействиями, носят универсальный характер, независимо от используемого метода эластографии. Любые причины, приводящие к повышению субкапсулярного давления (изменение кровенаполнения, билиарная гипертензия, внешняя компрессия) и смещению печени (дыхание, передаточные пульсации, эпизодическое напряжение или подергивания мышц живота и диафрагмы), являются возмущающими факторами, изменяющими модуль Юнга и, в конечном итоге, искажающими истинное значение степени фиброза.

С учетом имеющихся на сегодняшний день исследований нами предлагается классификация возмущающих факторов.

Классификация возмущающих факторов ультразвуковой эластографии печени

I. Методически обусловленные возмущающие факторы, а также физические артефакты и особенности оборудования:

1. Несоблюдение оператором стандартных правил манипуляций с датчиком.
2. Позиционные особенности пациента.
3. Отсутствие адекватной задержки дыхания пациентом или осуществление им движений.
4. Недостаточный размер площади окна зоны интереса, неправильное расположение зоны интереса.
5. Недостаточное количество измерений, большой разброс регистрируемых значений.
6. Физическая сущность метода эластометрии, артефакты.
7. Передаточные пульсации от сердца и крупных сосудов.
8. Особенности используемой аппаратуры.

9. Прочие.

II. Внутренние (эндогенные) возмущающие факторы:

1. Воспаление и другая (кроме фиброза) патология печени (амилоидоз, гемохроматоз, острый гепатит, в том числе токсический, лимфома, очаговые изменения, большие опухоли печени, веноокклюзионная болезнь печени, или синдром синусоидальной обструкции), портальная гипертензия.

2. Степень гидратации, недостаточность кровообращения, почечная недостаточность.

3. Ожирение.

4. Асцит.

5. Беременность.

6. Билиарная гипертензия (механический холестаза).

7. Артериальная гипертензия.

8. Прочие (физическая нагрузка, дислипидемия, пол, возраст, неравномерность поражения печени; ее неровная поверхность, абдоминальный компартмент-синдром и другие факторы).

III. Внешние (экзогенные) возмущающие факторы:

1. Прием пищи.

2. Алкоголь.

3. Курение.

4. Фармакологические препараты.

5. Прочие.

Приведенная классификация не является идеальной, т.к. ряд факторов в определенной степени условно можно отнести только к одной из групп, однако позволяет наглядно продемонстрировать разнообразие и многочисленность причин, которые оказывают влияние на результаты УЗ эластометрии.

Методически обусловленные возмущающие факторы, а также физические артефакты

Строгое соблюдение методики УЗ эластометрии сводит к минимуму возникновение физических артефактов и ошибок измерения. Правила проведения эластографического ультразвукового исследования (УЗИ) печени детально оговариваются в международных рекомендациях и консенсусах (табл.). Имеются некоторые расхождения в методических деталях разных согласительных документов и мнений экспертов. В частности, это касается глубины расположения зоны интереса,

необходимого количества измерений, времени проведения процедуры после еды и проч.

Оператор должен иметь опыт работы обычного УЗ исследования (УЗИ) и пройти тренинг по эластометрии с практическим осмотром пациентов, не менее 50 измерений должны быть осуществлены самостоятельно под наблюдением специалиста [10, 12].

Пациенту перед исследованием следует полежать не менее 10-20 минут [10, 20], что необходимо для стабилизации гемодинамики.

Положение обследуемого должно быть лежа на спине, расслабленное, правая рука запрокинута, что увеличивает межреберные промежутки. Если пациент лежит на левом боку модуль Юнга повышается [20], причем по нашим данным это увеличение составляет около 1 кПа. В положении стоя модуль Юнга также возрастает [23].

Датчик следует располагать по ходу межреберий над правой долей печени. По обновленным рекомендациям EFSUMB при эластографии сдвиговой волной возможно некоторое давление на датчик, что, по мнению экспертов, помогает раздвинуть межреберные промежутки [10]. Японские специалисты указывают на возможность в таких случаях появления вызванного датчиком артефакта давления, приводящего к ложному повышению модуля Юнга [17]. Общее правило в эластографии сдвиговой волной гласит, что давление на датчик должно быть минимальным, при котором обеспечивается требуемое изображение. Датчик должен располагаться перпендикулярно относительно поверхности кожи пациента. Эластометрическое исследование левой доли обычно не проводится из-за передаточных движений от сердца и аорты.

Пациента следует проинструктировать, что по команде он должен на несколько секунд задержать дыхание без напряжения, без предварительного глубокого вдоха или нескольких вдохов. Таким образом, при обычном дыхании после слов врача «замереть, не дышать, не двигаться» пациенту не осуществлять каких-либо движений и шевелений, при этом не напрягаться, находиться в расслабленном состоянии. Рекомендуется задерживать дыхание в «нейтральной фазе» дыхания, т.е. в конце спокойного выдоха. Измерения при глубоком вдохе приводят к ошибочному завышению модуля Юнга примерно на 13% [7, 24], причем в меньшей степени у здоровых, а в большей – при хронических заболеваниях печени [16]. Еще большее значение этот показатель

Таблица – Основные правила проведения ультразвуковой двумерной эластографии печени сдвиговой волной

№ п/п	Методическое правило (основное)	Источник	Предлагаемые варианты	Источник
1.	Исследование должно проводиться натощак	[10, 12]	Через 4-6 часов после еды Не менее, чем через 2 часа после еды, в идеале – натощак Через 6 часов после еды	[5] [10] [13]
2.	Пациенту перед исследованием следует полежать не менее 10 мин	[10]	До начала эластографии пациент должен полежать 20 мин	[20]
3.	Положение обследуемого: лежа на спине, правая рука запрокинута	[9, 12]	Допускается положение на левом боку при неполном повороте на 30° Допускается небольшой поворот на левый бок	[5] [13]
4.	Датчик следует располагать продольно в межреберном промежутке над правой долей печени, перпендикулярно к капсуле печени	[5, 13]	Датчик нельзя смещать в процессе измерений	[5-14]
5.	Давление на датчик должно быть минимальное	[17]	Для увеличения межреберных промежутков возможно умеренное давление на датчик	[10]
6.	Исследуемая область печени – чаще VI–VII сегменты].	[5]	Допустимая исследуемая область печени – VI–VIII сегменты Оптимальная для исследований область печени – V сегмент	[24]
7.	Диаметр зоны интереса должен быть не менее 10 мм, лучше 15 мм и более	[10]	Существенных различий результатов исследований при диаметре зоны интереса 10 мм и 20 мм нет	[24]
8.	Ограничение расположения зоны интереса по <i>минимальной</i> глубине: место измерения должно находиться ниже капсулы печени на 1,5–2,0 см	[13]	Относительно капсулы печени зона интереса должна находиться ниже, как минимум, на 1 см Зона интереса должна находиться минимум на 2 см ниже капсулы печени	[10] [5]
9.	Ограничение расположения зоны интереса по <i>максимальной</i> глубине: место измерения должно находиться не более чем в 4–6 см от поверхности датчика	[5]	Оптимальное место измерения – в 4,0–4,5 см от поверхности датчика (в основном для точечной эластографии) Зона интереса должна находиться не глубже 6 см от капсулы печени В идеальном варианте место измерения должно находиться не глубже 5 см от капсулы печени Оптимальная глубина измерения от поверхности датчика равна 4-5 см, нельзя превышать 6-7 см	[13] [10] [24] [20]
10.	Перед измерением пациент должен на несколько секунд задержать дыхание в нейтральной позиции, без глубокого вдоха или выдоха	[10]	Не следует предварительно перед задержкой дыхания делать глубокие вдохи. Лучше проводить измерения в одной и той же фазе дыхания	[2]
11.	Количество измерений должно быть от 3 до 15, итоговый результат должен быть представлен медианой с межквартильным интервалом Оптимально проведение 10 измерений и представление результата в виде медианы	[10] [7]	Достаточно 5 измерений, если оценка качества удовлетворяется, если она отсутствует, требуется: – 10 измерений; – достаточно 4 измерений, результат следует представлять в виде среднего значения; – требуется 3-5 измерений при условии оценки качества	[11] [11] [12] [13]

имеет на глубоком выдохе [25]. Впрочем, имеются данные некоторых авторов об отсутствии существенного влияния дыхания на эластометрические результаты, с чем трудно согласиться. По нашему опыту, оператору также лучше самому задержать дыхание, чтобы адекватно регулировать длительность произвольного апноэ пациента. По движению изображения печени на экране аппарата врач может контролировать соблюдение пациентом инструкции «не дышать». Лучше проводить измерения в одной и той же фазе дыхания. Для формирования двумерной эластограммы УЗ аппарату требуется стабилизационное время длительностью 3–5 секунд. После команды о задержке дыхания и стабилизации врачу следует немедленно на клавиатуре УЗ аппарата нажать клавишу инициации генерации сдвиговой волны, при этом вторая рука должна неподвижно держать датчик. Аппарат может учитывать период стабилизации перед генерацией поперечной волны. Навык оператора сохранения неподвижного состояния датчика является весьма важным.

Перед эластометрией необходимо получить хорошую визуализацию печени при серошкальном УЗИ [26]. Зону интереса (англ., region of interest – ROI), или окно опроса, следует располагать в месте однородной изоэхогенной печеночной паренхимы вне крупных сосудов, связок, протоков, очагов и желчного пузыря [5, 10]. Обычно используются измерения в V, VII и VIII сегментах печени [5]. Китайские специалисты показали, что оптимальная для эластографии область печени – V сегмент, хотя возможно также исследование в VI–VIII сегментах [25]. Следует учитывать, что их идентификация при эластометрии весьма ориентировочная, т.к. при использовании доступе V–VIII сегменты визуализируются как сплошной континуум. Окраска цветового эластографического окна (elasticity sampling region – область выборки эластичности) должна быть гомогенной, это является показателем адекватного выполнения методики [9, 10]. В аппаратах различных фирм могут быть различия в визуальной оценке валидности изображения (гомогенность цвета, линии и проч.). Цветовое эластографическое окно должно располагаться по центру изображения. Зону интереса следует размещать в равномерно окрашенной части цветового эластографического окна по его средней линии. Следует исключить размещение зоны интереса в области артефактов из-за реверберации, акустической тени и других причин.

Глубина расположения зоны интереса несколько отличается в разных рекомендациях (табл.). Постулируемое оптимальное место измерения в 4,0–4,5 см от поверхности датчика [13] касается в большей степени точечной, а не двумерной эластографии сдвиговой волной [7]. При наличии у пациента ожирения расположить зону интереса на 1,5–2,0 см ниже капсулы, но не глубже 4,0 см от поверхности датчика, обычно невозможно. Тем не менее, правила измерения следует соблюдать, причем для минимизации ошибки лучше придерживаться одинаковой глубины расположения зоны интереса при всех исследованиях. При расположении зоны интереса глубже 5 см от поверхности печени появляется ложное увеличение модуля Юнга, т.е. жесткости [24]. Глубокое расположение зоны интереса приводит к артефакту затухания поперечной волны [17]. По нашему опыту оптимальное значение локализации места измерения – ниже 1,5–2,0 см от поверхности капсулы и не глубже 4,5–5,5 см от поверхности датчика. Непосредственно в подкапсульной зоне возникают реверберационные артефакты, кроме того, гистологически фиброз там может быть выражен в большей степени, чем в других отделах печени, что также приведет к ложному повышению жесткости. Ширина подкапсульной зоны реверберации составляет, по нашим наблюдениям, от 0,5 до 2,0 см [2].

В консенсусе SRU 2015 г. указано, что фокус при УЗИ должен быть установлен в 4–5 см от поверхности датчика, там же лучшее место для измерения [5], однако в более поздних рекомендациях экспертов указано, что это требование с фокусировкой В-изображения не имеет значения для эластометрии [24].

В соответствии с рекомендациями EFSUMB (2017 г.) диаметр окна опроса зоны интереса должен быть не менее 10 мм, лучше 15 мм и более [10]. В то же время имеется исследование, в котором не выявили разницы результатов эластометрии при размерах окна опроса зоны интереса 10 мм и 20 мм [24].

Хотя в рекомендациях EFSUMB 2017 г. по двумерной эластографии сдвиговой волной разрешено ограничиться тремя измерениями, по мнению большинства исследователей и по нашему опыту предпочтительно осуществлять 10–12 измерений, что позволяет минимизировать межквартильный интервал и в конечном итоге повысить точность диагностики фиброза. В свою очередь, параметром качества измерений при двумерной

эластографии сдвиговой волной считается отношение межквартильного интервала к медиане, которое должно быть менее 30% при измерении модуля Юнга в кПа или менее 15% при определении скорости сдвиговой волны (м/сек) [5, 10, 11, 13, 14]. Этот критерий, который заимствован из транзиентной эластографии, удается соблюдать только в 71,3% случаев [27]. Большинство авторов считают, что показателем валидности серии измерений является коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению) в пределах 10-20% [2]. Во 2-м издании учебной монографии EFSUMB по двумерной эластографии сдвиговой волной на основании проведенного испанскими авторами исследования указывается на возможность использования в качестве критерия надежности измерений отношения стандартного отклонения к величине среднего значения серии измерений модуля Юнга (в кПа), который должен быть менее 10% [25]. В обновленных рекомендациях WFUMB 2018 г. указано, что в большинстве аппаратов представляется средний результат измерений и стандартное отклонение. Там же рекомендуется использовать среднее значение измерений, однако отношение к стандартному отклонению измерений как к критерию качества высказано скептическое [13]. Вероятно, это связано с тем, что стандартное отклонение, как и межквартильный интервал, фактически отражают только один аспект критерия качества эластографии – отличие вариантов друг от друга в данной серии измерений. С нашей точки зрения, учитывая, что распределение величин измерений, как правило, не является нормальным (гауссовым), правильнее использовать в качестве среднего значения медиану и межквартильный интервал, однако среднее арифметическое значение также достаточно адекватно отражает величину модуля упругости (или скорости). Согласно статистическим правилам, среднее значение измерений следует сочетать с их среднеквадратичным отклонением. Обсуждаемые статистические характеристики в современных аппаратах выводятся на монитор в соответствии с предварительной настройкой.

Невозможность получения адекватного эластографического изображения и, соответственно, измерения встречается в 10% случаев. Наиболее частыми причинами неудачных эластографий являются: неадекватная глубина зоны интереса, неудовлетворительная визуализация из-за узких межреберных промежутков, реверберации, пере-

даточные пульсации сердца и крупных сосудов, неполное соблюдение пациентом правил по задержке дыхания, выраженный асцит, толщина стенки межреберья ≥ 25 мм, ИМТ ≥ 30 кг/м² и окружность талии ≥ 102 см [2, 10]. Ожирение является существенной проблемой, ограничивающей возможность проведения эластографии сдвиговой волной. По нашему мнению, среди методических возмущающих факторов наиболее частой причиной неудач процедуры эластографии является несоблюдение пациентом инструкции по полной задержке дыхания и прекращению движений [2, 18].

Установлено, что достаточно надежно можно различать отсутствие фиброза (F0) или легкий (F1) фиброз с его выраженной степенью (F3) или циррозом (F4), однако сложно дифференцировать смежные степени фиброза: F0 и F1, F1 и F2, F2 и F3, а также F3 и F4. Причина заключается в том, что, во-первых, имеются неизбежные наложения диапазонов эластографических значений жесткости (граничных точек cut-off) печени при близких степенях фиброза из-за физических особенностей метода исследования, во-вторых, спектр фиброза носит непрерывный, а не дискретный характер [7, 14].

При использовании УЗ аппаратов разных фирм-производителей результатов двумерной эластографии печени сдвиговой волной достигают 10-12% [7]. Имеет также значение, использовался конвексный или линейный датчик на одном и том же аппарате [23]. Еще большие отличия возможны при оценке измерений и граничных значений с транзиентной и точечной эластографией (динамической эластографией акустического давления). Тем не менее, основные закономерности возмущающих воздействий сохраняются при всех вариантах эластографии.

Воспроизводимость эластометрических измерений, как показывают многочисленные исследования, в том числе выполненные авторами данной статьи, достаточно высокая [2, 13, 24, 28, 29].

Заключение

Двумерная эластометрия сдвиговой волной является достаточно точным методом оценки степени фиброза печени при условии строго соблюдения методики исследования, однако следует учитывать влияние возмущающих факторов измерений. Возмущающие факторы приводят к ошибочному изменению жесткости печени от незначительного, в пределах 5-10%, до много-

кратного, катастрофически искажающего оценку степени фиброза печени, что предопределяет следующие ошибки клинического ведения пациентов.

Возмущающие факторы включают три основные группы: 1) методически обусловленные, а также физические артефакты и особенности оборудования; 2) внутренние (эндогенные) и 3) внешние (экзогенные). К первой группе возмущающих факторов относятся: несоблюдение оператором стандартных правил манипуляций с датчиком, позиционные особенности пациента, недостаточный размер площади окна зоны интереса, неправильное расположение зоны интереса, отсутствие адекватной задержки дыхания пациентом или осуществление им движений, недостаточное количество измерений, большой разброс регистрируемых значений, передаточные пульсации от сердца и крупных сосудов, особенности используемой аппаратуры, физическая сущность метода эластографии и артефакты.

Литература

- American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis / J. K. Lim [et al.] // *Gastroenterology*. 2017 May. Vol. 152, N 6. P. 1536–1543.
- Пиманов, С. И. Факторы, оказывающие влияние на результаты ультразвуковой эластометрии печени / С. И. Пиманов, М. Д. Митькова, В. В. Митьков // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021. № 4. С. 9–29.
- Митьков, В. В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной / В. В. Митьков, М. Д. Митькова // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2015. № 2. С. 94–108.
- Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis / S. Acar [et al.] // *Ultrasound*. 2016 Nov. Vol. 24, N 4. P. 205–213.
- Elastography assessment of liver fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement / R. G. Barr [et al.] // *Radiology*. 2015 Sep. Vol. 276, N 3. P. 845–861.
- Myers, R. P. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies / R. P. Myers, A. Fong, A. A. Shaheen // *Liver Int*. 2008 May. Vol. 28, N 5. P. 705–712.
- Barr, R. G. Shear wave liver elastography / R. G. Barr // *Abdom. Radiol. (NY)*. 2018 Apr. Vol. 43, N 4. P. 800–807.
- Shear wave elastography may be sensitive and more precise than transient elastography in predicting significant fibrosis / T. T. Yao [et al.] // *World J. Clin. Cases*. 2020 Sep. Vol. 8, N 17. P. 3730–3742.
- EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications / D. Cosgrove [et al.] // *Ultraschall. Med*. 2013 Jun. Vol. 34, N 3. P. 238–253.
- EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version) / C. F. Dietrich [et al.] // *Ultraschall. Med*. 2017 Aug. Vol. 38, N 4. P. e16–e47.
- Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement / R. G. Barr [et al.] // *Radiology*. 2020 Aug. Vol. 296, N 2. P. 263–274.
- WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver / G. Ferraioli [et al.] // *Ultrasound Med. Biol*. 2015 May. Vol. 41, N 5. P. 1161–1179.
- Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations / G. Ferraioli [et al.] // *Ultrasound Med. Biol*. 2018 Dec. Vol. 44, N 12. P. 2419–2440.
- Ferraioli, G. Review of Liver Elastography Guidelines / G. Ferraioli // *J. Ultrasound Med*. 2019 Jan. Vol. 38, N 1. P. 9–14.
- Comparative study between two 2D-Shear Waves Elastography techniques for the non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection / V. Báldea [et al.] // *Med. Ultrason*. 2021 Aug. Vol. 23, N 3. P. 257–264.
- Prospective comparison of 2D-shearwave elastography in both liver lobes in healthy subjects and in patients with chronic liver disease / G. Petzold [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol*. 2019 Sep. Vol. 54, N 9. P. 1138–1145.
- Diagnostic problems in two-dimensional shear wave elastography of the liver / H. Naganuma [et al.] // *World J. Radiol*. 2020 May. Vol. 12, N 5. P. 76–86.
- Artifacts and Technical Restrictions in 2D Shear Wave Elastography / P. Bouchet [et al.] // *Ultraschall. Med*. 2020 Jun. Vol. 41, N 3. P. 267–277.
- Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions / A. Srinivasa Babu [et al.] // *Radiographics*. 2016 Nov-Dec. Vol. 36, N 7. P. 1987–2006.
- Zelesco, M. Pitfalls and sources of variability in two dimensional shear wave elastography of the liver: An overview / M. Zelesco, S. Abbott, S. O'Hara // *Sonography*. 2018 Mar. Vol. 5, N 1. P. 20–28.
- Propagation Imaging in the Demonstration of Common Shear Wave Artifacts / T. J. Dubinsky [et al.] // *J. Ultrasound Med*. 2019 Jun. Vol. 38, N 6. P. 1611–1616.
- What we need to know when performing and interpreting US elastography / S. H. Park [et al.] // *Clin. Mol. Hepatol*. 2016 Sep. Vol. 22, N 3. P. 406–414.
- Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse (ARFI) elastometry of the liver / R. S. Goertz [et al.] // *Ultraschall Med*. 2012 Aug. Vol. 33, N 4. P. 380–385.
- Shear wave elastography of the liver - review on normal values / Y. Dong [et al.] // *Z. Gastroenterol*. 2017 Feb. Vol. 55, N 2. P. 153–166.
- Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement / W. Ling [et al.] // *Eur. J. Radiol*. 2013 Feb. Vol. 82, N 2. P. 335–341.
- Пиманов, С. И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С. И. Пиманов. Москва : *Практ. медицина*, 2016. 416 с.
- Liver elastography EFSUMB Course Book [Electronic resource] / ed. C. F. Dietrich ; I. Sporea [et al.]. 2nd ed. Mode of access: <https://efsumb.org/wp-content/uploads/2020/12/>

ECBCh03_liver_Elastography_FREE.pdf. Date of access: 24.01.2023.

28. Пиманов, С. И. Воспроизводимость результатов ультразвуковой эластографии сдвиговой волной / С. И. Пиманов, О. Ю. Сычев, О. И. Данилова // Лучевая диагностика

и терапия. 2019. № S1. С. 151–152.

29. Вариабельность результатов ультразвуковой эластографии печени сдвиговой волной при многократных измерениях / О. Ю. Сычев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2019. № 3, прил. С. S86.

Поступила 20.12.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

- Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1536-43. doi: 10.1053/j.gastro.2017.03.017
- Pimanov SI, Mitkova MD, Mitkov VV. Factors influencing the results of ultrasound elastometry of the liver. *Ul'trazvukovaja Funkcion Diagnostika*. 2021;(4):9-29. (In Russ.)
- Mitkov VV, Mitkova MD. Ultrasonic shear wave elastography. *Ul'trazvukovaja Funkcion Diagnostika*. 2015;(2):94-108. (In Russ.)
- Acar S, Millar E, Mitkova M, Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound*. 2016 Nov;24(4):205-13. doi: 10.1177/1742271X16673677
- Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2015 Sep;276(3):845-61. doi: 10.1148/radiol.201515061
- Myers RP, Fong A, Shaheen AA. Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies. *Liver Int*. 2008 May;28(5):705-12. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01691.x
- Barr RG. Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Apr;43(4):800-807. doi: 10.1007/s00261-017-1375-1
- Yao T-T, Pan J, Qian J-D, Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Shear wave elastography may be sensitive and more precise than transient elastography in predicting significant fibrosis. *World J Clin Cases*. 2020 Sep 6;8(17):3730-3742. doi: 10.12998/wjcc.v8.i17.3730
- Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas J-M, Gilja OH, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med*. 2013 Jun;34(3):238-53. doi: 10.1055/s-0033-1335375
- Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Ultraschall Med*. 2017 Aug;38(4):e16-e47. doi: 10.1055/s-0043-103952
- Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):263-74. doi: 10.1148/radiol.2020192437
- Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015 May;41(5):1161-79. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007
- Ferraioli G, Wai-Sun Wong V, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Dec;44(12):2419-2440. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008
- Ferraioli G. Review of Liver Elastography Guidelines. *J Ultrasound Med*. 2019 Jan;38(1):9-14. doi: 10.1002/jum.14856
- Bâldea V, Bende F, Popescu A, Şirli R, Sporea I. Comparative study between two 2D-Shear Waves Elastography techniques for the non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *Med Ultrason*. 2021 Aug;23(3):257-264. doi: 10.11152/mu-2863
- Petzold G, Grieme B, Bremer SC, Knoop RF, Goetze RG, Ellenrieder V, et al. Prospective comparison of 2D-shearwave elastography in both liver lobes in healthy subjects and in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2019 Sep;54(9):1138-1145. doi: 10.1080/00365521.2019.1653961
- Naganuma H, Ishida H, Uno A, Nagai H, Kuroda H, Ogawa M. Diagnostic problems in two-dimensional shear wave elastography of the liver. *World J Radiol*. 2020 May 28;12(5):76-86. doi: 10.4329/wjr.v12.i5.76
- Bouchet P, Gennisson J-L, Podda A, Alilet M, Carrié M, Aubry S. Artifacts and Technical Restrictions in 2D Shear Wave Elastography. *Ultraschall Med*. 2020 Jun;41(3):267-277. doi: 10.1055/a-0805-1099
- Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics*. 2016 Nov-Dec;36(7):1987-2006. doi: 10.1148/rg.2016160042
- Zelesco M, Abbott S, O'Hara S. Pitfalls and sources of variability in two dimensional shear wave elastography of the liver: An overview. *Sonography*. 2018 Mar;5(1):20-8. doi: 10.1002/sono.12132
- Dubinsky TJ, Shah HU, Erpelding TN, Sannanjanja B, Sonneborn R, Zhang M. Propagation Imaging in the Demonstration of Common Shear Wave Artifacts. *J Ultrasound Med*. 2019 Jun;38(6):1611-1616. doi: 10.1002/jum.14840
- Park SH, Kim SY, Suh CH, Lee SS, Kim KW, Lee SJ, et al. What we need to know when performing and interpreting US elastography. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Sep;22(3):406-414. doi: 10.3350/cmh.2016.0106
- Goertz RS, Egger C, Neurath MF, Strobel D. Impact of food intake, ultrasound transducer, breathing maneuvers and body position on acoustic radiation force impulse

- (ARFI) elastometry of the liver. *Ultraschall Med.* 2012 Aug;33(4):380-5. doi: 10.1055/s-0032-1312816
24. Dong Y, Sirlı R, Ferraioli G, Sporea I, Chiorean L, Cui X, et al. Shear wave elastography of the liver - review on normal values. *Z Gastroenterol.* 2017 Feb;55(2):153-166. doi: 10.1055/s-0042-117226
25. Ling W, Lu Q, Quan J, Ma L, Luo Y. Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement. *Eur J Radiol.* 2013 Feb;82(2):335-41. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.10.004
26. Pimanov SI. *Ultrasound diagnostics in gastroenterology.* Moscow, RF: Prakt medicina; 2016. 416 p. (In Russ.)
27. Dietrich CF, ed; Sporea I, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Bota S, Şirli R. *Liver elastography EFSUMB Course Book.* 2nd ed. Available from: https://efsumb.org/wp-content/uploads/2020/12/ECBCh03_liver_Elastography_FREE.pdf. [Accessed 24th January 2023].
28. Pimanov SI, Sychev OYu, Danilova OI. Reproducibility of ultrasonic shear-wave elastography results. *Lučevaja Diagnostika Terapija.* 2019;(S1):151-2. (In Russ.)
29. Sychev OYu, Danilova OI, Mikhaylova NA, Vergasova EV, Pimanov SI. Variability of hepatic ultrasonic shear-wave elastography results in multiple measurements. *Ul'trazvukovaja Funkcion Diagnostika.* 2019;(3 Pril):S86. (In Russ.)

Submitted 20.12.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: pimanovs@tut.by – Пиманов Сергей Иванович;

В.С. Капорцева – ассистент кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Н.А. Михайлова – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, ООО «ЛОДЭ»;

Е.В. Вергасова – к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, ООО «ЛОДЭ».

Information about authors:

S.I. Pimanov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: pimanovs@tut.by – Sergey I. Pimanov;

V.S. Kaportseva – lecturer of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

N.A. Mikhailova – Candidate of Medical Sciences, ultrasound doctor, LLC “LODE”;

E.V. Vergasova – Candidate of Medical Sciences, head of the department of ultrasound diagnostics, LLC “LODE”.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.19>

Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 1. Методы диагностики нутритивных нарушений

Д.И. Гавриленко, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 19-30.

Nutritional disorders in chronic liver diseases. Part 1. Diagnostic methods of nutritional disorders

D.I. Haurylenka, T.Y. Haurylenka, E.V. Rodina

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

Vestnik VGMU. 2023;22(1):19-30.

Резюме.

Мальнутриция является клинически значимым состоянием при заболеваниях печени с неблагоприятным прогнозом в отношении исходов. Первым шагом к минимизации таких исходов является настороженность практикующих врачей в отношении изменений статуса питания, применение соответствующих методов диагностики, определяющих объем и комплекс профилактических мероприятий.

Цель – краткий обзор публикаций, освещающих проблему диагностики мальнутриции при хронических диффузных заболеваниях печени.

Материал и методы. Выполнялись изучение и анализ англо- и русскоязычных статей с глубиной поиска 30 лет, содержащихся в базах данных PubMed, Cochrane Collaboration, UpToDate, eLIBRARY. Ключевыми словами и их сочетаниями были: «индекс массы тела», «мальнутриция», «мышечное истощение», «нутритивный риск», «саркопения», «статус питания», «осложнения цирроза печени».

Результаты. Рассмотрены современные представления об изменении статуса питания, проблемы диагностики мальнутриции и определения нутритивного риска при заболеваниях печени. Приводится характеристика наиболее распространенных и эффективных методов оценки мальнутриции как на этапе первичной диагностики, так и при динамическом наблюдении пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Заключение. Мальнутриция и саркопения ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в отношении тяжелых, нередко летальных, осложнений – печеночной энцефалопатии, бактериальных инфекций. Клиницист обязан динамически наблюдать изменения статуса питания и применять доступные инструменты для выявления риска мальнутриции у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Ключевые слова: цирроз печени, мальнутриция, саркопения, статус питания.

Abstract.

Introduction. Malnutrition is a clinically significant condition and a predictor of poor outcomes in liver diseases. The first step towards minimizing poor outcomes is the alertness of clinicians regarding changes in nutritional status, the use of appropriate diagnostic methods that determine the volume and complex of preventive measures.

Objectives. To review in brief publications covering the problem of diagnosing malnutrition in chronic diffuse liver diseases.

Material and methods. The study and analysis of articles in English and Russian with a search depth of up to 30 years, contained in the PubMed, Cochrane Collaboration, UpToDate, eLIBRARY databases, were carried out. Key words and their combinations were: “body mass index”, “malnutrition”, “muscle wasting”, “nutrition risk”, “sarcopenia”, “nutrition status”, “complications of liver cirrhosis”.

Results. Recent data about changes in nutritional status, problems of diagnosing malnutrition and detecting nutritional risk in liver diseases have been considered. The most common and effective methods for assessing malnutrition are described

both at the stage of primary diagnosis and during the dynamic monitoring of patients with chronic liver diseases.

Conclusions. Malnutrition and sarcopenia are associated with a poor prognosis with regard to severe, often fatal complications – hepatic encephalopathy, bacterial infections. The clinician must dynamically observe changes in nutritional status and apply available tools to identify the risk of malnutrition in patients with chronic liver diseases, based on the latest practical guidelines.

Keywords: liver cirrhosis, malnutrition, sarcopenia, nutritional status.

Введение

Распространенность нарушений статуса питания у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, по последним данным, составляет от 20% до 50%. При этом у женщин чаще встречается истощение жировой ткани, мужчины – быстрее теряют мышечную ткань [1]. Основным вариантом нарушения статуса питания является недостаточность питания (мальнутриция) – патологическое состояние, обусловленное недостаточным потреблением пищи, которое приводит к изменению состава тела (уменьшение массы, кроме жира), сопровождается снижением физической, умственной активности и ухудшением клинического прогноза. В результате недостаточного потребления или нарушений усвоения/всасывания пищи изменяется состав тела (уменьшение тощей массы) и масса клеток тела, что приводит к ухудшению прогноза для жизни и основного заболевания печени [1]. В свою очередь, наличие печеночной недостаточности приводит к изменению метаболизма микроэлементов [2, 3]. Уровень цинка, селена, железа и магния обычно снижен при циррозе печени (ЦП) [4-9], тогда как уровень меди и марганца может быть повышен [2, 10]. Мальабсорбция, диуретическая терапия и недостаточное потребление усугубляют дефицит микроэлементов, минералов и витаминов [11-14].

Распространенность мальнутриции (или недостаточности питания) среди госпитализированных взрослых пациентов широко обсуждается в международной литературе. Исследование целевой популяции, выполненное в Англии, продемонстрировало, что каждый пятый пациент при госпитализации имел недостаточность питания. По данным отчета одной из клиник в Мельбурне (Австралия), при использовании метода Субъективной Глобальной Оценки (SGA) мальнутриция выявлена у 23% пациентов. При использовании метода SGA в исследовании, выполненном в Германии, недостаточность питания установлена в 27% случаев. Датские исследователи, используя скрининговую шкалу оценки Nutritional Risk

Screening (NRS), обнаружили, что 40% пациентов имеют риск мальнутриции, а 8% – мальнутрицию [15]. Распространенность мальнутриции колеблется от 13% до 78% среди пациентов, госпитализированных для оказания неотложной помощи, и зависит от социального статуса, хронических заболеваний, возраста и т.д. В отечественной специальной литературе мальнутриция долгое время упоминалась лишь в связи с определенной патологией, например с заболеваниями поджелудочной железы, тонкой кишки, а в сознании многих врачей ассоциировалась исключительно со странами к югу от Сахары, где орошается менее 5% пригодных к возделыванию земель. Термин «белково-энергетическая недостаточность», включенный в МКБ-10, в русскоязычной литературе фактически используется как синоним недостаточности питания. В то же время, недостаточность питания (мальнутриция) является более широким понятием, чем белково-энергетическая недостаточность, поскольку включает недостаточность макро- и микронутриентов [1]. Кроме того, при хронических диффузных заболеваниях печени выделяют различные варианты мальнутриции: энергетическая, белковая, белково-энергетическая и парциальная. В руководстве Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, подчеркивается, что нет единственного параметра, который является определяющим для понятия мальнутриции [16]. Поэтому учитывается как минимум два из следующих шести признаков: недостаточное потребление энергии, потеря веса, потеря мышечной массы, потеря подкожного жира, локальное или диффузное накопление жидкости (маскирует потерю веса), снижение функционального статуса (динамометрия, тест 6-минутной ходьбы) [16, 17-20]. Таким образом, мальнутриция – это серьезная и распространенная проблема, состояние, определяющее прогноз в отношении выживаемости для разнообразных групп пациентов.

Мальнутриция часто возникает у пациентов с хроническими заболеваниями печени и ухуд-

шает их прогноз. Существует несколько причин недостаточности питания в контексте ЦП: низкое потребление пищи, мальабсорбция (нарушение всасывания), метаболические изменения и изменение использования субстрата (преобладание катаболизма) [21]. Основным компонентом недостаточности питания у пациентов с ЦП является саркопения – потеря мышечной массы и функции. Саркопения отрицательно влияет на количество и тяжесть осложнений, качество жизни, исход при трансплантации печени (ТП) и общую выживаемость пациентов с прогрессирующим заболеванием печени [23-32]. Владение информацией о клинической и прогностической значимости статуса питания, методах распознавания недостаточности питания и саркопении при ЦП позволяет управлять этими состояниями, влиять на прогноз – дожитие до трансплантации печени. В обзоре обсуждаются некоторые ошибки, которые часто допускаются в отношении оценки статуса питания при хронических заболеваниях печени, приводятся данные доказательных исследований и основанные на опыте экспертных групп по проблеме недостаточности питания при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта.

Первичная диагностика нарушения статуса питания

Мальнутриция – характерное явление для декомпенсированных диффузных заболеваний печени. В соответствии с последним руководством Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL, 2019 г.) мальнутрицию имеют 20-50% пациентов с ЦП. Нарушение статуса питания является важным фактором риска для ряда других, более «известных» осложнений цирроза – бактериальных инфекций, асцита, печеночной энцефалопатии (ПЭ). Несмотря на данные факты, мальнутриция часто не только не корректируется, но и не диагностируется, в первую очередь, у пациентов с нормальным или повышенным индексом массы тела (ИМТ). Традиционно используемый расчет ИМТ вводит в заблуждение, поскольку не учитывает количество задерживаемой жидкости (асцит, гидроторакс, отеки). У пациентов с ЦП и задержкой жидкости необходим расчет ИМТ на основе «сухого» веса. В то же время, нормальное значение ИМТ на основе «сухого» веса также не исключает мальнутрицию у пациентов с ЦП. Так, пациенты с ЦП класса С по Чайлд-Пью имеют высокий риск мальнутри-

ции даже при ИМТ на основе «сухого» веса >30 кг/м². В этой связи, статус питания при ЦП следует оценивать также рутинно, как например, оценивается наличие и степень асцита, ПЭ, т.е. при каждом первом контакте с пациентом, имеющим ЦП, а далее при необходимости. С этой целью в разное время предлагались и использовались разные оценочные тесты, шкалы, но в первую очередь рекомендовалось проводить стратификацию риска мальнутриции на основе градации ЦП по Чайлд-Пью и ИМТ (по «сухому» весу). В группы высокого риска входят пациенты с ИМТ $<18,5$ кг/м² и/или с ЦП класса С. Пациенты высокого риска должны быть более детально обследованы на предмет саркопении и недостаточности питания. Статус питания при ЦП классов А и В с нормальным значением ИМТ можно оценивать с использованием специальных шкал, ряд из которых были адаптированы и продемонстрировали хорошие результаты в отношении прогностической ценности в данной группе пациентов.

Самым распространенным и известным антропометрическим параметром, используемым при оценке питания среди населения, является ИМТ [33]. В то же время хорошо известно, что ИМТ имеет ограничения в виде значимого колебания при интерпретации величины индекса на индивидуальном уровне, а также у пациентов с различными заболеваниями. Использование ИМТ, особенно без окружности талии, у пациентов с хроническими заболеваниями печени может привести к неточной оценке питания, а значит, не может быть использовано для верификации мальнутриции в клинической практике. Пациенты с ЦП имеют ряд особенностей. Во-первых, как уже указывалось, у подавляющего большинства пациентов с декомпенсированным ЦП имеется перегрузка жидкостью (асцит, периферические отеки, гидроторакс), что закономерно приводит к повышению ИМТ. Во-вторых, пациенты с ЦП нередко имеют избыточный вес и/или «саркопеническое ожирение», которое невозможно определить с помощью простой оценки ИМТ. Здесь следует отметить, что избыток массы тела обычно вызывает беспокойство врача, который предпринимает попытки в отношении восстановления нормальной массы тела с помощью гипокалорийной диеты. При этом из внимания ускользает важное обстоятельство: при наличии саркопении крайне важным является достаточное поступление белка, а также выполнение физических упражнений, адаптированных к клинической ситуации. Таким

образом, оценка статуса питания у пациентов с ЦП с применением стандартных методов может быть некорректной и вводить в заблуждение лечащего врача. Кроме того, основным компонентом мальнутриции является саркопения, выявление которой требует прямой визуализации поперечного сечения скелетных мышц для количественной оценки массы. Пациенты с патологией печени нередко подвергаются компьютерной томографии (КТ) по разным показаниям (диагностика очаговых изменений печени, обследование перед трансплантацией). Полученные изображения могут использоваться для выявления саркопении путем анализа площади поперечного сечения (см^2) поперечнополосатых мышц, входящих в зону сканирования на уровне LIII. Таким образом, вычисляется «скелетно-мышечный индекс» (СМИ), равный отношению полученного показателя площади скелетной мускулатуры на уровне тела LIII позвонка к квадрату показателя роста пациента. За пороговое значение СМИ, ниже которого состояние мышечной ткани расценивается как саркопения, принимается $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин [1]. Для оценки количества мышц у пациентов с ЦП может использоваться двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA). Более простыми, но также эффективными методами являются измерение окружности мышц на уровне средней 1/3 плеча, толщины кожной складки трицепса, анализ тетраполярного биоэлектрического импеданса (BIA), а также сила сжатия кисти [24]. Данные подходы все еще недостаточно распространены в практике, но позволяют надежно выявить недостаточность питания и саркопению при хроническом заболевании печени.

Для выявления мальнутриции и саркопении решающим является сам факт использования при обследовании пациента с ЦП приемлемого диагностического приема для оценки статуса питания. Именно по причине бездействия в отношении оценки статуса питания диагноз мальнутриции чаще всего не устанавливается. Следует подчеркнуть, что выявление изменений статуса питания может быть затруднительным на ранних стадиях заболевания печени. Ряд факторов может маскировать изменения статуса питания при хронических заболеваниях печени, например, некоторые пациенты имеют избыточный вес или ожирение и при этом имеют мальнутрицию [22]. Решением такой проблемы может быть использование простого, быстрого (скринингового) мето-

да оценки статуса питания и рисков, связанных с недостаточностью питания. Существует ряд таких моделей для определения мальнутриции (приведены оригинальные названия и названия, упоминаемые в русскоязычных источниках литературы):

- ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002
- Nutritional Risk Screening (NRS-2002 или ESPEN)
- Скрининг нутритивного риска Европейского общества клинического питания и метаболизма;
 - Mini Nutritional Assessment (MNA) и Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF) – Краткая шкала оценки питания;
 - Simplified Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ) – Упрощенный опросник по теме питания;
 - Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) – Опросник «Глобальная субъективная оценка пациентов»;
 - опросник Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) – Универсальный инструмент для скрининга недоедания;
 - Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool (RFH-NPT). Данный тест рекомендован Европейским обществом клинического питания и метаболизма для определения риска мальнутриции при заболеваниях печени;
 - Liver Disease Undernutrition Screening Tool (LDUST) – Инструмент скрининга недоедания при болезни печени.

Далее приводится пояснение по применению шкал, диагностическая ценность которых оценивалась для оценки статуса питания у госпитализированных пациентов с заболеваниями печени.

Тест RFH-NPT. Тест RFH-NPT включает три основных этапа (рис.):

- Пациентов, страдающих алкогольным гепатитом (АГ) или находящихся на зондовом питании, сразу же относят к группе высокого риска без перехода к следующему этапу.
- Пациенты без АГ и не получающие зондовое питание оцениваются на предмет перегрузки жидкостью и ее влияния на прием пищи и потерю веса.
- У пациентов без перегрузки жидкостью оценивается нутритивный статус (ИМТ, незапланированное снижение массы тела, получение пищи).

Пациенты стратифицируются как относящиеся к группе низкого риска при оценке 0 баллов, умеренного риска – при оценке 1 балл, и высокого риска при оценке – 2-7 баллов. Как уже указывалось выше, результаты теста хорошо корре-

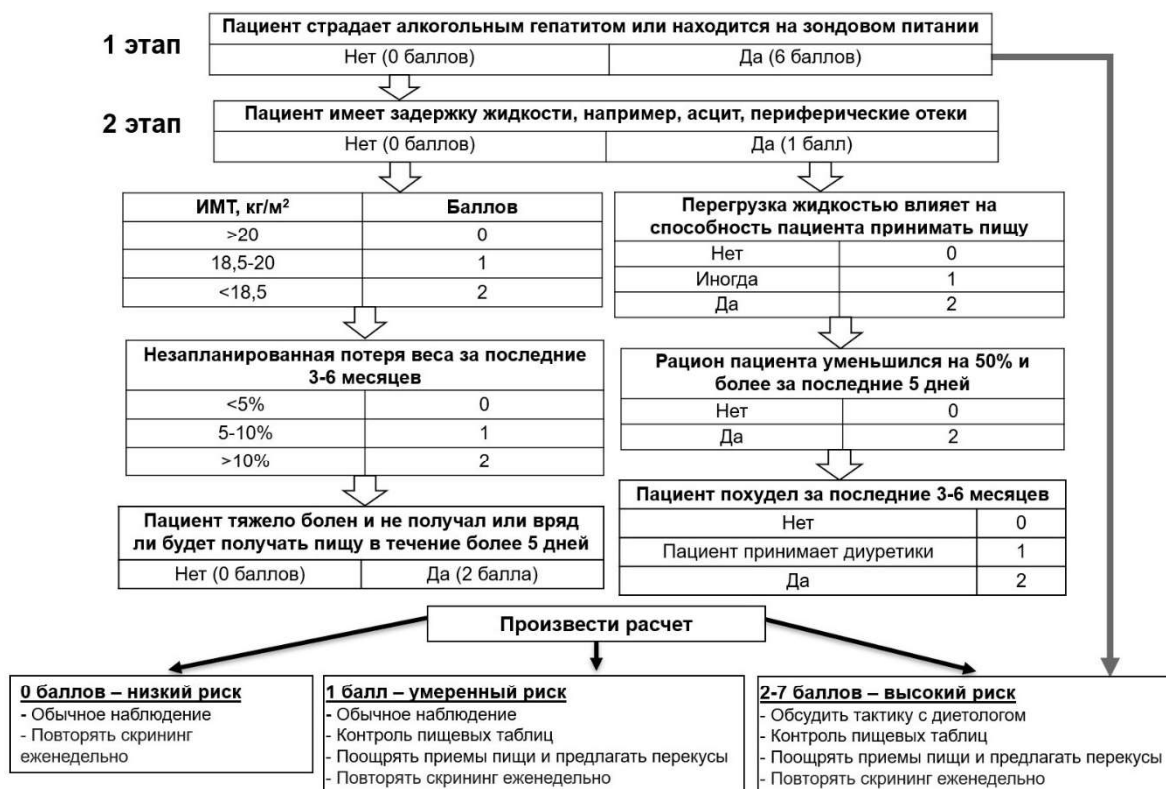


Рисунок – Тест Royal Free Hospital Nutritional Prioritizing Tool

лируют с изменением клинического состояния пациента и развитием традиционных осложнений ЦП [34]. Выполнение оценки по шкале RFH-NPT занимает менее 3 минут, может применяться врачами любой специальности. Оценка проводится 1 раз в год, если первоначальный скрининг по RFH-NPT не выявил риска мальнутриции. У пациентов с ЦП и высоким риском мальнутриции оценку питания необходимо проводить каждые 1-6 месяцев как в амбулаторных, так и в стационарных условиях [16].

Определение риска нутритивных нарушений по шкале Nutritional Risk Screening (NRS-2002) – это инструмент, рекомендованный Европейским обществом клинического питания и метаболизма (табл. 1). Шкала основана на поэтапном исключении пациентов без нутритивных нарушений (см. приложение). На первом этапе проводится скрининг пациентов всего по трем параметрам. Если при первичной оценке все ответы отрицательные, то у пациента констатируется отсутствие нарушений нутритивного статуса. Если при первичной оценке хотя бы на один вопрос есть положительный ответ, то следует перейти к оценочному блоку 2. Он включает три компонента: статус питания (ИМТ, потеря веса и рацион

питания), оценка тяжести заболевания и возраст (>70 лет). Если возраст пациента ≥70 лет, то необходимо добавить ещё один балл к общей сумме. Полученные баллы суммируются. Пациенты классифицируются как пациенты с нулевым или низким риском, при наличии общего балла <3, как пациенты со средним или высоким риском, при получении общего балла ≥3 [35].

Универсальная шкала скрининга мальнутриции (Malnutrition Universal Screening, MUST) была разработана Британской ассоциацией парентерального и энтерального питания (BAPEN) для выявления риска мальнутриции у взрослых лиц (табл. 2). Данный инструмент скрининга может применяться у взрослых пациентов любого профиля. В шкале MUST используются 3 основных параметра: ИМТ, непреднамеренное снижение веса за последние 3-6 месяцев и наличие острого заболевания, подразумевающего состояние, при котором прием пищи мог отсутствовать в течение >5 дней. По первым двум параметрам проводится оценка от 0 до 2 баллов, последнему параметру можно присвоить либо 0 баллов, либо 2 балла. Общий балл 0, 1 и ≥2 означает низкий, средний и высокий риск мальнутриции соответственно.

Таблица 1 – Скрининг нутритивного риска (Nutritional Risk Screening 2002, NRS-2002)

1 этап – скрининг		Да/Нет	
Индекс массы тела менее 20,5			
Масса тела пациента снизилась за предшествующие 3 месяца			
Потребление пищи пациентом уменьшилось за последнюю неделю			
Пациент тяжело болен/находится в отделении интенсивной терапии)			
1. Если на 1 из вопросов получен ответ «Да», выполняется дальнейшая оценка (продолжение Таблицы) 2. Если на все вопросы получен ответ «Нет», повторный скрининг выполняется еженедельно. При планировании большой операции, во избежание связанного с ней риска для статуса питания, рассматривается план профилактического питания			
2 этап – финальная оценка			
Степень тяжести нарушений пищевого статуса		Тяжесть заболевания (определяет повышение потребности организма в белке и нутриентах)	
0 баллов	Нормальный пищевой статус	0 баллов	Обычные потребности организма в белке и нутриентах
1 балл легкая степень	снижение массы тела >5% за 3 мес. или прием пищи менее 50-75% от обычного объема на предшествующей неделе	1 балл легкая степень	Перелом бедра, пациенты с хроническими заболеваниями, особенно с острыми осложнениями: цирроз печени, ХОБЛ, хронический гемодиализ, диабет, онкология
2 балла средняя степень	снижение массы тела >5% за 2 мес. или ИМТ 18,5-20,5 + нарушение общего состояния пациента, или прием пищи менее 50-75% от обычного объема на предшествующей неделе	2 балла средняя степень	Большая абдоминальная хирургическая операция, инсульт, тяжелая пневмония, злокачественные гематологические опухоли
3 балла тяжелая степень	снижение массы тела > 5% за 1 мес. (>15% за 3 мес.) или ИМТ <18,5 + нарушение общего состояния пациента или прием пищи 0-25% от обычного объема на предшествующей неделе	3 балла тяжелая степень	Травма головы, пересадка костного мозга, пациенты, находящиеся в ОРИТ

Примечание: 1 балл: пациент с хронической патологией находится на стационарном лечении из-за развившегося обострения или осложнений. Пациент ослаблен, однако мобилен и может перемещаться в пространстве (не находится постоянно в кровати). Потребность в белке повышена, однако может быть покрыта за счет обычного приема пищи с добавлением сипинга или специализированного питания.

2 балла: пациент находится на постельном режиме из-за заболевания, например, после проведенного хирургического вмешательства на брюшной полости. Потребность в белке в значительной степени повышена, однако может быть покрыта за счет применения специализированных продуктов питания и искусственного питания.

3 балла: пациент находится в ОРИТ на ИВЛ и другие тяжелые состояния. Потребности в белке максимально увеличены и не могут быть покрыты с помощью искусственного питания. Значительно усилен распад белка и потеря азота.

Общий балл = баллы за степень тяжести нарушений пищевого статуса + баллы за тяжесть заболевания.

Если возраст 70 лет и старше, добавить 1 балл. 3 и более баллов – нутритивный риск, составляется план нутритивной поддержки. Менее 3 баллов – еженедельная оценка. Если планируется большое оперативное вмешательство, обсуждается превентивный план нутритивной поддержки.

Шкала оценки питания Mini Nutritional assessment (MNA) состоит из 18 пунктов, включает антропометрические данные, вопросы о приеме пищи, жидкости и факторы риска недоедания, а также вопросы для самооценки (табл. 3). Каждый вопрос оценивается в баллах, которые затем суммируются для получения окончательного результата (максимум 30 баллов): нормальный статус питания – 23,5 балла, риск мальну-

триции – 17-23,5 балла, «мальнутриция» – ≥ 17 баллов. Пороговые значения MNA для оценки статуса питания были установлены в различных условиях. Первые шесть пунктов шкалы составляют краткую форму MNA (MNA-SF). MNA-SF используется в качестве первого скринингового этапа, позволяющего определить нормальный пищевой статус или, в противном случае, пройти оставшиеся 12 пунктов полного теста MNA.

Таблица 2 – Универсальная шкала скрининга недостаточности питания (Malnutrition Universal Screening Tool, MUST)

Параметр	Значение	Баллы
Индекс массы тела, кг/м	>20,0	0
	18,5-20,0	1
	<18,5	2
Непреднамеренное снижение массы тела за предшествующие 3-6 месяцев	<5%	0
	5-10%	1
	>10%	2
Наличие у пациента острого заболевания или отсутствие приема пищи >5 дней/вероятность отсутствия приема пищи >5 дней	Да	0
	Нет	2

Примечание: 0 баллов – низкий риск недостаточности питания. Обычный уход. Повторный скрининг – еженедельно; 1 балл – средний риск недостаточности питания. Наблюдение: стационар – контроль приема пищи и воды в течение 3 дней, далее повторный скрининг (при необходимости – коррекция диеты). Повторный скрининг – еженедельно; ≥2 балла – высокий риск недостаточности питания. Коррекция недостаточности питания: консультация врача-диетолога, дополнительное введение белка и нутриентов (сипинг), по необходимости коррекция диеты.

Таблица 3 – Шкала оценки питания Mini Nutritional Assessment.

A-F – скрининговый раздел		
A	Снизилось ли за последние 3 месяца количество пищи, которое Вы съедаете, из-за потери аппетита, проблем с пищеварением, из-за сложностей при пережевывании и глотании?	Серьезное уменьшение количества съедаемой пищи – 0 баллов Умеренное уменьшение – 1 балл Нет уменьшения количества съедаемой пищи – 2 балла
B	Потеря массы тела за последние 3 месяца	Более чем на 3 кг – 0 баллов Не знаю – 1 балл Потеря массы тела от 1 до 3 кг – 2 балла Нет потери массы тела – 3 балла
C	Подвижность	Прикован к кровати/стулу – 0 баллов Способен вставать с кровати /стула, но не выходит из дома – 1 балл Выходит из дома – 2 балла
D	Острое заболевание (психологический стресс) за последние 3 месяца	Да – 0 баллов Нет – 2 балла
E	Психоневрологические проблемы	Серьезное нарушение памяти или депрессия – 0 баллов Умеренное нарушение памяти – 1 балл Нет нейропсихологических проблем – 2 балла
F	Индекс массы тела	Меньше 19 кг/м ² – 0 баллов 19-20 кг/м ² – 1 балл 21-22 кг/м ² – 2 балла 23 кг/м ² и выше – 3 балла
Оценка скринингового раздела: 12-14 баллов – нормальный пищевой статус; менее 12 баллов – продолжить опрос далее		
G	Живет независимо (не в доме престарелых или больнице)	Нет – 0 баллов Да – 1 балл
H	Принимает более трех лекарств в день	Да – 0 баллов Нет – 1 балл
I	Пролежни и язвы кожи	Да – 0 баллов Нет – 1 балл
J	Сколько раз в день пациент полноценно питается	1 раз – 0 баллов 2 раза – 1 балл 3 раза – 2 балла

Продолжение табл. 3

К	Маркеры потребления белковой пищи (да/нет): - одна порция молочных продуктов (1 порция = 1 стакан молока, 60 г творога, 30 г сыра, 3/4 стакана йогурта) в день - две или более порции бобовых и яиц в неделю (1 порция = 200 г бобовых, 1 яйцо) - мясо, рыба или птица каждый день	Если 0-1 ответ «да» - 0 баллов Если 2 ответа «да» - 0,5 балла Если 3 ответа «да» - 1 балл
L	Съедает две или более порций фруктов или овощей в день (1 порция = 200 г овощей, 1 любой фрукт среднего размера)	Нет – 0 баллов Да – 1 балл
M	Сколько жидкости выпивает в день	Меньше 3 стаканов – 0 баллов 3-5 стаканов – 0,5 балла Больше 5 стаканов – 1 балл
N	Способ питания	Не способен есть без помощи – 0 баллов Ест самостоятельно с небольшими трудностями – 1 балл Ест самостоятельно – 2 балла
O	Самооценка состояния питания	Оценивает себя как плохо питающегося – 0 баллов Оценивает свое состояние питания неопределенно – 1 балл Оценивает себя как не имеющего проблем с питанием – 2 балла
P	Состояние здоровья в сравнении с другими людьми своего возраста	Не такое хорошее – 0 баллов Не знает – 0,5 балла Такое же хорошее – 1 балл Лучше – 2 балла
Q	Окружность по середине плеча	20 см и меньше – 0 баллов 21-22 см – 0,5 балла 23 см и больше – 1 балл
R	Окружность голени	Меньше 31 см – 0 баллов 31 см и больше – 1 балл

Примечание: сумма: _____ баллов. A-R – полный опросник: 24-30 – нормальный статус питания; 17-23,5 – риск мальнутриции; <17 – мальнутриция.

Для MNA-SF максимальная оценка составляет 14 баллов. «Нормальный» статус питания устанавливается при количестве 12-14 баллов. Менее 12 баллов является показанием для выполнения полной оценки по всем 18 пунктам шкалы MNA [34].

Субъективная глобальная оценка (Subjective Global Assessment, SGA) была разработана как клиническая оценка нутритивного статуса пациентов перед оперативными вмешательствами (табл. 4). В соответствии с методом оценивается потеря веса, изменения в режиме приема пищи, желудочно-кишечные симптомы, функциональные возможности пациента. Метод также включает элементарное физикальное обследование – субъективную оценку потери мышечной (выступание ключиц, лопаток, ребер, контуры плеч и др.) и жировой массы (кожная складка трицепса,

бицепса, жировые «подушки» под глазами), наличие и локализация отеков (лодыжки, крестец и асцит). Разделы суммируют в общую шкалу. Результат не является простым арифметическим сложением всех разделов. Например, если при физикальном исследовании пациент имеет критерии тяжелых нарушений, а при опросе пациента выявляют умеренное снижение веса и отсутствие диспепсии, нарушение питания считается тяжелым. По шкале пациенты разделяются на три категории: норма (A), умеренная недостаточность питания (B) – потеря веса на 5-10%, снижение потребления пищи на 10-30%, потеря мышечной массы, подкожной клетчатки, тяжелая недостаточность питания (C) – потеря веса >10%, неподвижность, выраженная потеря мышечной массы, подкожной клетчатки или наличие отеков, асцита [36].

Таблица 4 – Субъективная глобальная оценка недостаточности питания (Subjective Global Assessment, SGA)

Критерий	Норма	Недостаточность питания	
		умеренная	тяжелая
Потеря веса за последние 6 месяцев	потеря < 5%	5-10%	> 10%
Пищевой рацион	> 90% от необходимого	70-90%	< 70%
Диспепсия (тошнота, рвота, диарея)	нет	интермиттирующие	ежедневно > 2 раз
Функциональная активность	полная	снижена	прикован к постели
Основное заболевание	ремиссия	вялотекущее течение	острое/обострение
Подкожный жир	норма	снижен	значительно снижен
Мышечная масса	норма	снижена	значительно снижена
Отек лодыжек, области крестца	нет	слабый	выраженный
Асцит	нет	слабый	выраженный

Все исследования нутритивного статуса для валидации перечисленных выше моделей выполнялись на гетерогенных популяциях, в основном госпитализированных пациентов, поэтому исследователями подчеркивается, что выбор наиболее оптимального приема для диагностики мальнутриции должен быть сделан с учетом не только основной патологии, но и индивидуальных особенностей пациента [1, 37]. Так, например, для пациентов кардиохирургического профиля наиболее оптимальным инструментом скрининга мальнутриции является MUST [38]. Долгое время после появления результатов работы Британской ассоциации парентерального и энтерального питания наиболее удобным инструментом скрининга мальнутриции считали именно данный опросник. Несмотря на то, что MUST предназначен для использования в качестве инструмента скрининга в общей популяции и не является специфическим для пациентов с ЦП, как было показано в сравнительном исследовании [38], в практическом руководстве ESPEN (2020 г.) рекомендовано применение шкалы в группе госпитализированных пациентов [39]. Шкала NRS-2002 может быть полезной для диагностики нарушения питания у пациентов с ЦП и гепатоцеллюлярной карциномой [35], положительные результаты были получены при оценке риска мальнутриции в группе пациентов перед абдоминальной хирургией [40]. Поэтому данная шкала также рекомендована ESPEN (2020 г.) для применения в группе госпитализированных пациентов [39]. Но в прямом сравнительном исследовании шкалы NRS-2002 с тестом RFH-NPT последний оказался более чувствительным инструментом для пациентов с заболеваниями печени [41]. В исследовании было показано, что результаты теста RFH-NPT коррелируют с кли-

ническим ухудшением, тяжестью ЦП (по Чайлд-Пью, при оценке MELD) такими осложнениями, как асцит, гепаторенальный синдром и эпизоды ПЭ, в свою очередь, улучшение результата тестирования по RFH-NPT было связано с улучшением выживаемости [41]. Таким образом, наиболее адаптированным для выявления риска мальнутриции у пациентов с заболеваниями печени принято считать тест RFH-NPT [16, 39].

Заключение

Проблема ранней диагностики осложнений хронических диффузных заболеваний печени, не менее важна, чем диагностика самого заболевания печени. Ситуация обусловлена тем, что хронические диффузные заболевания печени в большинстве случаев дебютируют уже на стадии декомпенсации. Мальнутриция часто сопровождает хронические заболевания печени на начальных стадиях, усугубляя течение патологического процесса. Следует констатировать, что имеющиеся на сегодняшний день определения, подходы по ведению требуют дальнейших исследований с целью стандартизации. В то же время отсутствие строго валидированного алгоритма оценки статуса питания в популяции пациентов с хроническими заболеваниями печени не оправдывает бездействие в отношении диагностики мальнутриции в данной группе. Существуют доступные и проверенные инструменты, рекомендованные для внедрения в клиническую практику.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease / European Association for the Study of the Liver // J. Hepatol. 2019 Jan. Vol. 70, N 1. P. 172–193.
2. Correlation of Trace Elements in Patients of Chronic Liver

- Disease with Respect to Child- Turcotte- Pugh Scoring System / A. Agarwal [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* 2017 Sep. Vol. 11, N 9. P. OC25–OC28.
3. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease / C. Loguercio [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* 2001 Sep. Vol. 81, N 3. P. 245–254.
 4. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis / Y. Yoshida [et al.] // *Acta Med. Okayama.* 2001 Dec. Vol. 55, N 6. P. 349–355.
 5. Solis-Herruzo, J. Intestinal zinc absorption in cirrhotic patients / J. Solis-Herruzo, B. De Cuenca, M. C. Munoz-Rivero // *Z. Gastroenterol.* 1989 Jun. Vol. 27, N 6. P. 335–338.
 6. Serum levels of magnesium in hepatic cirrhosis / P. Pasqualetti [et al.] // *Quad. Sclavo Diagn.* 1987 Mar. Vol. 23, N 1. P. 12–17.
 7. Study of trace elements in liver cirrhosis patients and their role in prognosis of disease / V. Nangliya [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* 2015 May. Vol. 165, N 1. P. 35–40.
 8. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: Detailed description / N. S. Buyukasik [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* 2011 Dec. Vol. 22, N 6. P. 606–611.
 9. Serum iron parameters in patients with alcoholic and chronic cirrhosis and hepatitis / K. Jurczyk [et al.] // *Med. Sci. Monit.* 2001 Sep-Oct. Vol. 7, N 5. P. 962–965.
 10. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis / D. Rahelic [et al.] // *Coll. Antropol.* 2006 Sep. Vol. 30, N 3. P. 523–528.
 11. Prevalence of fat-soluble vitamin (A, D, and E) and zinc deficiency in patients with cirrhosis being assessed for liver transplantation / A. Teriaky [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* 2017 Apr-Jun. Vol. 80, N 2. P. 237–241.
 12. Chen, W. The Roles of Vitamin A in the Regulation of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism / W. Chen, G. Chen // *J. Clin. Med.* 2014 May. Vol. 3, N 2. P. 453–479.
 13. The interrelationship between bile acid and vitamin A homeostasis / A. Saeed [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2017 May. Vol. 1862, N 5. P. 496–512.
 14. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis / M. M. Kaplan [et al.] // *Gastroenterology.* 1988 Sep. Vol. 95, N 3. P. 787–792.
 15. ESPEN guidelines for nutrition screening / J. Kondrup [et al.] // *Clin. Nutr.* 2003 Aug. Vol. 22, N 4. P. 415–421.
 16. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis / P. Tandon [et al.] // *Hepatology.* 2017 Mar. Vol. 65, N 3. P. 1044–1057.
 17. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study / M. M. Schlüssel [et al.] // *Clin. Nutr.* 2008 Aug. Vol. 27, N 4. P. 601–607.
 18. Enteral nutrition practice recommendations / R. Bankhead [et al.] // *J. Parenter Enteral. Nutr.* 2009 Mar-Apr. Vol. 33, N 2. P. 122–167.
 19. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft [et al.] // *Age Ageing.* 2010 Jul. Vol. 39, N 4. P. 412–423.
 20. A rational approach to nutritional assessment / P. B. Soeters [et al.] // *Clin. Nutr.* 2008 Oct. Vol. 27, N 5. P. 706–716.
 21. A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis / P. Tandon [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016 Oct. Vol. 14, N 10. P. 1473–1480.
 22. Sarcopenic obesity in cirrhosis – the confluence of 2 prognostic titans / T. Eslamparast [et al.] // *Liver Int.* 2018 Oct. Vol. 38, N 10. P. 1706–1717.
 23. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C / T. Bering [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Apr. Vol. 9, N 2. P. 255–268.
 24. Exercise in Liver Transplantation. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease / E. J. Carey [et al.] // *Liver Transpl.* 2017 May. Vol. 23, N 5. P. 625–633.
 25. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis / K. V. Chang [et al.] // *J. Formos. Med. Assoc.* 2019 Apr. Vol. 118, N 4. P. 833–842.
 26. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis / M. A. Chinnaratha [et al.] // *Intern. Med. J.* 2015 Dec. Vol. 45, N 12. P. 1230–1235.
 27. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis / T. Hanai [et al.] // *Nutrition.* 2015 Jan. Vol. 31, N 1. P. 193–199.
 28. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis / N. Hara [et al.] // *Intern. Med.* 2016. Vol. 55, N 8. P. 863–870.
 29. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score / M. Kalafateli [et al.] // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Feb. Vol. 8, N 1. P. 113–121.
 30. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease / J. C. Lai [et al.] // *Hepatology.* 2017 Aug. Vol. 66, N 2. P. 564–574.
 31. Frailty and the Burden of Concurrent and Incident Disability in Patients with Cirrhosis: A Prospective Cohort Study / J. C. Lai [et al.] // *Hepatology Commun.* 2019 Oct. Vol. 4, N 1. P. 126–133.
 32. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study / J. C. Lai [et al.] // *Gastroenterology.* 2019 May. Vol. 156, N 6. P. 1675–1682.
 33. Проблема мальнутриции и саркопении у больных циррозами печени / И. Л. Клярская [и др.] // *Крым. терапевт. журн.* 2019. № 1. С. 5–15.
 34. MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status / M. J. Kaiser [et al.] // *J. Nutr. Health. Aging.* 2009 Nov. Vol. 13, N 9. P. 782–788.
 35. What is subjective global assessment of nutritional status? / A. S. Detsky [et al.] // *J. Parenter Enteral. Nutr.* 1987 Jan-Feb. Vol. 11, N 1. P. 8–13.
 36. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease / M. Plauth [et al.] // *Clin. Nutr.* 2019 Apr. Vol. 38, N 2. P. 485–521.
 37. Королева, М. Клеточные хроноблокаторы и нутритивная поддержка гериатрических пациентов в системе профилактики возраст-ассоциированных заболеваний и синдромов / М. Королева, А. Ильницкий // *Врач.* 2019. Т. 30, № 7. С. 3–12.
 38. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002 / Y. Wu [et al.] // *Br. J. Nutr.* 2020 Dec. Vol. 124, N 12. P. 1293–1302.
 39. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease / S. C. Bischoff [et al.] // *Clin. Nutr.* 2020 Dec. Vol. 39, N 12. P. 3533–3562.
 40. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann

[et al.] // Clin. Nutr. 2017 Jun. Vol. 36, N 3. P. 623–650.

41. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and

Survival in Cirrhosis / S. M. Borhofen [et al.] // Dig. Dis. Sci. 2016 Jun. Vol. 61, N 6. P. 1735–1743.

Поступила 20.12.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2019 Jan;70(1):172-93. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024
- Agarwal A, Avarebeel S, Choudhary NS, Goudar M, Tejaswini CJ. Correlation of Trace Elements in Patients of Chronic Liver Disease with Respect to Child- Turcotte- Pugh Scoring System. *J Clin Diagn Res.* 2017 Sep;11(9):OC25-OC28. doi: 10.7860/JCDR/2017/26519.10655
- Loguercio C, De Girolamo V, Federico A, Feng SL, Crafa E, Cataldi V, et al. Relationship of blood trace elements to liver damage, nutritional status, and oxidative stress in chronic nonalcoholic liver disease. *Biol Trace Elem Res.* 2001 Sep;81(3):245-54. doi: 10.1385/BTER:81:3:245
- Yoshida Y, Higashi T, Nouse K, Nakatsukasa H, Nakamura SI, Watanabe A, et al. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama.* 2001 Dec;55(6):349-55. doi: 10.18926/AMO/32003
- Solis-Herruzo J, De Cuenca B, Munoz-Rivero MC. Intestinal zinc absorption in cirrhotic patients. *Z Gastroenterol.* 1989 Jun;27(6):335-8.
- Pasqualetti P, Casale R, Colantonio D, Di Lauro G, Festuccia V, Natali L, et al. Serum levels of magnesium in hepatic cirrhosis. *Quad Sclavo Diagn.* 1987 Mar;23(1):12-7.
- Nangliya V, Sharma A, Yadav D, Sunder S, Nijhawan S, Mishra S. Study of trace elements in liver cirrhosis patients and their role in prognosis of disease. *Biol Trace Elem Res.* 2015 May;165(1):35-40. doi: 10.1007/s12011-015-0237-3
- Büyükaşık NS, Nadir I, Akin FE, Cakal B, Kav T, Ersoy O, et al. Serum iron parameters in cirrhosis and chronic hepatitis: Detailed description. *Turk J Gastroenterol.* 2011 Dec;22(6):606-11.
- Jurczyk K, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A, Sych Z. Serum iron parameters in patients with alcoholic and chronic cirrhosis and hepatitis. *Med Sci Monit.* 2001 Sep-Oct;7(5):962-5.
- Rahelić D, Kujundžić M, Romić Z, Brkić K, Petrovecki M. Serum concentration of zinc, copper, manganese and magnesium in patients with liver cirrhosis. *Coll Antropol.* 2006 Sep;30(3):523-8.
- Teriaky A, Mosli M, Chandok N, Al-Judaibi B, Marotta P, Qumosani K. Prevalence of fat-soluble vitamin (A, D, and E) and zinc deficiency in patients with cirrhosis being assessed for liver transplantation. *Acta Gastroenterol Belg.* 2017 Apr-Jun;80(2):237-41.
- Chen W, Chen G. The Roles of Vitamin A in the Regulation of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism. *J Clin Med.* 2014 May;3(2):453-79. doi: 10.3390/jcm3020453
- Saeed A, Hoekstra M, Hoek MO, Heegsma J, Faber KN. The interrelationship between bile acid and vitamin A homeostasis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017 May;1862(5):496-512. doi: 10.1016/j.bbalip.2017.01.007
- Kaplan MM, Elta GH, Furie B, Sadowski JA, Russell RM. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 1988 Sep;95(3):787-92. doi: 10.1016/s0016-5085(88)80029-5
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening. *Clin Nutr.* 2003 Aug;22(4):415-21. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0
- Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology.* 2017 Mar;65(3):1044-57. doi: 10.1002/hep.29003
- Schlüssel MM, dos Anjos LA, Leite de Vasconcelos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr.* 2008 Aug;27(4):601-7. doi: 10.1016/j.clnu.2008.04.004
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009 Mar-Apr;33(2):122-67. doi: 10.1177/0148607108330314
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034
- Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr.* 2008 Oct;27(5):706-16. doi: 10.1016/j.clnu.2008.07.009
- Tandon P, Low G, Mourtzakis M, Zenith L, Myers RP, Abaldes JG, et al. A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Oct;14(10):1473-80. doi: 10.1016/j.cgh.2016.04.040
- Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, Tandon P. Sarcopenic obesity in cirrhosis – the confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int.* 2018 Oct;38(10):1706-17. doi: 10.1111/liv.13876
- Bering T, Diniz KGD, Coelho MPP, Vieira DA, Soares MMS, Kakehasi AM, et al. Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018 Apr;9(2):255-68. doi: 10.1002/jcsm.12269
- Carey EJ, Lai JC, Wang CW, Dasarathy S, Lobach I, Montano-Loza AJ, et al. Exercise in Liver Transplantation. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2017 May;23(5):625-33. doi: 10.1002/lt.24750
- Chang K-V, Chen J-D, Wu W-T, Huang K-C, Lin H-Y, Han D-S. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2019 Apr;118(4):833-42. doi: 10.1016/j.jfma.2018.09.011
- Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J.* 2015

- Dec;45(12):1230-5. doi: 10.1111/imj.12866
27. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):193-9. doi: 10.1016/j.nut.2014.07.005
 28. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity Are Prognostic Factors for Overall Survival in Patients with Cirrhosis. *Intern Med*. 2016;55(8):863-70. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5676
 29. Kalafateli M, Mantzoukis K, Yau YC, Mohammad AO, Arora S, Rodrigues S, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Feb;8(1):113-21. doi: 10.1002/jcsm.12095
 30. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, Boscardin WJ, Segev DL, Roberts JP, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):564-74. doi: 10.1002/hep.29219
 31. Lai JC, Dodge JL, McCulloch CE, Covinsky KE, Singer JP. Frailty and the Burden of Concurrent and Incident Disability in Patients with Cirrhosis: A Prospective Cohort Study. *Hepatology*. 2019 Oct;4(1):126-33. doi: 10.1002/hep4.1444
 32. Lai JC, Rahimi RS, Verna EC, Kappus MR, Dunn MA, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty Associated With Waitlist Mortality Independent of Ascites and Hepatic Encephalopathy in a Multicenter Study. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):1675-82. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.028
 33. Klyaritskaya IL, Moshko YuA, Shelikhova EO, Semenikhina EV, Maksimova EV, Stilidi EI. The problem of malnutrition and sarcopenia in cirrhotic patients. *Krym Terapevt Zhurn*. 2019;(1):5-15. (In Russ.)
 34. Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2009 Nov;13(9):782-8. doi: 10.1007/s12603-009-0214-7
 35. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8-13. doi: 10.1177/014860718701100108
 36. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2019 Apr;38(2):485-521. doi: 10.1016/j.clnu.2018.12.022
 37. Koroleva M, Il'nitskiy A. Cellular chronoblockers and nutritional support for geriatric patients in the prevention of age-associated diseases and syndromes. *Vrach*. 2019;30(7):3-12. (In Russ.)
 38. Wu Y, Zhu Y, Feng Y, Wang R, Yao N, Zhang M, et al. Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool improves the prediction of malnutrition risk outcomes in liver cirrhosis patients compared with Nutritional Risk Screening 2002. *Br J Nutr*. 2020 Dec;124(12):1293-302. doi: 10.1017/S0007114520002366
 39. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr*. 2020 Dec;39(12):3533-62. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.001
 40. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):623-50. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
 41. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, Fimmers R, Görtzen J, Hey B, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016 Jun;61(6):1735-43. doi: 10.1007/s10620-015-4015-z

Submitted 20.12.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

Д.И. Гавриленко – к.м.н., врач функциональной диагностики, зав. отделением функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, <https://orcid.org/0000-0001-7496-6164>,

e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com – Гавриленко Дмитрий Иванович;

Т.Е. Гавриленко – врач-гастроэнтеролог, зав. приемным отделением, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;

Е.В. Родина – врач функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека.

Information about authors:

D.I. Haurylenka – Candidate of Medical Sciences, functional diagnosis doctor, head of the department of functional diagnosis, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, <https://orcid.org/0000-0001-7496-6164>,

e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com – Dzmitry I. Haurylenka;

T.Y. Haurylenka – gastroenterologist, head of the reception department, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology;

E.V. Rodina – functional diagnosis doctor, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.31>

Роль амидов жирных кислот в изменении ноцицептивной чувствительности и паттернов походки у здоровых крыс и крыс с периферической нейропатией при фармакологической блокаде рецепторов GPR18

А.С. Доронькина¹, И.П. Жаворонок¹, А.Л. Михальчук², А.Ю. Молчанова¹, В.Г. Богдан³

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

³Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 31-41.

The role of fatty acid amides in the change of nociceptive sensitivity and gait patterns in healthy rats and in rats with peripheral neuropathy under pharmacological blockade of GPR18 receptors

A.S. Doronkina¹, I.P. Zhavoronok¹, A.L. Mikhal'chuk², A.Yu. Molchanova¹, V.G. Bogdan³

¹Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

³Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):31-41.

Резюме.

Цель работы – изучить влияние амидов жирных кислот на ноцицептивную чувствительность и паттерны походки при фармакологической блокаде рецепторов GPR18 у здоровых животных и крыс с периферической нейропатией. Материал и методы. Исследования выполнены на белых крысах-самцах линии Wister (n=86), разделенных на 11 групп. Изучено влияние амидов жирных кислот с этаноламином и глицином при блокаде рецепторов GPR18 после введения антагониста PSB-CB5 на параметры походки (площадь и интенсивность отпечатка, а также скорость переноса задних конечностей), ноцицептивные реакции у крыс в норме и у животных с экспериментальной периферической нейропатией.

Результаты. Однократное внутрибрюшинное введение интактным крысам антагониста мембранных рецепторов GPR18, связанных с G-белком, в дозе 1 мг/кг не вызывало достоверных изменений порога и латентного периода ноцицептивной реакции, а также паттернов походки. Инъекция одного из амидов жирных кислот (пальмитоилэтноламида, стеароилэтноламида и пальмитоилглицинамида) в дозе 1,5 мг/кг крысам после моделирования периферической нейропатии приводила к достоверному снижению выраженности ноцицептивной реакции на механический и термический стимул, оказывая тем самым анальгетическое действие, которое было подтверждено и при анализе походки. На фоне блокады рецепторов GPR18 у крыс с нейропатией пальмитоилглицинамида доказывал выраженный обезболивающий эффект, что отражено в достоверных изменениях значений ноцицептивной чувствительности, а также исследуемых параметрах походки. Однако после введения пальмитоилэтноламида животным с блокадой рецепторов GPR18 достоверные результаты получены лишь при регистрации латентного периода ноцицептивной реакции и площади отпечатка, тогда как после введения стеароилэтноламида статистически значимых данных получено не было.

Закключение. Показано, что выраженное анальгетическое действие после введения пальмитоилэтноламида и стеароилэтноламида опосредовано через взаимодействие с орфанными рецепторами. В то же время антиноцицептивное действие пальмитоилглицинамида, вероятно, реализуется путем активации иных, не орфанных, рецепторов.

Ключевые слова: пальмитоилэтаноламид, стеароилэтаноламид, пальмитоилглицинамид, паттерны походки, ноцицепция, нейропатия, анальгетический эффект, амиды жирных кислот, орфанные рецепторы.

Abstract.

Objectives. To study the effect of fatty acid amides on nociceptive sensitivity and gait patterns during pharmacological blockade of GPR18 receptors in healthy animals and in rats with peripheral neuropathy.

Material and methods. The studies were carried out on white male Wister rats (n=86), divided into 11 groups. The effects of fatty acid amides with ethanolamine and glycine upon blockade of GPR18 receptors after the administration of a PSB-CB5 antagonist on gait parameters (footprint area and intensity, as well as hind limb transfer rate), nociceptive reactions in normal rats and in animals with experimental peripheral neuropathy were studied.

Results. Single intraperitoneal injections of the G-protein-coupled membrane receptors antagonist GPR18 at a dose of 1 mg/kg to intact rats did not cause any significant changes in Randall – Sellitto test, Hot-plate test and gait patterns. Injections of one of the fatty acid amides (palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, palmitoylglycinamide) at a dose of 1.5 mg/kg to rats with experimental peripheral neuropathy caused a significant decrease in the nociceptive response to mechanical and thermal stimuli, thereby providing an analgesic effect, which was also confirmed by gait analysis. Against the background of GPR18 receptors blockade in rats with neuropathy, palmitoylglycinamide had a pronounced analgesic effect, which is reflected in significant changes in the values of nociceptive sensitivity, as well as the gait parameters studied. However, after the administration of palmitoylethanolamide to animals with GPR18 receptors blocked, reliable results were obtained only when test Hot-plate and fingerprint area were registered, whereas after the introduction of stearoylethanolamide no statistically significant data were obtained.

Conclusions. It has been shown that the pronounced analgesic effect after the administration of palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide is mediated through the interaction with orphan receptors. At the same time, the antinociceptive effect of palmitoylglycinamide probably occurs through the activation of other, non-orphan, receptors.

Keywords: *palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, palmitoylglycinamide, gait patterns, nociception, neuropathy, analgesic effect, fatty acid amides, orphan receptors.*

Введение

В настоящее время во всем мире от различных проявлений нейропатической боли страдает до 15% взрослого населения, в реальности же цифры могут быть выше, так как большинство пациентов с начальными признаками аллодинии не обращаются к врачу [1]. В связи с этим поиск субстанций/препаратов, эффективно действующих при боли различного генеза, является актуальным в современной медицине и биологии. Перспективными соединениями для купирования болевого синдрома могут стать липиды, которые широко представлены в организмах животных и человека [2]. Большинство таких липидов выполняет одновременно несколько функций: являются структурными компонентами клеток (мембраны, жировые включения, миелиновые оболочки, др.), участвуют в процессах энергетического обмена, выполняют сигнальные функции др. [3].

Одной из активно исследуемых групп липидов являются этаноламиды жирных кислот (FAEAs), они играют сигнальную роль в клетках животных, растений, а также в более примитивных организмах [4]. По литературным данным,

известно о более чем 70 эндогенных сигнальных молекулах, которые относятся к данной группе липидов и рассматриваются сегодня в качестве средств либо мишеней терапевтического действия. Они участвуют в модуляции высвобождения нейротрансмиттеров, функционировании клеточных энергетических систем и вовлечены в регуляцию различных процессов, включая боль и воспаление [3].

Особый интерес в этой связи представляют структурные аналоги «эндоканнабиноида» арахидоноил этаноламида или анандамида (AEA) – пальмитоилэтаноламид (PEA) и стеароилэтаноламид (SEA), применение которых вызывает схожие с AEA терапевтические эффекты. В то же время они являются наиболее широко распространенными в организме FAEAs, но в отличие от своего конгенера AEA не взаимодействуют со специфическими «каннабиноидными» рецепторами и не вызывают психотропного действия [2, 5].

Относительно недавно в организме млекопитающих было идентифицировано другое семейство молекул, которые отличаются от FAEAs, тем, что вместо этаноламина к их жирной кислоте присоединены транзиттерные аминокислоты

– глицин, серин, аланин или допамин, формируя, таким образом амиды жирных кислот с аминокислотами (FAAs), например, пальмитоилглицинамид (PGlyA), пальмитоилаланинамид, стеариоглицинамид и др. [6]. Большинство FAAs по-разному распространены в организме (в том числе и в ЦНС) и оказывают ряд схожих с FAAs физиологических эффектов, в то же время механизмы действия обнаруженных соединений все еще не до конца изучены [7].

В настоящее время амиды жирных кислот (FAAs) представляют интерес как в качестве модуляторов физиологических функций, так и в роле потенциальных фармакологических агентов модуляции активности мембранных рецепторов, сопряженных с G-белком орфанных рецепторов (GPR18, GPR55), ядерных PPARα-рецепторов и «каннабиноидных рецепторов» CBR1, CBR2, а также каналы переменного рецепторного потенциала TRPV1 [8-10]. Выяснению возможного участия орфанных рецепторов в реализации антиноцицептивного действия указанных FAAs посвящена данная работа.

Цель работы – изучить влияние FAAs на ноцицептивную чувствительность и паттерны походки при фармакологической блокаде рецепторов GPR18 у здоровых животных и крыс с периферической нейропатией.

Материал и методы

Исследования выполнены на белых крысах-самцах линии Wister (n=86) с массой тела 200-220 г. Все животные находились в контролируемых условиях окружающей среды на стандартном рационе, имели свободный доступ к воде и пище. Эксперименты проводили с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на лабораторных животных. Протокол биоэтической комиссии Института физиологии НАН Беларуси № 1 от 02.02.2022 [11].

Исследуемые вещества – FAAs: FAAs (PEA, SEA) и FAAs (PGlyA) (синтезированы в лаборатории химии липидов ИБОХ НАН Беларуси). PSB-CB5 антагонист мембранных рецепторов GPR18, сопряженного с G-белком (произведен Tocris, Великобритания). FAAs, а также антагонист GPR18 (PSB-CB5) являются труднорастворимыми соединениями, поэтому для их введения использовали комплексный растворитель,

состоящий из Tween 80 (Sigma, США), этанола и апирогенного физиологического раствора в соотношении 1:1:8. Введение PSB-CB5 осуществляли внутривентриально в дозе 1 мг/кг, а через 10 минут вводили один из FAAs (PEA, SEA, PGlyA) также внутривентриально, в дозе 1,5 мг/кг.

Животные были разделены на следующие группы: интактные + PSB-CB5 (n=7), лигирование (n=10), ложнооперированные (n=7), лигирование + растворитель (n=7), лигирование + PEA (n=10), лигирование + SEA (n=10), лигирование + PGlyA (n=7), лигирование + PSB-CB5 (n=7), лигирование + PSB-CB5 + PEA (n=7), лигирование + PSB-CB5 + SEA (n=7), лигирование + PSB-CB5 + PGlyA (n=7).

Моделирование периферической нейропатии проводили под общим наркозом (тиопентал натрия («Синтез», Россия, 20 мг/кг, внутривенно) посредством тройного лигирования седалищного нерва [4]. Выбривали шерсть в области бедра и голени крысы и обрабатывали подготовленное поле 5% спиртовым раствором йода. Для местной анестезии использовали лидокаина гидрохлорид 1% раствор (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь, 30-40 мкл на крысу). Разрез кожи и нижележащих тканей производили скальпелем на уровне верхней трети бедра до трифуркации, длина разреза составляла 0,8-1,0 см, мышечный слой раздвигали пинцетом, минимально травмируя мышечные волокна, находили седалищный нерв и накладывали на него лигатуры в трех местах на расстоянии 1 мм друг от друга, использовали нить «Сургикрол», USP 3/0 («Футберг», Беларусь). Кожу сшивали непрерывным матрацным швом. Готовый шов обрабатывали 1% раствором бриллиантовым зеленым (Белмедпрепараты, Беларусь). Ложнооперированным животным производили только разрез кожи и раздвигали мышцы без лигирования нервных волокон с последующим ушиванием краев раны. Для предупреждения развития инфекции животным подкожно вводили растворенный в апирогенном физическом растворе антибиотик цефтриаксон (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь) в дозе 200 мг/кг однократно непосредственно после оперативного вмешательства. После операции до выхода из наркоза животные находились под визуальным наблюдением.

Измерение параметров походки крыс выполнены до и на 1, 7, 14, 21, 30, 60-е сутки после лигирования с помощью аппаратно-программного комплекса Catwalk TX (Noldus, Нидерланды)

[12, 13]. Данный комплекс состоит из закрытого коридора на стеклянной пластине, по которому грызун перемещается с одной стороны на другую. Зеленый свет проникает через стеклянную пластину и полностью отражается от нее. Свет способен проникать только в те места, где лапа животного соприкасается со стеклянным полом, и, как следствие, свет рассеивается [14].

Анализ данных с Catwalk XT включал следующие параметры:

1. Площадь отпечатка (см^2) – это общая площадь пластины, с которой соприкасается лапа во время фазы стойка.

2. Скорость переноса лапы (см/с) – это стремительность отрыва лапы и вновь касание стеклянной пластины.

3. Интенсивность отпечатка – это площадь контакта лапы в момент максимального соприкосновения лапы с поверхностью. Этот параметр выражается в абсолютных единицах измерения (а.е.).

Пробег считался удачным, когда крыса входила в коридор и плавно перемещалась по пластине к выходу в другом конце коридора с продолжительностью пробежки менее 5 сек и максимальным отклонением менее 75%. Для каждого животного было зарегистрировано три соответствующих пробега [12].

В эти же сроки измеряли порог ноцицептивной реакции в граммах (ПНР) с помощью теста Рандалла–Селитто, путем измерения давления вершины пластикового конуса на стопу экспериментального животного, при котором отмечали специфическую ноцицептивную реакцию (отдергивание лапы или вокализация). Тест проводили поочередно на обеих задних конечностях каждого животного [15]. В тесте Hot plate измеряли латентный период ноцицептивной реакции в секундах (ЛПНР) – время с момента помещения животного на горячую пластинку (50°C) до выявления ноцицептивной реакции (облизывание задней лапы, вокализация, попытка выпрыгнуть из камеры). Тесты на измерение ноцицептивной чувствительности проводили троекратно [15].

Анализ данных выполняли с помощью программ Microsoft Excel, Origin и Statistica 10. Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных показателей осуществляли с помощью программы Origin 7.0 по критерию Шапиро–Уилка ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы (Me) и интервального размаха с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Анализ статисти-

ческой значимости количественных признаков определяли с помощью непараметрических тестов: Уилкоксона для зависимых и Манна–Уитни для независимых выборок в парных сравнениях. Изменения считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа взаимосвязи двух количественных признаков использовали метод ранговой корреляции Спирмена. Изменения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования установлено, что внутривентрикулярное введение PSB-CB5 здоровым животным в дозе 1 мг/кг не приводило к статистически значимым изменениям значений ноцицептивной чувствительности и параметров походки. Зарегистрированы следующие значения ПНР: до введения антагониста рецепторов GPR18 131,0 (123,0-132,0) г, после 114,0 (109,0-119,0) г ($p > 0,08$); ЛПНР: до введения 22,4 (18,8-23,8) с, после 20,2 (16,3-21,5) с ($p > 0,39$); усредненной площади отпечатка: до инъекции 0,7 (0,6-0,8) см^2 , после 0,6 (0,4-0,7) см^2 ($p > 0,23$); интенсивности отпечатка: до введения PSB-CB5 142,6 (134,4-155,0), после 146,5 (110,2-164,0) ($p > 0,61$); скорости переноса задних конечностей: до инъекции 96,4 (87,2-97,8) см/с , после 96,5 (75,3-112,0) см/с ($p > 1,00$).

Периферическая нейропатия седалищного нерва у крыс-самцов линии Wistar приводила к развитию у экспериментальных животных механической гипералгезии. Наиболее выраженные и достоверные ($p < 0,05$) изменения были зарегистрированы на 7-е сутки после операции, отмечено снижение ПНР на 29,3% – с 127,5 (123,0-130,8) г до 90,0 (87,0-93,0) г; $p < 0,0002$ (рис. 1).

Визуально в эти сроки наблюдали следующие симптомы: частое облизывание ипсилатеральной конечности, хромоту и постральную асимметрию. Дальнейший мониторинг (с 8-х по 60-е сутки после операции) показал постепенное повышение значений ПНР и уменьшение выраженности клинической картины (рис. 1). Данные регистрации ПНР неоперированной (контралатеральной) задней конечности, как и обеих конечностей ложнопериоперированных животных свидетельствовали об отсутствии достоверных изменений исследуемого показателя.

Однократное внутривентрикулярное введение FAAs крысам с периферической нейропатией в дозе 1,5 мг/кг на 7-е сутки существенно осла-

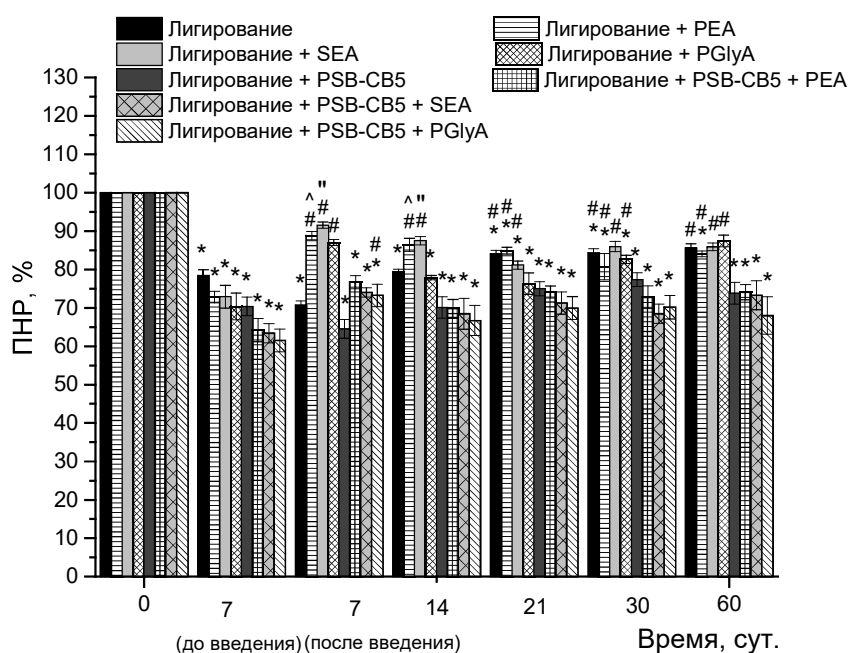


Рисунок 1 – Изменение порога ноцицептивной реакции ипсилатеральной конечности у крыс с периферической нейропатией после внутрибрюшинного введения GPR18 (PSB-CB5) (1 мг/кг) и FAAs (SEA, PGlyA) (1,5 мг/кг) на 7-е сутки: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; # – $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 7-е сутки до введения; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5 + PEA»; “ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5 + SEA»

бляло вызванную лигированием седалищного нерва механическую гипералгезию (рис. 1). Применение SEA вызывало достоверное увеличение ПНР в ипсилатеральной конечности на 26,2 %; до 115,0 (111,0-117,0 г; $p < 0,007$ по сравнению с таковым до введения (с 88,0 (85,0-98,5) г, рис. 1). Инъекция в аналогичных условиях эксперимента PEA и PGlyA приводила к увеличению данного показателя на 22,8%; с 95,5 (91,3-100,8) г до 115,0 (112,3-120,0) г; $p < 0,005$ и на 24,7%; с 88,0 (81,0-93,0) г до 110,0 (109,0-113,0) г; $p < 0,02$ соответственно (рис. 1).

После инъекции, крысам с лигированием седалищного нерва, PSB-CB5 антагониста рецепторов GPR18, через 60 минут отмечалось достоверное снижение ПНР на 33,5%; с 126,0 (122,0-128,0) г; до 82,0 (73,0-86,0) г; $p < 0,02$ по сравнению с фоновыми значениями (рис. 1).

В аналогичных экспериментальных условиях следующей серии животных антагонист GPR18 (PSB-CB5) вводили за 10 минут до одного из исследуемых FAAs. Фармакологическая блокада GPR18 сопровождалась повышением ПНР ипсилатеральной конечности, независимо от примененного FAA, однако достоверные раз-

личия отмечены исключительно в группе с последующим введением PGlyA, увеличение на 19,1%; с 89,0(72,0-91,0) до 102,0 (97,0-108,0) г; $p < 0,02$ (рис. 1).

У животных с экспериментальной нейропатией оценивали антиноцицептивное действие исследуемых соединений в ответ на термический стимул в тесте Hot plate. Лигирование седалищного нерва на 7-е сутки приводило к достоверному снижению ЛПНР на 34,5%; с 20,4 (18,8-21,4) с до 13,6 (11,9-14,7) с; $p < 0,005$, что указывает на развитие аллодинии (рис. 2).

Интраперитонеальное введение исследуемых FAAs приводило к анальгизирующему действию, которое выражалось в достоверном изменении ЛПНР. Введенный PEA, в данном тесте, вызывал повышение на 31,7%; с 12,9 (11,3-15,1) с до 16,9 (15,5-18,4) с; $p < 0,005$ по отношению к значениям до введения (рис. 2). SEA вызвал увеличение значений исследуемого показателя на 53,3%; с 16,5 (15,3-18,7) с до 27,2 (23,7-28,9) с; $p < 0,007$ (рис. 2). Тогда как у крыс, которым вводили PGlyA, ЛПНР возрос лишь на 17,4%; с 14,6 (13,8-15,7) с до 17,4 (16,3-19,1) с; $p < 0,04$ (рис. 2). При этом восстановления данного показателя до исходных значений

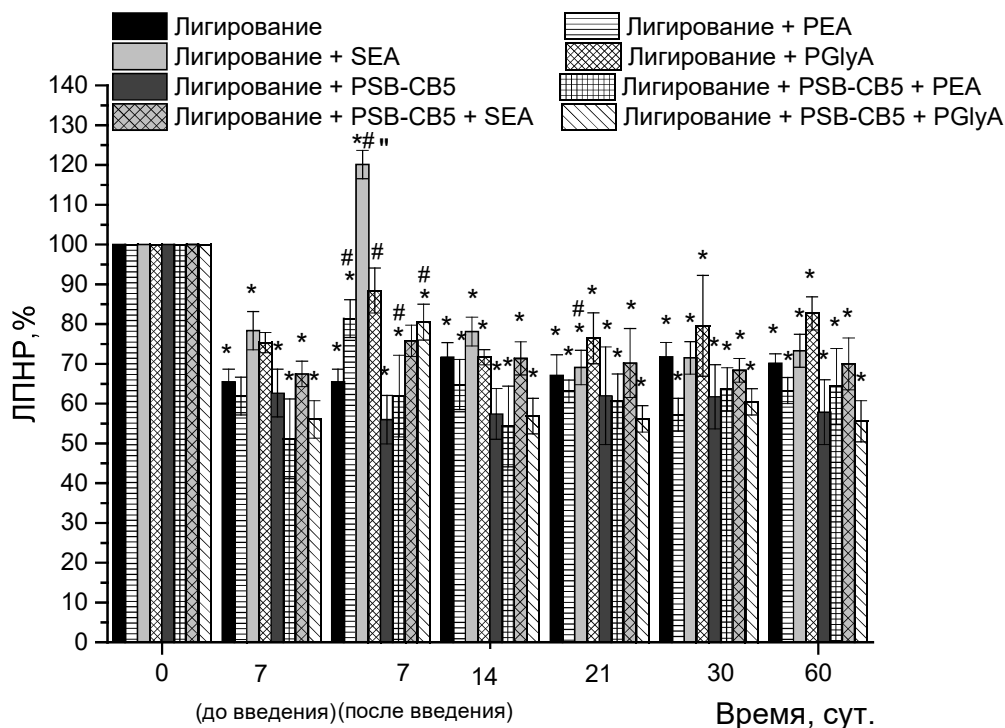


Рисунок 2 – Изменение латентного периода ноцицептивной реакции у крыс с периферической нейропатией после внутрибрюшинного введения GPR18 (PSB-CB5) (1 мг/кг) и FAAs (SEA, PGlyA) (1,5 мг/кг) на 7-е сутки:
 * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; # – $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 7-е сутки до введения; “ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5 + SEA»

на 60-е сутки не происходило при неприменении ни одного из вышеупомянутых веществ (рис. 2).

Установлено, что после введения PSB-CB5 (1 мг/кг) крысам с периферической нейропатией снизился показатель ЛПНР на 44,1%; с 22,1 (18,7-30,4) с до 14,1 (12,6-15,7) с; $p < 0,02$ относительно значений до операции (рис. 2).

Заблаговременная инъекция PEA с последующим введением PSB-CB5 приводила к достоверному увеличению ЛПНР на 20,9%; с 12,6 (9,3-15,1) до 15,9 (11,8-18,9) с; $p < 0,02$, тогда как в аналогичных условиях PGlyA повышал вышеупомянутый показатель на 24,5%; с 15,5 (12,6-16,6) с до 21,4 (17,4-24,1) с; $p < 0,02$ (рис. 2). Инъекция SEA на фоне фармакологической блокады рецепторов GPR18 не вызывала достоверных показателей ЛПНР и ПНР у животных с экспериментальной нейропатией (рис. 2). Внутрибрюшинное введение крысам смеси растворителей на фоне нейропатии (по аналогичной схеме), не влияло на величину порога и латентного периода ноцицептивной реакции.

У лабораторных животных всех экспериментальных групп регистрировали изменения показателей походки с использованием аппа-

ратно-программного комплекса CatWalk TX. В экспериментальных группах крыс после лигирования седалищного нерва на 7-е сутки было зарегистрировано изменение интенсивности контакта ипсилатеральной конечности с платформой на 17,5%; с 189,0 (179,0-195,0) до 144,0 (139,0-149,2); $p < 0,02$ по сравнению со значениями до моделирования периферической нейропатии, что подтверждает нарастание механической гипералгезии. Зафиксировано сокращение площади отпечатка травмированной конечности в это же время на 30,6%; с 1,2 (0,9-1,2) см² до 0,7 (0,7-0,8) см²; $p < 0,05$ (рис. 3). Однако подобного эффекта при анализе показателей походки на здоровой (контралатеральной) конечности обнаружено не было.

Внутрибрюшинное введение (в указанном ранее растворителе) экспериментальным животным FAAs приводило к повышению значений исследуемых параметров походки (рис. 3-5).

Через час после введения FAAs в дозе 1,5 мг/кг отмечалось достоверное увеличение площади отпечатка ипсилатеральной конечности на 32,5%; с 0,6 (0,4-0,7) см² до 0,9 (0,7-1,0) см²; $p < 0,03$ для PEA, на 32,8%; с 0,8 (0,5-0,9) см² до 1,1 (1,0-1,3) см²; $p < 0,02$ для SEA и на 15,4%; с

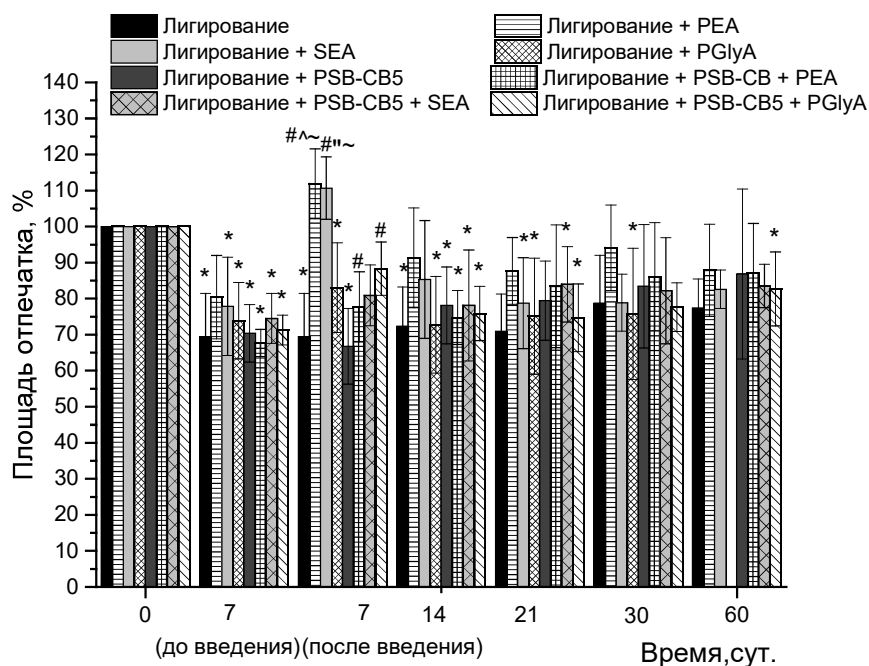


Рисунок 3 – Изменение площади отпечатка ипсилатеральной конечности у крыс с периферической нейропатией после внутрибрюшинного введения GPR18 (PSB-CB5) (1 мг/кг) и FAAs (PEA, SEA, PGlyA) (1,5 мг/кг) на 7-е сутки: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; # – $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 7-е сутки до введения; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5 + PEA»; ~ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5 + SEA»; ~ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5»

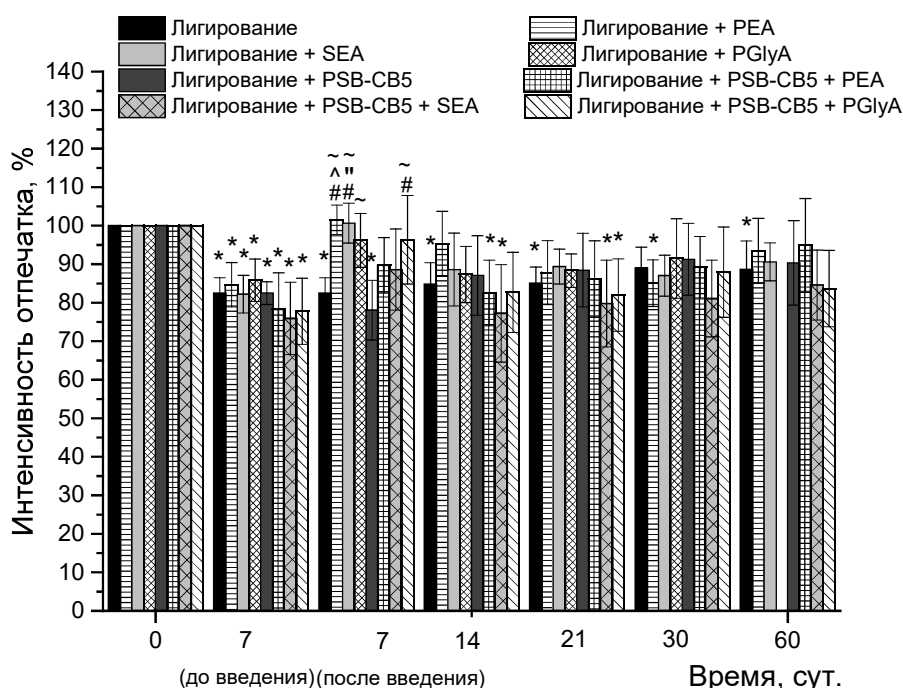


Рисунок 4 – Изменение интенсивности отпечатка ипсилатеральной конечности у крыс с периферической нейропатией после внутрибрюшинного введения GPR18 (PSB-CB5) (1 мг/кг) и FAAs (PEA, SEA, PGlyA) (1,5 мг/кг) на 7-е сутки: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; # – $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 7-е сутки до введения; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5 + PEA»; ~ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5 + SEA»; ~ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование + PSB-CB5»

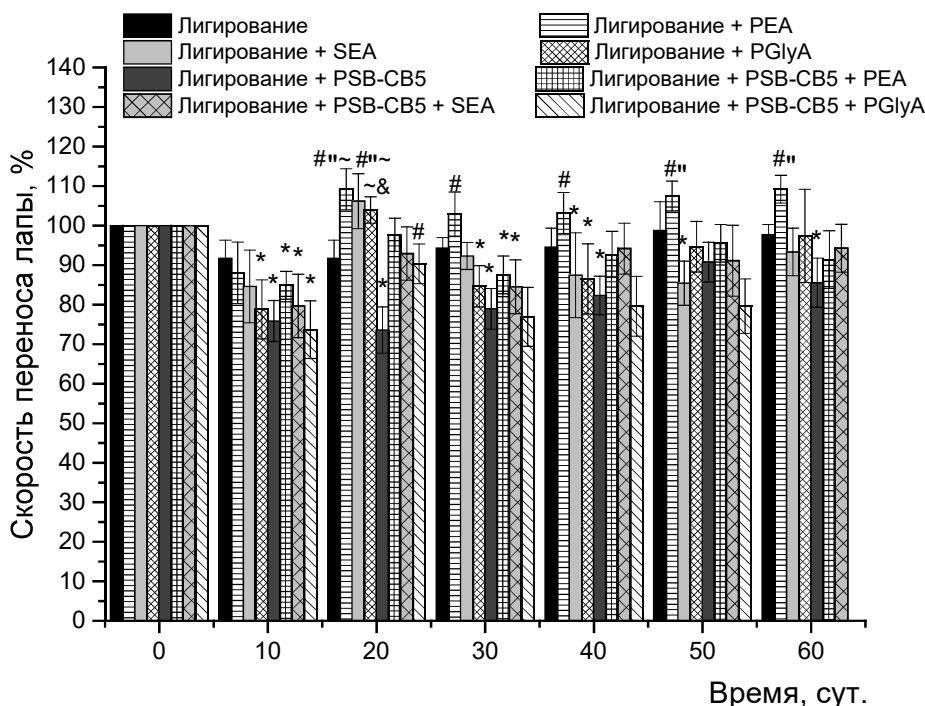


Рисунок 5 – Изменение скорости переноса ипсилатеральной конечности у крыс с периферической нейропатией после внутривентрикулярного введения GPR18 (PSB-CB5) (1 мг/кг) и FAAs (PEA, SEA, PGlyA) (1,5 мг/кг) на 7-е сутки: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями до операции; # – $p < 0,05$ по сравнению со значениями на 7-е сутки до введения; ~ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование +PSB-CB5 + SEA»; ~ – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование +PSB-CB5»; & – $p < 0,05$ по сравнению с группой «лигирование +PSB-CB5+ PGlyA»

0,6 (0,5-0,6) см² до 0,5(0,5-0,8) см²; $p < 0,05$ для PGlyA (рис. 3).

Также было зафиксировано статистически значимое увеличение интенсивности отпечатка ипсилатеральной конечности на 16,9%; с 149,8 (127,9-159,5) до 167,7 (157,8-186,7); $p < 0,02$, на 18,5%; с 139,0 (133,6-147,8) до 176,6 (147,9-187,6); $p < 0,02$ и на 12,1%; с 138,8 (116,5-149,9) до 151,9 (126,9-167,3); $p < 0,02$ по сравнению со значениями до введения PEA, SEA или PGlyA соответственно (рис. 4).

Схожая динамика отмечена при анализе скорости переноса ипсилатеральной конечности, она возрастала по сравнению со значениями до введения на 21,1%; с 85,9 (73,8-91,3) см/с до 104,7 (92,3-117,6) см/с; $p < 0,02$ для PEA, на 22,3%; с 97,1 (81,8-101,9) см/с до 104,9 (100,4-109,1) см/с; $p < 0,05$ для SEA и на 24,2%; с 87,5 (65,8-97,0) см/с до 109,3 (104,2-114,4) см/с; $p < 0,02$ для PGlyA (рис. 5).

Применение PSB-CB5 приводило к достоверному снижению площади отпечатка на 33,3%; с 0,5 (0,4-0,7) см² до 0,4 (0,2-0,5) см²; $p < 0,03$, ин-

тенсивности отпечатка на 27,8%; с 138,3 (130,6-155,3) см² до 107,0 (99,3-120,1) см²; $p < 0,02$, а также скорости переноса ипсилатеральной конечности на 20,3%; с 97,2 (88,1-111,5) до 95,7 (91,2-99,1); $p < 0,03$ (рис. 3-5).

Дополнительно отмечено достоверное увеличение показателя площади отпечатка ипсилатеральной конечности после фармакологической блокады рецепторов GPR18 с последующим введением FAAs (PEA, PGlyA) (1,5 мг/кг) на фоне вызванной лигированием нерва гипералгезии – 15,9%; с 0,4 (0,3-0,4) см² до 0,5 (0,4-0,5) см²; $p < 0,05$ и 17,0%; с 0,7 (0,7-0,8) см² до 0,9 (0,9-1,1) см²; $p < 0,03$ по сравнению со значениями до введения (рис. 3).

Также было зафиксировано статистически значимое увеличение интенсивности отпечатка на 23,9%; с 108,8 (100,2-139,1) до 166,0 (102,8-191,1); $p < 0,03$ (рис. 4) и скорости переноса ипсилатеральной конечности на 22,6%; с 80,6 (75,8-99,1) см/с до 101,1 (93,6-116,0) см/с; $p < 0,04$ после введения PSB-CB5 (1 мг/кг) в сочетании с PGlyA

Таблица 1 – Сводная таблица коэффициентов корреляции у групп крыс с периферической нейропатией

1 группа сравнения	2 группа сравнения	PEA	SEA	PGlyA	PSB-CB5+ PEA	PSB-CB5+ SEA	PSB-CB5+ PGlyA
Площадь отпечатка	1	0,61	0,73	0,95*	0,90*	0,97*	0,90*
	2	0,42	0,98*	0,95*	0,92*	0,91*	0,89*
Интенсивность отпечатка	1	0,81*	0,87*	0,96*	0,88*	0,98*	0,84*
	2	0,80*	0,83*	0,92*	0,90*	0,94*	0,89*
Скорость переноса лапы	1	0,37	0,77*	0,84*	0,83*	0,78*	0,94*
	2	0,02	0,91*	0,77*	0,81*	0,65	0,93*

Примечание: группы сравнения: 1 – ПНР, 2 – ЛПНР; * – $p < 0,05$ по сравнению с группой сравнения.

(1,5 мг) по сравнению со значениями до введения. Достоверных изменений в вышеупомянутых показателях после введения PEA и SEA на фоне блокады GPR18 обнаружено не было (рис. 4-5).

Для оценки согласованности изменений ноцицептивной чувствительности и параметров походки проведен анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмэна. Результаты представлены в таблице 1.

Таким образом, полученные коэффициенты корреляции показывают наличие статистической взаимосвязи и согласованности между изменениями параметров ноцицептивных реакций и паттернами походки крыс.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что однократное внутрибрюшинное введение интактным крысам PSB-CB5 антагониста мембранных рецепторов GPR18, связанных с G-белком, в дозе 1 мг/кг не вызывало достоверных изменений ПНР, ЛПНР и паттернов походки.

Однократная инъекция одного из FAAs (PEA, SEA или PGlyA) в дозе 1,5 мг/кг крысам после моделирования периферической нейропатии приводила к достоверному снижению выраженности ноцицептивной реакции на механический и термический стимул, оказывая тем самым анальгетическое действие, которое было подтверждено при регистрации паттернов походки: увеличение степени интенсивности и площади отпечатка, а также скорости переноса ипсилатеральной конечности.

У крыс после лигирования седалищного нерва на фоне блокады рецепторов GPR18, PGlyA

оказывал выраженный обезболивающий эффект, что подтверждено достоверными изменениями значений ноцицептивной чувствительности, а также исследуемых параметров походки.

Однако после введения PEA животным с блокадой рецепторов GPR18 достоверные результаты получены лишь при регистрации ЛПНР и площади отпечатка, тогда как после введения SEA статистически значимых данных получено не было.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет предположить, что выраженное анальгетическое действие после введения PEA и SEA, возможно, является результатом опосредованного взаимодействия указанных FAAs с орфанными рецепторами. В то же время антиноцицептивный эффект PGlyA, вероятно, возникает вследствие активации иных, а именно неорфанных рецепторов.

Литература

1. Anderson, R. L. N-Fatty acylglycines: under appreciated endocannabinoid-like fatty acid amides? / R. L. Anderson, D. J. Merkler // J. Biol. Nat. 2017. Vol. 8, N 4. P. 156–165.
2. Антиноцицептивный эффект системного введения пальмитоилэтноламида, стеароилэтноламида и диклофенака у крыс с экспериментальным нейрогенным болевым синдромом / А. Ю. Молчанова [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2018. Т. 15, № 3. С. 331–338.
3. Ezzili, C. Fatty Acid Amide Signaling Molecule / C. Ezzili, K. Otrubova, D. L. Boger // Bioorg Med. Chem. Lett. 2010 Oct. Vol. 20, N 20. P. 5959–5968.
4. Stensson, N. Altered relationship between anandamide and glutamate in circulation after 30 min of farm cycling: A comparison of chronic pain subject with healthy controls / N. Stensson, A. Grimby-Ekman // Mol. Pain. 2019 Jan-Dec. Vol. 15. 1744806919898360.
5. Use of the CatWalk gait analysis system to assess functional

- recovery in rodent models of peripheral nerve injury – a systematic review / J. Heinzel [et al.] // J. Neurosci Methods. 2020 Nov. Vol. 345. 108889.
6. The influence of rat strain on the development of neuropathic pain and comorbid anxiety-depressive behavior after nerve injury / S. Hestehave [et al.] // Sci. Rep. 2020 Dec. Vol. 10, N 1. 20981.
 7. Чайка, А. В. Методы экспериментального доклинического тестирования анальгетического действия различных факторов на лабораторных крысах и мышях / А. В. Чайка, И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов // Уч. зап. Крым. федер. ун-та им. В. И. Вернадского. Сер. Биология, химия. 2015. Т. 67, № 1. С. 161–173.
 8. Об утверждении ветеринарно-санитарных правил по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках : постановление М-ва с.-х. и продовольствия Респ. Беларусь, 21 мая 2010 г., № 36 // Pravo.by [Электронный ресурс] : Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W210p0118>. Дата доступа: 17.01.2023.
 9. Evaluating gait and locomotion in rodents with the CatWalk / J. M. Garrick [et al.] // Curr. Protos. 2021 Aug. Vol. 1, N 8. e220.
 10. Gait analysis correlates mechanical hyperalgesia in a model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy: A CatWalk dynamic motor function study / W. F. Vieira [et al.] // Neurosci. Lett. 2020 Sep. Vol. 736. 135253.
 11. Оценка антиноцицептивного действия амидов пальмитиновой кислоты / Т. Б. Мелик-Касумов [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. 2016. Т. 15, № 4. С. 25–31.
 12. Nourbakhsha, F. The role of orphan G protein-coupled receptors in the modulation of pain: A review / F. Nourbakhsha, R. Atabakib, A. Roohbakhsh // Life Sci. 2018 Nov. Vol. 212, N 1. P. 59–69.
 13. Computational investigations on the binding mode of ligands for the cannabinoid-activated G protein-coupled receptor GPR18 / A. Neumann [et al.] // Biomolecules. 2020 Apr. Vol. 10, N 5. P. 686.
 14. Molecular and functional interaction between GPR18 and cannabinoid CB2 G protein-coupled receptors. Relevance in neurodegenerative diseases / I. Reyes-Resina [et al.] // Biochem. Pharmacol. 2018 Nov. Vol. 157. P. 169–179.
 15. Молчанова, А. Ю. Эндоканнабиноидная система: физиология, патофизиология, терапевтический потенциал / А. Ю. Молчанова ; под ред. В. С. Улащика ; Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т физиологии. Минск : Бел. наука, 2015. 211 с.

Поступила 24.10.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Anderson RL, Merkler DJ. N-Fatty acylglycines: under appreciated endocannabinoid-like fatty acid amides? J Biol Nat. 2017;8(4):156-65.
2. Molchanova AYU, Zhavoronok IP, Pekhtereva EI, Antipova OA, Melik-Kasumov TB, Pavlyut TO, i dr. Antinociceptive effect of systemic administration of palmitoylethanolamide, stearoylethanolamide, and diclofenac in rats with experimental neurogenic pain syndrome. Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk. 2018;15(3):331-8. (In Russ.) doi: 10.29235/1814-6023-2018-15-3-331-
3. Ezzili C, Otrubova K, Boger DL. Fatty Acid Amide Signaling Molecule. Bioorg Med Chem Lett. 2010 Oct;20(20):5959-68. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.08.048
4. Stensson N, Grimby-Ekman A. Altered relationship between anandamide and glutamate in circulation after 30 min of farm cycling: A comparison of chronic pain subject with healthy controls. Mol Pain. 2019 Jan-Dec;15:1744806919898360. doi: 10.1177/1744806919898360
5. Heinzel J, Längle G, Oberhauser V, Hausner T, Kolbenschlag J, Prahm C, et al. Use of the CatWalk gait analysis system to assess functional recovery in rodent models of peripheral nerve injury – a systematic review. J Neurosci Methods. 2020 Nov;345:108889. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108889
6. Hestehave S, Abelson KSP, Pedersen TB, Finn DP, Andersson DR, Munro G. The influence of rat strain on the development of neuropathic pain and comorbid anxiety-depressive behavior after nerve injury. Sci Rep. 2020 Dec;10(1):20981. doi: 10.1038/s41598-020-77640-8
7. Chayka AV, Cheretaev IV, Khusainov DR. Methods of experimental preclinical testing of the analgesic effect of various factors on laboratory rats and mice. Uch Zap Krym Feder Un-ta im VI Vernadskogo Ser Biologiya Khimiya. 2015;67(1):161-73. (In Russ.)
8. On approval of veterinary and sanitary rules for the admission, care and autopsy of experimental animals in vivariums of research institutes, stations, laboratories, educational institutions, as well as in nurseries: postanovlenie M-va s.-kh i prodovol'stviya Resp Belarus', 21 maya 2010 g, № 36. V: Nats pravovoi Internet-portal Resp Belarus'. Pravo.by. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W210p0118>. [Accessed 18th January 2023]. (In Russ.)
9. Garrick JM, Costa LG, Cole TB, Marsillach J. Evaluating gait and locomotion in rodents with the CatWalk. Curr Protoc. 2021 Aug;1(8):e220. doi: 10.1002/cpz1.220
10. Vieira WF, Malange KF, de Magalhães SF, Dos Santos GG, de Oliveira ALR, da Cruz-Höfling MA, et al. Gait analysis correlates mechanical hyperalgesia in a model of streptozotocin-induced diabetic neuropathy: A CatWalk dynamic motor function study. Neurosci Lett. 2020 Sep;736:135253. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135253
11. Melik-Kasumov TB, Pavlyut TO, Zhavoronok IP, Antipova OA, Pekhtereva EI, Vasilkevich AI, i dr. Evaluation of the antinociceptive action of palmitic acid amides. Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk. 2016;15(4):25-31. (In Russ.)
12. Nourbakhsha F, Atabakib R, Roohbakhsh A. The role of orphan G protein-coupled receptors in the modulation of pain: A review. Life Sci. 2018 Nov;212:59-69. doi: 10.1016/j.lfs.2018.09.028
13. Neumann A, Engel V, Mahardhika AB, Schoeder CT,

- Namasivayam V, Kieć-Kononowicz K, et al. Computational investigations on the binding mode of ligands for the cannabinoid-activated G protein-coupled receptor GPR18. *Biomolecules*. 2020 Apr;10(5):686. doi: 10.3390/biom10050686
14. Reyes-Resina I, Navarro G, Aguinaga D, Canela EI, Schoeder CT, Zaluski M, et al. Molecular and functional interaction between GPR18 and cannabinoid CB2 G protein-coupled receptors. Relevance in neurodegenerative diseases. *Biochem Pharmacol*. 2018 Nov;157:169-179. doi: 10.1016/j.bcp.2018.06.001
15. Molchanova AYU; Ulashchik VS, red; Nats akad nauk Belarusi, In-t fiziologii. *Endocannabinoid System: Physiology, Pathophysiology, Therapeutic Potential*. Minsk, RB: Bel navuka; 2015. 211 p. (In Russ.)

Submitted 24.10.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

А.С. Доронькина – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси,

e-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru – Доронькина Анастасия Сергеевна;

И.П. Жаворонок – к.б.н., зав. лабораторией модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси;

А.Л. Михальчук – к.х.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией химии липидов, Институт биоорганической химии НАН Беларуси;

А.Ю. Молчанова – к.б.н., Институт физиологии НАН Беларуси;

В.Г. Богдан – д.м.н., профессор, академик-секретарь отделения медицинских наук НАН Беларуси.

Information about authors:

A.S. Doronkina – postgraduate, associate research officer of the Laboratory of Modulation of Body Functions, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus,

E-mail: doronkina_nastasya1995@mail.ru – Anastasiya S. Doronkina;

I.P. Zhavoronok – Candidate of Biological Sciences, head of the Laboratory of Modulation of Body Functions, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus;

A.L. Mikhal'chuk – Candidate of Chemical Sciences, leading research officer, acting head of the Laboratory of Lipid Chemistry, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus;

A.Yu. Molchanova – Candidate of Biological Sciences, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus;

V.G. Bogdan – Doctor of Medical Sciences, professor, Academician-Secretary of the Department of Medical Sciences of the National Academy of Sciences of Belarus.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.42>

Характеристика изменений ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с церебральной ишемией различной степени тяжести

Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин, О.Б. Островская, В.Ю. Смирнов, М.А. Носович, К.А. Храповицкая

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 42-47.

Characteristics of changes in the ultrastructure of neurons in the cerebral cortex of rats with cerebral ischemia of various severity degree

E.I. Bon, N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin, O.B. Ostrovskaya, V.Yu. Smirnov, M.A. Nosovich, K.A. Khrapovitskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):42-47.

Резюме.

Ультраструктурные характеристики органелл нейронов являются важными показателями степени повреждения головного мозга при ишемическом воздействии, что обуславливает необходимость проведения изучения изменений ультраструктуры нейронов головного мозга. В настоящее время отсутствуют данные о степени выраженности данных нарушений в зависимости от вида ишемического повреждения и степени его тяжести. Данные исследования являются актуальными, так как позволяют изучить характер нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне в зависимости от тяжести ишемии.

Цель – изучить характер нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 20 крысах-самцах массой 260±20 г. Тотальную ишемию головного мозга моделировали путем декапитации животных, субтотальную – путем одномоментной перевязки обеих общих сонных артерий. Забор материала осуществляли спустя 1 час и 24 часа после операции. Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичного пола и веса.

Результаты. Наблюдалось уменьшение размеров митохондрий, дезорганизация цистерн эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, увеличение числа свободных рибосом. При этом митохондрии становились более округлыми и менее вытянутыми. Происходило уменьшение плотности и длины их крист, что свидетельствует о снижении функциональной активности митохондрий и энергетического обеспечения нейронов коры головного мозга.

Заключение. Как при тотальной, так и субтотальной ишемии головного мозга происходит дезорганизация органелл в нейронах теменной коры и гиппокампа, являясь причиной глубоких нарушений энергопродукции и метаболизма.

Ключевые слова: нейроны, теменная кора, гиппокамп, ишемия, головной мозг.

Abstract.

The ultrastructural characteristics of neuron organellae are important indicators of the degree of brain damage during ischemic exposure, which necessitates the study of changes in the ultrastructure of brain neurons. Currently, there are no data on the severity degree of these disorders depending on the type of ischemic injury and its severity. These researches are relevant, as they allow us to study the nature of disorders of brain neurons at the ultrastructural level, depending on the severity of ischemia.

Objectives. To study the nature of disorders of brain neurons at the ultrastructural level.

Material and methods. Experiments were performed on 20 male rats weighing 260±20 g. Total cerebral ischemia was simulated by decapitation of animals, subtotal – by simultaneous ligation of both common carotid arteries. The material was taken 1 hour and 24 hours after the operation. The control group consisted of sham-operated rats of similar sex and weight.

Results. There was a decrease in the size of mitochondria, disorganization of the cisterns of the endoplasmic reticulum and the Golgi complex, and an increase in the number of free ribosomes. At the same time, mitochondria became more rounded and less elongated. There was a decrease in the density and length of their cristae, which testifies to a decrease in the functional activity of mitochondria and the energy supply of neurons in the cerebral cortex.

Conclusions. Both in total and subtotal cerebral ischemia, organellae are disorganized in the neurons of the parietal cortex and hippocampus, causing profound disturbances in energy production and metabolism.

Keywords: *neurons, parietal cortex, hippocampus, ischemia, brain.*

Введение

При ишемии головного мозга (ИГМ) развивается цепь патогенетических нарушений в его структурах, среди которых одним из ведущих является энергодефицит, что приводит к развитию клеточной патологии из-за нарушений гомеостаза, активности ферментов, целостности мембран и работы энергетических насосов. В условиях ИГМ избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи, что способствует нарушению ауторегуляции местного кровотока, развитию вазоспазма, усилению агрегации тромбоцитов и развитию внутрисосудистого стаза, усугубляя гипоксию и усиливая энергодефицит. Нарушается работа ферментов, в том числе натрий-калиевой АТФазы, приводя к дисбалансу ионов и отеку головного мозга [1-5].

Ультраструктурные характеристики оргanelл нейронов являются важными показателями степени повреждения головного мозга при ишемическом воздействии, что обуславливает необходимость проведения изучения изменений ультраструктуры нейронов головного мозга.

В настоящее время отсутствуют данные о степени выраженности данных нарушений в зависимости от вида ишемического повреждения и степени его тяжести. Данные исследования являются актуальными, так как позволяют изучить характер нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне в зависимости от тяжести ишемии.

Целью исследования является изучение характера нарушений нейронов головного мозга на ультраструктурном уровне.

Задачи исследования:

1. Оценить изменение ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с тотальной церебральной ишемией.

2. Оценить изменение ультраструктуры нейронов коры головного мозга крыс с субтотальной церебральной ишемией.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 20 самцах беспородных белых крыс массой 260 ± 20 г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей.

Моделирование ИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг).

В исследованиях использованы модели тотальной (ТИГМ) и субтотальной (СИГМ) ишемии головного мозга. В контрольную группу вошли 4 самца, в группу СИГМ и ТИГМ по 8 самцов.

Тотальную ишемию головного мозга моделировали путем декапитации животных. Забор головного мозга осуществляли спустя 1 час и 24 часа после декапитации. Субтотальную ишемию головного мозга или СИГМ моделировали путем одномоментной перевязки обеих ОСА (общих сонных артерий). Забор материала осуществляли спустя 1 час и 24 часа после операции. Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичных пола и веса. Электронно-микроскопические исследования были выполнены в теменной коре и гиппокампе головного мозга крыс.

Сразу после декапитации и быстрого извлечения головного мозга лезвием вырезали участки теменной коры и гиппокампа и поместили их в 1% осмиевый фиксатор на буфере Миллонига (pH=7,4) на 2 часа при температуре 4°C.

Далее срезы промывали в смеси буфера Миллонига (20 мл) и сахарозы (900 мг), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, смеси спирта и ацетона, чистом ацетоне; проводили через смесь смол (аралдит М + аралдит Н + дибутилфталат+ДМР-30) и ацетона и заключали в смесь смол.

Полутонкие срезы (толщиной около 350 нм) изготавливали на ультрамикротоме МТ-7000

(RMC, США), окрашивали метиленовым синим и вырезали лезвием необходимые для изучения участки внутреннего пирамидного слоя теменной коры и пирамидного слоя поля CA1 гиппокампа.

Ультратонкие срезы (толщиной около 35 нм) изготавливали на том же ультрамикротоме, собирали на опорные сеточки, контрастировали ацетатом урана и цитратом свинца. Для этого сеточки со срезами опускали в каплю уранилацетата и выдерживали 20 минут в темноте при комнатной температуре, затем промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд и контрастировали цитратом свинца в течение 8 минут, промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд.

Полученные препараты изучали под электронным микроскопом JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали цифровой камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

Морфометрию ультраструктур проводили с помощью программы Image Warp (Bit Flow, США). Измерялись плотность, размеры, форма органелл, плотность и длина крист митохондрий, размеры лизосом и их плотность, количество связанных с эндоплазматической сетью и свободных рибосом, высчитывали коэффициент их отношения.

Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США).

Результаты

При изучении ультраструктуры нейронов изменения количества митохондрий в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа крыс при 1-часовой ТИГМ не отмечалось ($p > 0,05$), однако имело место изменение их размера и формы.

При 1-часовой ТИГМ по сравнению с показателями в группе «контроль» в теменной коре площадь митохондрий уменьшилась на 58%, ($p < 0,05$), фактор элонгации (вытянутость органеллы) – на 63%, ($p < 0,05$), а форм-фактор (округлость органеллы) увеличился на 28%, ($p < 0,05$). В гиппокампе отмечались аналогичные изменения: уменьшение площади и фактора элонгации на 52%, ($p < 0,05$) и на 29% ($p < 0,05$) соответственно и увеличение форм-фактора на 14%, ($p < 0,05$),

что свидетельствует об округлении митохондрий в обоих изучаемых структурах.

Плотность крист митохондрий и их длина уменьшились в теменной коре на 40%, ($p < 0,05$) и на 58%, ($p < 0,05$) соответственно. В гиппокампе данные показатели уменьшились на 27%, ($p < 0,05$) и на 54%, ($p < 0,05$), соответственно.

При ТИГМ продолжительностью ишемического периода 1 сутки происходило уменьшение плотности митохондрий: на 33% в теменной коре ($p < 0,05$), и на 38% в гиппокампе ($p < 0,05$) по сравнению с группой «контроль» и на 25%, ($p < 0,05$), и 24%, ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с группой «ТИГМ 1 час».

При этом в теменной коре площадь митохондрий уменьшилась на 59%, ($p < 0,05$), фактор элонгации – на 63%, ($p < 0,05$), а форм-фактор, напротив, увеличился на 32%, ($p < 0,05$). В гиппокампе площадь уменьшилась на 53%, ($p < 0,05$), фактор элонгации – на 33%, ($p < 0,05$), в то время как форм-фактор увеличился на 20%, ($p < 0,05$).

Плотность крист митохондрий и их длина были меньше в теменной коре на 47%, ($p < 0,05$) и на 67%, ($p < 0,05$), соответственно. В гиппокампе данные показатели уменьшились на 35%, ($p < 0,05$) и на 62%, ($p < 0,05$) соответственно. Различий в данных показателях между группами «ТИГМ 1 час» и «ТИГМ 1 сутки» не было ($p > 0,05$).

По сравнению с показателями в группе «контроль» количество свободных рибосом при 1-часовой ТИГМ, в теменной коре возросло на 71%, ($p < 0,05$), а в гиппокампе – на 57%, ($p < 0,05$). Коэффициент отношения количества связанных и свободных рибосом уменьшился от 3,43 в контрольной группе до 0,11 в теменной коре, ($p < 0,05$) и от 2,33 до 0,12 – в гиппокампе, ($p < 0,05$).

При 1-суточной ТИГМ количество свободных рибосом в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа по сравнению с показателями в группе «контроль» возросло на 72%, ($p < 0,05$) и на 58% ($p < 0,05$), что не отличалось от изменений при ТИГМ продолжительностью 1 час ($p > 0,05$). Коэффициент отношения количества связанных и свободных рибосом уменьшился от 3,4 в контрольной группе до 0,05 – в теменной коре, ($p < 0,05$) и от 2,33 до 0,05 – в гиппокампе, ($p < 0,05$).

Происходило значительное уменьшение плотности лизосом. При 1-часовой ТИГМ в цитоплазме нейронов как теменной коры, так и гиппокампа наблюдались только единичные лизосомы ($p < 0,05$). При 1-суточной ТИГМ в обоих изуча-

емых отделах головного мозга лизосомы отсутствовали ($p < 0,05$).

При 1-часовой СИГМ изменения плотности митохондрий в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампе крыс не происходило ($p > 0,05$).

По сравнению с показателями в группе «контроль», при 1-часовой СИГМ, в теменной коре площадь митохондрий не изменилась ($p > 0,05$), фактор элонгации уменьшился на 53%, ($p < 0,05$), а форм-фактор возрос на 29%, ($p < 0,05$), отражая увеличение их сферичности. В гиппокампе отмечались аналогичные изменения: площадь митохондрий не изменилась ($p > 0,05$), фактор элонгации уменьшился на 20%, ($p < 0,05$), в то время как форм-фактор увеличился на 19(12;22)%, ($p < 0,05$).

Плотность крист митохондрий и их длина в теменной коре уменьшились на 29%, ($p < 0,05$) и на 50%, ($p < 0,05$) соответственно. В гиппокампе плотность крист не отличалась от значений показателей в группе «контроль» ($p > 0,05$), однако их длина сократилась на 31%, ($p < 0,05$), что меньше, по сравнению со значением показателя в теменной коре, на 19% ($p < 0,05$).

При 1-суточной СИГМ уменьшилась плотность митохондрий в цитоплазме нейронов. По сравнению с показателем в группе «контроль» в теменной коре их плотность была меньше на 33%, ($p < 0,05$) и на 25%, ($p < 0,05$), по сравнению с «СИГМ 1 час». В цитоплазме нейронов гиппокампа плотность митохондрий уменьшилась на 38%, ($p < 0,05$) и на 28%, ($p < 0,05$) соответственно.

Степень изменения плотности митохондрий в теменной коре и гиппокампа была аналогична ($p > 0,05$).

По сравнению с показателями в группе «контроль» при 1-суточной СИГМ в теменной коре отмечалось уменьшение площади митохондрий на 58%, ($p < 0,05$), фактора элонгации – на 63%, ($p < 0,05$) и увеличение форм-фактора на 31%, ($p < 0,05$). Плотность крист митохондрий и их длина уменьшились на 40%, ($p < 0,05$) и на 58%, ($p < 0,05$) соответственно. В гиппокампе площадь митохондрий уменьшилась на 52%, ($p < 0,05$), фактор элонгации – на 24%, ($p < 0,05$), а форм-фактор возрос на 23%, ($p < 0,05$). Плотность крист и их длина уменьшились на 31%, ($p < 0,05$) и на 62%, ($p < 0,05$) соответственно.

Кроме того, при 1-суточной СИГМ происходила вакуолизация крист митохондрий, как и при ТИГМ.

По сравнению с 1-часовой СИГМ при СИГМ продолжительностью 1 сутки площадь мито-

хондрий в теменной коре уменьшилась на 38%, ($p < 0,05$), а в гиппокампе – на 21%, ($p < 0,05$). Остальные показатели (фактор элонгации, форм-фактор, плотность крист митохондрий и их длина) не изменялись ($p > 0,05$).

По сравнению с ТИГМ при СИГМ продолжительностью 1 час, в теменной коре средняя площадь митохондрий была больше на 39%, ($p < 0,05$), фактор элонгации – на 22%, ($p < 0,05$). В гиппокампе площадь митохондрий возросла на 29%, ($p < 0,05$). Изменения остальных показателей носили аналогичный характер ($p > 0,05$).

При сравнении групп «ТИГМ 1 сутки» и «СИГМ 1 сутки» отличия показателей ультрамикроскопической морфометрии митохондрий нейронов теменной коры и гиппокампа отсутствовали ($p > 0,05$).

При СИГМ происходила деформация цистерн эндоплазматической сети и вакуолизация ее цистерн. Свободные рибосомы преобладали над связанными.

По сравнению с показателями в группе «контроль», количество свободных рибосом при 1-часовой СИГМ в теменной коре возросло на 73%, ($p < 0,05$), а в гиппокампе – на 57%, ($p < 0,05$). При 1-суточной СИГМ количество свободных рибосом в цитоплазме нейронов теменной коры и гиппокампа было больше на 72%, ($p < 0,05$) и на 57%, ($p < 0,05$) соответственно.

Количество свободных рибосом в нейронах теменной коры и гиппокампа в группах «СИГМ 1 час» и «СИГМ 1 сутки» не различалось ($p > 0,05$). Также не было обнаружено различий в значении показателя при его сравнении со значениями у крыс с ТИГМ в соответствующие временные интервалы ($p > 0,05$), как в теменной коре и гиппокампе. Происходило значительное расширение цистерн комплекса Гольджи в оба временные интервала СИГМ.

В отличие от группы «ТИГМ», у крыс с СИГМ отмечалось увеличение плотности лизосом в цитоплазме нейронов и их размеров. Так, по сравнению с показателями в группе «контроль», в группе «СИГМ 1 час» плотность лизосом в цитоплазме нейронов теменной коры возросла на 76%, ($p < 0,05$), а их площадь увеличилась на 94%, ($p < 0,05$). В цитоплазме нейронов гиппокампа рост показателей составил 67%, ($p < 0,05$) и 87%, ($p < 0,05$) соответственно.

При 1-суточной СИГМ по сравнению с показателями в группе «контроль» отмечались аналогичные изменения ($p > 0,05$): количество лизосом

в цитоплазме нейронов теменной коры увеличилось на 71%, ($p < 0,05$), их площадь возросла на 92%, ($p < 0,05$), а в цитоплазме нейронов гиппокампа – на 67%, ($p < 0,05$) и на 87%, ($p < 0,05$) соответственно.

При ультрамикроскопической морфометрии органелл различий между группами «ТИГМ 1 час» и «ТИГМ 1 сутки» не выявлено ($p > 0,05$), за исключением уменьшения плотности митохондрий при 1-суточной ТИГМ, что свидетельствует о прогрессирующем нарушении со стороны этих органелл, влекущем за собой усугубление энергодефицита.

При односуточной СИГМ отмечались явления сателлитоза, при котором клетки глии располагаются на поверхности нейрона и нейронафагии (проникновение клеток глии в тело погибающего нейрона).

В теменной коре и гиппокампе нарушения имели аналогичный характер, кроме меньшей плотности крист в митохондриях нейронов теменной коры при 1-часовой СИГМ как более чувствительной к недостатку кислорода.

Обсуждение

Известно, что недостаток кислорода в нервных клетках вызывает значительные изменения энергопродукции [1-4, 6]. Митохондрии, «энергетические» органеллы клетки, подвергаются деструктивным изменениям. Их кристы могут разрушаться, а сами органеллы изменять размеры и форму (набухать и фрагментироваться вследствие нарушения ионного обмена). Из-за этих нарушений происходит сбой в процессе наработки энергии, причиной чему является инактивация дыхательных ферментов [5-8].

Синтетические органеллы клетки (эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи и рибосомы) также подвергаются негативным изменениям: их цистерны набухают и теряют правильную пространственную ориентацию, а рибосомы спадают с цистерн сети в цитоплазму, что приводит к угнетению синтеза медиаторов и структурных компонентов [9]. Синтетические процессы при значительном их угнетении в условиях церебральной ишемии теперь могут удовлетворить лишь собственные потребности нейрона для поддержания жизнедеятельности. Однако в условиях энергодефицита синтезированные молекулы не могут правильно утилизироваться и подвергаются деградации, усугубляя деструктивные из-

менения в нейроне. Данные процессы приводят к активации аутолиза: это отражают возросшие размеры и количество лизосом в клетке [7, 10].

В наших исследованиях были подтверждены имеющиеся в литературе сведения об ультраструктурных нарушениях при гипоксии, а также существенно дополнены сравнительным аспектом степени выраженности и характера изменений органелл нейронов при тотальной и субтотальной ишемии головного мозга.

Заключение

Таким образом, при тотальной и субтотальной ишемии головного мозга происходит дезорганизация органелл как в нейронах теменной коры, так и в нейронах гиппокампа, являясь причиной глубоких нарушений энергопродукции и метаболизма. Наиболее выраженные нарушения были отмечены при тотальной ишемии и 1-суточной субтотальной ишемии.

Литература

1. An, H. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke / H. An, B. Zhou, X. Ji // J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2021 Dec. Vol. 41, N 12. P. 3157–3170.
2. Nicholls, D. G. Mitochondria and neuronal survival / D. G. Nicholls, S. L. Budd // Physiol. Rev. 2000 Jan. Vol. 80, N 1. P. 315–360.
3. Зиматкин, С. М. Темные нейроны мозга / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // Морфология. 2017. Т. 152, № 6. С. 81–86.
4. Ultrastructural changes of neuronal mitochondria after transient and permanent cerebral ischemia / J. Nina [et al.] // Stroke. 2002 Mar. Vol. 33, N 3. P. 816–824.
5. Mattson, M. P. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke / M. P. Mattson, C. Culmsee, Z. F. Yu // Cell. Tissue Res. 2000 Jul. Vol. 301, N 1. P. 173–187.
6. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke / Z. He [et al.] // Free. Radic. Biol. Med. 2020 Jan. Vol. 146. P. 45–58.
7. Neuronal ischemic injury: light microscopy, ultrastructure and biochemistry / J. H. Garcia [et al.] // Acta Neuropathol. 1978 Aug. Vol. 43, N 1/2. P. 85–95.
8. Snider, B. J. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease / B. J. Snider, F. J. Gottron, D. W. Choi // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1999. Vol. 893. P. 243–253.
9. Colbourne, F. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia / F. Colbourne, G. R. Sutherland, R. N. Auer // J. Neurosci. 1999 Jun. Vol. 19, N 11. P. 4200–4210.
10. Нейропротекция и нейропластичность : монография / И. Ф. Беленичев [и др]. Киев : Полиграф плюс, 2014. 512 с.
11. Zimatkin, S. M. Maternal alcohol intake induces dramatic ultrastructural changes in offspring brain cortex neurons / S. M. Zimatkin, L. I. Bon // Brain Nerves. 2017. Vol. 1, N 1. P. 1–4.

Поступила 29.12.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

- An H, Zhou B, Ji X. Mitochondrial quality control in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021 Dec;41(12):3157-3170. doi: 10.1177/0271678X211046992
- Nicholls DG, Budd SL. Mitochondria and neuronal survival. *Physiol Rev.* 2000 Jan;80(1):315-60. doi: 10.1152/physrev.2000.80.1.315
- Zimatkin SM, Bon EI. Temnye neirony mozga. *Morfologiya.* 2017;152(6):81-6. (In Russ.)
- Solenski NJ, diPierro CG, Trimmer PA, Kwan A-L, Helm GA. Ultrastructural changes of neuronal mitochondria after transient and permanent cerebral ischemia. *Stroke.* 2002 Mar;33(3):816-24. doi: 10.1161/hs0302.104541
- Mattson MP, Yu ZF. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke. *Cell Tissue Res.* 2000 Jul;301(1):173-87. doi: 10.1007/s004419900154
- He Z, Ning N, Zhou Q, Khoshnam SE, Farzaneh M. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke. *Free Radic Biol Med.* 2020 Jan;146:45-58. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.005
- Garcia JH, Lossinsky AS, Kauffman FC, Conger KA. Neuronal ischemic injury: light microscopy, ultrastructure and biochemistry. *Acta Neuropathol.* 1978 Aug;43(1-2):85-95. doi: 10.1007/BF00685002
- Snider BJ, Gottron FJ, Choi DW. Apoptosis and necrosis in cerebrovascular disease. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb07829.x
- Colbourne F, Sutherland GR, Auer RN. Electron microscopic evidence against apoptosis as the mechanism of neuronal death in global ischemia. *J Neurosci.* 1999 Jun;19(11):4200-10. doi: 10.1523/JNEUROSCI.19-11-04200.1999
- Belenichev IF, Cherniy VI, Nagornaya EA, Pavlov SV, Cherniy TV, Gorchakova NA, i dr. Neuroprotection and neuroplasticity: monografiya. Kiev, Ukraine: Poligraf plus; 2014. 512 p. (In Russ.)
- Zimatkin SM, Bon LI. Maternal alcohol intake induces dramatic ultrastructural changes in offspring brain cortex neurons. *Brain Nerves.* 2017;1(1):1-4. doi: 10.15761/JBN.1000105

Submitted 29.12.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

Е.И. Бонь – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>, e-mail: asphodela@list.ru – Бонь Елизавета Игоревна;

Н.Е. Максимович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>;

С.М. Зиматкин – д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>;

О.Б. Островская – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга, Гродненский государственный медицинский университет;

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

М.А. Носович – студент 4-го курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>;

К.А. Храповицкая – студентка 4-го курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

Information about authors:

E.I. Bon – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7189-0838>, e-mail: asphodela@list.ru – Elizaveta I. Bon;

N.Ye. Maksimovich – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9513>;

S.M. Zimatkin – Doctor of Biological Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>;

O.B. Ostrovskaya – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Microbiology, Virology & Immunology named after S.I. Gelberg, Grodno State Medical University;

V.Yu. Smirnov – Candidate of Biological Sciences, senior researcher of the research laboratory, Grodno State Medical University;

M.A. Nosovich – the fourth-year pediatric student, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0090-7254>;

K.A. Khrapovitskaya – the fourth-year pediatric student, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7580-7915>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.48>

Влияние факторов риска и коморбидной патологии на развитие МАСЕ (по данным 5-летнего и 13-летнего проспективных рандомизированных исследований)

**В.П. Подпалов¹, Ю.Н. Сурунович¹, О.В. Подпалова², А.Д. Деев³, О.Н. Журова¹,
А.И. Счастливенко¹, А.Д. Козлова¹**

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

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск, Республика Беларусь

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Москва, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 48-56.

The influence of risk factors and comorbid pathology on the development of MACE (according to the 5-year and 13-year prospective randomized studies)

**V.P. Podpalov¹, J.N. Surunovich¹, O.V. Podpalova², A.D. Deev³, O.N. Zhurova¹,
A.I. Schastlivenko¹, A.D. Kozlova¹**

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

²Republican Scientific and Practical Centre «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus

³Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russian Federation", Moscow, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2023;22(1):48-56.

Резюме.

Цель – изучить роль факторов риска и коморбидных состояний в развитии МАСЕ (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события) в городской неорганизованной популяции по данным 5-летнего и 13-летнего проспективных рандомизированных исследований.

Материал и методы. В 2007/2008 – 2020/2021 гг. были проведены 5-летнее и 13-летнее проспективные рандомизированные исследования, включавшие 3500 человек городской неорганизованной популяции г. Витебска. Выполнено четыре скрининга: в 2007/2008 гг., 2010/2011 гг., 2012/2013 гг. и 2020/2021 гг. При обследовании регистрировались социально-демографические данные, проводился опрос по анкетам ВОЗ, проводились антропометрия, инструментальные и лабораторные методы обследования.

Результаты. Наиболее значимыми факторами риска и коморбидными состояниями в развитии МАСЕ с поправкой на возраст и пол при 5-летнем проспективном исследовании являлись хроническая сердечная недостаточность ($p<0,001$), наличие отеков нижних конечностей ($p<0,01$), стенокардия ($p<0,01$), артериальная гипертензия ($p<0,01$), хроническая обструктивная болезнь легких ($p<0,05$), уровень ХС-ЛПВП $\leq 1,08$ ($p<0,05$). По данным 13-летнего проспективного исследования наиболее значимыми факторами риска и коморбидными состояниями развития МАСЕ с поправкой на возраст и пол оказались хроническая сердечная недостаточность ($p<0,001$), уровень систолического артериального давления ($p<0,001$), уровень ХС-ЛПВП ($p<0,001$), хроническая обструктивная болезнь легких ($p<0,01$), стенокардия ($p<0,01$). Было также выявлено, что частота развития МАСЕ имеет прямую связь с такими новыми факторами риска, как уровень мочевой кислоты в сыворотке крови ($p<0,01$) и сумма амплитуд зубцов SV1 + RV5-RV6 ($p<0,001$).

Заключение. Установлена по данным 5-летнего и 13-летнего проспективных исследований высокая частота развития МАСЕ в белорусской неорганизованной популяции, при этом частота развития МАСЕ у мужчин в сравнении с женщинами достоверно выше. Достоверно значимыми факторами риска и коморбидными состояниями в развитии МАСЕ по данным проведенных исследований помимо классических факторов риска являлись вы-

явленные новые факторы риска и коморбидная патология, такие как хроническая обструктивная болезнь легких, уровень мочевой кислоты и сумма амплитуд зубцов SV1+RV5-RV6.

Ключевые слова: MACE, смерть от БСК, инфаркт миокарда, инсульт, фактор риска, коморбидная патология.

Abstract.

Objectives. To assess the influence of classical and new risk factors, as well as comorbid pathology on the development of MACE (major adverse cardiac events) in urban unorganized population.

Material and methods. In 2007/2008 – 2020/2021 the 5-year and 13-year prospective randomized studies of 3,500 people of the urban unorganized population of Vitebsk were conducted. Four screenings were carried out: in 2007/2008, 2010/2011, 2012/2013 and 2020/2021. During the survey, the socio-demographic data were recorded, all subjects were examined with the WHO questionnaires, the anthropometry data were taken into account, instrumental and laboratory examination methods were used.

Results. According to the 5-year prospective study the development of MACE was connected with the age ($p<0.001$), gender ($p<0.001$), the level of systolic ($p<0.001$) and diastolic blood pressure ($p<0.001$), hypertension ($p<0.001$), family history of myocardial infarction ($p<0.001$) and stroke ($p<0.01$), chronic heart failure ($p<0.001$), hereditary burden of premature cardiovascular diseases ($p<0.01$), body-mass index ($p<0.001$), smoking at present and in the past ($p<0.001$), alcohol abuse ($p<0.001$), creatinine level ($p<0.05$), cholesterol level ($p<0.1$). According to the 13-year prospective study the development of MACE was connected with the age ($p<0.001$), gender ($p<0.001$), chronic heart failure ($p<0.001$), the level of systolic blood pressure ($p<0.001$), HDL-cholesterol level ($p<0.001$), hypertension ($p<0.01$), chronic obstructive pulmonary disease ($p<0.01$), angina pectoris ($p<0.01$), the level of diastolic blood pressure ($p<0.05$), and also with the new risk factors such as uric acid level ($p<0.01$) in the blood serum and the amount of ECG peaks SV1+RV5-RV6 ($p<0.001$). At the same time there was a tendency to direct connection with diabetes mellitus ($p<0.1$) and education ($p<0.1$).

Conclusions. According to the 5-year and 13-year prospective randomized studies high frequency of MACE development in Belarusian unorganized population has been established, it being reliably higher in men compared to women. The most significant risk factors and comorbid conditions in the MACE development in accordance with the results of the conducted studies in addition to classical ones were newly identified risk factors and comorbid pathology, such as chronic obstructive pulmonary disease, the serum uric acid level and the amount of ECG peaks SV1+RV5-RV6.

Keywords: MACE, death from CVD, myocardial infarction, stroke, risk factor, comorbid pathology.

Введение

В настоящее время Восточно-Европейский регион, куда входит и Республика Беларусь, характеризуется сохранением высокого уровня смертности от болезней системы кровообращения (БСК). Это диктует необходимость переоценки значимости классических и поиск новых значимых факторов риска в условиях конкретного региона, что может способствовать снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [1].

Активные мероприятия, направленные на раннее выявление и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе используя высокотехнологические методики, позволили добиться тенденции к снижению заболеваемости и смертности от БСК, однако при статистическом анализе всех причин смертности они продолжают оставаться на лидирующих позициях, особенно у лиц трудоспособного возраста. В связи с этим в последнее десятилетие особую значимость приобрела задача по снижению преждевременной смертности от БСК, что было декларировано в

Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» 2021-2025 гг.

В экономически развитых странах Западной Европы и Северной Америки в последние десятилетия установившийся более низкий уровень смертности от БСК в сравнении с Восточно-Европейскими странами не продемонстрировал дальнейшего снижения. Исходя из вышесложившейся ситуации, возникает вопрос, целесообразно ли дальнейшее следование факторной концепции в профилактике ССЗ, так как имеющиеся данные об основных классических факторах риска не могут полностью объяснить существующую смертность от данной патологии [2]. Как следствие, в последнее время стали активно изучаться новые факторы риска, которые ещё не включены в существующие модели прогнозирования развития ССЗ. Вместе с этим для достоверной оценки значимости факторов риска необходим корректный выбор конечных точек. В настоящее время активно используется термин MACE (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события),

включающий в себя острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт и смерть от БСК [3] и являющийся синонимом используемого нами ранее термина «инциденты» БСК [4].

К классическим факторам риска традиционно относятся пол, возраст, наследственность, курение, злоупотребление алкоголем, уровень артериального давления (АД) и общий холестерин (ОХС) в сыворотке крови [5].

Влияние данных факторов риска хорошо изучено и нашло свое отражение в наиболее распространенных шкалах развития ССЗ, таких как Фрамингемская шкала и шкалы SCORE (2003, 2012 и 2019). Однако данные шкалы не адаптированы для Восточно-Европейского региона, в том числе и для Республики Беларусь, и не учитывают этногенетические и социально-экономические особенности, а также различия в образе жизни населения этих регионов, что не позволяет проводить эффективную оценку риска развития данной патологии [6, 7].

В последние годы активно изучаются новые факторы риска [8]. Имеются работы по влиянию уровня мочевой кислоты на развитие артериальной гипертензии (АГ) [9], что нашло отражение в рекомендациях европейского общества кардиологов и европейского общества по артериальной гипертензии (2018). Имеются единичные работы по влиянию суммы амплитуд зубцов SV1+RV5-V6 на развитие АГ [9, 10]. Коморбидные состояния также могут вносить существенный вклад в развитие МАСЕ. Так, в ряде исследований выявлена взаимосвязь хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с сердечно-сосудистой патологией [11].

Таким образом, оценка классических, выявление новых, доступных, экономически оправданных факторов риска с комплексной оценкой влияния коморбидной патологии могут позволить разработать новые шкалы оценки риска развития ССЗ в белорусской популяции, что позволит индивидуализировать подходы к первичной и вторичной профилактике.

Цель исследования – изучить роль факторов риска и коморбидных состояний в развитии МАСЕ в городской неорганизованной популяции по данным 5-летнего и 13-летнего проспективных рандомизированных исследований.

Материал и методы

В 2007/2008 – 2020/2021 гг. были выполнены 5-летнее и 13-летнее проспективные рандомизи-

рованные исследования в городской неорганизованной популяции Витебска.

Первоначально в 2007/2008 годах было отобрано 3500 человек методом случайных чисел, наблюдавшихся в Витебских городских поликлиниках №3 и №6.

На первом этапе в 2007/2008 гг. было обследовано 3427 человек (охват обследованием составил 97,9%). Средний возраст у обследуемых лиц составлял $38,3 \pm 0,2$ года.

На втором этапе (2010/2011 гг.) обследовано 2680 человек (охват составил 78,2%). За время наблюдения смерть зарегистрирована у 72 человек (2,1%), 508 человек выбыло (14,8%) из обследования и 167 человек (4,9%) его не прошли ввиду отказа либо отсутствия дома при визитах. Средний возраст составлял $41,5 \pm 0,2$ года.

На третьем этапе (2012/2013 гг.) обследовано 2888 человек (охват составил 84,3%). За этот период наблюдения выбыло 436 человек (12,7%), 100 человек умерло (2,9%), 3 человека отказались от обследования (0,1%). Средний возраст составлял $43,6 \pm 0,2$ года.

Из участвовавших 3500 лиц в 5-летнем проспективном рандомизированном исследовании на четвертом этапе 13-летнего проспективного исследования (2020/2021 гг.) было обследовано 3265 человек (охват составил 85,9%), из них количество умерших – 213 человек (6,1%), 235 человек (6,7%) выбыло или отказалось от обследования. Средний возраст составлял $50,63 \pm 0,2$ года.

Обследование всего изучаемого контингента начиналось с заполнения разработанной регистрационной карты медицинского профилактического обследования, которая включала: социально-демографические данные (возраст, пол, образование); опросники ВОЗ для выявления стенокардии напряжения, перемежающей хромоты, наличия и характера одышки, отека нижних конечностей, кашля, мокроты; информацию о хронических заболеваниях, а также получаемом медикаментозном лечении; опросник по образу жизни и данные о наличии наследственной отягощенности; антропометрию (рост, вес, окружность талии); результаты объективных, лабораторных и инструментальных обследований, а также опросники по качеству жизни и приверженности к медикаментозному лечению, которые заполнялись самим обследуемым [12].

Измерение роста проводилось однократно в положении стоя, с точностью до 0,5 см. Вес измерялся на каждом этапе исследования с точностью

до 100 грамм. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле [13]:

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

Обследуемый относился к лицам, имеющим отеки нижних конечностей, если при надавливании указательным пальцем на голень над большеберцовой костью в течение 1-2 секунд образовывалась ямка.

Измерение АД проводилось сфигмоманометром двукратно в положении сидя после 10-минутного отдыха с точностью до 2 мм рт.ст. Систолическое АД регистрировалось по появлению тонов Короткова (I фаза), диастолическое АД – по их исчезновению (V фаза). Из двух измерений определялось среднее значение АД. АГ диагностировалось согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999) [14].

Установление наследственной отягощенности по преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям (НОПССЗ) проводилось при выявлении преждевременной смерти, ОИМ или инсульта у матери в возрасте до 65 лет и/или у отца в возрасте до 55 лет [15].

На первом этапе низкая физическая активность (НФА) определялась в случае, если человек проводил 5 часов и более в сидячем положении на работе, а активный досуг на протяжении всего года с учетом времени на дорогу до работы и обратно составлял менее 10 часов в неделю. В дальнейшем уровень физической активности определялся количеством минут в неделю, затрачиваемых обследуемым на ходьбу до работы и обратно, а также активный досуг в течение недели [16, 17].

К курящим относили лиц, которые выкурили хотя бы одну сигарету в день или прекратили курение менее 1 года. Если обследуемый прекращал курение более 1 года назад, то его относили к категории куривших в прошлом. Никогда не курившими считались лица, которые не употребляли ранее какие-либо табачные изделия или курили регулярно менее 12 месяцев [16].

К лицам, злоупотребляющим алкоголем, относились мужчины, потребляющие более 168 г, и женщины более 112 г этанола за неделю [15].

Регистрация электрокардиограммы проводилась в 12 стандартных отведениях: I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-6. Определялась частота сердечных сокращений. Измерялась сумма амплитуд зубцов SV1+RV5-V6 и RaVL.

Для постановки диагноза ХОБЛ проводилась спирометрия с использованием спирографа

МАС-1 (Беларусь). Наличие необратимой обструкции подтверждалось проведением пробы с бронходилататорами.

Эхокардиография выполнялась на аппаратах экспертного класса Vivid7pro (GE, США) и ARIETTA S70 (Hitachi Aloka, Япония). При проведении исследования использовались В- и М-режимы, режим импульсно-волновой и постоянно-волновой доплерографии, цветного доплеровского картирования [18, 19].

Биохимический анализ крови с определением мочевой кислоты, креатинина, С-реактивного протеина, ОХС, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аполипопротеина В, аполипопротеина А1, липопротеина (а) проводился на автоматических анализаторах BS-300 (Mindray, Китай), XL-640 (Erba Lachema, Чехия).

Для определения скорости клубочковой фильтрации использовалась эпидемиологическая формула [20].

Диагностика стенокардии напряжения осуществлялась по опроснику ВОЗ, данным нагрузочных проб и холтеровского мониторирования ЭКГ [15].

ОИМ диагностировался согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [21-23].

Диагноз инсульта устанавливался согласно рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению инсульта [24].

Диагностика сахарного диабета проводилась на основании данных действующих рекомендаций ВОЗ и Международной Диабетической Федерации [25, 26].

ХОБЛ устанавливалась по критериям GOLD (2006) [27].

Диагностика хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводилась с использованием классификаций Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х. (1935), NYHA, а также рекомендаций Европейского общества кардиологов [28, 29].

В течение всего периода наблюдения фиксировались новые случаи ОИМ, инсульта и наступления смерти от БСК на основании свидетельств о смерти, предоставляемых архивом ЗАГС г. Витебска.

Статистический анализ проводился с помощью систем SAS 6.12 [30], SPSS 19.0 [31] в лаборатории биостатистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния факторов риска развития МАСЕ среди населения, проживающего в городской неорганизованной популяции, использовались данные 5-летнего и 13-летнего проспективных исследований.

За период с 2007/2008 по 2012/2013 гг. было зарегистрировано 70 инцидентов МАСЕ (ОИМ–20 случаев, инсультов – 28 случаев и 34 случая смерти от БСК), при этом у мужчин в сравнении с женщинами наблюдалась более высокая частота их встречаемости (4,1% против 0,9% соответственно ($df=1$; $\chi^2=32,2$; $p<0,001$)).

Влияние факторов риска и коморбидных состояний на развитие МАСЕ в городской неорганизованной популяции по данным 5-летнего проспективного исследования с поправкой на пол и возраст представлено в таблице 1.

Наиболее значимыми факторами риска и коморбидными состояниями в развитии МАСЕ с поправкой на возраст и пол являлись ХСН ($p<0,001$), наличие отеков нижних конечностей ($p<0,01$), стенокардия ($p<0,01$), АГ ($p<0,01$), ХОБЛ ($p<0,05$), уровень ХС-ЛПВП $\leq 1,08$ ($p<0,05$) [4].

За период с 2007/2008 по 2020/2021 гг. частота развития МАСЕ составила 161 случай – 4,7% (6,9% у мужчин и 2,8% у женщин ($df=1$; $\chi^2=33,2$ $p<0,001$)), из них смерть от БСК составила 84 случая, ОИМ развился у 32-х, инсульт у 79 обследуемых.

По данным 13-летнего проспективного исследования влияние факторов риска и коморбидных состояний на развитие МАСЕ в городской

неорганизованной популяции с поправкой на возраст и пол представлено в таблице 2.

По данным 13-летнего проспективного исследования наиболее значимыми факторами риска и коморбидными состояниями развития МАСЕ оказались ХСН ($p<0,001$), уровень систолического АД ($p<0,001$), уровень ХС-ЛПВП ($p<0,001$), ХОБЛ ($p<0,01$), стенокардия ($p<0,01$).

Наряду с вышеприведенными факторами риска и коморбидными состояниями также установлена взаимосвязь уровня мочевого кислоты сыворотки крови и суммы амплитуд зубцов SV1 + RV5-V6 с развитием МАСЕ (табл. 3).

Согласно таблице 3, выявлено, что частота развития МАСЕ имеет прямую связь с уровнем мочевого кислоты в сыворотке крови ($df=1$; χ^2 Вальда=11,86; $p<0,01$) с поправкой на возраст ($df=1$; χ^2 Вальда=114,52; $p<0,001$) и пол ($df=1$; χ^2 Вальда=27,57; $p<0,001$) и с суммой амплитуд зубцов SV1 + RV5-V6 ($df=1$; χ^2 Вальда=12,91; $p<0,001$) с поправкой на возраст ($df=1$; χ^2 Вальда=119,8; $p<0,001$) и пол ($df=1$; χ^2 Вальда=25,55; $p<0,001$).

Исходя из полученных данных значимость коморбидной патологии в развитии МАСЕ в белорусской неорганизованной популяции подтверждается результатами 5-летнего и 13-летнего проспективных исследований, в которых ХОБЛ имеет достоверную связь с развитием МАСЕ. Необходимо отметить, что влияние ХОБЛ на развитие БСК активно изучается в настоящее время. Результаты проведенных исследований подтверждают увеличение заболеваемости и смертности от ССЗ у пациентов с ХОБЛ, что

Таблица 1 – Факторы риска и коморбидные состояния развития МАСЕ в городской неорганизованной популяции по данным 5-летнего проспективного исследования

Факторы риска	χ^2 Вальда	HR (95% CI)	p
ХСН*	13,94	3,45 (1,80-6,60)	<0,001
Наличие отеков нижних конечностей*	8,87	3,17 (1,48-6,77)	<0,01
Стенокардия*	8,69	2,55 (1,37-4,74)	<0,01
АГ*	6,71	0,45 (0,25-0,82)	<0,01
ХОБЛ*	5,37	1,94 (1,12-3,40)	<0,05
Переменяющаяся хромота*	5,05	3,81 (1,19-2,21)	<0,05
IV квартиль ХС-ЛПВП ($\leq 1,08$ ммоль/л)*	4,78	0,19 (0,04-0,84)	<0,05
IV квартиль ТГ*	4,71	3,37 (1,13-10,09)	<0,05
Перенесенный инфаркт миокарда*	4,21	3,44 (1,06-11,22)	<0,05
III квартиль ТГ*	3,07	2,76 (0,87-8,60)	<0,1
Низкая физическая активность*	2,97	1,54 (0,94-2,51)	<0,1
Наследственная отягощенность по преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям*	2,70	0,37 (0,12-1,21)	<0,1

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

Таблица 2 – Факторы риска и коморбидные состояния развития МАСЕ в городской неорганизованной популяции по данным 13-летнего проспективного исследования

Факторы риска	χ^2 Вальда	HR (95% CI)	p
ХСН*	21,78	3,94 (2,21-7,004)	<0,001
Систолическое АД	18,03	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Уровень ХС-ЛПВП	14,89	0,24 (0,11-0,49)	<0,001
АГ*	11,12	1,91(1,31-2,79)	<0,01
ХОБЛ*	9,5	1,92 (1,27-2,92)	<0,01
Стенокардия	9,04	2,30 (1,34-3,97)	<0,01
Диастолическое АД	4,45	1,02 (1,0-1,04)	<0,05
Сахарный диабет*	2,94	1,84 (0,92-3,69)	<0,1
Высшее образование*	2,89	1,21(0,97-1,52)	<0,1

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

Таблица 3 – Влияние уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и суммой амплитуд зубцов SV1 + RV5-V6 на развитие МАСЕ

Факторы риска	χ^2 Вальда	HR (95%CI)	p
Уровень мочевой кислоты	11,86	1,01 (1,0-1,01)	<0,01
Сумма амплитуд зубцов SV1 + RV5-V6	12,91	1,07 (1,03-1,11)	<0,001

может быть связано с общностью факторов риска обеих патологий, наличием низкоуровневого системного воспаления, существующим у пациентов с ХОБЛ, что, в свою очередь, может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, прокоагулянтному эффекту у данной когорты пациентов. Гипоксия, оксидативный стресс, сопутствующие ХОБЛ, также способствуют дестабилизации атеросклеротического процесса, приводящего к развитию МАСЕ [32].

Полученные данные в 13-летнем проспективном исследовании также согласуются с результатами других исследований, в которых установлено влияние мочевой кислоты и суммы амплитуд зубцов SV1+RV5-RV6 на развитие АГ [9, 10].

Вместе с тем новые факторы риска и коморбидные состояния, в частности ХОБЛ, недостаточно представлены в шкалах по определению риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Заключение

1. Установлена по данным 5-летнего и 13-летнего проспективных исследований высокая частота развития МАСЕ в белорусской неорганизованной популяции, при этом частота развития МАСЕ у мужчин в сравнении с женщинами достоверно выше.

2. Достоверно значимыми факторами риска и коморбидными состояниями в развитии

МАСЕ по данным проведенных исследований помимо классических факторов риска являлись выявленные новые факторы риска, такие как уровень мочевой кислоты и сумма амплитуд зубцов SV1+RV5-RV6 и коморбидная патология, в частности ХОБЛ.

Литература

1. Состояние и проблемы борьбы с сердечно-сосудистой патологией в Республике Беларусь / А. Г. Мрочек [и др.] // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VII Междунар. конф., Витебск, 23-24 мая 2013 г. Витебск, 2013. С. 8–11.
2. Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low- And Middle-Income Countries / T. A. Gaziano [et al.] / Curr. Probl. Cardiol. 2010 Feb. Vol. 35, N 2. С. 72–115.
3. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review / E. Bosco [et al.] // BMC Med. Res. Methodol. 2021 Nov. Vol. 21, N 1. P. 241.
4. Факторы риска развития «инцидентов» болезней системы кровообращения с учетом наличия коморбидной патологии (по данным 5-летнего проспективного исследования) / Ю. Н. Сурунович [и др.] // Кардиология в Беларуси. 2019. Т. 11, № 6. С. 925–933.
5. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С. А. Шальнова // Терапевт. арх. 2017. Т. 89, № 1. С. 5–13.
6. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R. B. Agostino [et al.] // Circulation. 2008 Feb. Vol. 117, N 6. P. 743–753.
7. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention

- in clinical practice / F. L. I. Visseren [et al.] // Eur. Heart. J. 2021 Sep. Vol. 42, N 34. P. 3227–3237.
8. Какие «новые» факторы целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска? / М. Д. Смирнова [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 6. С. 77–85.
 9. Повышенный уровень мочевой кислоты как независимый фактор риска развития артериальной гипертензии (по данным 5-летнего проспективного исследования) / О. В. Подпалова [и др.] // Кардиология в Белоруссии. 2019. Т. 11, № 4. С. 567–575.
 10. Укла, А. А. Развитие артериальной гипертензии и оценка влияния факторов риска в организованной популяции (данные 10-летнего проспективного исследования) / А. А. Укла // Вестн. ВГМУ. 2019. Т. 18, № 2. С. 53–59.
 11. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney [et al.] // Chest. 2005 Oct. Vol. 128, N 4. P. 2068–2075.
 12. Improving Hypertension Outcome Measurement in Low- and Middle-Income Countries / R. Zack [et al.] // Hypertension. 2019 May. Vol. 73, N 5. P. 990–997.
 13. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) / M. F. Piepoli [et al.] // Europ. Heart. J. 2016 Aug. Vol. 37, N 29. P. 2315–2381.
 14. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension / Guidelines Subcommittee // J. Hypertens. 1999 Feb. Vol. 17, N 2. P. 151–183.
 15. Руководство по профилактике в практическом здравоохранении. Адаптированный вариант рекомендаций ВОЗ «Prevention in Primary Care» / под ред. И. С. Глазунова [и др.]. Москва, 2000. 216 с.
 16. Многофакторная профилактика ишемической болезни сердца : (метод. указания по проведению науч. исслед.) / Л. В. Чазова [и др.]. Москва, 1983. 132 с.
 17. Physical activity strategy for the WHO European Region 2016–2025 / World Health Organization. Copenhagen : Regional Committee for Europe, 2015. 27 p.
 18. Райдинг, Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Э. Райдинг. Москва : МЕДпресс-информ, 2012. 277 с.
 19. Шумилина, М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов : учеб.-метод. рук. / М. В. Шумилина. Изд. 2-е, доп. Москва : Науч. центр сердеч.-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. 384 с.
 20. eGFR Calculator [Electronic resource] // Nacional Kidney Foundation. Mode of access: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. Date of access: 20.02.2023.
 21. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez [et al.] // Eur. Heart J. 2018 Jan. Vol. 39, N 2. P. 119–177.
 22. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi [et al.] // Eur. Heart J. 2016 Jan. Vol. 36, N 3. P. 267–315.
 23. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen [et al.] // Eur. Heart J. 2019 Jan. Vol. 40, N 3. P. 237–269.
 24. Stroke - 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders // Stroke. 1989 Oct. Vol. 20, N 10. P. 1407–1431.
 25. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation / World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2006. 46 p.
 26. Use of Glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation / World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2011. 25 p.
 27. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.goldcopd.org>. Date of access: 20.02.2023.
 28. Руководство по кардиологии / под ред. Н. А. Манака. Минск : Беларусь, 2003. 624 с.
 29. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // Eur. Heart J. 2016 Jul. Vol. 37, N 27. P. 2129–2200.
 30. SAS/STAT User's Guide, Version 6 : in 2 vol. / SAS Institute. 4th ed. Cary, NC : SAS Institute Inc, 1990. Vol. 2. 1686 p.
 31. Наследов, А. Д. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. Санкт-Петербург : Питер, 2011. 399 с.
 32. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial / K. M. Kunisaki [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018 Jul. Vol. 198, N 1. P. 51–57.

Поступила 20.12.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Mrochek AG, Bulgak AG, Belskaya MI, Patseev AV, Ermalkevich FF, Petrovskaya ME. State and problems of combating cardiovascular pathology in the Republic of Belarus. V: Arterial'naya gipertenziya i profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevanii: materialy VII Mezhdunar konf, Vitebsk, 23-24 maya 2013 g. Vitebsk, RB; 2013. P. 8-11. (In Russ.)
2. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low-And Middle-Income Countries. Curr Probl Cardiol. 2010

- Feb;35(2):72-115. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2009.10.002
3. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, Gravenstein S, Saade E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 2021 Nov;21(1):241. doi: 10.1186/s12874-021-01440-5
 4. Surunovich YuN, Podpalov VP, Deev AD, Zhurova ON, Schastlivenko AI, Balashenko NS. Risk factors for circulatory disease "incidents" based on comorbid pathology (based on a 5-year prospective study). *Kardiologiya Belarusi.* 2019;11(6):925-33. (In Russ.)
 5. Boytsov SA, Deev AD, Shalnova SA. Mortality and Risk Factors of Non-Communicable Diseases in Russia: Features, Dynamics, Forecast. *Terapevt Arkh.* 2017;89(1):5-13. (In Russ.)
 6. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb;117(6):743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
 7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
 8. Smirnova MD, Barinova IV, Fofanova TV, Blankova ZN, Svirida ON, Ageev FT, i dr. What "new" factors are appropriate to consider when assessing cardiovascular risk? *Kardiovaskulyar Terapiya Profilaktika.* 2018;17(6):77-85. (In Russ.)
 9. Podpalova OV, Deev AD, Zhurova ON, Schastlivenko AI, Balashenko NS. Elevated uric acid as an independent risk factor for arterial hypertension (from a 5-year prospective study). *Kardiologiya Belorussii.* 2019;11(4):567-75. (In Russ.)
 10. Ukla AA. Development of arterial hypertension and assessment of the impact of risk factors in an organized population (data from a 10-year prospective study). *Vestn VGMU.* 2019;18(2):53-9. (In Russ.)
 11. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2068-75. doi: 10.1378/chest.128.4.2068
 12. Zack R, Okunade O, Olson E, Salt M, Amodio C, Anchala R, et al. Improving Hypertension Outcome Measurement in Low- and Middle-Income Countries. *Hypertension.* 2019 May;73(5):990-997. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11916
 13. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *Europ Heart J.* 2016 Aug;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
 14. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization–International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens.* 1999 Feb;17(2):151-83.
 15. Glazunova IS, Oganova RG, Perovoy NV, Potemkinoy PA, red. Guidelines for Prevention in Practice Health Care. Adapted version of the WHO «Prevention in Primary Care» recommendations. Moscow, RF; 2000. 216 p.
 16. Chazova LV, Glazunov IS, Oleynikov SP, Shishova AM. Multifactorial prevention of coronary heart disease: (metod ukazaniya po provedeniyu nauch issled). Moscow, RF; 1983. 132 p. (In Russ.)
 17. World Health Organization. Physical activity strategy for the WHO European Region 2016–2025. Copenhagen: Regional Committee for Europe; 2015. 27 p.
 18. Rayding E. Echocardiography. A Practical Guide. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2012. 277 p. (In Russ.)
 19. Shumilina MV. Comprehensive ultrasound diagnosis of peripheral vascular pathology: ucheb-metod ruk. Izd 2-e, dop. Moscow, RF: Nauch tsentr serdech-sosudistoi khirurgii im AN Bakuleva RAMN; 2012. 384 p. (In Russ.)
 20. eGFR Calculator. Nacional Kidney Foundation. Available from: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator. [Accessed 20th February 2023].
 21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
 22. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jan;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
 23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019 Jan;40(3):237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
 24. Stroke - 1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke.* 1989 Oct;20(10):1407-31. doi: 10.1161/01.str.20.10.1407
 25. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006. 46 p.
 26. World Health Organization. Use of Glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2011. 25 p.
 27. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available from: <http://www.goldcopd.org>. [Accessed 20th February 2023].
 28. Manak NA, red. The Cardiology Manual. Minsk, RB: Belarus'; 2003. 624 p. (In Russ.)
 29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

30. SAS Institute. SAS/STAT User's Guide, Version 6: in 2 vol. 4th ed. Cary, NC: SAS Institute Inc; 1990. Vol 2. 1686 p.
31. Nasledov AD. SPSS 19: Professional Statistical Data Analysis. St. Petersburg, RF: Piter; 2011. 399 p. (In Russ.)
32. Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli BR, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jul;198(1):51-7. doi: 10.1164/rccm.201711-2239OC

Submitted 20.12.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: vlad.pod@tut.by – Подпалов Владислав Павлович;

Ю.Н. Сурунович – старший преподаватель кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

О.В. Подпалова – к.м.н., научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр «Кардиология»;

А.Д. Деев – руководитель Лаборатории биостатистики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации»;

О.Н. Журова – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.И. Счастливленко – к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.Д. Козлова – преподаватель-стажер кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

V.P. Podpalov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: vlad.pod@tut.by – Vladislav P. Podpalov;

J.N. Surunovich – senior lecturer of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

O.V. Podpalova – Candidate of Medical Sciences, research officer, Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology;

A.D. Deev – head of the Biostatistics Laboratory, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russian Federation”;

O.N. Zhurova – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.D. Kozlova – teacher-trainee of the Chair of Hospital Therapy and Cardiology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.I. Schastlivenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.57>

Оценка эффективности использования международных антропометрических стандартов Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro у крупновесных новорожденных детей, рожденных матерями с сахарным диабетом

В.А. Прилуцкая, Т.П. Павлович

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 57-66.

The efficiency evaluation of using the international anthropometric standards Intergrowth-21st and WHO Anthro in large for gestational age newborns from mothers with diabetes mellitus

V.A. Prylutskaia, T.P. Pavlovich

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):57-66.

Резюме.

Цель исследования – оценить эффективность использования международных антропометрических стандартов Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro у крупновесных новорожденных детей, рожденных матерями с СД1.

Материал и методы. Обследовано 129 доношенных детей (52 девочки, 77 мальчиков), рожденных матерями с СД1. Выделены группы новорожденных с учетом пола и значений перцентилей и z-скор массы тела, рассчитанных с использованием калькуляторов Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro.

Результаты. Перцентиль массы тела при рождении составил 96,0 (81,4–99,5) при использовании стандартов Intergrowth-21st и 84,0 (58,7–94,1) при расчете с применением ВОЗ Anthro ($U=4824,0$; $p<0,001$). Доля детей, классифицированных крупновесными к сроку гестации (более 90 перцентилей), была 64,3% и 35,7% соответственно ($\chi^2=21,2$, $p<0,001$). Доля крупновесных детей по критерию +2 z-score (SDS) массы тела при рождении составила 39,5% и 17,8% соответственно ($\chi^2=14,86$, $p<0,001$). В группах новорожденных от матерей с СД1, классифицированных согласно ВОЗ Anthro, более высокими были доли крупновесных детей, переведённых из роддома в стационар ($p=0,010$) и нуждавшихся в оказании медицинской помощи в отделении интенсивной терапии новорожденных ($p=0,005$). Крупновесность, определенная в соответствии с перцентилем Intergrowth-21st, ассоциирована с ранней ($p=0,005$) и поздней ($p=0,037$) неонатальной гипогликемией, вероятностью госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных ($p=0,047$) и перевода для дальнейшего лечения в стационар ($p=0,010$).

Заключение. При оценке эффективности антропометрических стандартов Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro установлены значимые различия в выявляемости и классификации крупновесных новорожденных детей от матерей с СД. Антропометрические показатели крупновесных детей от матерей с СД не являются сильными предикторами осложненного течения адаптации независимо от используемого международного стандарта.

Ключевые слова: новорожденный, крупновесный для гестационного возраста, Intergrowth-21st, ВОЗ Anthro, диагностика, беременность, сахарный диабет.

Abstract.

Objectives. To evaluate the effectiveness of using the international anthropometric standards Intergrowth-21st and WHO Anthro in large for gestational age infants born to mothers with type 1 diabetes mellitus (DM1).

Material and methods. 129 full-term children (52 girls, 77 boys) born to mothers with DM1 were examined. Groups of newborns were identified taking into account gender, percentiles and z-scores of body weight, calculated using the Intergrowth-21st and WHO Anthro calculators.

Results. Birth weight percentile was 96.0 (81.4-99.5) using Intergrowth-21st standards and 84.0 (58.7-94.1) using WHO Anthro ($U=4824.0$; $p<0.001$). The proportion of children classified as large for gestational age (more than the 90th percentile) was 64.3% and 35.7%, respectively ($\chi^2=21.2$, $p<0.001$). The proportion of overweight children according to +2 z-score (SDS) of birth weight was 39.5% using Intergrowth-21st and 17.8% using the WHO Anthro program ($\chi^2=14.86$, $p<0.001$). In the groups of newborns from mothers with DM1, classified according to WHO Anthro, the proportion of overweight children transferred from the maternity hospital to the inpatient department ($p=0.010$) and requiring medical care in the neonatal intensive care unit ($p=0.005$) was higher. Large for gestational age condition, defined according to Intergrowth-21st percentiles, is associated with early ($p=0.005$) and late ($p=0.037$) neonatal hypoglycemia, the likelihood of hospitalization in the neonatal intensive care unit ($p=0.047$), and a combined perinatal outcome in the form of diseases and conditions requiring transfer to a hospital for further treatment ($p=0.010$).

Conclusions. When evaluating the effectiveness of the anthropometric standards Intergrowth-21st and WHO Anthro, significant differences were found in the detection and classification of large newborns from mothers with DM. Anthropometric indicators of large for gestational age children from mothers with DM are not strong predictors of a complicated course of adaptation, regardless of the international standard used.

Keywords: newborn, large for gestational age, Intergrowth-21st, WHO Anthro, diagnosis, pregnancy, diabetes mellitus.

Введение

Масса тела (МТ) при рождении является важным показателем благополучия плода и новорожденного. Младенцы с малым или большим весом для гестационного возраста (МТ при рождении менее 10-го или более 90-го перцентиля) характеризуются значимо более высоким риском заболеваемости и смертности. Беременность у женщин с сахарным диабетом 1 типа (СД1) сопровождается риском нарушений внутриутробного роста и развития плода [1, 2]. Если ранее у женщин с СД1 часто встречалась задержка роста плода, то в настоящее время с улучшением гликемического контроля во всем мире отмечается увеличение распространенности чрезмерного роста плода. Доказано, что увеличение МТ таких детей при рождении связано с улучшением гликемического контроля в пре- и периконцепционный периоды [1, 2]. Хороший гликемический контроль снижает частоту микроангиопатий у женщин с СД1, улучшает плацентацию на ранних сроках беременности, что обеспечивает оптимальное питание плода. Однако более низкий уровень гликированного гемоглобина, увеличение маркеров размера и функции плаценты на ранних сроках беременности приводят к повышению регистрации крупновесных новорожденных в последующем. В настоящее время убедительно доказано, что даже у новорожденных с нормальной МТ при рождении отмечается избыточное накопление жировой ткани [2, 3].

Фетальная макросомия ассоциирована с акушерскими и перинатальными осложнениями [2]. Высокая МТ при рождении у потомства женщин с СД1 также признана фактором риска неонаталь-

ных осложнений (оценка по шкале Апгар менее 7 на 5-й минуте, паралич Эрба, перелом ключицы, нарушения дыхания, гипербилирубинемия, гипогликемия) [4, 5]. У таких детей чаще диагностируют метаболические нарушения, задержку психомоторного развития, рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания, а в более позднем возрасте с большей вероятностью будет отмечаться ранний дебют заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

В настоящее время в научной медицинской литературе ведутся дискуссии о том, какие антропометрические стандарты использовать для сравнения показателей крупновесности в разных группах населения. Антропометрические стандарты новорожденных, основанные на данных исследования Intergrowth-21st (20486 младенцев в восьми географических регионах) и многоцентрового эталонного исследования роста Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (8500 младенцев в шести географических регионах), используются как международные. Оба стандарта разрабатывались согласно концепции, что менее 3,5% вариабельности антропометрических параметров связано с различиями в этнической принадлежности при оптимальных условиях питания и доступности оказания медицинской помощи. В акушерском блоке стандартов Intergrowth-21st (2014) основное внимание уделяется внутриутробному росту плода, в неонатальном блоке – массе и длине тела ребенка при рождении [6, 7]. В компьютерной программе ВОЗ (2009) оценивается масса и длина тела, отношение массы к возрасту в интервале 0-60 месяцев жизни. В данных антропометрических

стандартах при оценке физического развития новорожденных детей рассчитывается стандартное отклонение или z-скор (англ. standard deviation score (SDS), z-score) на основе категоризации МТ при рождении. Использование z-score имеет ряд преимуществ: z-показатели рассчитываются на основе распределения референтной популяции, сопоставимы по возрасту и полу, могут количественно характеризовать физическое развитие ребенка за пределами диапазона перцентилей. Однако z-показатели редко применяются в клинической практике врачей-неонатологов и врачей-педиатров.

Большинство исследований по оценке эффективности применения разных международных антропометрических стандартов посвящено плодам с задержкой роста и маловесным новорожденным, реже анализируются макросомы [8, 9]. В современных условиях оказания медицинской помощи при беременности на фоне прегравидарного СД крупновесные новорожденные дети встречаются существенно чаще, чем в фоновой популяции беременных [1, 2]. Четкое выявление и классификация таких младенцев, прогнозирование вероятности осложненного течения периода адаптации поможет оптимизировать оказание медицинской помощи за счет разработки целенаправленных лечебно-профилактических вмешательств в диадах мать–дитя.

Цель исследования – оценить эффективность использования международных антропометрических стандартов Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro у крупновесных новорожденных детей, рожденных матерями с СД1.

Материал и методы

Выполнено медицинское обследование и проанализирована медицинская документация 129 доношенных младенцев, рожденных матерями с СД1 в РНПЦ «Мать и дитя». Среди обследованных было 52 девочки – группа Д (ГрД), 77 мальчиков (группа М, ГрМ). Основные характеристики новорождённых исследуемых групп представлены в таблице 1. Группы были сопоставимы по гестационному возрасту (ГВ) и большинству показателей. Статистически значимые различия между девочками и мальчиками установлены для окружностей головы и груди ($p=0,027$ и $p=0,033$ соответственно).

Детей классифицировали как крупновесных и нормовесных по популяционным стандартам Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитывали показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от параметра эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Перцентили и z-score Intergrowth-21st вычисляли с использованием информации о поле, массе и длине тела, ГВ, перцентили и z-score ВОЗ – о поле, массе и длине тела, возрасте младенцев (0 месяцев) [10, 11]. Выделены следующие группы новорожденных. Основную группу 1А (группа 1А, Гр1А) составили 46 крупновесных для гестационного возраста (КГВ) новорожденных, МТ которых при рождении превышала 90-й перцентиль в соответствии с программой ВОЗ Anthro. Группа сравнения (группа 2А, Гр2А) – 83 нормовесных ребенка согласно

Таблица 1 – Характеристика обследованных новорожденных детей от матерей с СД1, $M \pm SD$ ($\pm 95\%$ CI), Me (25%-75%), абс. (%)

Показатель	Новорожденные дети			Статистическая значимость различий
	Всего (n=129)	ГрД (n=52)	ГрМ (n=77)	
Гестационный возраст, нед.	37,9 \pm 0,71 (37,7–38,0)	37,8 \pm 0,66 (37,6–38,0)	37,9 \pm 0,75 (37,7–38,1)	t=-0,338; p=0,736
МТ, г	3821 \pm 588,2 (3718–3923)	3782 \pm 537,4 (3633–3932)	3847 \pm 622,3 (3706–3988)	t=-0,611; p=0,542
МТ 4000 г и более	44 (34,1)	15 (28,9)	29 (37,7)	$\chi^2 = 1,07$; p=0,300
МТ 4500 г и более	17 (13,2)	6 (11,5)	11 (14,3)	$\chi^2 = 0,20$; p=0,651
Длина тела, см	53,2 \pm 2,73 (52,8–53,7)	53,2 \pm 2,55 (52,4–53,9)	53,3 \pm 2,86 (52,6–53,9)	t=-0,268; p=0,789
Окружность головы, см	35,3 \pm 1,37 (35,1–35,5)	35,0 \pm 1,15 (34,7–35,3)	35,5 \pm 1,47 (35,2–35,9)	t=-2,238; p=0,027
Окружность груди, см	35 (34–36)	35 (34–36)	35 (34–36)	U=1557,5; p=0,033

программе ВОЗ Anthro. Основную группу 1Б (группа 1Б, Гр1Б) составили 83 КГВ новорожденных, МТ которых при рождении превышала 90-й перцентиль в соответствии с Intergrowth-21st. Группа сравнения (группа 2Б, Гр2Б) – 46 новорожденных с соответствующими ГВ антропометрическими показателями согласно стандартам Intergrowth-21st.

Чтобы проанализировать различия и сходство между перцентильным методом и методом сигмальных отклонений, проведен анализ МТ при рождении, основанный на определении крупновесности по стандартному отклонению (+1 и +2 стандартных отклонения), которые наиболее часто используются в литературе. Вероятность осложненного течения неонатального периода определялась при сравнении данных КГВ и нормовесных детей. Осложненное течение раннего неонатального периода констатировали при наличии одного или сочетании нескольких заболеваний у новорожденных: дыхательные расстройства у 31 ребенка; умеренная асфиксия при рождении – у 17; полицитемия новорожденного – 17; другие нарушения церебрального статуса у новорожденного – 76; врожденная пневмония – 52; неонатальная желтуха – 21; инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, – у 15 детей. Ранней неонатальной гипогликемией считали снижение концентрации глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л в первые 6-12 часов жизни, транзиторной поздней – на вторые-третьи сутки жизни.

Обработка полученных данных, их графическое представление выполнялись с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась на основании критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его стандартное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95\% CI$), критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального – медиану (Me), интерквартильный размах (25%–75%), критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей в группах использовали критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера, при множественности сравнения рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Эффективность использования международных антропометрических стандартов оценена путем расчета чувствительности (Se) и специфичности (Sp), точности (Ac), предсказательной ценности

положительного и отрицательного результатов (ПЦПР и ПЦОР), отношения правдоподобия положительного ($LR+$) и отрицательного ($LR-$) результата тестов. Различия между показателями считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При анализе данных антропометрического статуса, состояния здоровья, течения беременности и родов, результатов лабораторного обследования матерей детей обследованных групп выявлен ряд особенностей. Большинство женщин были старше 25 лет (средний возраст $28,7 \pm 4,78$ лет), 41,9% имели прегравидарные избыточную МТ или ожирение. Прегравидарный ИМТ составил $25,1 \pm 4,06$ кг/м² и не имел значимых различий в ГрМ и ГрД ($24,8 \pm 4,13$ кг/м² и $25,3 \pm 4,04$ кг/м², $t = -0,554$; $p = 0,580$). Прибавка МТ за беременность была 12,0 (8,5-16,0) кг. Стаж СД1 составил 14 (8-18) лет. Каждая пятая (20,9%) пациентка получала помповую инсулинотерапию. Среднее содержание гликированного гемоглобина превышало целевой уровень при беременности у 91 (70,5%) женщины. Половина (50,4%) женщин была первородящими и в подавляющем большинстве рожали путем кесарева сечения (90,7%).

Перцентиль МТ детей при рождении составил 96,0 (81,4-99,5) при использовании стандартов Intergrowth-21st и 84,0 (58,7-94,1) при расчете с применением ВОЗ Anthro ($p < 0,001$). Удельный вес крупновесных новорожденных значительно варьировал в зависимости от стандарта оценки. Данные таблицы 2 свидетельствуют, что программа ВОЗ Anthro классифицировала 35,7% доношенных новорожденных от матерей с СД1 как крупновесных, стандарты Intergrowth-21st в 1,8 раза чаще (64,3%, $p < 0,001$). Meek C.L. с соавт. также сообщили, что среди детей с диабетической фетопатией процентилями Intergrowth-21st идентифицировали больше КГВ по сравнению с ВОЗ Anthro [12]. Наш анализ показал статистически значимую разницу в обнаружении крупновесных новорожденных между двумя перцентильными диаграммами как у девочек ($p = 0,003$), так и мальчиков ($p < 0,001$). Значимых различий удельного веса КГВ детей с учетом распределения по полу не установлено независимо от используемого стандарта (ВОЗ Anthro – 42,3% девочек против 31,2% мальчиков, $p = 0,195$; Intergrowth-21st – 71,2% против 59,7%, $p = 0,184$).

Таблица 2 – Производные антропометрические показатели новорожденных детей от матерей с СД1, рассчитанные с использованием международных стандартов ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st, Me (25%-75%), абс. (%)

Показатель		Новорожденные дети			Статистическая значимость различий
		Всего (n=129)	ГрД (n=52)	ГрМ (n=77)	
Перцентили МТ по ВОЗ Anthro	1	84,0 (58,7–94,1)	87,9 (67,2–94,1)	81,6 (55,9–94,1)	U=1637,0; p=0,280
Перцентили МТ по Intergrowth-21st	2	96,0 (81,4–99,5)	96,9 (86,7–99,5)	95,4 (81,2–99,5)	U=1789,5; p=0,309
Статистическая значимость различий 1-2		U _{1,2} =4824,0; p<0,001	U _{1,2} =746,5; p<0,001	U _{1,2} =1743,5; p<0,001	–
Крупновесные для гестационного возраста (> 90-го перцентиля) по ВОЗ Anthro	3	46 (35,7)	22 (42,3)	24 (31,2)	$\chi^2=1,68$; p=0,195
Крупновесные для гестационного возраста (> 90-го перцентиля) по Intergrowth-21st	4	83 (64,3)	37 (71,2)	46 (59,7)	$\chi^2=1,46$; p=0,184
Статистическая значимость различий 3-4		$\chi^2_{3-4}=21,22$; p<0,001	$\chi^2_{3-4}=8,81$; p=0,003	$\chi^2_{3-4}=12,68$; p<0,001	–
Z-score МТ по ВОЗ Anthro	5	1,08 (0,23–1,62)	1,18 (0,46–1,57)	0,98 (0,15–1,64)	U=1794,0; p=0,319
Z-score МТ по Intergrowth-21st	6	1,75 (0,89–2,55)	1,87 (1,07–2,57)	1,68 (0,89–2,55)	U=1794,0; p=0,319
Статистическая значимость различий 5-6		U ₅₋₆ =5433,0; p<0,001	U ₅₋₆ =844,0; p<0,001	U ₅₋₆ =1971,0; p<0,001	–

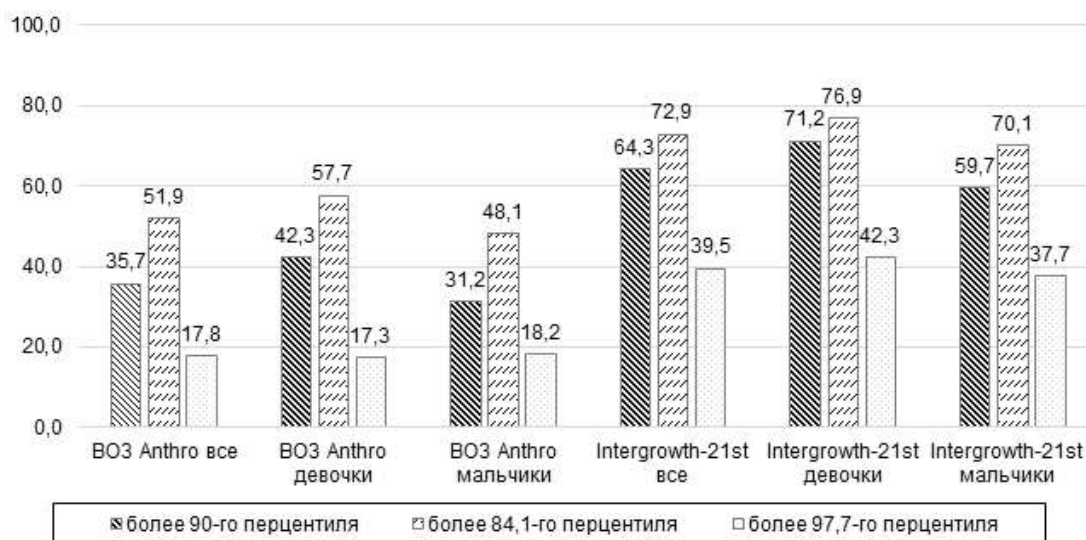


Рисунок – Распределение доношенных новорожденных от матерей с СД1, классифицированных более 90-го, 84,1-го и 97,7-го перцентилей МТ согласно международным антропометрическим стандартам ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st с учетом пола детей

Сведения о долях доношенных новорожденных, классифицированных как более 90-го (M+1,28 SD), 84,1-го (M+1,0 SD) и 97,7-го перцентиля (M+2,0 SD) согласно международным антропометрическим стандартам Intergrowth-21st и ВОЗ Anthro с учетом пола детей, представ-

лены на рисунке. Доля крупновесных детей по критерию +1 z-score (SDS) МТ при рождении составила 72,9% при использовании калькулятора Intergrowth-21st и 51,9% при расчете программой ВОЗ Anthro ($\chi^2=12,04$, p<0,001). Доля крупновесных детей по критерию +2 z-score МТ при рож-

дении составила 39,5% и 17,8% соответственно ($\chi^2=14,86$, $p<0,001$).

При сравнительной оценке распределения крупновесных и нормовесных новорожденных детей в зависимости от ГВ при рождении не выявлено статистически значимых различий не зависимо от применяемого стандарта (ВОЗ Anthro – $p=0,053$, Intergrowth-21st – $p=0,066$).

Существенными перинатальными исходами у обследованных детей являлись нарушения постнатальной адаптации (табл. 3-4). Большинство новорожденных (89,9%) потребовало перевода в стационар для дальнейшего оказания медицинской помощи. 60 (46,5%) пациентов было переведено в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН).

Анализ данных, приведенных в таблице 3, свидетельствует, что в группах новорожденных детей от матерей с СД1, классифицированных согласно международным стандартам ВОЗ Anthro, статистически значимо более высокими были доли КГВ детей, переведённых из роддома в стационар ($p=0,010$) и нуждавшихся в оказании медицинской помощи в ОИТН ($p=0,005$).

При анализе сведений табл. 4 установлено, что при распределении детей согласно стандартам Intergrowth-21st доля крупновесных детей,

переведённых из роддома в стационар, превышала показатель нормовесных при рождении младенцев (95,2% против 80,4%, $p=0,010$), как и доля крупновесных, нуждавшихся в оказании медицинской помощи в ОИТН (53,0% против 34,8%, $p=0,047$). Ранняя неонатальная гипогликемия диагностирована у 62,7% новорожденных Гр1Б и 37,0% Гр2Б (ОШ=2,86 (1,89–4,32)), поздняя – у 39,8% и 21,7% (ОШ=2,38 (1,29–4,37)).

Масса и длина тела, окружность груди при рождении крупновесных новорожденных группы 1А превышали аналогичные показатели крупновесных детей группы 1Б ($p<0,001$, $p=0,050$ и $p=0,005$ соответственно), что отражено в таблице 5. Не выявлено статистически значимых различий всех анализируемых заболеваний и метаболических и гематологических нарушений в раннем неонатальном периоде.

Операционные характеристики эффективности международных антропометрических стандартов у КГВ детей от матерей с СД1 при осложненном течении раннего неонатального периода отражены в таблице 6.

Диагностическая чувствительность антропометрического стандарта ВОЗ Anthro для комбинированного неблагоприятного перинатального исхода (неонатальная заболеваемость, требующая

Таблица 3 – Антропометрические показатели и особенности постнатальной адаптации в группах новорожденных детей от матерей с СД1, классифицированных согласно международным стандартам ВОЗ Anthro, Me (25%-75%), абс. (%)

Показатель	Группа 1А (n=46)	Группа 2А (n=83)	Статистическая значимость различий
Гестационный возраст, недель	37,5 (37,0–38,0)	38,0 (37,5–38,5)	U=1295,0; $p=0,003$
МТ, г	4380 (4070–4690)	3550 (3260–3790)	U=85,5; $p<0,001$
Перцентили МТ	97,4 (94,1–98,8)	67,3 (49,5–84,2)	U=0,00; $p<0,001$
Z-score МТ	2,03 (1,57–2,45)	0,45 (-0,01–1,00)	U=0,00; $p<0,001$
Длина тела, см	55,0 (54,0–56,0)	53,0 (51,0–54,0)	U=669,0; $p<0,001$
Окружность головы, см	36,0 (35,0–37,0)	35,0 (34,0–36,0)	U=930,0; $p<0,001$
Окружность груди, см	36,0 (35,0–37,0)	34,0 (33,0–35,0)	U=365,5; $p<0,001$
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллов	8 (8–8)	8 (8–8)	U=1804,5; $p=0,609$
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллов	8 (8–8)	8 (8–8)	U=1908,0; $p=0,998$
Гипогликемия ранняя	28 (60,9)	41 (49,4)	$\chi^2=1,57$; $p=0,211$
Гипогликемия транзиторная поздняя	19 (41,3)	24 (28,9)	$\chi^2=2,04$; $p=0,153$
Гипербилирубинемия	10 (21,7)	11 (13,3)	$\chi^2=1,56$; $p=0,211$
Дыхательные расстройства	14 (30,4)	17 (20,5)	$\chi^2=1,61$; $p=0,206$
Врожденная пневмония	20 (43,5)	32 (38,6)	$\chi^2=0,30$; $p=0,585$
Полицитемия	10 (21,7)	31 (37,2)	$\chi^2=3,33$; $p=0,068$
Переведено из роддома в стационар	45 (97,8)	71(85,5)	F=0,13; $p=0,010$
Переведено в ОИТН	29 (63,0)	31 (37,4)	$\chi^2=7,85$; $p=0,005$

Таблица 4 – Антропометрические показатели и особенности постнатальной адаптации в группах новорожденных детей от матерей с СД1, классифицированных согласно международным стандартам Intergrowth-21st, Me (25%-75%), абс. (%)

Показатель	Группа 1Б (n=83)	Группа 2Б (n=46)	Статистическая значимость различий
Гестационный возраст, недель	37,5 (37,5–38,0)	38,0 (37,5–38,5)	U=1527,0; p=0,061
МТ, г	4000 (3920–4400)	3335 (3050–3450)	U=66,5; p<0,001
Перцентили МТ	98,7 (96,2–99,9)	74,6 (54,9–81,8)	U=0,00; p<0,001
Z-score МТ	2,24 (1,77–3,02)	0,66 (0,12–0,91)	U=0,00; p<0,001
Длина тела, см	54,0 (53,0–55,0)	52,0 (50,0–53,0)	U=548,0; p<0,001
Окружность головы, см	36,0 (35,0–37,0)	34,5 (34,0–35,0)	U=751,5; p<0,001
Окружность груди, см	35,0 (35,0–37,0)	34,0 (33,0–34,0)	U=475,5; p<0,001
Оценка по шкале Апгар на 1 мин, баллов	8 (8–8)	8 (8–8)	U=1890,0; p=0,928
Оценка по шкале Апгар на 5 мин, баллов	8 (8–8)	8 (8–8)	U=1809,0; p=0,625
Гипогликемия ранняя	52 (62,7)	17 (37,0)	$\chi^2=7,85$; p=0,005
Гипогликемия транзиторная поздняя	33 (39,8)	10 (21,7)	$\chi^2=4,32$; p=0,037
Гипербилирубинемия	16 (19,3)	5 (10,9)	$\chi^2=1,45$; p=0,215
Дыхательные расстройства	18 (21,7)	13 (28,3)	$\chi^2=0,70$; p=0,403
Врожденная пневмония	35 (42,2)	17 (37,0)	$\chi^2=0,33$; p=0,563
Полицитемия	24 (28,9)	17 (37,0)	$\chi^2=0,88$; p=0,347
Переведено из роддома в стационар	79 (95,2)	37(80,4)	F=0,06; p=0,010
Переведено в ОИТН	44 (53,0)	16 (34,8)	$\chi^2=3,95$; p=0,047

Таблица 5 – Антропометрические показатели и особенности постнатальной адаптации в группах крупновесных новорожденных детей от матерей с СД1, классифицированных согласно международным стандартам ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st, Me (25%-75%), абс. (%)

Показатель	Группа 1А (n=46)	Группа 1Б (n=83)	Статистическая значимость различий
Гестационный возраст, недель	37,5 (37,0–38,0)	37,5 (37,5–38,0)	U=1628,5; p=0,169
МТ, г	4380 (4070–4690)	4000 (3920–4400)	U=1143,0; p<0,001
Перцентили МТ	97,4 (94,1–98,8)	98,7 (96,2–99,9)	U=1115,0; p=0,002
Z-score МТ	2,03 (1,57–2,45)	2,24 (1,77–3,02)	U=1489,0; p=0,039
Длина тела, см	55,0 (54,0–56,0)	54,0 (53,0–55,0)	U=1509,5; p=0,050
Окружность головы, см	36,0 (35,0–37,0)	36,0 (35,0–37,0)	U=1659,5; p=0,221
Окружность груди, см	36,0 (35,0–37,0)	35,0 (35,0–37,0)	U=1335,5; p=0,005

Таблица 6 – Операционные характеристики эффективности международных стандартов ВОЗ Anthro и Intergrowth-21st у крупновесных для гестационного возраста детей от матерей с СД1 при осложненном течении раннего неонатального периода

Показатель	Se, %	Sp, %	ПЗП, %	ПЗОР, %	LR+	LR-	Ac, %
ВОЗ Anthro							
Перевод в стационар	97,8	14,5	38,8	92,3	1,14	0,15	44,2
Перевод в ОИТН	63,0	62,7	48,5	75,4	1,69	0,59	62,8
Гипогликемия ранняя	60,9	50,6	40,6	70,0	1,23	0,77	54,3
Гипогликемия транзиторная поздняя	41,3	71,1	44,2	68,6	1,43	0,83	60,5
Intergrowth-21st							
Перевод в стационар	95,2	19,6	68,1	69,2	1,18	0,25	68,2
Перевод в ОИТН	53,0	65,2	73,3	42,5	1,52	0,72	57,4
Гипогликемия ранняя	62,7	63,0	75,4	48,3	1,70	0,52	62,8
Гипогликемия транзиторная поздняя	39,8	78,3	76,7	41,9	1,83	0,77	53,5

перевода в стационар для дальнейшего лечения) составила 97,8%, для стандарта – Intergrowth-21st – 95,2% при точности 44,2% и 68,2% соответственно. Антропометрические показатели сами по себе не являются сильными предикторами осложненного течения неонатального периода у детей. Например, МТ при рождении более 90-го перцентиля может идентифицировать раннюю неонатальную гипогликемию с чувствительностью – 60,9% у стандарта ВОЗ Anthro и 62,7% – у Intergrowth-21st, специфичность составляет 60,6% и 63,0%, точность – 54,3% и 62,8%. Чувствительность при респираторных нарушениях не превышает 43,5%, что подчеркивает существенный вклад других патогенетических механизмов в формирование функциональной зрелости легких и развитие дыхательных расстройств у новорожденных от матерей с СД. Для прогнозирования заболеваний, метаболических и гематологических нарушений у детей, рожденных женщинами с СД, целесообразно разрабатывать прогностические модели с учетом всех значимых факторов, ассоциированных с вероятностью конкретных видов патологии.

В целом в последние годы активно изучается вопрос поиска оптимального стандарта для оценки антропометрических показателей и его прогностической значимости для определения вероятности перинатальных осложнений в различных этнических группах населения, среди доношенных и недоношенных новорожденных [8, 9, 12, 13]. Несмотря на то, что СД у матери является доказанным фактором риска перинатальной заболеваемости, проведено мало оценок различных стандартов роста новорожденного в этой когорте младенцев. Ряд исследовательских групп [8, 13] констатирует важность разработки и внедрения национальных антропометрических стандартов конкретной страны или региона с применением современных передовых компьютерных технологий. По нашему мнению, важна разработка антропометрических стандартов для новорожденных детей нашей республики, что улучшит диагностику отклонений антропометрического статуса детей.

Заключение

Несмотря на значительные успехи в контроле гликемии у беременных с СД1, крупновесные новорожденные дети часто рождаются у данной когорты пациенток. Перцентиль массы тела при рождении составил 96,0 (81,4-99,5)

при использовании стандартов Intergrowth-21st и 84,0 (58,7-94,1) при расчете с применением ВОЗ Anthro ($p < 0,001$). Доля детей, классифицированных крупновесными к сроку гестации, была статистически значимо больше при использовании Intergrowth-21st (64,3% и 35,7%, $p < 0,001$).

Доля крупновесных детей по критерию +2 z-score МТ составила 39,5% при использовании калькулятора Intergrowth-21st и 17,8% при расчете с применением компьютерной программы ВОЗ Anthro ($p < 0,001$).

Выявлена статистически значимая разница в обнаружении крупновесных новорожденных между двумя перцентильными диаграммами как у девочек ($p = 0,003$), так и у мальчиков ($p < 0,001$).

В группах новорожденных детей от матерей с СД1, классифицированных согласно стандартам ВОЗ Anthro, статистически значимо более высокими были доля крупновесных детей, переведённых из роддома в стационар ($p = 0,010$) и нуждавшихся в оказании медицинской помощи в ОИТН ($p = 0,005$).

Крупновесность, определенная в соответствии с перцентилями Intergrowth-21st, ассоциирована с ранней гипогликемией ($p = 0,005$) и поздней неонатальной гипогликемией ($p = 0,037$), вероятностью госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных ($p = 0,047$) и комбинированным неблагоприятным перинатальным исходом в виде заболеваний и состояний, требующих перевода для дальнейшего лечения в стационар ($p = 0,010$).

Антропометрические показатели крупновесных детей от матерей с СД не являются сильными предикторами осложненного течения неонатального периода независимо от используемого стандарта. Диагностическая чувствительность антропометрического стандарта ВОЗ Anthro для выявления комбинированного неблагоприятного перинатального исхода составила 97,8%, для стандарта Intergrowth-21st – 95,2% при точности 44,2% и 68,2% соответственно. Чувствительность при определении вероятности ранней неонатальной гипогликемии была 60,9% при ВОЗ Anthro и 62,7% при Intergrowth-21st, специфичность – 60,6% и 63,0%. Для прогнозирования заболеваний, метаболических и гематологических нарушений у новорожденных от матерей с СД целесообразно разрабатывать прогностические модели с учетом всех патогенетически значимых факторов, ассоциированных с вероятностью конкретных видов патологии.

Литература

1. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control / K. Cyganek [et al.] // *Endocrine*. 2017 Feb. Vol. 55, N 2. P. 447–455.
2. Higher rates of large-for-gestational-age newborns mediated by excess maternal weight gain in pregnancies with Type 1 diabetes and use of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple dose insulin injection / F. Hauffe [et al.] // *Diabet. Med.* 2019 Feb. Vol. 36, N 2. P. 158–166.
3. Desoye, G. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity / G. Desoye, E. Herrera // *Prog. Lipid. Res.* – 2021 Jan. Vol. 81. Art. 101082.
4. Disproportionate body composition and perinatal outcome in large-for-gestational-age infants to mothers with type 1 diabetes / M. Persson [et al.] // *BJOG*. 2012 Apr. Vol. 119, N 5. P. 565–572.
5. Прилуцкая, В. А. Особенности адаптации новорожденных детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа и избыточной массой тела / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, М. В. Павловец // *Репродуктив. здоровье. Восточ. Европа*. 2018. Т. 8, № 3. С. 352–360.
6. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project / J. Villar [et al.] // *Lancet*. 2014 Sep. Vol. 384, N 9946. P. 857–868.
7. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care / A. T. Papageorghiou [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018 Feb. Vol. 2018, N 2S. P. S630–S640.
8. Performance of six birth-weight and estimated-fetal-weight standards for predicting adverse perinatal outcome: a 10-year nationwide population-based study / S. K. Y. Choi [et al.] // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2021 Aug. Vol. 58, N 2. P. 264–277.
9. Determination of birth-weight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: A Swedish population-based cohort study / M. C. Vieira [et al.] // *PLoS Med.* 2019 Sep. Vol. 16, N 9. Art. e1002902.
10. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children [Electronic resource]. Geneva: WHO, 2010. Mode of access: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/child-growth-standards/software/anthro-pc-manual-v322.pdf?sfvrsn=c4e76522_2. Date of access: 27.01.2023.
11. The Global Health network [Electronic resource]. Mode of access: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. Date of access: 27.01.2023.
12. Which growth standards should be used to identify large- and small-for-gestational age infants of mothers with type 1 diabetes? A pre-specified analysis of the CONCEPTT trial / C. L. Meek [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jan. Vol. 21, N 1. Art. 96.
13. Comparison of application of Fenton, Intergrowth-21st and WHO growth charts in a population of Polish newborns / D. Jakubowski [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol. 48, N 4. P. 949–954.

Поступила 21.12.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Cyganek K, Skupien J, Katra B, Hebda-Szydlo A, Janas I, Trznadel-Morawska I, et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):447-55. doi: 10.1007/s12020-016-1134-z
2. Hauffe F, Schaefer-Graf UM, Fauzan R, Schohe AL, Scholle D, Sedlacek L, et al. Higher rates of large-for-gestational-age newborns mediated by excess maternal weight gain in pregnancies with Type 1 diabetes and use of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple dose insulin injection. *Diabet Med*. 2019 Feb;36(2):158-66. doi: 10.1111/dme.13861
3. Desoye G, Herrera E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: The 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Prog Lipid Res*. 2021 Jan;81:101082. doi: 10.1016/j.plipres.2020.101082
4. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Norman M. Disproportionate body composition and perinatal outcome in large-for-gestational-age infants to mothers with type 1 diabetes. *BJOG*. 2012 Apr;119(5):565-72. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03277.x
5. Prilutskaya VA, Sukalo AV, Pavlovets MV. Peculiarities of adaptation of newborn babies from mothers with type 1 diabetes mellitus and excessive body weight. *Reproduktiv Zdorov'e Vostoch Evropa*. 2018;8(3):352-60. (In Russ.)
6. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014 Sep;384(9946):857-68. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6
7. Papageorghiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, et al. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2S):S630-S640. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.011
8. Choi SKY, Gordon A, Hilder L, Henry A, Hyett JA, Brew BK, et al. Performance of six birth-weight and estimated-fetal-weight standards for predicting adverse perinatal outcome: a 10-year nationwide population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Aug;58(2):264-277. doi: 10.1002/uog.22151
9. Vieira MC, Relph S, Persson M, Seed PT, Pasupathy D. Determination of birth-weight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: A Swedish population-based cohort study. *PLoS Med*. 2019 Sep;16(9):e1002902. doi: 10.1371/journal.pmed.1002902
10. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO; 2010. Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/child-growth/>

- child-growth-standards/software/anthro-pc-manual-v322.pdf?sfvrsn=c4e76522_2. [Accessed 27th January 2023].
11. The Global Health network. Available from: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>. [Accessed 27th January 2023].
 12. Meek CL, Corcoy R, Asztalos E, Kusinski LC, López E, Feig DS, et al. Which growth standards should be used to identify large- and small-for-gestational age infants of mothers with type 1 diabetes? A pre-specified analysis of the CONCEPT trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jan;21(1):96. doi: 10.1186/s12884-021-03554-6
 13. Jakubowski D, Salloum D, Maciejewski M, Bednarek-Jędrzejek M, Kajdy A, Cymbaluk-Płoska A, et al. Comparison of application of Fenton, Intergrowth-21st and WHO growth charts in a population of Polish newborns. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2021;48(4):949-54. doi: 10.31083/j.ceog4804150

Submitted 21.12.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

В.А. Прилуцкая – к.м.н., доцент 1-й кафедры детских болезней, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-1469-0060>, e-mail: 2489861@rambler.ru – Прилуцкая Вероника Анатольевна;
Т.П. Павлович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-2551-453X>.

Information about authors:

V.A. Prylutskaya – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the 1st Chair of Childhood Diseases, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1469-0060>, e-mail: 2489861@rambler.ru – Veranika A. Prylutskaya;
T.P. Pavlovich – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Public Health and Health Care, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-2551-453X>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.67>

Ассоциация полиморфизмов A1298C и C677T гена MTHFR и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией

А.В. Лукша

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 67-75.

Association of A1298C and C677T polymorphisms of MTHFR gene and homocysteine level in children with arterial hypertension

A.V. Luksha

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):67-75.

Резюме.

Цель – изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов A1298C и C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией (АГ). Материал и методы. Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидных замен A1298C и C677T в гене MTHFR послужили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови 90 детей. Содержание гомоцистеина определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией.

Результаты. Выявлены достоверные различия в частоте встречаемости генотипов AA и AC полиморфного варианта A1298C гена MTHFR, генотипов CC и CT полиморфного локуса C677T гена MTHFR. Установлено, что у детей с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и АГ уровень гомоцистеина статистически значимо выше по сравнению со здоровыми детьми. Наиболее высокий уровень Hcy наблюдался у детей с АГ с наличием генотипа 1298AC, у детей с высоким нормальным артериальным давлением – с генотипом 1298CC. При сравнении уровня Hcy внутри каждой из групп детей с точечной мутацией C677T в гене MTHFR не получено достоверных различий. Присутствие мутантного генотипа TT полиморфного варианта C677T гена MTHFR у детей с АГ ассоциировано с повышенной концентрацией гомоцистеина по сравнению с группой контроля. Установлено, что риск развития АГ повышен в 2,45 раза при наличии патологического генотипа 1298CC и возрастает в 1,9 раза при носительстве доминантной модели CC vs. CT/TT полиморфного варианта C677T среди пациентов с ВНАД. Заключение. Идентификация генотипов, аллелей риска полиморфных вариантов гена MTHFR и наличие гипергомоцистеинемии ассоциированы с повышенным риском развития артериальной гипертензии у детей.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, гомоцистеин, артериальная гипертензия, дети.

Abstract.

Objectives. To determine the distribution of genotypes and alleles frequency of polymorphic variants A1298C and C677T of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and the level of homocysteine in children with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The polymorphism of the above genes was studied using a real-time polymerase chain reaction (n=90). Blood plasma homocysteine was determined by high-pressure liquid chromatography.

Results. Significant differences in the frequency of occurrence of the AA and AC genotypes of the A1298C polymorphic variant of the MTHFR gene, CC and CT genotypes of the C677T of the MTHFR gene have been revealed. It has been established that in children with high normal blood pressure (HNBP) and AH, the level of homocysteine is statistically significantly higher compared to healthy children. The highest level of Hcy was observed in children with AH with the presence of the genotype 1298AC, in children with HNBP – with the pathological genotype 1298CC. When comparing the level of Hcy within each of the groups of children with the C677T mutation in the MTHFR gene, no significant

differences have been observed. The presence of the TT genotype of the polymorphic locus C677T of the MTHFR gene in children with AH is associated with the increased concentration of homocysteine compared with the control group. It has been established that the risk of developing AH is 2.45 times increased in the presence of the pathological genotype 1298CC and increases 1.9 times in the presence of the dominant CC vs. CT/TT polymorphic variant C677T among patients with HNBP.

Conclusions. Identification of genotypes, risk alleles of the MTHFR gene and the presence of hyperhomocysteinemia are associated with an increased risk of arterial hypertension development in children.

Keywords: *single-nucleotide polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), homocysteine, arterial hypertension, children.*

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих к инвалидности и преждевременной смертности среди населения трудоспособного возраста [1-4]. В настоящее время серьезную обеспокоенность вызывает тенденция к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости среди лиц молодого возраста, что делает проблему АГ весьма актуальной [4, 5].

Исследования последних лет демонстрируют несомненную роль в формировании АГ и ее осложнений генетических факторов [6]. Большое внимание в практике современных научных исследований уделяют идентификации полиморфных участков генов, мутации в которых повышают риск развития заболевания [5, 6]. Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы [7, 8]. Идентифицировано более 30 генов и около 1500 полиморфных вариантов системы регуляции уровня артериального давления, которые детерминируют фенотипическую разнообразность артериального давления [7].

Современные научные исследования демонстрируют данные о влиянии нарушений фолатного обмена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [9-12]. Активно изучается роль в развитии АГ генетически обусловленной гипергомоцистеинемии (ННсу), связанной с геном метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [13, 14]. Дефицит основных ферментов фолатного цикла (5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, метионинсинтазы-редуктазы, метионинсинтазы) является предрасполагающим фактором, способствующим повышению гомоцистеина (Нсу) в крови [15, 16].

MTHFR – внутриклеточный фермент, который является основным звеном в превращении Нсу в метионин [16, 17]. MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который используется для превращения Нсу в метионин ферментом метионин-синтазой [16-18]. Дефицит MTHFR, вызванный однонуклеотидными полиморфизмами, способствует развитию ННсу [16, 19].

Нуклеотидные замены в гене MTHFR являются причиной ННсу, что, в свою очередь, повышает риск развития АГ [12]. Известно около десяти полиморфных генетических локусов этого гена, обуславливающих изменение функциональной активности кодируемого им фермента. Наиболее изучаемыми полиморфными вариантами являются: C677T, представляющий собой однонуклеотидную замену цитозина на тимин в позиции 677 и полиморфизм A1298C – характеризующийся заменой аденина на цитозин в кодоне 1298.

Как известно, полиморфизм C677T в гене MTHFR наследуется по аутосомно-рецессивному типу и сопряжен с нарушением реметилирования Нсу и формированием гипергомоцистеинемии – одного из ключевых факторов риска прогрессирующей дисфункции эндотелия и артериальной гипертензии [20-22]. Носительство генотипов риска 677CT и 677TT гена MTHFR характеризуется снижением функциональной активности фермента, что приводит к ННсу и, как следствие, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний [22-24]. Наличие патологической аллели T проявляется также снижением активности фермента, кодируемого данным геном до 30% от исходного [22].

Полиморфизм A1298C гена MTHFR связан с изменением биохимических свойств фермента относительно его нормального типа. Установлено, что наиболее выраженное снижение активности фермента наблюдается у лиц с мутантным генотипом 1298CC [12, 24].

Поэтому одним из активно изучаемых направлений в диагностике, лечении и профилактике АГ является идентификация полиморфных локусов генов, изменения нуклеотидной последовательности в которых повышают риск развития заболевания, что определяет актуальность исследования.

Цель исследования – изучить распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов A1298C и C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы и уровень гомоцистеина у детей с артериальной гипертензией.

Материал и методы

На базе учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» 5-го педиатрического отделения в период 2018-2021 гг. было обследовано 111 детей в возрасте от 14 до 18 лет, из них: мальчиков 77 (69,4%), девочек – 34 (30,6%). Медиана возраста обследуемых пациентов была равна 15,2 года (14,0-16,5). Обследование детей осуществлялось согласно отраслевым стандартам обследования и лечения детей с кардиоревматологической патологией в амбулаторно-поликлинических условиях (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь, № 156 от 30.09.2003).

Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидных замен A1298C и C677T в гене MTHFR послужили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови 90 детей. Выделение геномной ДНК проводилось из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции, производства ООО «Синтол», РФ. Выявление каждого полиморфного варианта A1298C и C677T в гене MTHFR проводили с помощью соответствующего набора реактивов производства «Литех», РФ. Генотипирование изучаемых полиморфизмов проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q5 plex HRM (Qiagen, Германия) в соответствии с протоколами реакции фирм производителей к указанным полиморфизмам.

По результатам генотипирования дети были разделены на 3 группы. Группа 1 (n=39) – дети с эссенциальной (первичной) гипертензией (АГ), из них: 13 (33,3%) девочек и 26 мальчиков

(66,7%). Группа 2 (n=22) включала пациентов с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД): 8 девочек (36,4%) и 14 мальчиков (63,6%). Группу сравнения (группа 3, n=29) составили условно здоровые дети из групп периодического диспансерного наблюдения (дети I-II группы здоровья, без острых респираторных заболеваний в течение месяца перед обследованием, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, с соответствующими возрастными массо-ростовыми показателями), из которых 11 (37,9%) девочек и 18 мальчиков (62,1%).

С помощью онлайн-калькулятора произведен расчет соответствия распределения генотипов и аллелей в выборке детей равновесию Харди-Вайнберга. Значение $p > 0,05$, полученное в результате анализа (A1298C – $\chi^2 = 2,85$, $p = 0,2$; C677T – $\chi^2 = 2,60$, $p = 0,2$), соответствует выполнению условий данного равновесия и позволяет интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки.

Содержание гомоцистеина определяли в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентной детекцией (ВЭЖХ) по методике В.М. Gilfix [25] в модификации А. В. Наумова с соавторами [26].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные средних величин показателей холтеровского мониторинга артериального давления в зависимости от нозологической принадлежности обследованных детей.

При статистическом анализе данных, представленных в таблице 1, получены статистически значимые различия в показателях холтеровского мониторинга артериального давления между пациентами группы 1 и группы 2. Установлено, что среди детей с АГ, средний уровень САД / ДАД ($p \leq 0,001$), гипертонический индекс САД / ДАД ($p < 0,001$; $p = 0,02$) характеризуются более высокими показателями по сравнению с пациентами с ВНАД. Аналогичная закономерность прослеживается при сравнении детей с артериальной гипертензией и группой сравнения. Статистически достоверных различий между группой 2 и группой 3 не установлено ($p > 0,05$).

При определении уровня Hcy в плазме крови у детей были получены статистически достовер-

Таблица 1 – Средние величины показателей холтеровского мониторирования артериального давления обследованных детей в зависимости от нозологического распределения

Показатель	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=30)	p
Среднее САД, мм рт. ст.	132,7 (125,6; 135,9)	122,5 (116,4; 128,9)	120,1 (118,9; 124,6)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} > 0,05$
Среднее ДАД, мм рт. ст.	76,2 (72,6; 80,6)	70,8 (66,1; 74,3)	69,2 (68,7; 70,0)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,04$ $p_{2-3} > 0,05$
Гипертонический индекс времени САД, %	61,1 (33,7; 75,0)	25,9 (7,7; 43,7)	14,7 (13,4; 22,4)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} > 0,05$
Гипертонический индекс времени ДАД, %	31,8 (15,9; 52,2)	16,1 (9,6; 24,2)	10,0 (8,0; 11,0)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

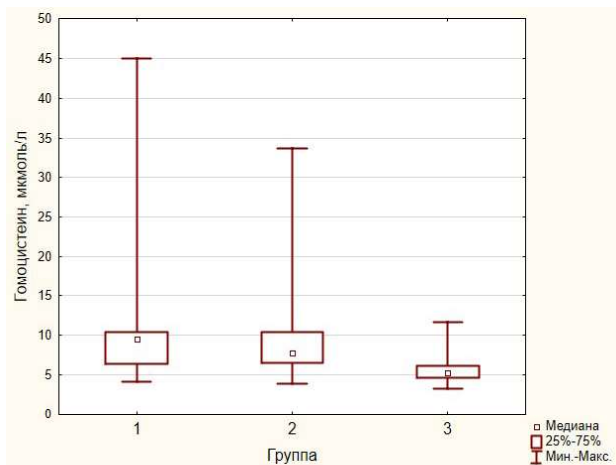


Рисунок – Уровень гомоцистеина в плазме крови у обследованных детей

ные различия между группами обследуемых пациентов (рис.).

Медиана уровня Hcy у детей с АГ составила 9,49 (6,44; 10,36) мкмоль/л, у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением – 7,76 (6,47; 10,35) мкмоль/л, у детей из группы сравнения – 5,26 (4,62; 6,17) мкмоль/л ($p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Статистически достоверных различий в концентрации гомоцистеина между группой 1 и группой 2 не установлено ($p > 0,05$).

По результатам генотипирования полиморфизма A1298C гена MTHFR у обследуемых детей (n=90), установлено, что в 44,4% случаев встречался гомозиготный генотип 1298AA, гетерозиготный генотип 1298AC – в 50,0%, носителями мутантного генотипа 1298CC были 5,6% детей. Генотип 1298AC и 1298AA в отличие от генотипа 1298CC встречались чаще ($p = 0,02$ и

$p = 0,04$ соответственно). Носителями аллели 1298A являлись 69,4% детей, аллели 1298C – 30,6% ($p < 0,001$).

При генотипировании полиморфного локуса C677T гена MTHFR у пациентов (n=90) установлено, что гомозиготный генотип CC выявлен у 42,2% детей, у 51,1% – генотип CT, у 6,7% детей – мутантный генотип TT. Генотипы 677CC и 677CT в отличие от генотипа риска 677TT встречались чаще ($p = 0,04$, $p = 0,02$ соответственно). Частота аллели C составила 67,8%, аллели T – 32,2% ($p = 0,0000$).

В таблице 2 представлены результаты молекулярно-генетического обследования детей по полиморфным локусам изучаемых генов в зависимости от нозологической принадлежности.

Согласно данным в таблице 2, в группе детей с АГ достоверно чаще встречался генотип AA, по сравнению с группой 3 ($\chi^2 = 3,51$; $p = 0,05$). Генотип AC встречался чаще среди здоровых детей по сравнению с группой 1 ($\chi^2 = 6,20$; $p = 0,01$). Генотип CC у детей с АГ и ВНАД по сравнению с пациентами группы сравнения статистически не различался ($p > 0,05$).

При анализе распределения частот генотипов между пациентами каждой группы установили статистически значимое преобладание генотипа AA в группе детей с АГ ($\chi^2 = 19,50$; $p < 0,001$), AA и AC – в группе 2 ($\chi^2 = 7,33$; $p = 0,007$), гетерозиготного генотипа AC среди здоровых детей ($\chi^2 = 30,53$; $p < 0,001$) по сравнению с мутантным генотипом CC.

Распределение аллелей между пациентами сформированных групп показало достоверное преобладание аллели A по сравнению с аллелью C полиморфного варианта A1298C гена MTHFR ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов изучаемых генов в зависимости от нозологической принадлежности

Генотип, аллель	Группа 1, n=39	Группа 2, n=22	Группа 3, n=29	p	
<i>MTHFR A1298C</i>					
AA	21 (53,8%)*#	10 (45,5%)#	9 (31,0%)#	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃	>0,05 =0,05 >0,05
AC	15 (38,5%)*	10 (45,5%)#	20 (69,0%)#	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃	>0,05 =0,01 >0,05
CC	3 (7,7%)	2 (9,0%)	0 (0,0%)	>0,05	
Аллель А	57 (73,1%)	30 (68,2%)	38 (65,5%)	>0,05	
Аллель С	21 (26,9%)	14 (31,8%)	20 (34,5%)	>0,05	
<i>MTHFR C677T</i>					
CC	16 (41,0%)##	13 (59,1%)*##	9 (31,0%)##	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃	>0,05 >0,05 =0,04
CT	22 (56,4%)##	10 (27,3%)*	18 (62,1%)##	p ₁₋₂ p ₁₋₃ p ₂₋₃	=0,02 >0,05 =0,01
TT	1 (2,6%)	3 (13,6%)	2 (6,9%)	>0,05	
Аллель С	54 (69,2%)	32 (72,7%)	36 (62,1%)	>0,05	
Аллель Т	24 (30,8%)	12 (27,3%)	22 (37,9%)	>0,05	

Примечание: * – статистически значимые различия при сравнении с группой 3 (p<0,05); # – статистически значимые различия при сравнении внутри группы с генотипом 1298CC гена MTHFR; ## – статистически значимые различия при сравнении внутри группы с генотипом 677TT гена MTHFR.

Учитывая распространенность генотипов и аллелей полиморфного локуса A1298C гена MTHFR среди обследуемых детей, был проведен расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом относительного риска развития АГ у детей в зависимости от полиморфного варианта гена. Установлено, что среди обследуемых детей пациенты-носители патологического генотипа 1298CC имели в 2,45 раза (95% ДИ 1,74-3,43) выше риск развития артериальной гипертензии, в то же время присутствие рецессивного варианта модели AA/AC vs. CC в генотипе (OR=0,40; 95% ДИ 0,29-0,57) снижает риск развития артериальной гипертензии у детей с высоким нормальным артериальным давлением.

По результатам статистического анализа установлено преобладание генотипа 677CC в группе детей с высоким нормальным артериальным давлением по сравнению с группой сравнения (p=0,04). Гетерозиготный генотип 677CT достоверно чаще встречался в группе детей с АГ по сравнению с группой 2 (p=0,02). Мутантный

генотип CC статистически не различался среди обследованных детей (p>0,05).

Распределение частот генотипов и аллелей между пациентами каждой группы установило наибольшую встречаемость генотипа СТ в группе детей с АГ ($\chi^2=27,19$; p<0,001), CC – в группе 2 ($\chi^2=9,82$; p=0,002), гетерозиготного генотипа СТ среди здоровых детей ($\chi^2=19,54$; p<0,001) по сравнению с мутантным генотипом 677TT, а также преобладание аллели С по сравнению с аллелью Т полиморфного маркера C677T (p<0,001).

При оценке относительного риска с 95% доверительным интервалом установлено, что среди детей с высоким нормальным давлением носительство доминантного варианта аллели CC vs. СТ/ТТ в 1,9 раза (95% ДИ 1,0-3,62) увеличивает риск развития артериальной гипертензии, в то же время присутствие генотипа СТ (OR=0,42; 95% ДИ 0,19-0,90) снижает риск развития артериальной гипертензии.

В таблице 3 представлены результаты определения уровня Нсу в зависимости от геноти-

Таблица 3 – Уровень гомоцистеина в зависимости от генотипирования полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотип, аллель	Группа 1, n=39	Группа 2, n=22	Группа 3, n=29	p	
<i>MTHFR A1298C</i>					
<i>AA</i>	9,04 (7,05; 9,78)	8,36 (5,55; 11,98)	5,33 (4,62; 6,42)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 =0,02 >0,05
<i>AC</i>	9,83 (7,00; 13,04)	8,28 (6,47; 10,15)	5,26 (4,66; 6,13)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 <0,001
<i>CC</i>	6,67 (5,39; 10,47)	12,89 (12,09; 13,68)	–	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 – –
<i>Аллель А</i>	9,04 (7,05; 9,78)	8,36 (5,55; 11,98)	5,33 (4,62; 6,42)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 <0,001
<i>Аллель С</i>	6,67 (5,39; 10,47)	12,89 (12,09; 13,68)	5,26 (4,66; 6,13)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 <0,001
<i>MTHFR C677T</i>					
<i>CC</i>	8,99 (6,54; 10,35)	7,55 (6,40; 10,15)	4,67 (3,60; 5,00)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 =0,001
<i>CT</i>	9,13 (7,00; 9,83)	10,43 (7,76; 12,09)	5,78 (5,29; 7,16)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 =0,01
<i>TT</i>	10,20 (10,20; 10,20)	8,97 (8,96; 33,65)	4,68 (4,62; 4,74)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 >0,05
<i>Аллель С</i>	8,99 (6,54; 10,35)	7,55 (6,40; 10,15)	4,67 (3,60; 5,00)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 <0,001
<i>Аллель Т</i>	10,20 (10,20; 10,20)	8,97 (8,96; 33,65)	4,68 (4,62; 4,74)	p_{1-2} p_{1-3} p_{2-3}	>0,05 <0,001 <0,001

пирования полиморфных вариантов A1298C и C677T гена MTHFR.

Учитывая, что уровень гомоцистеина у детей с АГ и у пациентов с ВНАД был статистически выше, чем у здоровых детей (рис.), при сравнении концентрации Нсу внутри каждой из обследуемых групп в зависимости от распределения генотипов и аллелей изучаемых генов было установлено, что среди группы детей с АГ носители генотипа 1298AC имели более высокий уровень Нсу по сравнению к мутантному генотипу 1298CC ($p=0,02$). Наиболее высокий уровень гомоцистеина наблюдался у детей с ВНАД с патологическим генотипом 1298CC ($p=0,04$). Среди здоровых детей уровень Нсу в зависимости от генотипов и аллелей не различался ($p>0,05$).

При сравнении уровня Нсу внутри каждой из групп детей с точечной мутацией C677T в гене MTHFR не получено достоверных различий. Присутствие мутантного генотипа TT полиморфного варианта C677T гена MTHFR у детей с АГ ассоциировано с повышенной концентрацией гомоцистеина по сравнению с группой контроля.

Заключение

По результатам генотипирования установлена частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфных маркеров A1298C и C677T гена MTHFR у детей с артериальной гипертензией, с высоким нормальным артериальным давлением и среди здоровых детей.

В указанных группах выявлены достоверные различия в частоте встречаемости генотипов АА и АС полиморфного локуса А1298С гена МТНFR, генотипов СС и СТ полиморфизма С677Т гена МТНFR.

У детей с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией уровень гомоцистеина статистически достоверно выше по сравнению с контрольной группой детей.

Наиболее высокий уровень Нсу наблюдался у детей с АГ с наличием генотипа 1298АС, у детей с высоким нормальным артериальным давлением – с патологическим генотипом 1298СС. При сравнении уровня Нсу внутри каждой из групп детей с точечной мутацией С677Т в гене МТНFR не получено достоверных различий. Присутствие мутантного генотипа ТТ полиморфного варианта С677Т гена МТНFR у детей с АГ ассоциировано с повышенной концентрацией гомоцистеина по сравнению с группой контроля.

Риск развития артериальной гипертензии повышен в 2,45 раза при наличии патологического генотипа 1298СС и возрастает в 1,9 раза при носительстве доминантной модели СС vs. СТ/ТТ полиморфного варианта С677Т среди пациентов с высоким нормальным артериальным давлением.

Идентификация генотипов, аллелей риска полиморфных вариантов гена МТНFR, ассоциированных с гипергомоцистеинемией, сможет улучшить качество выявления детей с высокой вероятностью развития эссенциальной [первичной] гипертензии, будет способствовать проведению дифференцированной терапии таких пациентов, что позволит своевременно снизить прогрессирование заболевания, уменьшить частоту госпитализаций и вероятность поражения органов-мишеней в будущем.

Литература

1. Hypertension in children and adolescents / G. de Simone [et al.] // *Eur. Heart J.* 2022 Sep. Vol. 43, N 35. P. 3290–3301.
2. How to Apply European and American Guidelines on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A Position Paper Endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics / S. Genovesi [et al.] // *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2020 Jun. Vol. 27, N 3. P. 183–193.
3. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescent / E. Lurbe [et al.] // *J. Hypertens.* 2016 Oct. Vol. 34, N 10. P. 1887–1920.
4. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children / D. M. Rabi [et al.] // *Can. J. Cardiol.* 2020 May. Vol. 36, N 5. P. 596–624.
5. Ватутин, Н. Т. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная // *Арх. внутр. медицины.* 2017. Т. 7, № 1. С. 30–34.
6. Wang, Y. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases / Y. Wang, J. G. Wang // *Pulse (Basel).* 2019 Apr. Vol. 6, N 3/4. P. 169–186.
7. Елькина, А. Ю. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии / А. Ю. Елькина, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // *Рос. кардиол. журн.* 2021. Т. 26, № 1S. С. 41–43.
8. Кох, Н. В. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015. № 2. С. 4–8.
9. Association of МТНFR С677Т and А1298С gene polymorphisms with hypertension / A. Alghasham [et al.] // *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 2012 Jan. Vol. 6, N 1. P. 3–11.
10. Association of МТНFR Polymorphisms with H-Type Hypertension: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy / Y. Kong [et al.] // *Int. J. Hypertens.* 2022 Mar. Vol. 2022. P. 1–7.
11. Association between МТНFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis / H. Meng [et al.] // *Front Genet.* 2021 Nov. Vol. 12. 698590.
12. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (МТНFR) С677Т/А1298С polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis / Y. L. Wu [et al.] // *Metabolism.* 2014 Dec. Vol. 63, N 12. P. 1503–1511.
13. Артериальная гипертензия и полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы / О. С. Павлова [и др.] // *Кардиология.* 2018. Т. 58, № 10. С. 5–11.
14. A Meta-Analysis of Folic Acid in Combination with Anti-Hypertension Drugs in Patients with Hypertension and Hyperhomocysteinemia / W. W. Wang [et al.] // *Front. Pharmacol.* 2017 Aug. Vol. 8. Art. 585.
15. Изменчивость генов фолатного цикла у детей с эссенциальной артериальной гипертензией / В. В. Долгих [и др.] // *Acta Biomed. Scientifica.* 2012. № 2. С. 26–29.
16. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А. В. Наумов. – Минск : Проф. изд., 2013. 312 с.
17. Наумов, А. В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А. В. Наумов, И. В. Данильчик, Ю. В. Сарана // *Журн. ГрГМУ.* 2016. № 2. С. 27–32.
18. Донников, А. Е. Фармакогенетический подход при профилактике фолатного дефицита. L-5-метилтетрагидрофолат или фолиевая кислота? / А. Е. Донников // *Акушерство и гинекология.* 2015. № 10. С. 11–18.
19. Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в развитии периферического атеросклероза в этнических группах Республики Адыгея / И. В. Смольков [и др.] // *Вестн. Адыгейского гос. ун-та. Сер. 4, Естеств.-мат. и техн. науки.* 2017. № 1. С. 72–80.
20. Полиморфизм генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у больных с диабетической нефропатией: распространенность, клиниче-

- ское и прогностическое значение / О. Ф. Сибирева [и др.] // Сахар. диабет. 2010. Т. 13, № 1. С. 6–9.
21. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency / W. X. Li [et al.] // *Nutrients*. 2015 Aug. Vol. 7, N 8. P. 6670–6687.
 22. Кох, Н. В. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов / Н. В. Кох, А. А. Слепихина, Г. И. Лифшиц // *Мед. генетика*. 2015. Т. 14, № 11. С. 3–8.
 23. Козилова, Н. А. Вклад полиморфизма генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, APOE, PPAR α в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска / Н. А. Козилова, А. И. Чернявина // *Альм. клин. мед.* 2021. Т. 49, № 2. С. 142–148.
 24. Клинический полиморфизм генетического дефицита энзимов цикла фолиевой кислоты / Д. В. Мальцев [и др.] // *Укр. неврол. журн.* 2016. № 2. С. 7–16.
 25. Giflix, B. M. Novel reductant for determination of total plasma homocystein / B. M. Gilfix, D. W. Blank, D. S. Rosenblatt // *Clin. Chem.* 1997 Apr. Vol. 43, N 4. P. 687–688.
 26. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // *Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием «Аналитика РБ – 2010»*, Минск, Беларусь, 14–15 мая 2010 г. / отв. за вып. В. В. Егоров, А. Л. Гулевич, В. А. Назаров. Минск, 2010. С. 138.

Поступила 31.01.2023 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. de Simone G, Mancusi C, Hanssen H, Genovesi S, Lurbe E, Parati G, et al. Hypertension in children and adolescents. *Eur Heart J*. 2022 Sep;43(35):3290-3301. doi: 10.1093/eurheartj/ehac328
2. Genovesi S, Parati G, Giussani M, Bona G, Fava C, Maffei C, et al. How to Apply European and American Guidelines on High Blood Pressure in Children and Adolescents. A Position Paper Endorsed by the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Pediatrics. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Jun;27(3):183-193. doi: 10.1007/s40292-020-00369-y
3. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescent. *J Hypertens*. 2016 Oct;34(10):1887-920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
4. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020 May;36(5):596-624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086
5. Vatutin NT, Sklyannaya EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *Arkh Vnutr Meditsiny*. 2017;7(1):30-4. (In Russ.)
6. Wang Y, Wang JG. Genome-Wide Association Studies of Hypertension and Several Other Cardiovascular Diseases. *Pulse (Basel)*. 2019 Apr;6(3-4):169-186. doi: 10.1159/000496150
7. Elkina AY, Akimova NS, Shvarts YuG. Polymorphic variants of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin receptor type I gene as genetic predictors of arterial hypertension development. *Ros Kardiolog Zhurn*. 2021;26(1S):41-3. (In Russ.)
8. Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacological approaches. *Farmakogenetika Farmakogenomika*. 2015;(2):4-8. (In Russ.)
9. Alghasham A, Settin AA, Ali A, Dowaidar M, Ismail H. Association of MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms with hypertension. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2012 Jan;6(1):3-11. doi: 10.12816/0005968
10. Kong Y, Zheng J, Li L, Lu L, Wan J. Association of MTHFR Polymorphisms with H-Type Hypertension: A Systemic Review and Network Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Int J Hypertens*. 2022 Mar;2022;1-7. doi: 10.1155/2022/2861444
11. Meng H, Huang S, Yang Y, He X, Fei L, Xing Y. Association between MTHFR Polymorphisms and the Risk of Essential Hypertension: An Updated Meta-analysis. *Front Genet*. 2021 Nov;12:698590. doi: 10.3389/fgene.2021.698590
12. Wu YL, Hu CY, Lu SS, Gong FF, Feng F, Qian ZZ, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014 Dec;63(12):1503-11. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.001
13. Pavlova OS, Ogurtsova SE, Liventseva MM, Korobko IYu, Mrochek AG. Arterial hypertension and the C677T polymorphism of the methylene tetrahydrofolate reductase gene. *Kardiologiya*. 2018;58(1): 5-11. (In Russ.)
14. Wang WW, Wang XS, Zhang ZR, He JC, Xie CL. A Meta-Analysis of Folic Acid in Combination with Anti-Hypertension Drugs in Patients with Hypertension and Hyperhomocysteinemia. *Front Pharmacol*. 2017 Aug;8:585. doi: 10.3389/fphar.2017.00585
15. Dolgikh VV, Bolshakova SE, Filippov ES, Gomellya MV. Variability of folate cycle genes in children with essential arterial hypertension. *Acta Biomed Scientifica*. 2012;(2):26-9. (In Russ.)
16. Naumov AV. Homocysteine. *Medico-biological problems*. Minsk, RB: Prof izd; 2013. 312 p. (In Russ.)
17. Naumov AV, Danilchik IV, Sarana YuV. Three pathways of homocysteine remethylation. *Zhurn GrGMU*. 2016;(2):27-32. (In Russ.)
18. Donnikov AE. A pharmacogenetic approach in the prevention of folate deficiency. L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid? *Akusherstvo Ginekologiya*. 2015;(10):11-8. (In Russ.)
19. Smolkov IV, Tuguz AR, Shumilov DS, Kushu LT, Muzhenya DV, Ashkanova TM, i dr. The role of folate cycle gene polymorphisms in the development of peripheral atherosclerosis in ethnic groups of the Republic of Adygea.

- Vestn Adygeiskogo Gos Un-ta Ser 4, Estestv-Mat Tekhn Nauki. 2017;(1):72-80. (In Russ.)
20. Sibireva OF, Khitinskaya EYu, Kalyuzhin VV, Sazonov AE, Ivanchuk II, Grankina VYu. Polymorphism of genes of II, V clotting factors and methylentetrahydrofolate reductase in patients with diabetic nephropathy: prevalence, clinical and prognostic significance. Sakhar Diabet. 2010;13(1):6-9. (In Russ.)
 21. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, Liu JQ, Huang JF. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. Nutrients. 2015 Aug 10;7(8):6670-87. doi: 10.3390/nu7085303
 22. Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. The folate cycle: a review and practical guidelines for the interpretation of genetic tests. Med Genetika. 2015;14(11):3-8. (In Russ.)
 23. Koziolova NA, Chernyavina AI. Contribution of AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, APOE, PPAR α gene polymorphisms to the development of masked arterial hypertension in low and moderate cardiovascular risk patients. Al'm Klin Med. 2021;49(2):142-8. (In Russ.)
 24. Maltsev DV, Natrus LV, Chuprikov AP, Golovchenko YuI, Kirillova LG, Asaulenko EI, i dr. Clinical polymorphism of genetic deficiency of folic acid cycle enzymes. Ukr Nevrol Zhurn. 2016;(2):7-16. (In Russ.)
 25. Giflix BM, Blank DW, Rosenblatt DS. Novel reductant for determination of total plasma homocystein. Clin Chem. 1997 Apr;43(4):687-8.
 26. Naumov AV, Doroshenko EM. Determination of homocysteine by HPLC with precolumn derivatization in microvolumes of biological fluids. V: Egorov VV, Gulevich AL, Nazarov VA, otv za vyp. Analitika RB – 2010: sb tez dokl resp nauch. konf po analit khimii s mezhdunar uchastiem "Analitika RB – 2010", Minsk, Belarus', 14–15 maya 2010 g. Minsk, RB; 2010.P. 138. (In Russ.)

Submitted 31.01.2023

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

А.В. Лукша – ассистент 1-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-3605-4495>,
e-mail: drluksha@mail.ru – Лукша Александр Викторович.

Information about authors:

A.V. Luksha – lecturer of the Chair of Children's Diseases No.1, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3605-4495>,
e-mail: drluksha@mail.ru – Alexander V. Luksha.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.76>

Особенности применения BIS-мониторинга при анестезиологическом обеспечении ортопедо-травматологических операций на нижних конечностях у детей

Ю.Э. Розин

Могилевская областная детская больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 76-82.

The peculiarities of the BIS monitoring application for anesthesia care in orthopedic-traumatology surgery on the lower extremities in children

Y.E. Rozin

Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):76-82.

Резюме.

Цель исследования – определить эффективность использования показателя BIS-индекса как компонента анестезиологического мониторинга при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей с использованием различных методов анестезии.

Материал и методы. В настоящее исследование было включено 40 детей в возрасте от 7 до 17 лет, которым проводили плановые ортопедо-травматологические оперативные вмешательства на нижних конечностях. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я группа (n=17), детям проводили многокомпонентную сбалансированную общую анестезию; 2-я группа (n=23), включала детей, которым проводили сочетанную анестезию (многокомпонентная общая анестезия с проводниковыми блокадами седалищного и бедренного нервов). Анализировали показатели биспектрального индекса в обеих группах на четырех этапах периоперационного периода, потребность в наркотических анальгетиках и ингаляционном анестетике, а также время от момента окончания операции до экстубации и полного пробуждения ребенка.

Результаты. В результате исследования было установлено, что значения BIS-индекса были достоверно выше у детей 2-й группы на четвертом (начало операции), пятом (травматичный этап операции) и шестом (окончание операции) этапах периоперационного периода. Также получены статистически значимые различия в потребности в севофлуране и наркотическом анальгетике. Количество фентанила у пациентов 1-й группы составило 4,1 [3,3; 5,0] мкг/кг, что в 8,2 раза больше, чем у пациентов 2-й группы 0,5 [0,4;0,53] мкг/кг ($p<0,0001$). Время от момента окончания операции до экстубации в 1-й группе составило 8 [6;10] минут, что в 2 раза дольше, чем у пациентов 2-й группы 4 [3;5] минуты ($p<0,0001$). Время, необходимое до полного пробуждения, также было значительно дольше у детей 1-й группы 12 [10;17] минут по сравнению со 2-й группой 8,5 [7;10] минуты соответственно ($p<0,001$). Заключение. Использование электроэнцефалографического мониторинга, основанного на определении BIS индекса при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей, показало высокую клиническую эффективность и позволило исключить случаи интраоперационного пробуждения.

Ключевые слова: детская ортопедия, BIS-мониторинг, сочетанная анестезия, операции на нижних конечностях, общая анестезия, электроэнцефалографический мониторинг.

Abstract.

Objectives. To determine the effectiveness of using the BIS indicator index as a component of monitoring in orthopedic-traumatology surgery on the lower extremities in children using various methods of anesthesia.

Material and methods. The present study included 40 children aged from 7 to 17 years who underwent planned orthopedic-traumatology surgical interventions on the lower extremities. The patients were randomized into two groups: in the first group (n=17) children were administered multicomponent balanced general anesthesia; the second group (n=23) included

children who were administered combined anesthesia (multicomponent general anesthesia with conduction blockade of sciatic and femoral nerves). Bispectral index indications at four stages of perioperative period, the necessity for narcotic analgesics and inhalation anesthetic as well as time period from the end of the surgery to extubation and full awakening of the child were analyzed in both groups.

Results. As a result of the study it was found that BIS index values were significantly higher in children of the second group at the fourth (the start of the surgery), the fifth (traumatic stage of the surgery) and the sixth (the end of the surgery) stages of the perioperative period. Statistically significant differences in the need of sevoflurane and narcotic analgesics were also obtained. The amount of fentanyl in patients of the first group was 4.1 [3.3; 5.0] mkg/kg, that is 8.2 times more than in patients of the second group 0.5 [0.4; 0.53] mkg/kg ($p < 0.0001$). The time period from the end of the surgical intervention to extubation in the first group made up 8 [6; 10] minutes that is 2 times longer than in patients of the second group – 4 [3; 5] minutes ($p < 0.0001$). The time to fully wake up was also significantly longer in patients of the first group – 12 [10; 17] minutes compared to the second group – 8.5 [7; 10] minutes, respectively ($p = < 0.001$).

Conclusions. The use of electroencephalographic monitoring based on BIS index determination in orthopedic-traumatology surgery on the lower extremities in children showed high clinical efficacy and made it possible to exclude cases of intraoperative awakening.

Keywords: *pediatric orthopedics, BIS monitoring, combined anesthesia, surgical interventions on the lower extremities, general anesthesia, electroencephalographic monitoring.*

Введение

Одним из направлений современного анестезиологического мониторинга является поиск наиболее информативного метода, отражающего глубину анестезии [1]. В связи с этим было разработано несколько методик, основанных на мониторинге электроэнцефалографии (ЭЭГ). Наиболее популярными из них являются Narcotrend, M-Entropy и Bispectral Index (BIS) [2]. В настоящее время наиболее изученным и адаптированным к клинической практике является мониторинг биспектрального индекса [3]. Этот метод основан на преобразовании электроэнцефалографических данных в виде числового значения на мониторе. Значения BIS составляет от 0 до 100, где 0 означает отсутствие мозговой активности, а 100 – ясное сознание. В большинстве современных исследованиях рекомендуется поддерживать показатели BIS-индекса во время общей анестезии от 40 до 60 у.е [4]. Применение BIS-мониторинга позволяет уменьшить расход ингаляционных и внутривенных анестетиков и исключить вероятность пробуждения во время оперативного вмешательства [5]. В течение нескольких лет появилось большое количество публикаций, посвященных контролю биспектрального индекса во время общей многокомпонентной сбалансированной анестезии у детей [6-8]. Однако по-прежнему отсутствуют сообщения, анализирующие использование BIS-мониторинга при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей с применением комбинированной общей и проводниковой анесте-

зии. В информационных ресурсах национальной медицинской библиотеки (PubMed.gov) за период с 2007 г. по 2023 г.: число статей при введении ключевых слов «BIS monitoring, nerve block anesthesia in children» составило 5. Среди данных публикаций не было найдено ни одной работы об использовании мониторинга биспектрального индекса для контроля глубины комбинированной общей и проводниковой анестезии при операциях в детской травматологии и ортопедии. В настоящем исследовании представлены собственные данные об эффективности использования BIS-мониторинга при оперативных вмешательствах на нижних конечностях в педиатрии.

Цель исследования – определить эффективность использования показателя BIS-индекса как компонента анестезиологического мониторинга при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей с использованием различных методов анестезии.

Материал и методы

Проведено одноцентровое простое проспективное рандомизированное исследование за период с 1.12.2021 по 1.12.2022 гг. На проведение исследования было получено согласие локального этического комитета ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (протокол № 7 от 13.10.2021). В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет, которым выполнялись плановые ортопедо-травматологические оперативные вмешательства на нижних конечностях. Операции

выполнялись с целью коррекции врожденной ко-солапости, плосковальгусной деформации стоп, контрактур при детском церебральном параличе (ДЦП), травматических повреждений нижних конечностей и новообразований (экзостозы голени, стопы, кисты подколенной ямки). Критерии включения: возраст от 7 до 17 лет; наличие показаний к анестезиологическому обеспечению хирургического вмешательства на нижних конечностях; оценка физического статуса по шкале ASA I-II класс; подписанное информированное согласие родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ родителей от участия в исследовании; аллергические реакции на лекарственные препараты для общей и регионарной анестезии; изменения кожи в области проведения проводниковой блокады в результате инфекции либо травмы. Пациенты были рандомизированы на две группы. В первую группу были включены 17 пациентов, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная общая анестезия. Во вторую группу включены 23 пациента, которым проводилась сочетанная анестезия (многокомпонентная общая анестезия с проводниковыми блокадами седалищного и бедренного нервов). Общая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Премедикация осуществлялась за 2 часа до проведения анестезии пероральным приемом таблетки диазепам 5 мг. В операционной ребенка укладывали на операционном столе в положении лежа на спине, обеспечивался анестезиологический мониторинг. С целью контроля уровня сознания и глубины анестезии применялся мониторинг биспектрального индекса (BIS) при помощи приставки «Covieden» к монитору Infinity Delta (Drager, Германия). Перед наложением ЭЭГ-датчиков кожу пациента предварительно обезжировали 70% спиртом, а затем высушивали.

Использовали BIS-сенсор с четырьмя электродами. Первый электрод накладывали на 3 см выше переносицы, второй – на середину лба, третий – в области левого сосцевидного отростка, а четвертый – на 1 см выше латерального края левой надбровной дуги. Целевыми значениями BIS-индекса считали 40-60 у.е. Внезапное повышение показателя на 15% от исходного расценивали как недостаточность анальгезии.

Индукция в анестезию у 35 детей проводили севофлураном по «болюсной методике» начиная с 7 объемных % и смеси воздуха с кислородом (0,5/0,5), а у 5 детей внутривенным введением пропофола в дозировке 1,8-2 мг/кг. Выбор способа индукции зависел от эмоционального статуса и возраста ребенка. После катетеризации периферической вены начинали инфузионную терапию 0,9% раствором натрия хлорида. Затем пациентам обеих групп вводили фентанил 0,005% в количестве 0,5 мкг/кг, но не более 1 мл. Детям, у которых индукцию осуществляли пропофолом, дополнительно вводили миорелаксанты: рокуроний 1% 0,5-0,6 мг/кг либо дитилин 1,5-2 мг/кг. После достижения необходимого уровня анестезии выполняли постановку ларингеальной маски. Поддержание анестезии обеспечивали кислородо-воздушной смесью (0,4/0,6) в сочетании с севофлураном (МАК 1,0-1,3) у пациентов 1-й группы и (МАК 0,5-0,7) у пациентов 2-й группы. Интраоперационное обезболивание у детей в 1-й группе осуществляли внутривенным введением фентанила 0,005% в дозе 4,1 [3,3;5,0] мкг/кг. Детям во 2-й группе в качестве анальгетического компонента выполняли проводниковые блокады седалищного и бедренного нервов под контролем УЗИ. Для ультразвуковой навигации использовали аппарат LOGIQ P5 с линейным датчиком 12 МГц. Блокаду седалищного нерва выполняли подъягодичным доступом. Одновременно с УЗ-

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов Me [LQ; UQ]

Критерии оценки	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=23)	Значение p для статистического критерия
Возраст, лет	12 [11;13]	12 [10;13]	0,94 ¹
Масса, кг	57 [43;60]	52 [36;64]	0,96 ¹
Рост, см	158,5 [146;168]	156 [147;165]	0,69 ¹
Соотношение по полу, муж/жен	8/9	11/12	0,79 ²
Длительность операции, мин	70 [60;90]	65 [60;90]	0,52 ¹
Длительность анестезии, мин	105 [100;130]	110 [110;130]	0,2 ¹

Примечание: 1 – для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни; 2 – для статистического анализа использован критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

визуализацией проводили электростимуляцию аппаратом Stimuplex 12 HNS (B.Braun, Германия). Блокаду бедренного нерва осуществляли паховым доступом. После верификации положения кончика иглы и проведения аспирационной пробы раствор местного анестетика вводился фракционно по 0,5-1мл до полного его распространения вокруг нерва. 2/3 рассчитанного объема анестетика вводилось для блокады седалищного нерва и 1/3 для блокады бедренного нерва. Для обеспечения блокад использовалась комбинация лидокаина 1% в дозе 1,49 [1,23;1,78] мг/кг и ропивакаина 0,5% 0,74 [0,62;0,89] мг/кг в соотношении 1:1.

Согласно протоколу исследования анализ показателей гемодинамики проводился на семи этапах периоперационного периода: 1-исходный, ребенок на операционном столе; 2-индукция в анестезию; 3-постановка ларингеальной маски; 4-начало операции; 5-травматичный этап операции; 6-окончание операции; 7- удаление ларингеальной маски. Показатели биспектрального индекса контролировались на 1, 4, 5, 7 этапах. Дополнительно проводился эндокринно-метаболический мониторинг, который включал забор венозной крови для определения уровня кортизола, глюкозы, лактата на 1, 5, 6 этапах исследования. После окончания оперативного вмешательства пациенты переводились в палату ортопедо-травматологического отделения или в отделение анестезиологии и реанимации.

Для статистической обработки полученных данных применяли программу Statistica 7.0. Оценку нормальности распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что распределение количественных признаков было отличное от нормального данные

представлены в виде медианы [Me] и нижней и верхней квартилей [LQ; UQ]. Сравнение двух независимых групп проводили при помощи критерия Манна-Уитни. Для сравнения категориальных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при числе наблюдений менее 10 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При сравнении зависимых переменных внутри групп между этапами исследования применяли критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенные хирургические вмешательства во всех случаях были успешными. Значимых осложнений и неблагоприятных исходов, связанных с проведением анестезии, отмечено не было. Продолжительность хирургического вмешательства у пациентов 1-й группы составила 70 [60;90] минут. У пациентов 2-й группы 65 [60;90] минут. Длительность анестезии у пациентов группы 1 составила 105 [100;130] минут, а у пациентов 2 группы 110 [110;130] минут. Различий в продолжительности оперативного вмешательства и длительности анестезии между двумя группами выявлено не было. Отмечались статистически значимые различия в потребности в наркотических анальгетиках и севофлуране во время хирургического вмешательства (табл. 2). Количество фентанила у детей 1-й группы составило 4,1 [3,3; 5,0] мкг/кг, что в 8,2 раза больше, чем у детей 2-й группы 0,5 [0,4;0,53] мкг/кг ($p < 0,0001$).

Анализ показателей BIS-индекса во время оперативного вмешательства выявил следующее: на первом этапе (исходный, до начала анестезии) статистически значимые различия между

Таблица 2 – МАК ингаляционного анестетика у пациентов 1 и 2 группы на этапах оперативного вмешательства Me [LQ; UQ]

Показатель / этап операции	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=23)	Значение p для статистического критерия Манна-Уитни
МАК, ед. 2 этап-индукция в анестезию	1,25 [1,2;1,3] (n=16)	1,3 [1,3;1,3] (n=19)	0,06
МАК, ед. 4 этап-начало операции	1,1 [1,0;1,1]	0,6 [0,6;0,7]	<0,001
МАК, ед. 5 этап-травматичный этап операции	1,1 [1,0;1,2]	0,6 [0,6;0,6]	<0,001
МАК, ед. 6 этап-окончание операции	0,9 [0,8;1,0]	0,5 [0,5;0,6]	<0,001

группами отсутствовали. На четвертом (начало операции) этапе при разрезе кожи пациентам 1-й группы потребовалось повышение концентрации ингаляционного анестетика на испарителе и введение фентанила, что вызвало снижение значения BIS-индекса по сравнению со 2-й группой, где анальгезия обеспечивалась проводниковыми блокадами. У одного ребенка из группы 2 также отмечалось повышение ЧСС более 15% от исходного и биспектрального индекса до 60 единиц во время начала оперативного вмешательства, что было расценено как недостаточный уровень анальгезии, и ему потребовалось дополнительное введение фентанила. На пятом (травматичный этап операции) и седьмом (удаление ларингеальной маски) этапах исследования показатели BIS-индекса оставались стабильно ниже у пациентов 1-й группы и имели статистически значимые различия, что связано с большей потребностью в наркотических анальгетиках и севофлуране (табл. 3). При сравнительном анализе BIS-индекса внутри групп отмечались статистически достоверные различия между первым (исходный) и четвертым (начало операции), а также между пятым (травматичный этап операции) и седьмым этапами (удаление ларингеальной маски) исследования в обеих группах ($p < 0,05$ для обеих групп, критерий Вилкоксона), что свидетельствует о достижении хирургической стадии анестезии в первом случае и прекращении подачи ингаляционного анестетика во втором случае. Между четвертым (начало операции) и пятым этапами (травматичный этап операции) в обеих группах статистически значимые различия не отмечались. Это свидетельствует об эффективности анестезиологического обеспечения на травматичном этапе хирургического вмешательства при использовании обоих методов анестезии.

Время от момента окончания операции до экстубации в 1-й группе составило 8 [6;10] минут, что в 2 раза дольше, чем у пациентов 2-й группы

4 [3;5] минут ($p < 0,0001$). Время, необходимое до полного пробуждения, также было значительно дольше у детей 1-й группы 12 [10;17] минут по сравнению со 2-й группой 8,5 [7;10] минут соответственно ($p = < 0,001$).

Обсуждение

В настоящее время BIS-мониторинг применяется в клинической практике хирургических стационаров более чем в 160 странах мира. Несмотря на его широкое применение, оценка биспектрального индекса во время операции не является стандартом анестезиологического мониторинга в педиатрии и во многом зависит от предпочтений анестезиолога. Существует ряд исследований, в которых авторы утверждают об отсутствии преимуществ BIS-мониторинга в контроле глубины анестезии по сравнению с клиническими данными [9, 10]. Однако авторы других исследований сообщают, что мониторинг BIS-индекса может быть связан со снижением конечной концентрации севофлурана и более быстрым временем пробуждения [11, 12]. Так, в 2020 году Cornelius A. Sullivan и соавторы провели проспективное рандомизированное исследование, в которое были включены 60 детей в возрасте от 2 до 12 лет. Пациентам проводились плановые ортопедо-травматологические операции на верхних и нижних конечностях с использованием общей многокомпонентной сбалансированной анестезии. В зависимости от методики применения BIS-мониторинга дети были разделены на две группы. В 1-й группе для оценки глубины анестезии контролировался показатель биспектрального индекса, во 2-й группе оценка глубины анестезии осуществлялась по клиническим данным. Статистически значимых различий между двумя группами в концентрации севофлурана и времени пробуждения выявлено не было [10]. В нашем исследовании проводилось сравнение двух групп

Таблица 3 – Значение показателя BIS-индекса у пациентов 1 и 2 группы на этапах оперативного вмешательства Me [LQ; UQ]

Этап исследования	BIS-индекс 1-я группа	BIS-индекс 2-я группа	Значение p для статистического критерия Манна-Уитни
Исходный (до начала анестезии)	97 [97;98]	97 [95;97]	0,16
Начало операции	36 [32;45]	48 [45;52]	0,001
Травматичный этап операции	36 [33;44]	50 [48;52]	0,001
После удаления ларингеальной маски	78 [68;78]	80 [78;83]	0,0007

пациентов с использованием различных методик анестезии. В результате было установлено, что применение BIS-мониторинга во время проведения хирургического вмешательства позволяет повысить управляемость и безопасность комбинированной общей и проводниковой анестезии, особенно при использовании низкой концентрации севофлурана.

Soo Hwan Kim et al. использовали BIS-мониторинг при проведении операций по удлинению ахиллова сухожилия у 52 детей. Пациенты были рандомизированы на две группы. В контрольной группе применялась общая многокомпонентная сбалансированная анестезия, а в исследуемой комбинация общей и каудальной анестезии. В результате данной работы получены следующие результаты: в группе детей, которым дополнительно выполнялась каудальная анестезия, потребность в севофлуране была ниже на 36% по сравнению с группой, где проводилась только общая анестезия. Не было отмечено значимых различий в значениях BIS-индекса между контрольной и исследуемой группами [13]. В нашем исследовании также потребность в ингаляционном анестетике была ниже в группе комбинированной анестезии, однако показатели биспектрального индекса статистически значимо отличались и были значительно ниже в группе детей, где проводилась только общая многокомпонентная сбалансированная анестезия. На основании полученных данных можно сделать заключение, что использование BIS-мониторинга во время анестезиологического обеспечения ортопедо-травматологических операций на нижних конечностях у детей позволяет повысить безопасность и управляемость анестезии и исключить случаи интраоперационного пробуждения.

Заключение

1. Применение электроэнцефалографического мониторинга, основанного на определении биспектрального индекса при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей, позволяет повысить безопасность анестезии и исключить случаи интраоперационного пробуждения.

2. Во время оперативного вмешательства показатели BIS-индекса определялись в диапазоне 36-60 у.е у пациентов обеих групп.

3. У детей в 1-й группе концентрация севофлурана на испарителе и количество введенного фентанила во время хирургического вмешательства превышали данные показатели по сравнению со 2-й группой, что привело к снижению BIS-индекса.

Литература

- Ивахненко, Ю. И. Изменение ЭЭГ и BIS индекса во время ингаляционной анестезии у детей / Ю. И. Ивахненко, Б. Д. Бабаев, И. Ф. Острейков // Общая реаниматология. 2011. Т. 7, № 3. С. 50–55.
- Hajat, Z. The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care / Z. Hajat, N. Ahmad, J. Andrzejowski // Anaesthesia. 2017 Jan. Vol. 72, suppl. 1. P. 38–47.
- BIS monitoring versus clinical assessment for sedation in mechanically ventilated adults in the intensive care unit and its impact on clinical outcomes and resource utilization / R. M. Shetty [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2018 Feb. Vol. 2, N 2. CD011240.
- Диасамидзе, К. Э. Мониторинг глубины наркоза в современной анестезиологии / К.Э. Диасамидзе, Х. Э. Юсупов, М. М. Рыбка // Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2017. Т. 18, № 3. С. 256–263.
- Цыпин, Л. Е. Оценка уровня сознания при анестезии у детей / Л. Е. Цыпин, А. А. Овчинникова // Вестн. интенсив. терапии. 2016. № 1. С. 12–16.
- Оценка глубины седации с помощью BIS-мониторинга при анестезии ксеноном у детей / В. Г. Багаев [и др.] // Мед. алфавит. Неотлож. медицина. 2014. № 5. С. 29–32.
- Коробова, Л. С. Анестезия и динамика BIS индекса при офтальмохирургических вмешательствах у детей / Л. С. Коробова, В. В. Лазарев, Л. М. Балашова // Педиатр. вестн. Юж. Урала. 2018. № 2. С. 37–41.
- Correlation between bispectral index and patient state index in children under sevoflurane anesthesia / D. Kim [et al.] // Paediatr Anaesth. 2022 Jun. Vol. 32, N 6. P. 740–746.
- The Influence of BIS Monitoring on Sedative Dose in Pediatric Patients Undergoing Open Muscle Biopsies - a Randomized Controlled Trial / E. Tschiedel [et al.] // Klin. Padiatr. 2018 Mar. Vol. 230, N 2. P. 68–72.
- The Use of Bispectral Index Monitoring Does Not Change Intraoperative Exposure to Volatile Anesthetics in Children / C. A. Sullivan [et al.] // J. Clin. Med. 2020 Jul. Vol. 9, N 8. P. 2437.
- The effect of cerebral monitoring on recovery after sevoflurane anesthesia in ambulatory setting in children: a comparison among bispectral index, A-line autoregressive index, and standard practice / W-W. Liao [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. 2011 Jan. Vol. 74, N 1. P. 28–36.
- BIS мониторинг при индукции анестезии севофлураном у детей / В. В. Лазарев [и др.] // Общая реаниматология. 2009. № 5. С. 37–40.
- Effect of caudal block on sevoflurane requirement for lower limb surgery in children with cerebral palsy / S. H. Kim [et al.] // Paediatr Anaesth. 2011 Apr. Vol. 21, N 4. P. 394–398.

Поступила 06.02.2023 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Ivakhnenko YuI, Babaev BD, Ostreykov IF. Changes in EEG and BIS index during inhalation anesthesia in children. *Obshhaja Reanimatologija*. 2011;7(3):50-5. (In Russ.)
2. Hajat Z, Ahmad N, Andrzejowski J. The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia*. 2017 Jan;72 Suppl 1:38-47. doi: 10.1111/anae.13739
3. Shetty RM, Bellini A, Wijayatilake DS, Hamilton MA, Jain R, Karanth S, et al. BIS monitoring versus clinical assessment for sedation in mechanically ventilated adults in the intensive care unit and its impact on clinical outcomes and resource utilization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb;2(2):CD011240. doi: 10.1002/14651858.CD011240
4. Diasamidze KE, Yusupov KhE, Rybka MM. Monitoring the depth of anesthesia in modern anesthesiology. *Vjul NCSSH im AN Bakuleva RAMN*. 2017;18(3):256-63. (In Russ.)
5. Tsypin LE, Ovchinnikova AA. Assessment of the level of consciousness during anesthesia in children. *Vestn Intensiv Terapii*. 2016;(1):12-6. (In Russ.)
6. Bagaev VG, Lukyanov VI, Davydov MYu, Bykov MV, Amcheslavskiy VG, Leonov DI. Assessment of the depth of sedation with BIS-monitoring during anesthesia with xenon in children. *Med Alfavit Neotlozh Medicina*. 2014;5:29-32. (In Russ.)
7. Korobova LS, Lazarev VV, Balashova LM. Anesthesia and dynamics of BIS index during ophthalmosurgical interventions in children. 2018;(2):37-41. (In Russ.)
8. Kim D, Kim J, Kim I, Gil N-S, Shin YH, Jeong JS. Correlation between bispectral index and patient state index in children under sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2022 Jun;32(6):740-746. doi: 10.1111/pan.14422
9. Tschiedel E, Müller O, Della Marina A, Felderhoff-Müser U, Dohna-Schwake C. The Influence of BIS Monitoring on Sedative Dose in Pediatric Patients Undergoing Open Muscle Biopsies - a Randomized Controlled Trial. *Klin Padiatr*. 2018 Mar;230(2):68-72. doi: 10.1055/s-0043-119692
10. Sullivan CA, Egbuta C, Park RS, Lukovits K, Cavanaugh D, Mason KP. The Use of Bispectral Index Monitoring Does Not Change Intraoperative Exposure to Volatile Anesthetics in Children. *J Clin Med*. 2020 Jul;9(8):2437. doi: 10.3390/jcm9082437
11. Liao W-W, Wang J-J, Wu G-J, Kuo C-D. The effect of cerebral monitoring on recovery after sevoflurane anesthesia in ambulatory setting in children: a comparison among bispectral index, A-line autoregressive index, and standard practice. *J Chin Med Assoc*. 2011 Jan;74(1):28-36. doi: 10.1016/j.jcma.2011.01.004
12. Lazarev VV, Tsypin LE, Linkova TV, Kochkin VS, Popova TG, Gasparyan KR, i dr. BIS monitoring during induction of anesthesia with sevoflurane in children. *Obshhaja Reanimatologija*. 2009;(5):37-40.
13. Kim SH, Chun D-H, Chang CH, Kim TW, Kim YM, Shin Y-S. Effect of caudal block on sevoflurane requirement for lower limb surgery in children with cerebral palsy. *Paediatr Anaesth*. 2011 Apr;21(4):394-8. doi: 10.1111/j.1460-9592.2011.03530.x

Submitted 06.02.2023

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

Ю.Э. Розин – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилевская областная детская больница, <https://orcid.org/0000-0002-8194-9028>, e-mail: rozinyury@yandex.by – Розин Юрий Эдуардович.

Information about authors:

Y.E. Rozin – anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Children's Hospital, <https://orcid.org/0000-0002-8194-9028>, e-mail: rozinyury@yandex.by – Yuriy E. Rozin.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.83>

Лучевая терапия меланомы хориоидеи: сравнительная оценка результатов лечения

И.Ю. Жерко, П.Д. Демешко, Л.В. Науменко, О.А. Гиземова

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 83-93.

Radiation therapy of choroidal melanoma: comparative evaluation of the treatment results

I.Y. Zherka, P.D. Dziameshka, L.V. Naumenko, V.A. Hizemava

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):83-93.

Резюме.

Цель исследования – провести систематический обзор результатов применения различных методов лучевой терапии меланомы хориоидеи, а также сравнительный анализ применения стереотаксической радиохирургии и брахитерапии для лечения меланомы хориоидеи в моноцентровом исследовании.

Материал и методы. В рамках систематического обзора поиск публикаций для анализа проводился в базе данных PubMed по запросам «Brachytherapy and uveal melanoma or choroid melanoma», «Proton therapy and uveal melanoma or choroid melanoma», «Stereotactic radiosurgery and uveal melanoma or choroid melanoma» за последних 5 лет. В обзор вошли 38 публикаций. Сравнение результатов применения брахитерапии и стереотаксической радиохирургии для лечения меланомы хориоидеи выполнялось в рамках моноцентрового исследования. В проспективную группу стереотаксической радиохирургии был включен 61 пациент с меланомой хориоидеи cT1-4N0M0. Группу исторического контроля составили пациенты с сопоставимыми размерами опухоли, которым была выполнена брахитерапия (55 пациентов). Проводился сравнительный анализ показателей уровней локального контроля, скорректированной выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты осложнений.

Результаты. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе стереотаксической радиохирургии составила 95,2±4,6%, в группе брахитерапии – 63,9±6,1% (p log-rank=0,001). Осложнения в группе стереотаксической радиохирургии были зарегистрированы в 33 (44,0%) случаях, в группе брахитерапии – в 14 (22,9%) случаях (p=0,027). Уровень сохранения глазного яблока в течение двух лет после лечения составил 84,0±6,1% и 82,0±4,9% после стереотаксической радиохирургии и брахитерапии соответственно (p log-rank=0,93).

Заключение. Результаты применения стереотаксической радиохирургии для лечения меланомы хориоидеи не уступают по эффективности и безопасности брахитерапии.

Ключевые слова: меланوما хориоидеи, стереотаксическая радиохирургия, брахитерапия, лучевая терапия, безрецидивная выживаемость.

Abstract.

Objectives. To conduct a systematic review of the application results of various methods of radiation therapy for choroidal melanoma treatment, as well as to compare the results of stereotactic radiosurgery and brachytherapy application for the choroidal melanoma treatment in a monocenter study.

Material and methods. As a part of systematic review, publications for analysis were searched for in the PubMed database using the queries “Brachytherapy and uveal melanoma or choroid melanoma”, “Proton therapy and uveal melanoma or choroid melanoma”, “Stereotactic radiosurgery and uveal melanoma or choroid melanoma” over the past 5 years. The review included 38 publications. The monocentric clinical study of prospective stereotactic radiosurgery group included 61 patients who were diagnosed with choroidal melanoma cT1-4N0M0. The historical control group consisted of patients with comparable tumor size who underwent brachytherapy (55 patients). Comparative analysis of local control levels,

overall survival, progression-free survival, and complication rate was made.

Results. Two-year disease-free survival in the stereotactic radiosurgery group was $95.2 \pm 4.6\%$, in the brachytherapy group it made up $63.9 \pm 6.1\%$ (p log-rank = 0.001). Complications in the stereotactic radiosurgery group were registered in 33 (44.0%) cases, in the brachytherapy group – in 14 (22.9%) cases ($p=0.027$). The level of eyeball preservation within two years after treatment was $84.0 \pm 6.1\%$ and $82.0 \pm 4.9\%$ after stereotactic radiosurgery and brachytherapy, respectively (p log-rank=0.93). Conclusions. The results of the stereotactic radiosurgery application for the treatment of choroidal melanoma are not inferior in terms of efficacy and safety to brachytherapy.

Keywords: choroidal melanoma, stereotactic radiosurgery, brachytherapy, radiation therapy, disease-free survival.

Введение

Выбор метода лечения первичной меланомы хориоидеи (МХ) зависит от ряда факторов, включающих размер, локализацию, степень пигментации опухоли, ее расположение относительно функционально значимых структур (зрительного нерва, зоны макулы, цилиарного тела), наличие отслойки сетчатки, кровоизлияний на момент постановки диагноза, возраст пациента, его общее состояние, состояние контралатерального глаза, желание пациента [1].

Наиболее широко применяемыми в мире терапевтическими опциями являются брахитерапия (БТ) и энуклеация. Сомнения относительно возможности радикального лечения МХ посредством лучевой терапии [2] были развеяны проведенным Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) [3].

В настоящее время лучевая терапия наиболее часто применяется в лечении МХ. Данный вид воздействия позволяет радикально излечить заболевание, сохранив при этом глазное яблоко. Потенциальные осложнения включают: постлучевую ретино- и оптикопатию, кровоизлияния, катаракту, макулопатию, отслойку сетчатки, неоваскулярную глаукому [4].

Для брахитерапии используются изотопы йода-125, рутений-106, палладий-103, иридий-192, кобальт-60 [5]. Для доставки радиоактивного излучения к опухоли пластина с радиоактивными элементами подшивается непосредственно к склере в проекции опухоли. Доза на вершину опухоли составляет от 70 до 120 Гр [6, 7]. При тщательном отборе пациентов брахитерапия может использоваться для лечения МХ малых, средних и больших размеров с 98% уровнем локального контроля и уровнем сохранения глазного яблока около 95% [8, 9].

В случае протонотерапии лечение проводится за счёт направления сфокусированного пучка протонов на опухоль с минимальным повреждением окружающих тканей за счет способности

протонов терять энергию в конечной точке пробега. По данным литературы, локального контроля удается достичь в 95-98% случаев [10].

При стереотаксической радиохирургии (СРХ) множественные пучки фотонов фокусируются на опухоли с разных направлений либо одновременно, либо последовательно, так что высокая доза излучения доставляется в опухоль при минимизации сопутствующего повреждения здоровых окружающих тканей [11].

Цель исследования – провести систематический обзор результатов применения различных методов лучевой терапии меланомы хориоидеи, а также сравнительный анализ применения стереотаксической радиохирургии и брахитерапии для лечения меланомы хориоидеи в моноцентровом исследовании.

Материал и методы

Систематический обзор

В рамках систематического обзора поиск публикаций для анализа проводился в базе данных PubMed по запросам «Brachytherapy and uveal melanoma or choroid melanoma», «Proton therapy and uveal melanoma or choroid melanoma», «Stereotactic radiosurgery and uveal melanoma or choroid melanoma» за последних 5 лет. При первичном поиске было найдено 380 публикаций (рис.). Все они были включены в первичный анализ соответствия критериям включения. Критерии отбора: статья содержит результаты клинического исследования, статья опубликована на английском языке, содержит результаты лечения первичной меланомы хориоидеи (статьи, описывающие результаты лечения рецидивов, из обзора исключались).

Фиксировались показатели дозы, подводимой к опухоли, размеры опухоли, уровень локального контроля, частота системного прогрессирования, показатель скорректированной выживаемости, частота и структура осложнений, уровень энуклеаций.

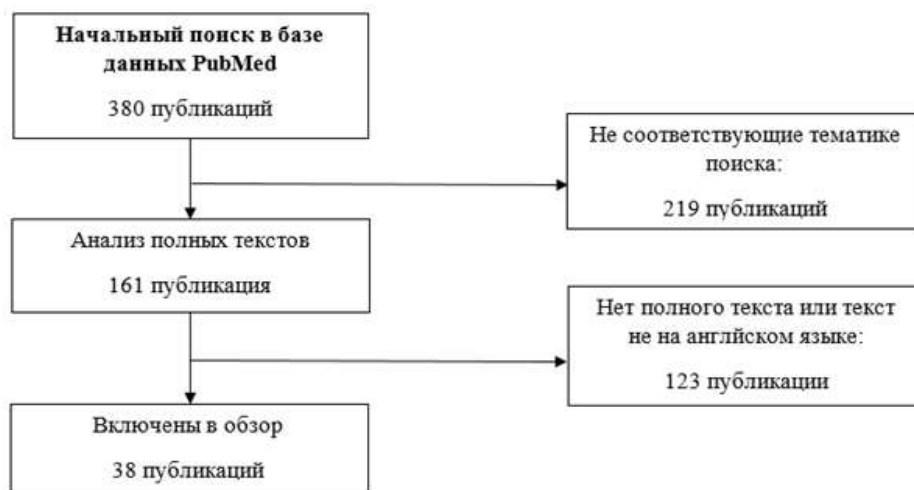


Рисунок – Процесс отбора публикаций для систематического обзора

Сравнение результатов применения БТ и СРХ в моноцентровом исследовании

В проспективную группу СРХ был включен 61 пациент, которому по данным клинического и рентгенологического исследований был установлен диагноз меланомы хориоидеи сT1-4N0M0. Группу исторического контроля составили пациенты с сопоставимыми размерами опухоли, которым была выполнена брахитерапия (БТ) (55 пациентов). Все пациенты проходили обследование и лечение на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александра.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: установленный диагноз меланомы хориоидеи распространенностью сT1-4, наличие информированного согласия пациента для проспективной группы.

Критериями исключения пациентов являлись: наличие экссудативной отслойки нейрорепители сетчатки, диабетической ретинопатии, глаукомы или офтальмогипертензии, регистрация отдаленных метастазов на момент постановки диагноза меланомы хориоидеи.

СРХ, динамическое наблюдение и оценка эффекта лечения выполнялись по ранее описанной методике [12, 13]. В случае брахитерапии положительным эффектом считали полную резорбцию опухоли или стабилизацию опухолевого процесса. Проводился сравнительный анализ показателей уровней локального контроля, скорректированной выживаемости, выживаемости без прогрессирования и частоты осложнений у пациентов с МХ после проведения БТ и СРХ.

Оценка безметастатической выживаемости

проводилась путем построения кривых Каплана-Майера. Для установления статистической значимости различий для связанных количественных переменных использовали критерий Вилкоксона для попарных сравнений, критерий Фридмана для трёх и более групп; для несвязанных переменных использовались критерий Мана-Уитни и критерий Краскелла-Уоллиса соответственно. Для сравнения качественных данных был использован критерий χ -квадрат. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics (версия 20).

Результаты

Систематический обзор результатов применения различных методов лучевой терапии для лечения меланомы хориоидеи

Результаты систематического обзора приведены в таблице 1.

Благодаря широкой доступности и относительной дешевизне брахитерапия является наиболее распространенным методом лечения МХ. В проанализированных публикациях результатов использования БТ большинство опухолей локализовались в заднем полюсе или на средней периферии. Уровень локального контроля для опухолей разных размеров в среднем составил 88,9% (диапазон 80-100%. Уровень энуклеации в среднем составил 6% (0-21%). При этом низкие показатели локального контроля при применении аппликаторов с Ru-106, вероятно, связаны с субоптимальными дозовыми нагрузками. Уровень

Таблица 1 – Обзор публикаций результатов применения разных методов лучевой терапии меланомы хориоидеи

Метод лечения	Доза на вершину опухоли, Гр	Средняя толщина опухоли, мм	Средний базальный диаметр опухоли, мм	Количество пациентов	Срок наблюдения (среднее), мес.	Уровень локального контроля, %	Частота системного прогрессирования, %	Скорректированная выживаемость, %	Энуклеация, %
БТ (I-125) [14]	-	2,6	10,5	1131	40	98	-	-	1,3
БТ (Ru-106) [15, 16]	100	3,9*	11,4*	226	60	80	-	78,3	-
БТ (I-125) [17]	100	8,5	13,3	254	95	-	-	78,0	17,0
БТ (Ru-106) [18]	100	6,6	12	317	96	-	-	80,0	20,0
БТ (I-125) [19]	80-90	9,8	14,0	15	29	100	0	-	0
БТ (Ru-106) [19]	80-90	5,9	12,4	20	30	95	0	-	5,0
БТ (Ru-106) [20]	100-120	2,6*	8,6*	88	106	81,8	6	98,0	-
БТ (Ru-106) [21]	100	5,2	10,1	677	305	-	-	82	-
БТ (I-125) [22]	85	2,1	8,6	161	41	99,4	0	100	0,6
БТ (I-125) [23]	85	10,4*	20,0*	158	28*	91,0	43,0	75,6	21,0
БТ (I-125) [24, 25]	80-100	7,0*	7,8*	344	53	91,5	8,4	-	13,4
	100-120	15,0*	14,5*						
БТ (Ru-106) [26]	85	3,5*	10,65*	28	31,5*	100	-	100	0
БТ (Pd-103) [27]	85	2,5*	10,5*	42	60	-	-	21,4	4,7
БТ (I-125) [28]	85	4,6	11,1	133	42	98,5	11,3	-	3,6
БТ (Pd-103) [29]	-	3,9	11,0	52	47	98,1	5,8	-	7,0
БТ (Pd-103) [30]	-	3,4	10,8	170	71	99,5	6,0	-	2,0
БТ (I-125) [31]	85	2,6	8,8	1780	59	93,7	5,1	-	4,1
БТ (I-125) [32]	-	3,9	11,0	375	47*	94,4	2,7	-	3,5
БТ (I-125) [33]	85	3,3*	8,6*	34	44	91,2	11,5	76,0	5,9
БТ (I-125) [34]	64-109	4,1*	10,1*	24	83	91,5	4,0	87,0	0
БТ (I-125) [35]	85	4,6*	13,6*	125	51,9*	-	13,0	-	7,0
БТ (Pd-103) [35]	85	2,9*	10,9*	160	43,5*	-	4,0	-	0,7
БТ (Ru-106) [36]	100	4,8*	10,7*	126	67*	86,5	-	81,0	7,0
БТ (I-125) [37]	85	5,4	11,3	311	79	94,9	8,4	95,4	5,1
БТ (Ru-106) [38]	-	3,3*	10,1*	197	51	93,5	-	97,9	4,0
ПТ [39]	-	<11	<15	86	14,6 года	98	-	-	17
БТ [39]	-	<11	<15	98	12,3 года	79	-	-	37
ПТ [40]	-	8,7	14,9	492	61,9	94	-	75	19,5
ПТ [41]	-	-	19	103	7 лет	94	30	-	19
ПТ [42]	-	5,0	13,5	92	2,7 года	-	23,1	71,7	19,8
ПТ [42]	-	-	-	125	72,1	90,4	-	79,2%	14,4
СРХ [43]	35,8 по 50% изодозе	Объём – 475* мм ³		194	57,6	93,8	-	-	9,3
ПТ [44]	70 Гр	8,2	18,1	336	120	87,5	-	41,1	29,6
СРХ [45]	-	5,1	10,2	36	17,2	-	-	-	16,6
СРХ [46]	35 Гр по 50% изодозе	-	-	170	36	-	-	-	12,9
ПТ [47]	-	>10	>16	65	36	80	56	-	23
СРХ [48]	-	-	-	194	57	94	-	-	-

метастазирования и частота энуклеаций были выше в случае опухолей с большей толщиной. Частота ретинопатии составила в среднем составила 41% (диапазон 3,6-87,5%), частота макулопатии – 26% (диапазон 3,5-39,1%), частота оптикопатии – 28,7 (диапазон 14-48%), отслойки сетчатки – 3,7% (диапазон 0,8-6,6%).

Традиционно протонотерапия применяется преимущественно для опухолей больших размеров, чем в случае брахитерапии. Минимальный показатель средней толщины опухолей в изученных публикация составил 5 мм, среднего базального диаметра – 13,5 мм. Указанная в публикация доза на опухоль составила 70 Гр. Срок наблюдения – 2,7-14,6 года. Уровень локального контроля составил 80-94%, частота системного прогрессирования – 23,1-56%, скорректированная выживаемость – 41,1-79,2%. Частота встречаемости отслойки сетчатки после проведения брахитерапии составила 0,8-7,6%, макулопатии – 3,5-38%, оптикопатии – 14-48%, ретинопатии – 3,6-87,6%, глаукомы – 17,6-27,3%. Энуклеация была выполнена в 14,4-29,6% случаев.

В исследованиях эффективности СРХ доза составила 35 Гр на край опухоли. Уровень локального контроля составил 94%. Данных о выживаемости без прогрессирования и скорректированной выживаемости представлено не было. Количество энуклеаций составило 9,3-16,6%.

Сравнение результатов применения брахитерапии и стереотаксической радиохирургии в моноцентровом исследовании

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование, приведена в таблице 2.

Медиана наблюдения в общей когорте составила 32 месяца. Двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе СРХ составила 95,2±4,6%, в группе БТ – 63,9±6,1% (p log-rank=0,001).

Осложнения в группе СРХ были зарегистрированы в 33 (44,0%) случаях, в группе БТ – в 14 (22,9%) случаях (p=0,027). Структура осложнений и сроки их развития в группах представлена в таблице 3.

Уровень сохранения глазного яблока в течение двух лет после лечения составил 84,0±6,1% и 82,0±4,9% после СРХ и БТ соответственно (p log-rank=0,93).

При подгрупповом анализе для категории Т2 двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе СРХ составила 81,8±11,6%, в группе БТ – 94,9±3,5% (p log-rank=0,23). Двухлетняя скорректированная выживаемость в группе СРХ составила 80,8±12,2%, в группе БТ – 97,2±2,7% (p=0,36).

Для категории Т3 двухлетняя выживаемость без прогрессирования в группе СРХ составила 79,1±11,1%, в группе БТ – 95,0±4,9% (p log-rank=0,18). Показатель двухлетней скорректиро-

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Признак	Значение в группе СРХ, N=61	Значение в группе БТ, N=55	p
Пол			
Мужской	26 (42,6%)	29 (47,5%)	p<0,001
Женский	35 (57,4%)	32 (52,5%)	
Возраст, лет	58,0±12,6 года	58,6±13,6 года	p=0,4
Острота зрения	0,2±0,2	0,3±0,2	p=0,3
Внутриглазное давление, мм.рт.ст.	17,3±3	18,4±2,6	p=0,1
Категория Т			
Т1	7 (11,5%)	2 (3,3%)	p=0,067
Т2	28 (49,5%)	39 (63,9%)	
Т3	24 (39,3%)	20 (32,8%)	
Т4	2 (3,3)	–	
Локализация опухоли			
Задний полюс до зоны экватора	17 (27,9%)	23 (40,4%)	p=0,1
Средняя периферия и зона экватора	36 (59,0%)	33 (57,9%)	
Крайняя периферия	8 (13,1%)	1 (1,8%)	
Размеры опухоли			
Основание опухоли, мм	12,22±3,6	11,8±2,3	p=0,45
Толщина опухоли, мм	6,5±2,4	5,9±1,7	p=0,07

Таблица 3 – Структура и сроки развития осложнений в группах после стереотаксической радиохирургии и брахитерапии

Вид осложнения	Группа в зависимости от метода лечения				p
	СРХ		БТ		
	N (%)	Срок, мес.	N (%)	Срок, мес.	
Оптикоретинопатия	10 (16,4)	3-20	9 (14,8)	1-14	<0,001
Отслойка сетчатки	8 (13,1)	3-20	2 (3,3)	0-4	<0,001
Гемофтальм	2 (3,3)	10-22	1 (1,6)	12	<0,001
Вторичная глаукома	7 (11,5)	2-16	2 (3,2)	2-4	<0,001

ванной выживаемости в группе СРХ составил 98,3±1,7%, в группе БТ случаев смерти за данный промежуток времени не зарегистрировано (p=0,21).

Обсуждение

Брахитерапия преимущественно используется для лечения опухолей малых и средних размеров [49]. Несмотря на то, что БТ является органосохраняющим методом лечения, риск потери зрения превышает 50% в результате высокой дозовой нагрузки на критические структуры, особенно для опухолей, локализующихся в заднем полюсе [50].

С точки зрения показателей выживаемости БТ и ПТ обладают схожей эффективностью, однако ПТ обеспечивает лучший уровень локального контроля и характеризуется меньшей частотой осложнений в случае лечения опухолей больших размеров [38, 39].

В последние годы СРХ также демонстрирует обнадеживающие результаты с точки зрения показателей выживаемости, локального контроля и частоты осложнений [51].

Постлучевые осложнения развиваются в результате вторичного повреждения здоровых тканей. Наиболее частыми из них являются: катаракта, ретинопатия, оптикопатия, макулопатия, вторичная неоваскулярная глаукома, гемофтальм [43]. Патогенез постлучевых осложнений вовлекает процессы репарации ДНК, воспаление, ангиогенез, апоптоз, ремоделирование матрикса. Интенсивность каждого компонента зависит от поглощенной дозы [52].

В случае близкого расположения опухоли к хрусталику катаракта развивается в большинстве случаев из-за прямого лучевого воздействия. Однако фактоэмulsionификация после проведения процедуры показывает хорошие результаты и безопасна даже при наличии внутриглазной опухоли [53].

Ретинопатия, включающая макулопатию, и оптикопатия являются основными причинами необратимого снижения зрения после лучевой терапии. Одним из первых последствий облучения является снижение перфузии и ишемии сетчатки, что, в свою очередь, приводит к усилению продукции VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), неоваскуляризации и отеку сетчатки, в том числе в зоне макулы [54].

Неоваскулярная глаукома является наиболее грозным осложнением, которое может привести к энуклеации. В доступной литературе среди факторов развития глаукомы упоминаются: расположение опухоли в заднем полюсе, разрыв мембраны Бруха, увеличение толщины опухоли [55].

В настоящем одноцентровом исследовании было показано преимущество СРХ перед БТ с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ в отношении локального контроля первичной меланомы хориоидеи больших размеров.

В данном исследовании не было зарегистрировано статистически значимых различий в показателях двухлетней выживаемости без прогрессирования и скорректированной выживаемости. Частота постлучевых осложнений (оптикоретинопатии, отслойки сетчатки, гемофтальма, вторичной глаукомы) была выше в группе СРХ без различий в показателях уровня сохранения глазного яблока.

Заключение

1. Использующиеся на сегодняшний день методы лечения меланомы хориоидеи в большинстве случаев позволяют достигать устойчивого локального контроля. Однако нерешенной остается проблема органосохраняющего лечения в случае диагностики опухолей больших размеров.

2. При сравнении результатов применения СРХ и БТ для лечения первичной МХ с базаль-

ным диаметром $12,22 \pm 3,6$ мм и основанием $6,5 \pm 2,4$ мм двухлетняя безрецидивная выживаемость в группе СРХ составила $95,2 \pm 4,6\%$, в группе БТ – $63,9 \pm 6,1\%$ ($p \log\text{-rank}=0,001$).

3. В группе СРХ частота осложнений оказалась более высокой. При этом не было зарегистрировано различий в показателях уровня сохранения глазного яблока в течение 2 лет после лечения ($84,0 \pm 6,1\%$ и $82,0 \pm 4,9\%$ после СРХ и БТ соответственно ($p \log\text{-rank}=0,93$)).

Литература

- Gamma knife stereotactic radiosurgery yields good long-term outcomes for low-volume uveal melanomas without intraocular complications / Z. O. Toktas [et al.] // *J. Clin. Neurosci.* 2010 Apr. Vol. 17, N 4. P. 441–445.
- Long-term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas / D. W. Kang [et al.] // *J. Neurosurg.* 2012 Dec. Vol. 117, suppl. P. 108–114.
- WHO classification of tumours of the eye / ed.: H. E. Grossniklaus, C. G. Eberhart, T. T. Kivela. 4th ed. Lyon : IARC, 2018. Vol. 12.
- Damato, B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture / B. Damato // *Eye (Lond.)*. 2012 Sep. Vol. 26, N 9. P. 1157–1172.
- Shields, J. A. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens Lecture / J. A. Shields, C. L. Shields // *Ophthalmology*. 2015 Feb. Vol. 122, N 2. P. 414–428.
- Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension / K. Gündüz [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* 2000 Jul. Vol. 130, N 1. P. 97–102.
- Lommatzsch, P. A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (ruthenium 106) with preservation of vision / P. Lommatzsch, R. Vollmar // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1966. Vol. 148, N 5. P. 682–699.
- Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients / C. L. Shields [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* 2000 Sep. Vol. 118, N 9. P. 1219–1228.
- Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16 / B. M. Melia [et al.] // *Ophthalmology*. 2001 Feb. Vol. 108, N 2. P. 348–366.
- Proton beam radiotherapy of iris melanoma / B. Damato [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005 Sep. Vol. 63, N 1. P. 109–115.
- Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma / S. Akbaba [et al.] // *Radiat. Oncol.* 2018. Vol. 140. P.13.
- Непосредственные результаты лечения меланомы хориоидеи с использованием стереотаксической радиохирургии / И. Ю. Жерко [и др.] // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 1. С. 95–102.
- Факторы прогноза развития вторичной глаукомы после стереотаксической радиохирургии по поводу меланомы хориоидеи / И. Ю. Жерко [и др.] // *Журн. ГрГМУ*. 2022. Т. 20, № 3. С. 335–342.
- Prophylactic intravitreal bevacizumab after plaque radiotherapy for uveal melanoma: Analysis of visual acuity, tumor response, and radiation complications in 1131 eyes based on patient age / M. Chang [et al.] // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*. 2020 Jan-Feb. Vol. 9, N 1. P. 29–38.
- Predicting visual acuity deterioration and radiation-induced toxicities after brachytherapy for choroidal melanomas / C. A. Espensen [et al.] // *Cancers (Basel)*. 2019 Aug. Vol. 11, N 8. 1124.
- Tumour control probability after ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanomas / C. A. Espensen [et al.] // *Acta Oncol.* 2020 Aug. Vol. 59, N 8. P. 918–925.
- Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm / M. Fili [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* 2020 Jan. Vol. 104, N 1. P. 26–32.
- Comparison of iodine-125 and ruthenium-106 brachytherapy in the treatment of choroidal melanomas / F. Ghassemi [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* 2020 Feb. Vol. 14. P. 339–346.
- Brachytherapy of choroidal melanomas less than 10 mm in largest basal diameter: Comparison of 10-mm and 15-mm ruthenium plaques / S. Jouhi [et al.] // *Ophthalmology*. 2021 Jan. Vol. 128, N 1. P. 140–151.
- Stalhammar, G. Forty-year prognosis after plaque brachytherapy of uveal melanoma / G. Stalhammar // *Sci. Rep.* 2020 Jul. Vol. 10, N 1. 11297.
- Small choroidal melanoma: outcomes following apical height dose brachytherapy / R. J. Yupari [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* 2021 Aug. Vol. 105, N 8. P. 1161–1165.
- Iodine-125 episcleral plaque brachytherapy for ajcc t4 posterior uveal melanoma: Clinical outcomes in 158 patients / B. A. King [et al.] // *Ocul. Oncol. Pathol.* 2019 Aug. Vol. 5, N 5. P. 340–349.
- Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with (125)I brachytherapy - a single institution study / J. Kowal [et al.] // *J. Contemp. Brachytherapy*. 2019 Dec. Vol. 11, N 6. P. 554–562.
- Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex - a single institution study / J. Kowal [et al.] // *J. Contemp. Brachytherapy*. 2018 Dec. Vol. 10, N 6. P. 532–541.
- Comparative outcomes and toxicities for ruthenium-106 versus palladium-103 in the treatment of choroidal melanoma / H. Danish [et al.] // *Melanoma Res.* 2018 Apr. Vol. 28, N 2. P. 120–125.
- Outcome Analysis of Visual Acuity and Side Effect after Ruthenium-106 Plaque Brachytherapy for Medium-sized Choroidal Melanoma / T. AlMahmoud [et al.] // *Middle East. Afr. J. Ophthalmol.* 2018 Apr-Jun. Vol. 25, N 2. P. 103–107.
- Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics plaques: A 25-year review / B. H. A. Le [et al.] // *Brachytherapy*. 2018 Nov-Dec. Vol. 17, N 6. P. 981–989.
- Maheshwari, A. A 12-year study of slotted palladium-103 plaque radiation therapy for choroidal melanoma: Near, touching, or surrounding the optic nerve / A. Maheshwari, P. T. Finger // *Am. J. Ophthalmol.* 2018 Apr. Vol. 188. P. 60–69.
- Maheshwari, A. Regression patterns of choroidal melanoma: After palladium-103 ((103)pd) plaque brachytherapy / A. Maheshwari, P. T. Finger // *Eur. J. Ophthalmol.* 2018 Nov. Vol. 28, N 6. P. 722–730.
- Visual outcome and millimeter incremental risk of metastasis in 1780 patients with small choroidal melanoma managed

- by plaque radiotherapy / C. L. Shields [et al.] // JAMA Ophthalmol. 2018 Dec. Vol. 136, N 12. P. 1325–1333.
31. Local failure after episcleral brachytherapy for posterior uveal melanoma: Patterns, risk factors, and management / C. Bellerive [et al.] // Am. J. Ophthalmol. 2017 May. Vol. 177. P. 9–16.
 32. Juxtapapillary and circumpapillary choroidal melanoma: Globe-sparing treatment outcomes with iodine-125 notched plaque brachytherapy / J. V. Hegde [et al.] // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017 Sep. Vol. 255, N 9. P. 1843–1850.
 33. Efficacy and safety of low-dose iodine plaque brachytherapy for juxtapapillary choroidal melanoma / P. Oellers [et al.] // Am. J. Ophthalmol. 2018 Feb. Vol. 186. P. 32–40.
 34. Visual acuity, oncologic, and toxicity outcomes with (103)pd vs. (125)i plaque treatment for choroidal melanoma / K. R. Patel [et al.] // Brachytherapy. 2017 May-Jun. Vol. 16, N 3. P. 646–653.
 35. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma - single institution experience / I. Rospond-Kubiak [et al.] // J. Contemp. Brachyther. 2017 Dec. Vol. 9, N 6. P. 548–552.
 36. Pattern of local recurrence after I-125 episcleral brachytherapy for uveal melanoma in a spanish referral ocular oncology unit / S. Sánchez-Taberner [et al.] // Am. J. Ophthalmol. 2017 Aug. Vol. 180. P. 39–45.
 37. Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma / L. Tagliaferri [et al.] // J. Contemp. Brachyther. 2017 Dec. Vol. 9, N 6. P. 540–547.
 38. Levy, R. P. Stereotactic radiosurgery with charged-particle beams: technique and clinical experience / R. P. Levy, R. W. M. Schulte // Transl. Cancer. Res. 2012 Oct. Vol. 1, N 3. P. 159–172.
 39. Long-term results of the UCSF-LBNL randomized trial: charged particle with helium ion versus iodine-125 plaque therapy for choroidal and ciliary body melanoma / K. K. Mishra [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2015 Jun. Vol. 92, N 2. P. 376–383.
 40. Clinical Outcomes after International Referral of Uveal Melanoma Patients for Proton Therapy / M. Marinkovic [et al.] // Cancers (Basel). 2021 Dec. Vol. 13, N 24. 6241.
 41. Treatment of Uveal Melanoma With Radioactive Iodine 125 Implant Compared With Proton Beam Radiotherapy / J. P. Bolling [et al.] // Mayo. Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes. 2021 Dec 22. Vol. 6, N 1. P. 27–36.
 42. Proton beam irradiation of uveal melanoma involving the iris, ciliary body and anterior choroid without surgical localisation (light field) / M. M. Oxenreiter [et al.] // Br. J. Ophthalmol. 2022 Apr. Vol. 106, N 4. P. 518–521.
 43. Gamma Knife Radiosurgery for Uveal Melanoma: A Retrospective Review of Clinical Complications in a Tertiary Referral Center / G. M. Modorati [et al.] // Ocul. Oncol. Pathol. 2020 Mar. Vol. 6, N 2. P. 115–122.
 44. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas / T. D. Papakostas [et al.] // JAMA Ophthalmol. 2017 Nov. Vol. 135, N 11. P. 1191–1196.
 45. Uveal melanoma survival rates after single dose stereotactic radiosurgery / A. Furdova [et al.] // Neoplasma. 2018 Nov. Vol. 65, N 6. P. 965–971.
 46. Photon-based High-dose Single-fraction Radiosurgery, an Effective Treatment Modality for Large and Posterior Uveal Melanoma / C. Laliscia [et al.] // Anticancer. Res. 2022 Apr. Vol. 42, N 4. P. 1965–1972.
 47. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma / M. V. Cicinelli [et al.] // Acta Ophthalmol. 2021 Dec. Vol. 99, N 8. P. e1458–e1466.
 48. The coms randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: Coms report no. 28 / Collaborative Ocular Melanoma Study Group // Arch Ophthalmol. 2006 Dec. Vol. 124, N 12. P. 1684–1693.
 49. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: Part I / D. Miguel [et al.] // J. Contemp. Brachyther. 2018 Aug. Vol. 10, N 4. P. 337–346.
 50. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease / B. A. Krantz [et al.] // Clin. Ophthalmol. 2017 Jan. Vol. 11. P. 279–289.
 51. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis / T. Parker [et al.] // Lancet Oncol. 2020 Nov. Vol. 21, N 11. P. 1526–1536.
 52. Bentzen, S. M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology / S. M. Bentzen // Nat. Rev. Cancer. 2006 Sep. Vol. 6, N 9. P. 702–713.
 53. Modern cataract surgery for radiation-induced cataracts in retinoblastoma / I. M. Osman [et al.] // Br. J. Ophthalmol. 2011 Feb. Vol. 95, N 2. P. 227–230.
 54. Predictors of radio-induced visual impairment after radiosurgery for uveal melanoma / C. R. Gigliotti [et al.] // Br. J. Ophthalmol. 2018 Jun. Vol. 102, N 6. P. 833–839.

Поступила 21.09.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Toktas ZO, Bicer A, Demirci G, Pazarli H, Abacioglu U, Peker S, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery yields good long-term outcomes for low-volume uveal melanomas without intraocular complications. J Clin Neurosci. 2010 Apr;17(4):441-5. doi: 10.1016/j.jocn.2009.08.004
2. Kang DW, Lee SC, Park YG, Chang JH. Long-term results of Gamma Knife surgery for uveal melanomas. J Neurosurg. 2012 Dec;117 Suppl:108-14. doi: 10.3171/2012.8.GKS121002
3. Grossniklaus HE, Eberhart CG, Kivela TT, editors (2018). WHO classification of tumours of the eye. 4th ed. Lyon: IARC. Vol. 12.
4. Damato, B. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. Eye (Lond). 2012 Sep;26(9):1157-72. doi: 10.1038/eye.2012.126
5. Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens Lecture. Ophthalmology. 2015 Feb;122(2):414-28. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.046
6. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady L. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. Am J Ophthalmol. 2000 Jul;130(1):97-102. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00385-8

7. Lommatzsch P, Vollmar R. A new way in the conservative therapy of intraocular tumors by means of beta-irradiation (ruthenium 106) with preservation of vision [German]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1966;148(5):682-99.
8. Shields CL, Shields JA, Cater J, Gündüz K, Miyamoto C, Micaily B, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000 Sep;118(9):1219-28. doi: 10.1001/archophth.118.9.1219
9. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology.* 2001 Feb;108(2):348-66. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00526-1
10. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Sheen MA, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Sep;63(1):109-15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.050
11. Akbaba S, Foerster R, Nicolay NH, Arians N, Bostel T, Debus J, et al. Linear accelerator-based stereotactic fractionated photon radiotherapy as an eye-conserving treatment for uveal melanoma. *Radiat Oncol.* 2018;140:13. doi: 10.1186/s13014-018-1088-9
12. Zherko IYu, Demeshko PD, Naumenko LV, Minaylo II, Zhilyaeva EP, Gizemova OA, i dr. Immediate results of choroidal melanoma treatment using stereotactic radiosurgery. *Luhevaya Diagnostika Terapiya.* 2022;13(1):95-102. (In Russ.)
13. Zherko IYu, Demeshko PD, Naumenko LV, Zhilyaeva EP, Gizemova OA, Polyakov SL. Prognostic factors for secondary glaucoma after stereotactic radiosurgery for choroidal melanoma. *Zhurn GrGMU.* 2022;20(3):335-42. (In Russ.)
14. Chang M, Dalvin LA, Mazloumi M, Martin A, Yaghy A, Yang X, et al. Prophylactic intravitreal bevacizumab after plaque radiotherapy for uveal melanoma: Analysis of visual acuity, tumor response, and radiation complications in 1131 eyes based on patient age. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020 Jan-Feb;9(1):29-38. doi: 10.1097/APO.0000000000000271
15. Espensen CA, Appelt AL, Fog LS, Gothelf AB, Thariat J, Kiilgaard JF. Predicting visual acuity deterioration and radiation-induced toxicities after brachytherapy for choroidal melanomas. *Cancers (Basel).* 2019 Aug 6;11(8):1124. doi: 10.3390/cancers11081124
16. Espensen CA, Appelt AL, Fog LS, Thariat J, Gothelf AB, Aznar MC, et al. Tumour control probability after ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanomas. *Acta Oncol.* 2020 Aug;59(8):918-25. doi: 10.1080/0284186X.2020.1762925
17. Fili M, Trocme E, Bergman L, Ong See TR, André H, Bartuma K, et al. Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jan;104(1):26-32. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313419
18. Ghassemi F, Sheibani S, Arjmand M, Poorbaygi H, Kouhestani E, Sabour S, et al. Comparison of iodide-125 and ruthenium-106 brachytherapy in the treatment of choroidal melanomas. *Clin Ophthalmol.* 2020 Feb;14:339-46. doi: 10.2147/OPHTH.S235265
19. Jouhi S, Heikkonen J, Reijonen V, Raivio V, Täll M, Kivelä TT. Brachytherapy of choroidal melanomas less than 10 mm in largest basal diameter: Comparison of 10-mm and 15-mm ruthenium plaques. *Ophthalmology.* 2021 Jan;128(1):140-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.057
20. Stalhammar G. Forty-year prognosis after plaque brachytherapy of uveal melanoma. *Sci Rep.* 2020 Jul;10(1):11297. doi: 10.1038/s41598-020-68232-7
21. Yupari RJ, Bena J, Wilkinson A, Suh J, Singh A. Small choroidal melanoma: Outcomes following apical height dose brachytherapy. *Br J Ophthalmol.* 2021 Aug;105(8):1161-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316873
22. King BA, Awh C, Gao BT, Wang J, Kocak M, Morales-Tirado VM, et al. Iodine-125 episcleral plaque brachytherapy for ajcc t4 posterior uveal melanoma: Clinical outcomes in 158 patients. *Ocul Oncol Pathol.* 2019 Aug;5(5):340-349. doi: 10.1159/000495249
23. Kowal J, Markiewicz A, Dębicka-Kumela M, Bogdali A, Jakubowska B, Karska-Basta I, et al. Analysis of local recurrence causes in uveal melanoma patients treated with (125)I brachytherapy - a single institution study. *J Contemp Brachytherapy.* 2019 Dec;11(6):554-62. doi: 10.5114/jcb.2019.90985
24. Kowal J, Markiewicz A, Dębicka-Kumela M, Bogdali A, Romanowska-Dixon BE. Outcomes of I-125 brachytherapy for uveal melanomas depending on irradiation dose applied to the tumor apex - a single institution study. *J Contemp Brachytherapy.* 2018 Dec;10(6):532-41. doi: 10.5114/jcb.2018.79886
25. Danish H, Ferris MJ, Balagamwala E, Switchenko JM, Patel KR, Choudhary M, et al. Comparative outcomes and toxicities for ruthenium-106 versus palladium-103 in the treatment of choroidal melanoma. *Melanoma Res.* 2018 Apr;28(2):120-5. doi: 10.1097/CMR.0000000000000420
26. AlMahmoud T, Quinlan-Davidson S, Pond GR, Deschênes J. Outcome Analysis of Visual Acuity and Side Effect after Ruthenium-106 Plaque Brachytherapy for Medium-sized Choroidal Melanoma. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018 Apr-Jun;25(2):103-7. doi: 10.4103/meajo.MEAJO_198_16
27. A Le BH, Kim JW, Deng H, Rayess N, Jennelle RL, Zhou SY, et al. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics plaques: A 25-year review. *Brachytherapy.* 2018 Nov-Dec;17(6):981-9. doi: 10.1016/j.brachy.2018.07.002
28. Maheshwari A, Finger PT. A 12-year study of slotted palladium-103 plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve. *Am J Ophthalmol.* 2018 Apr;188:60-9. doi: 10.1016/j.ajo.2018.01.025
29. Maheshwari A, Finger PT. Regression patterns of choroidal melanoma: After palladium-103 ((103)Pd) plaque brachytherapy. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Nov;28(6):722-30. doi: 10.1177/1120672118776146
30. Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A, Di Nicola M, Masoomian B, Barna LE, et al. Visual outcome and millimeter incremental risk of metastasis in 1780 patients with small choroidal melanoma managed by plaque radiotherapy. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Dec;136(12):1325-33. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3881
31. Bellerive C, Aziz HA, Bena J, Wilkinson A, Suh JH, Plesec T, et al. Local failure after episcleral brachytherapy for posterior uveal melanoma: Patterns, risk factors, and management. *Am J Ophthalmol.* 2017 May;177:9-16. doi: 10.1016/j.ajo.2017.01.024
32. Hegde JV, McCannel TA, McCannel CA, Lamb J, Wang P-C, Veruttipong D, et al. Juxtapapillary and circumpapillary choroidal melanoma: Globe-sparing treatment outcomes with

- iodine-125 notched plaque brachytherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Sep;255(9):1843-50. doi: 10.1007/s00417-017-3703-0
33. Oellers P, Mowery YM, Perez BA, Stinnett S, Mettu P, Vajzovic L, et al. Efficacy and safety of low-dose iodine plaque brachytherapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2018 Feb;186:32-40. doi: 10.1016/j.ajo.2017.11.008
 34. Patel KR, Prabhu RS, Switchenko JM, Chowdhary M, Craven C, Mendoza P, et al. Visual acuity, oncologic, and toxicity outcomes with (103)pd vs. (125)i plaque treatment for choroidal melanoma. *Brachytherapy.* 2017 May-Jun;16(3):646-53. doi: 10.1016/j.brachy.2017.01.012
 35. Rospond-Kubiak I, Wróblewska-Zierhoffer M, Twardosz-Pawlik H, Kocięcki J. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma - single institution experience. *J Contemp Brachytherapy.* 2017 Dec;9(6):548-52. doi: 10.5114/jcb.2017.72606
 36. Sánchez-Tabernero S, García-Alvarez C, Muñoz-Moreno MF, Diezhandino P, Alonso-Martínez P, de Frutos-Baraja JM, et al. Pattern of local recurrence after I-125 episcleral brachytherapy for uveal melanoma in a spanish referral ocular oncology unit. *Am J Ophthalmol.* 2017 Aug;180:39-45. doi: 10.1016/j.ajo.2017.05.019
 37. Tagliaferri L, Pagliara MM, Masciocchi C, Scupola A, Azario L, Grimaldi G, et al. Nomogram for predicting radiation maculopathy in patients treated with ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *J Contemp Brachytherapy.* 2017 Dec;9(6):540-7. doi: 10.5114/jcb.2017.71795
 38. Levy RP, Schulte RWM. Stereotactic radiosurgery with charged-particle beams: technique and clinical experience. *Transl Cancer Res* 2012 Oct;1(3):159-72. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2012.10.04
 39. Mishra KK, Quivey JM, Daftari IK, Weinberg V, Cole TB, Patel K, et al. Long-term results of the UCSF-LBNL randomized trial: charged particle with helium ion versus iodine-125 plaque therapy for choroidal and ciliary body melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jun;92(2):376-83. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.029
 40. Marinkovic M, Pors LJ, van den Berg V, Peters FP, Schalenbourg A, Zografos L, et al. Clinical Outcomes after International Referral of Uveal Melanoma Patients for Proton Therapy. *Cancers (Basel).* 2021 Dec;13(24):6241. doi: 10.3390/cancers13246241
 41. Bolling JP, Dagan R, Rutenberg M, Mamalui-Hunter M, Buskirk SJ, Heckman MG, et al. Treatment of Uveal Melanoma With Radioactive Iodine 125 Implant Compared With Proton Beam Radiotherapy. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Dec;6(1):27-36. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.10.002
 42. Oxenreiter MM, Lane AM, Aronow MB, Shih H, Trofimov AV, Kim IK, et al. Proton beam irradiation of uveal melanoma involving the iris, ciliary body and anterior choroid without surgical localisation (light field). *Br J Ophthalmol.* 2022 Apr;106(4):518-21. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318063
 43. Modorati GM, Dagan R, Mikkelsen LH, Andreasen S, Ferlito A, Bandello F. Gamma Knife Radiosurgery for Uveal Melanoma: A Retrospective Review of Clinical Complications in a Tertiary Referral Center. *Ocul Oncol Pathol.* 2020 Mar;6(2):115-22. doi: 10.1159/000501971
 44. Papakostas TD, Lane AM, Morrison M, Gragoudas ES, Kim IK. Long-term Outcomes After Proton Beam Irradiation in Patients With Large Choroidal Melanomas. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Nov;135(11):1191-6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3805
 45. Furdova A, Babal P, Kobzova D, Zahorjanova P, Kapitanova K, Sramka M, et al. Uveal melanoma survival rates after single dose stereotactic radiosurgery. *Neoplasma.* 2018 Nov;65(6):965-71. doi: 10.4149/neo_2018_171209N808
 46. Laliscia C, Genovesi-Ebert F, Perrone F, Guido F, Cresti F, Fuentes T, et al. Photon-based High-dose Single-fraction Radiosurgery, an Effective Treatment Modality for Large and Posterior Uveal Melanoma. *Anticancer Res.* 2022 Apr;42(4):1965-72. doi: 10.21873/anticancer.15674
 47. Cicinelli MV, Di Nicola M, Gigliotti CR, Battista M, Misericocchi E, Del Vecchio A, et al. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 2021 Dec;99(8):e1458-66. doi: 10.1111/aos.14814
 48. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The coms randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: Coms report no. 28. *Arch Ophthalmol.* 2006 Dec;124(12):1684-93. doi: 10.1001/archophth.124.12.1684
 49. Miguel D, de Frutos-Baraja JM, López-Lara F, Saornil MA, García-Álvarez C, Alonso P, et al. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: Part i. *J Contemp Brachytherapy.* 2018 Aug;10(4):337-46. doi: 10.5114/jcb.2018.77849
 50. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol.* 2017 Jan;11:279-89. doi: 10.2147/OPHTH.S89591
 51. Parker T, Rigney G, Kallos J, Stefko ST, Kano H, Niranjana A, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2020 Nov;21(11):1526-36. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30459-9
 52. Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer.* 2006 Sep;6(9):702-13. doi: 10.1038/nrc1950
 53. Osman IM, Abouzeid H, Balmer A, Gaillard MC, Othenin-Girard P, Pica A, et al. Modern cataract surgery for radiation-induced cataracts in retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* 2011 Feb;95(2):227-30. doi: 10.1136/bjo.2009.173401
 54. Gigliotti CR, Modorati G, Di Nicola M, Fiorino C, Perna LA, Misericocchi E, et al. Predictors of radio-induced visual impairment after radiosurgery for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2018 Jun;102(6):833-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310801

Submitted 21.09.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

И.Ю. Жерко – младший научный сотрудник, лаборатория онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>,

e-mail: zherko.irina@mail.ru – Жерко Ирина Юрьевна;

П.Д. Демешко – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>;

Л.В. Науменко – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

О.А. Гиземова – врач-радиационный онколог, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Information about authors:

I.Y. Zherka – associate research officer of the laboratory of oncopathology of the head and neck with a group of oncopathology of the central nervous system, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>,

e-mail: zherko.irina@mail.ru – Iryna Y. Zherka;

P.D. Dziameshka – Doctor of Medical Sciences, associate professor, principal research officer of the radiation therapy laboratory, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>;

L.V. Naumenko – Candidate of Medical Sciences, leading research officer of the laboratory of oncopathology of the head and neck with a group of oncopathology of the central nervous system, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

V.A. Hizemava – radiation oncologist, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.94>

Оценка безопасности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе хлоридов алюминия и железа

В.А. Молоток¹, С.Э. Ржеусский¹, С.В. Гвоздев¹, В.Л. Денисенко^{1,2}, С.А. Сушков¹

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

²Витебский областной клинический специализированный центр, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 94-99.

The evaluation of the safety of medical hemostatic foam based on aluminum and iron chlorides

V.A. Malatok¹, S.E. Rzhеussky¹, S.V. Hvozdeу¹, V.L. Denisenko^{1,2}, S.A. Sushkov¹

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

²Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):94-99.

Резюме.

Цель работы – определить влияние концентраций хлорида алюминия и хлорида железа(III) в пене медицинской гемостатического действия, приготовленной по ранее разработанной технологии, на процесс формирования послеоперационных осложнений при остановке кровотечений из паренхиматозных органов. На третьи сутки после моделирования паренхиматозного кровотечения на печени крыс изучали следующие критерии безопасности применения разрабатываемого лекарственного препарата: степень воспаления, количество образовавшихся спаек, толщину и распространенность фибринового налета, наличие кровяных сгустков. Кроме того, наблюдали за послеоперационной активностью оперированных животных. Всего было изучено 9 составов пены медицинской в диапазоне концентраций хлоридов металлов от 0% до 15%. В каждую группу включили по 4 беспородных крысы обоего пола. При исследовании послеоперационных осложнений после применения состава, содержащего 5% алюминия хлорида и 10% железа(III) хлорида, установлено, что данная комбинация веществ оказывала сильное прижигающее действие на рану печени. При ее применении наблюдались множественные спайки, распространяющийся толстый налет фибрина, сильное воспаление раны. Пена медицинская, содержащая в качестве действующих веществ алюминия хлорид и железа(III) хлорид в концентрациях 10% и 0%, напротив, проявляла эффективность без оказания каких-либо существенных осложнений. У животных в данной группе отсутствовали спаечный, воспалительный процессы и признаки рецидива кровотечения, наблюдался тонкий налет фибрина в области раны печени. Исходя из полученных данных и ранее проведенных исследований, концентрации действующих веществ алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 0% были выбраны для включения в состав разрабатываемого лекарственного препарата.

Ключевые слова: пена медицинская, местные гемостатики, алюминия хлорид, железа(III) хлорид, кровоостанавливающее действие, паренхиматозное кровотечение.

Abstract.

The aim of this work was to determine the effect of the concentrations of aluminum chloride and iron (III) chloride in the medical foam of hemostatic action, prepared according to a previously developed technology, on the process of postoperative complications formation during the stopping of bleeding from parenchymal organs. On the third day after the simulation of parenchymal bleeding the following safety criteria for the use of the developed drug were studied on the liver of rats: the degree of inflammation, the number of adhesions formed, the thickness and prevalence of fibrin plaque, the presence of blood clots. In addition, the postoperative activity of the operated animals was monitored. In total, 9 compositions of medical foam were studied in the range of metal chloride concentrations from 0% to 15%. Each

group included 4 outbred rats of both sexes. While studying postoperative complications after the use of a composition containing 5% aluminum chloride and 10% iron (III) chloride, it was found that this combination of substances produced a strong cauterizing effect on the liver wound. When using it, multiple adhesions, a thick spreading fibrin coating, and severe inflammation of the wound were observed. Medical foam containing aluminum chloride and iron (III) chloride at concentrations of 10% and 0% as active ingredients, on the contrary, was effective and didn't cause any significant complications. Animals in this group had no adhesive, inflammatory processes and signs of bleeding recurrence, there was a thin layer of fibrin in the area of the liver wound. Based on the data obtained and previously conducted studies, the concentrations of the active ingredients of aluminum chloride 10% and iron (III) chloride 0% were selected for inclusion in the composition of the medicine being developed.

Keywords: medical foam, local hemostatic agents, aluminum chloride, iron (III) chloride, hemostatic effect, parenchymal bleeding.

Введение

Одной из наиболее сложных хирургических манипуляций в практике врачей на сегодняшний день является осуществление операционных вмешательств на паренхиматозные органы (печень, селезенку, почки). По данным различных авторов доля хирургических манипуляций на печени, в сравнении с общим числом проводимых операций, достигает 10-45% [1]. При травмах живота частота повреждений селезенки доходит до 26% [2]. Такое большое количество повреждений паренхиматозных органов требует наличия универсального, удобного и эффективного способа остановки кровотечения. Тем не менее, несмотря на множество имеющихся на сегодняшний день гемостатических методов, проблема остановки паренхиматозного кровотечения остается нерешенной. На фоне различных методов коагуляции, механических способов достижения гемостаза выбор многих хирургов ложится на использование местных гемостатических лекарственных препаратов (ЛП), которые также характеризуются как большим разнообразием, так и наличием у каждого из них своих ограничений применения [3-5]. Например, гемостатические лекарственные препараты на основе коллагена неспособны полностью проявить свою активность в условиях влажной среды и при наличии в анамнезе пациента коагулопатии, а также не исключают

риск инфицирования. Последнее ограничение свойственно, кроме того, и гемостатическим ЛП на основе желатина [5]. Широко используемый в хирургической практике Тахокомб содержит в своем составе элементы животного происхождения, которые способны вызывать аллергические реакции, а также имеет относительно высокую рыночную стоимость [5, 6].

Таким образом, разработка новых гемостатических ЛП остается перспективным направлением в области фармации и хирургии.

В предыдущем исследовании авторами была показана эффективность применения пены медицинской с различными концентрациями хлоридов железа(III) и алюминия на достижение гемостаза при моделировании паренхиматозного кровотечения на печени крыс [7]. Целью данной работы было оценить безопасность различных концентраций хлоридов железа(III) и алюминия в составе пены медицинской кровоостанавливающего действия.

Материал и методы

Для исследования безопасности пены медицинской кровоостанавливающего действия на основе хлоридов железа и алюминия по разработанной ранее технологии [7] было приготовлено 9 образцов лекарственного средства, отличающихся между собой содержанием неорганических со-

Таблица 1 – Содержание хлоридов железа (III) и алюминия в экспериментальных образцах

	Содержание FeCl ₃			
		0%	5%	10%
Содержание AlCl ₃	0%	Контроль	3 группа	6 группа
	5%	1 группа	4 группа	7 группа
	10%	2 группа	5 группа	8 группа
	15%	9 группа	-	-

лей (табл.). В качестве пенообразователя использовали полисорбат-80. Растворителем была вода очищенная.

Методом исследования было выбрано моделирование паренхиматозного кровотечения на печени крыс, описанное в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств доктора медицинских наук, профессора А.Н. Миронова [8].

В каждую группу включали по 4 крысы. Критериями исключения результатов по какому-либо животному были летальный исход по причинам, не связанным с применением лекарственного препарата. Перед началом эксперимента каждую крысу взвешивали для расчета точного количества вводимого внутривенно тиопенталового наркоза. После оказания анестетического и снотворного действия животное располагали на специальном столике, привязывали за лапы и стригали ему шерсть в районе нанесения хирургической раны. Перед выполнением лапаротомии по белой линии живота данную область дезинфицировали спиртом. Далее в рану выводили часть печени, которую ограничивали смоченными в теплом физиологическом растворе салфетками, и формировали скальпелем кровоточащее повреждение паренхимы органа с ровными краями площадью около 1 см² и глубиной примерно 0,1 см. После промакивания раны от излишка крови на нее наносили исследуемый образец пены медицинской для достижения гемостаза и животное зашивали.

Для оценки безопасности исследуемой пены медицинской на 3 сутки после операции животных выводили из эксперимента посредством цервикальной дислокации под наркозом. При вскрытии изучали и оценивали по четырехбалльной шкале такие параметры, как степень воспаления (0 – нет, 1 – небольшое, 2 – большое, 3 – очень большое), количество образовавшихся спаек (0 – нет, 1 – от 1 до 2 штук, 2 – от 3 до 5 штук, 3 – более 5). Толщину и распространенность фибринозного налета, наличие кровяных сгустков оценивали по двоичной системе (0 – нет, 1 – есть). Послеоперационную активность животных рассматривали по трем критериям (0 – активные, 1 – аморфные, 2 – сильно вялые). Общий балл показателей послеоперационных осложнений вычислялся методом суммирования средних баллов в группе по каждому изучаемому критерию безопасности.

Результаты

В первой группе при испытании пены медицинской кровоостанавливающего действия с концентрацией алюминия хлорида 5% и железа(III) хлорида 0% показатель спаечного процесса оценили в 1 балл – у каждого подопытного животного на 3 сутки имелось по 1-2 спайки. Воспаление в среднем также оценили в 1 балл. Оно имелось у двух из четырех крыс, причём у одной из них рана печени была втянута, деформирована, белого цвета, а тонкая кишка характеризовалась отёчностью и повышенной васкуляризацией. Небольшой налёт фибрина имелся у трёх из 4 крыс в районе раны печени – средний показатель 0,75 балла. Сгустков крови не наблюдали – 0 баллов. Послеоперационная активность в норме – также 0 баллов. Общий показатель осложнений равен 2,75 балла.

Во второй группе оценивали безопасность пены медицинской с концентрацией алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 0%. Во время эксперимента после оценки времени достижения гемостаза была повреждена артерия у одной из крыс, и животное было выведено из эксперимента без оценки данных послеоперационных осложнений. При вскрытии на 3 сутки оставшихся подопытных крыс спаечный и воспалительный процесс, сгустки крови обнаружены не были – по каждому показателю 0 баллов. Налёт фибрина был замечен у двух животных, у одного из них локализовался и вне раны печени – 1 балл. Послеоперационная активность была в норме. Общий показатель осложнений составил 1 балл.

При исследовании концентрации алюминия хлорида 0% и железа(III) хлорида 5% в группе номер 3 у двух прооперированных крыс имелось по 1-2 спайки – средний показатель спаечного процесса 0,67. Рана печени окрашена в чёрный цвет, что свидетельствует о сильном ожоге. Средний показатель воспаления равен 2,33 балла. Сгустков крови, так же, как и фибринозного налёта, не наблюдалось – показатели составляют по 0 баллов. Только одна из крыс после операции сохранила активность – 0,67 балла. Показатели одной из крыс были исключены из-за чрезмерной глубины нанесённой раны. Общий показатель осложнений по трем животным составил 3,67 балла.

Использование концентрации алюминия хлорида 5% и железа(III) хлорида 5% в 4 группе

привело к развитию у трёх из четырёх крыс спаечного процесса, причём у двух из них он был обширный, охватывал нижний край левой доли печени и её заднюю поверхность в проекции раны, оценка показателя составила 1,75 балла. Кроме того, у трёх животных рана была втянута, белого цвета - воспалительный процесс в группе оценен также в 1,75 балла. Налёт фибрина покрывал рану лишь у одной крысы – 0,25 балла. Наличие кровяных сгустков и активность после операции в среднем равна по 0 баллов. Общий показатель осложнений по группе составил 3,75 балла.

В результате применения пены медицинской кровоостанавливающего действия с содержанием алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 5% в группе 5 на вторые сутки одна из крыс умерла, её послеоперационные показатели исключены. По этой причине в эксперимент был включён ещё один экземпляр. Спаечный процесс наблюдался лишь у одной крысы – 0,5 балла. Небольшое воспаление раны также проявилось лишь у одного животного – средний балл 0,25. Фибриновый слой в группе оценен в 0,75 балла. После операции активность сохранилась, капель крови не было. Общий показатель осложнений составил 1,5 балла.

При оценке состава номер 6 (алюминия хлорид 0% и железа(III) хлорид 10%) две из четырёх крыс погибли на первые сутки из-за возобновления кровотечения. У оставшихся животных спаечный процесс оценен в 1 балл. У одной из крыс наблюдали видоизменение капсулы пече-

ни. Воспалительный процесс и наличие сгустков крови отмечено также у одного животного – по 0,5 балла. Общий показатель осложнений равен 2 баллам.

В группе 7, образец в которой содержал соли алюминия хлорида 5% и железа(III) хлорида 10%, при применении средства печень моментально чернела, оказывалось сильнейшее прижигающее действие. Две из крыс умерли в течение суток. Дополнительно эксперимент был проведён на ещё одном животном, без учёта послеоперационных показателей погибших. Спайки имелись у двух крыс, у одной из них более 3 штук (показатель равен 1 баллу). Рана печени каждого животного была сильно воспалена в результате ожога (1,67 балла). Налёт фибрина наблюдался у двух животных, но у одного из них выходил за пределы раны и имел толстый слой – 1 балл. У одной из крыс возобновилось кровотечение – 0,33 балла. Послеоперационная активность всех животных в норме – 0 баллов. Общий показатель осложнений, таким образом, равен 4 баллам.

При испытании концентрации алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 10% в группе 8 у трёх крыс имелись спайки – показатель 1,25 балла. У двух крыс воспаление выходило за пределы раны, при этом у одной из них воспалительный процесс перешел и на стенку тонкой кишки: она была инфильтрована, отёчна, в месте сращения кишки и раны печени имелось белое плотное образование размером 5х3 мм, выполняющее стенку. Средний показатель воспаления

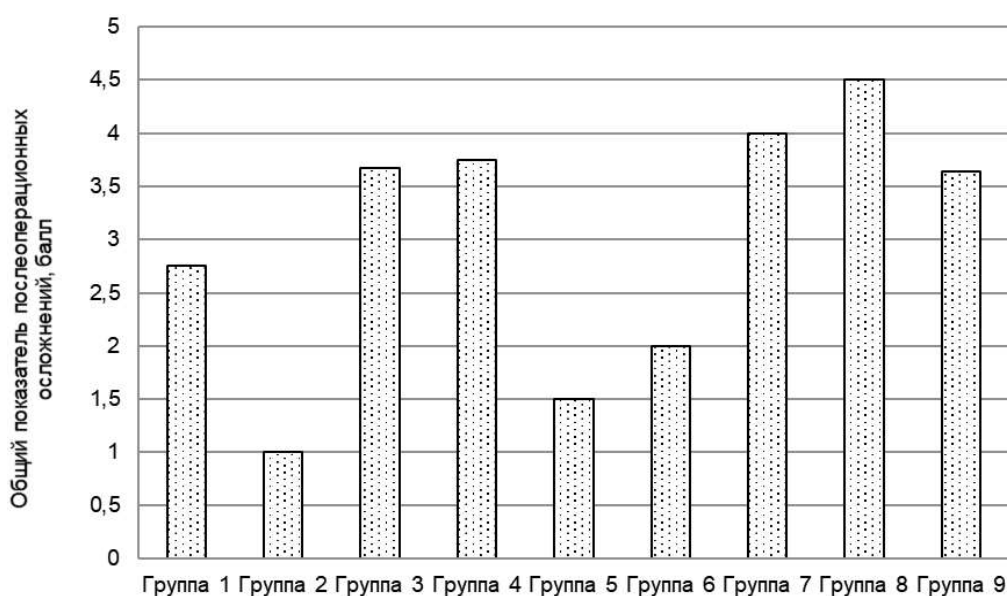


Рисунок – Общие показатели послеоперационных осложнений по группам

– 1,5 балла. Налёт фибрина, в трёх случаях плотный и толстый, образовывался у всех крыс – 1,75 балла. Капель крови и изменений в поведении после операции отмечено не было – по 0 баллов. Общий показатель насчитывал 4,5 балла.

В группе 9 при испытании пены медицинской с концентрацией алюминия хлорида 15% и железа(III) хлорида 0% у одной из крыс добиться остановки кровотечения не удалось, она была выведена из эксперимента. Спаечный процесс был установлен у всех оставшихся животных – 1,33 балла. Сильное, распространяющееся воспаление отмечено у одной крысы – 0,67 балла. Рана была покрыта слоем фибрина у всех крыс (1 балл), а у двух из них она при выведении кровоточила (0,67 балла). Общий показатель послеоперационных осложнений составил 3,67 балла.

Обсуждение

Общие показатели послеоперационных осложнений по группам 1-9 изображены на рисунке. Из приведенных данных следует, что наименьший общий показатель послеоперационных осложнений наблюдался в группах номер 2 (1 балл), где содержание хлорида алюминия было 10% и железа хлорида (III) – 0%, и номер 5 с содержанием алюминия хлорида 10% и железа(III) хлорида 5% (1,5 балла). Седьмой состав оказывал на печень сильный прижигающий эффект, однако самые сильные последствия после проведения манипуляции и использования гемостатической пены наблюдались в группе 8 (алюминия хлорид 10% и железа(III) хлорид 10%) – 4,5 балла.

Заключение

Наиболее перспективной с позиции оценки безопасности комбинаций для включения в состав пены медицинской кровоостанавливающего действия является концентрация алюминия хлорида 10% без добавления железа(III) хлорида. При использовании данного образца возможно быстро

достичь гемостаза с минимальной вероятностью развития послеоперационных осложнений.

Источник финансирования: *Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований. Работа выполнялась в рамках гранта БРФФИ «Наука-М» 2022 (договор №М22М).*

Funding: *Belarusian Republican Foundation for Basic Research. The research work was conducted within the frames of BRFFR grant “Science M” 2022 (agreement №M22M).*

Литература

1. Маруфхонов, О. Н. Возможности применения пленочных покрытий из производных целлюлозы в хирургии печени / О. Н. Маруфхонов // Вестн. магистратуры. 2019. № 9-2. С. 17–20.
2. Исследование морфологических изменений селезенки после имплантации кровоостанавливающих материалов на основе карбоксиметилцеллюлозы / В. А. Липатов [и др.] // Проблемы гемостаза в хирургии XXI века : сб. тр. унив. конф. студентов и молодых ученых, Курск, 18–19 мая 2017 г. / Курский гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, С. В. Лазаренко. Курск, 2017. С. 34–37.
3. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения / В. В. Давыденко [и др.] // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. 2015. Т. 8, № 2. С. 186–194.
4. Солдатова, Д. С. Анализ эффективности однокомпонентных и комбинированных гемостатических средств / Д. С. Солдатова, А. И. Бежин, И. В. Литвиненко // Innova. 2019. № 4. С. 25–29.
5. Исмаилов, Б. А. Гемостатический имплантат из производных целлюлозы / Б. А. Исмаилов, Р. А. Садыков, О. В. Ким // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2019. № 169. С. 56–61.
6. Новицкая, В. А. Лекарственные препараты группы средства герметизации тканей на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / В. А. Новицкая, С. Э. Ржеусский // Вестн. ВГМУ. 2021. Т. 20, № 4. С. 67–74.
7. Молоток, В. А. Фармацевтическая разработка пены медицинской кровоостанавливающего действия / В. А. Молоток, С. Э. Ржеусский // Вестн. фармации. 2021. № 4. С. 22–25.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Науч. центр экспертизы средств мед. применения Минздрава России ; отв. ред. А. Н. Миронов. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.

Поступила 21.09.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Marufkhonov ON. Possibilities of Cellulose Derived Film Coatings in Liver Surgery. Vestn Magistraty. 2019;(9-2):17-20. (In Russ.)

2. Lipatov VA, Abrosimova NV, Severinov DA, Ushanov AA. Study of morphological changes in the spleen after implantation of carboxymethylcellulose-based blood-stopping materials. V: Kurskii gos med un-t; Lazarenko VA, Lipatov

- VA, Lazarenko SV, redkol. Problemy gemostaza v khirurgii XXI veka: sb tr univ konf studentov i molodykh uchenykh, Kursk, 18–19 maya 2017 g. Kursk, RF; 2017. P. 34-7. (In Russ.)
3. Davydenko VV, Vlasov TD, Dobroskok IN, Brazhnikova EN, Zabivalova NM. Comparative effectiveness of topical hemostatic agents applied to stop experimental parenchymal and arterial bleeding. *Vestn Eksperim Klin Khirurgii*. 2015;8(2):186-94. (In Russ.)
 4. Soldatova DS, Bezhin AI, Litvinenko IV. Analysis of the effectiveness of single-component and combined hemostatic agents. *Innova*. 2019;(4):25-9. (In Russ.)
 5. Ismailov BA, Sadykov RA, Kim OV. Hemostatic implant of cellulose derivatives. *Eksperim Klin Gastroenterologiya*. 2019;(169):56-61. (In Russ.)
 6. Novitskaya VA, Rzheusskiy SE. Drugs of the group of tissue sealants in the pharmaceutical market of the Republic of Belarus. *Vestn VGMU*. 2021;20(4):67-74. (In Russ.)
 7. Molotok VA, Rzheusskiy SE. Pharmaceutical development of medical styptic foam. *Vestn Farmatsii*. 2021;(4):22-5. (In Russ.)
 8. Nauch tsentr ekspertizy sredstv med primeneniya Minzdravsotsrazvitiya Rossii; Mironov AN, red. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Ch 1. Moscow, RF: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)

Submitted 21.09.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

В.А. Молоток – аспирант кафедры менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com – Молоток Вероника Андреевна;

С.Э. Ржеусский – к.ф.н., доцент кафедры менеджмента и маркетинга фармации, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.В. Гвоздев – аспирант кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

В.Л. Денисенко – д.м.н., главный врач Витебского областного клинического специализированного центра; доцент кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.А. Сушков – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

V.A. Malatok – postgraduate of the Chair of Management & Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

e-mail: veronikanovitskaya1998@gmail.com – Veranika A. Malatok;

S.E. Rzheussky – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Management & Marketing of Pharmacy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.V. Hvozdzeu – postgraduate of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

V.L. Denisenko – Doctor of Medical Sciences, chief physician of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center; associate professor of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.A. Sushkov – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.1.100>

Клинический случай пациента с альвеолярным протеинозом

Ю.А. Каштанова, А.М. Каштанов, О.Н. Федорчук, Ю.Г. Кобец

Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №1. – С. 100-108.

Clinical case of a patient with alveolar proteinosis

Y.A. Kashtanova, A.M. Kashtanau, O.N. Fedorchuk, Y.G. Kobets

Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(1):100-108.

Резюме.

В статье описано редкое заболевание органов дыхания – альвеолярный протеиноз (АП). Рассмотрены этиопатогенез, клиника, дифференциально-диагностические признаки заболевания, позволяющие поставить верный диагноз, исключить другие патологические состояния, имеющие подобный рентген-паттерн. Представлен клинический случай пациента с АП, описаны трудности, возникшие при диагностике данной патологии. Правильный диагноз был выставлен через год после выявления заболевания в результате наблюдения за общим состоянием, динамикой рентгенологических обследований, торакоскопии с биопсией, выполненной дважды, морфологической оценкой биоптатов с применением иммуногистохимических методов.

В течение двух лет наблюдения за пациентом отсутствовала отрицательная динамика на изображениях компьютерной томографии, состояние сохранялось стабильным. Назначалась базисная терапия сопутствующих заболеваний, бронхоальвеолярный лаваж не проводился.

Терапевтам, врачам общей практики и узким специалистам необходимо помнить об орфанных заболеваниях и включать их в дифференциально-диагностический список.

Ключевые слова: альвеолярный протеиноз, клинический пример, ШИК-реакция, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, бронхоальвеолярный лаваж.

Abstract.

The article describes a rare respiratory disease – alveolar proteinosis (AP). The etiopathogenesis, clinical picture, differential diagnostic signs of the disease are considered, allowing to make a correct diagnosis, to exclude other pathological conditions that have a similar X-ray pattern. A clinical case of a patient with AP is presented, and the difficulties encountered in diagnosing this pathology are described. The correct diagnosis was made one year after the detection of the disease as a result of monitoring the general condition, the dynamics of X-ray examinations, thoracoscopy with biopsy performed twice, morphological assessment of biopsy specimens using immunohistochemical methods. During two years of observing the patient, there was no negative dynamics on computed tomography images, the condition remained stable. Basic treatment for concomitant diseases was prescribed, bronchoalveolar lavage was not performed. Therapists, general practitioners and narrow specialists need to be aware of orphan diseases and include them in the differential diagnostic list.

Keywords: alveolar proteinosis, clinical example, PAS-reaction, GM-CSF, bronchoalveolar lavage.

Альвеолярный протеиноз (АП) – редкое заболевание легких, причиной которого является нарушение утилизации сурфактанта и накопление в просвете альвеол и респираторных бронхов липидно-протеиновых комплексов. Впервые за-

болевание описано в 1958 году Rosen с соавторами [1]. Встречается от 2 до 4 случаев на 1 млн взрослого населения, в возрасте 30-50 лет. Чаще болеют курящие мужчины, чем курящие женщины [2].

Выделяют три формы АП: врожденную, аутоиммунную, вторичную. Генетическая (врожденная) форма обусловлена мутациями генов, кодирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), или генетически детерминированным нарушением синтеза сурфактанта. Аутоиммунная форма связана с повышением титра антител, подавляющих активность ГМ-КСФ [3]. Это наиболее частая форма. Вторичная форма связана с заболеваниями крови, иммунодефицитами или воздействием аэрополлютантов (неорганическая пыль, токсические пары, NO₂ и др.), вследствие чего нарушается функциональная активность альвеолярных макрофагов [4].

Для постановки диагноза необходимы тщательный сбор семейного анамнеза, фактов воздействия аэрополлютантов, оценка выраженности дыхательной недостаточности, компьютерная томография органов грудной клетки, морфологическое исследование легких, гистохимическое исследование содержимого альвеол.

Большинство случаев малосимптомные. Клинические проявления АП неспецифичны. Основные жалобы на одышку, сухой или малопродуктивный кашель. Физикальные данные и рутинные лабораторные исследования обычно без отклонений от нормы за исключением далеко зашедших случаев. В сыворотке крови может выявляться повышенный титр антител к ГМ-КСФ.

При рентгенологическом исследовании выявляются двусторонние инфильтративные изменения. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) позволяет обнаружить:

– двусторонние зоны «матового стекла», четко отграниченные от неизменной паренхимы и имеющие вид «географической карты»;

– утолщение внутри- и междольковых перегородок в зонах «матового стекла», характерный вид «булыжной мостовой» [5, 6].

Важным методом диагностики АП является бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). При этом получают мутную белую или желтоватую жидкость, образующую осадок при отстаивании за счет высокого содержания белка. Осадок имеет ШИК-положительную реакцию, часто в нем выявляют антитела к ГМ-КСФ.

При макроскопическом исследовании характерно выделение вязкой желтоватой жидкости на срезе легких. При микроскопическом исследовании выявляют поля протеиноза, разделенные прослойками сохранной легочной ткани, обту-

рацию альвеол и бронхиол белковыми массами, игольчатые кристаллы холестерина, плотный эозинофильный материал, содержащий сурфактант и апопротеин сурфактанта, окрашивающийся при ШИК-реакции в малиновый цвет [2] (рис. 1, 2). Воспалительная реакция отсутствует, однако при длительном процессе развивается интерстициальный фиброз и гигантоклеточная реакция со скоплениями многоядерных клеток. Возможно присоединение инфекции с формированием воспалительной реакции.

Дифференциальная диагностика АП проводится с заболеваниями легких, имеющими подострое или хроническое течение и сходный рентгенологический паттерн. В основе дифференциальной диагностики – цитологическое исследование осадка БАЛ и гистологическое исследование легочной ткани.

Основной метод лечения альвеолярного протеиноза – бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Использование этого метода показано при возникновении дыхательной недостаточности (снижении сатурации, изменении газового состава крови с гипоксемией, гиперкапнией). Проводится лаваж обеих легких [7-9] и последующая поддерживающая терапия [10-12]. Процедура осуществляется под общей анестезией. Одно легкое вентилируют, другое (невентилируемое) промывают теплым физиологическим раствором, удаляют белковые выделения [13]. Обычно это эффективно для улучшения симптомов АП, часто на длительный период, обеспечивает благоприятный прогноз для жизни.

Другие методы еще изучаются. Они включают подкожное и ингаляционное введение ГМ-КСФ и ритуксимаб, который останавливает выработку аутоантител, ответственных за аутоиммунный АП. Трансплантация используется при тяжелом поражении легких. Другие варианты лечения неэффективны.

В целом прогноз у пациентов с АП благоприятный, у 5-7% отмечается спонтанная ремиссия. Основными причинами смерти пациентов является дыхательная недостаточность и вторичные инфекции [14].

Клинический случай

Пациент Т., 29 лет, проходил профилактическое амбулаторное обследование в августе 2020 г., во время которого на рентгенограмме грудной клетки были выявлены патологические изменения в легких (рис. 3).

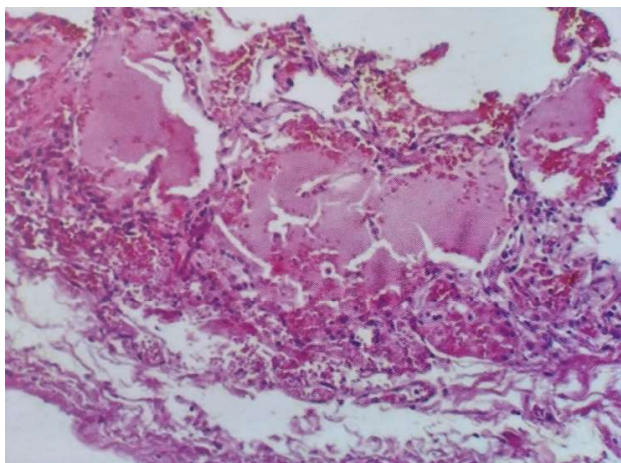


Рисунок 1 – В просветах альвеол скопление гомогенных зернистых масс, интерстициальная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк, Е.А. Коган, 2016 г. [15]

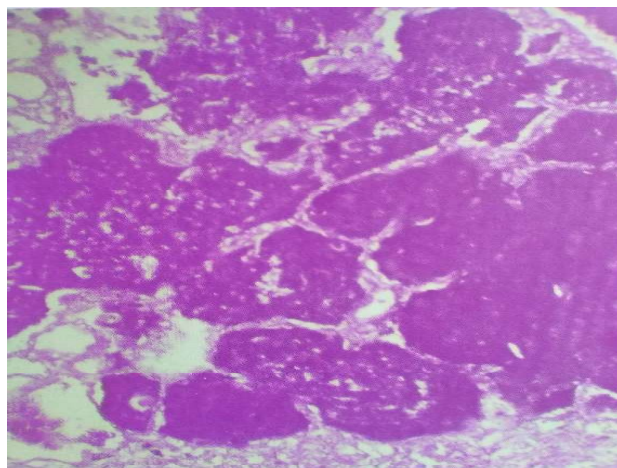


Рисунок 2 – Зернистые ШИК-позитивные массы в просветах альвеол. ШИК-реакция. ×400

А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк, Е.А. Коган, 2016 г. [15]



Рисунок 3 – Рентгенограмма пациента Т. Снижение пневматизации в центральных отделах легких

Предъявлял жалобы на одышку при умеренной нагрузке, кашель со светлой мокротой. При объективном обследовании в поликлинике отмечается иктеричность склер. Других изменений, имеющих клиническое значение, не выявлено.

Отмечал частые простудные заболевания. При обследовании в поликлинике выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам, аллергический ринит, аллергическая форма бронхиальной астмы легкой степени, синдром Жильбера. Для лечения бронхиальной астмы использовал ингаляции «Бекламетазон/Формотерол» в режиме «по тре-

бованию». Коронавирусной инфекцией не болел. Курил сигареты в течение нескольких лет эпизодически. 5 лет работал поваром, затем в магазине одежды. Ближайшие родственники (родители, прадедушки) патологии легких не отмечали.

Для уточнения диагноза 18.08.2020 выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (рис. 4). Выявлены массивные сливные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с преимущественной локализацией в центральных отделах. Трахея, долевые, сегментарные бронхи проходимы, лимфоузлы не увеличены, средостение не смещено. Свободной жидкости в полости перикарда, плевральных полостях нет, костно-деструктивных изменений не выявлено. Микролит в верхнем полюсе правой почки до 2 мм. Изменения трактовались как двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония среднетяжелой степени, высокая вероятность COVID19. Микролит правой почки.

С 18.08 по 24.08.2020 лечился в Витебском областном центре пульмонологии и фтизиатрии. Тест на РНК коронавируса COVID-19 был отрицательный. Получал азитромицин, бекламетазон/формотерол. Взяты анализы крови и мочи. Из отклонений от нормы повышение общего билирубина преимущественно за счет непрямого. Пациент выписан с рекомендациями повторить рентгенографию органов грудной клетки через 1 месяц.

На повторной рентгенограмме от 09.2020 г. динамика по сравнению с исследованием от 08.2020 г. отсутствовала. Для верификации из-

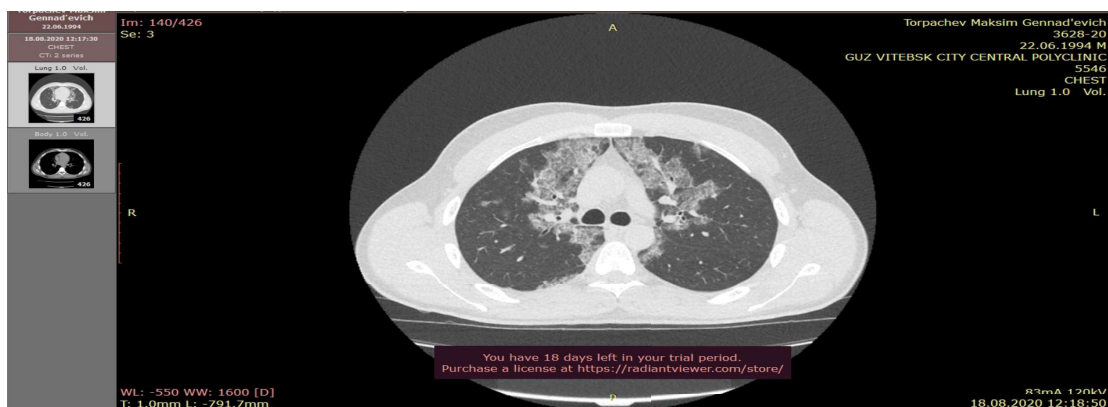


Рисунок 4 – КТ-срез органов грудной клетки пациента Т. «Матовые стекла», локализованный преимущественно в центральных отделах легких

менений в легких пациент направлен в торакальное отделение Витебской областной больницы с целью уточнения морфологических изменений. 11.09.2020 г. выполнена видеоторакоскопия (ВТС) слева, атипичная резекция S5 левого легкого. Биологический материал направлен для исследования на микобактерии методом GeneXpert, культуральными методами, получены отрицательные результаты. При гистологическом исследовании выявлено полнокровие сосудов, участки отложения фибрина. В единичных полях зрения в просвете альвеол разрастание грануляционной ткани, наличие интерстициальной инфильтрации различной степени, пролиферация альвеолоцитов с наличием макрофагальных инфильтратов в просвете альвеол, очаги фиброза. Сделано заключение о том, что гистологическая картина может соответствовать идиопатическому фиброзирующему альвеолиту. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) не проводилось.

Для уточнения диагноза пациент направлен в Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦПиФ) г. Минска.

Жалобы при поступлении на сухой кашель, одышку при физической нагрузке и стрессе, потливость по ночам. Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Склеры иктеричные. Кожные покровы бледно-розовые. Периферические лимфоузлы не увеличены. Температура тела 36,7°C. Вес 89 кг, рост 189 см. Индекс массы тела 24,92. Пульс 70 ударов в минуту, ритмичный. АД 120/80 мм. рт. ст. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Частота дыхания 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот

мягкий, безболезненный при пальпации. Перистальтика обычная. Печень не увеличена, безболезненная. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Онихомикоз.

В общих анализах крови, общем анализе мочи изменений не выявлено, в биохимическом анализе крови отмечалось повышение общего билирубина за счет непрямого. С-реактивный протеин был 0,5 ед/л.

Анализ крови на ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, RW от 8.10.2020 были отрицательные. Мокрота исследована на микобактерии методом микроскопии, GeneXpert, получены отрицательные результаты. На ЭКГ от 16.10.2020 г. ритм синусовый, 63 в мин., вертикальная ЭОС, укорочение PQ. Спирометрия от 16.10.20 г.: нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу. ЖЕЛ – 90%. ОФВ1 – 85%. МОС 25 – 79%, МОС 50 – 67%, МОС 75 – 73%, СОС 25-75 76%. ОФВ1/ФЖЕЛ – 84%. Сатурация 97%. На рентгенограмме от 9.10.20 по всем легочным полям ячеистая деформация и усиление легочного рисунка, преимущественно в парамедиастинальных и прикорневых отделах очагово-инфильтративное затемнение и сгущение легочного рисунка.

При повторном анализе КТ органов грудной клетки от 18.08.2020 г. рентгенологи РНПЦПиФ отметили полисегментарные двухсторонние мозаичные участки интерстициальных изменений легочной ткани с относительно четкими контурами и признаками локального утолщения междольковых перегородок. Бронхо-сосудистый рисунок усилен. Трахея, главные бронхи проходимы. Сердце, крупные сосуды средостения обычные. Лимфатические узлы средостения не

увеличены. Мягкие ткани, костные структуры грудной клетки не изменены. Сделано заключение: КТ-картина двустороннего полисегментарного интерстициального процесса в легких (альвеолярный протеиноз?).

Пересмотрены гистологические препараты легкого от 11.09.2020 г. Отмечены фрагменты легочной ткани с констриктивным бронхиолитом, бронхоэктазией, скоплениями пигментированных макрофагов в респираторных бронхиолах и альвеолах, умеренно выраженные фиброзные изменения межальвеолярных перегородок и перибронхиально, невыраженная воспалительная клеточная инфильтрация. Картина идиопатической интерстициальной пневмонии, вариант респираторного бронхиолита, ассоциированного с интерстициальным заболеванием легких.

Консилиумом в РППЦПиФ выставлен диагноз: «Идиопатическая интерстициальная пневмония. Альвеолярный протеиноз? ВТС от 11.09.20 слева. Бронхиальная астма, аллергическая форма. ДН0. Мочекаменная болезнь (МКБ) справа». При выписке рекомендовано наблюдение участкового терапевта, контрольное КТ-исследование органов грудной клетки через 1 месяц с последующей консультацией в РНПЦПиФ, ингаляционные глюкокортикостероиды и длительно действующие β₂-агонисты в качестве базисной терапии бронхиальной астмы.

Пациент продолжал находиться под наблюдением терапевта и пульмонолога до мая 2021 г., отказался от курения, продолжал ингаляции глюкокортикоидов и бронхолитиков в режиме «по требованию».

7.05.2021 г. пациенту было выполнено контрольное КТ-исследование, по результатам которого наблюдалась небольшая отрицательная динамика с увеличением зон «матового стекла» в обоих легких, в связи с чем он был госпитализирован в пульмонологическое отделение Витебской областной клинической больницы для контрольного обследования.

В анализах сохраняется гипербилирубинемия, изменения функции внешнего дыхания по обструктивному типу без существенной динамики по сравнению с предыдущими данными. Анализ крови на простатспецифический антиген (ПСА) (28.05): 0,52 нг/мл. Анализ крови на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), на антитела к ядерным антигенам (ANA), двуспиральной ДНК отрицательный. Анализ крови Т4 свободный: 22,2 пмоль/л, антитела

к тиреоидной пероксидазе 18,28, тиреотропный гормон – 1,75 мМЕ/л. Анализы крови на гепатиты В, С, ВИЧ, RW отрицательные. Стерильный пунктат от 3.06.21 несколько гипоклеточный, полиморфный. Гемопоз сохранен без существенных количественных и морфологических изменений. Выполнена видеокOLONOSКОПИЯ с биопсией слизистой прямой кишки для исключения амилоидоза 4.06.21: поверхностный левосторонний колит вне обострения. Биопсия слизистой толстой кишки: минимальные изменения, не выходящие за пределы нормы, при окраске на амилоид и ИГХ amyloid A результат отрицательный. Эзофагогастроуденоскопия (1.06): недостаточность кардии 1 ст., эрозии 12-перстной кишки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца 28.05.2021 г. без грубой патологии. Трахеобронхоскопия 31.05: двусторонний бронхит 1 степени интенсивности воспаления. При посеве промывных вод бронхов микрофлора в диагностически значимом титре не выделена. Микроскопия промывных вод бронхов: единичные элементы воспаления, клетки плоского и бронхиального эпителия, кислотоустойчивые бациллы (КУБ) не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства 1.06: спленомегалия незначительная. Пациент осмотрен урологом, оториноларингологом, неврологом, офтальмологом, стоматологом, не выявлено патологии.

Для уточнения диагноза и тактики ведения пациент повторно направлен в РНПЦПиФ г. Минска.

Из клинически значимых изменений в объективном статусе иктеричность склер, онихомироз. В анализах снова обращает внимание повышение уровня билирубина за счет непрямой фракции, в остальном без изменений.

Проводилось исследование мокроты на микробактерии микроскопически, GeneXpert, результаты отрицательные. Спирометрия от 27.07 показала значительные обструктивные нарушения, умеренное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ).

С диагностической целью пациенту предложена повторная диагностическая торакоскопия с биопсией легкого. 6.07.2021 выполнена ВТС справа, атипичная резекция S5 справа. Результаты гистологического исследования биоптата: ткань легкого, гистоархитектоника не нарушена, в просветах альвеол эозинофильное гранулярное вещество с кристаллоидными включениями. Альвеолоциты II порядка гиперплазированы, в

отдельных полях зрения повышенное количество альвеолярных макрофагов, очаговые лимфоцитарные инфильтраты. Выполнено гистохимическое исследование, ШИК-реакция положительная. Патогистологическая картина характерна для легочного альвеолярного протеиноза. Результат исследования GeneXpert биоптата отрицательный.

На основании данных КТ, заключения гистологического исследования биоптата легкого выставлен диагноз: «Легочный альвеолярный протеиноз, морфологически верифицированный от 6.07.2021. Бронхиальная астма, аллергическая форма, частично контролируемое течение. ДН1. Хронический аллергический ринит. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным аллергенам. Недостаточность кардии 1 ст. Эрозивный бульбит. Хронический гастрит. Синдром Жильбера. МКБ справа». При выписке рекомендовано наблюдение пульмонолога, КТ органов грудной клетки через 3 мес., повторная консультация пульмонолога в РНПЦПиФ через 3 мес., базисная терапия бронхиальной астмы (бекламетазон/формотерол 6/100 мкг 1 доза 2 раза в день и ситуационно), таблетки монтелукаста 10 мг вечером. Пациент проходил контрольное обследование 11.2021 года, в ходе которого существенной динамики не выявлено.

Последнее обследование – в мае 2022 года в пульмонологическом отделении Витебской областной клинической больницы. Состояние пациента остаётся стабильным, беспокоит одышка при умеренной нагрузке, приступы бронхоспазма 3-5 раз в неделю. В общем анализе крови от 17.05 лейкоциты – $4,4 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,31 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 171 г/л, сегментоядерные – 50%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 40%, моноциты

– 9%, СОЭ – 2 мм/ч, тромбоциты – $165 \cdot 10^9/\text{л}$. Общий анализ мочи без патологических изменений. В биохимическом анализе крови АЛТ 26, АСТ 38 Е/л, билирубин общий – 56,7 мкмоль/л, прямой – 17,6 мкмоль/л, мочевины – 5,7 ммоль/л, креатинин – 0,08 ммоль/л, общий белок – 73 г/л, СРБ – 3,2 Е/л, ГГТП – 61, щелочная фосфатаза – 63 Е/л, кальций – 2,2 ммоль/л. В иммунограмме Т-лимфоциты – 47 %, Т-лимф. активные – 32 %, Т-супрессоры – 20 %, ИРИ - 1,35, В-лимфоциты – 16 %, IgG – 8,76 г/л, IgA – 1,42 г/л, IgM – 1,31 г/л, ИК – 75, ФИ – 90, ФЧ – 7,4.

Спирометрия от 13.05.22: условная норма, снижение МОС 50%, раннее прекращение маневра ЖЕЛ, ЖЕЛ – 86%, ОФВ – 86%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 83%. Сатурация в покое и после физической нагрузки 97-98%.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки от 17.05.22 г. без существенной динамики по сравнению с КТ от 08.2020 г. (рис. 5-7).

Выставлен заключительный диагноз: «Альвеолярный протеиноз, морфологически верифицированный. Бронхиальная астма, аллергическая форма, легкой степени, частично контролируемое течение. ДН0. Сенсibilизация к бытовым, эпидермальным, пыльцевым аллергенам. Хронический аллергический ринит. Синдром Жильбера. Хронический гастрит, ремиссия. Онихомикоз».

Пациенту рекомендовано диспансерное наблюдение участкового терапевта, пульмонолога, аллерголога, избегать контакта с аэрополлютантами, аллергенами, контрольная МСКТ органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости через 6 мес., 1 ингаляция «Бекламетазон/формотерол» (6/100 мкг) 2 раза в день и дополнительно при бронхоспазме.

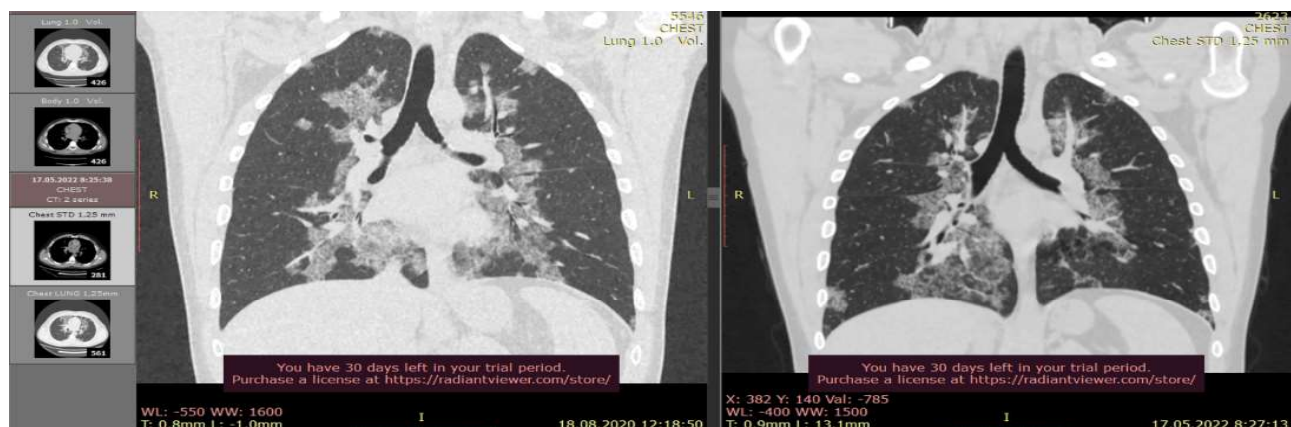


Рисунок 5 – КТ-срезы грудной клетки пациента Т. с ЛАП. Слева от 18.08.2020 г., справа от 17.08.2022

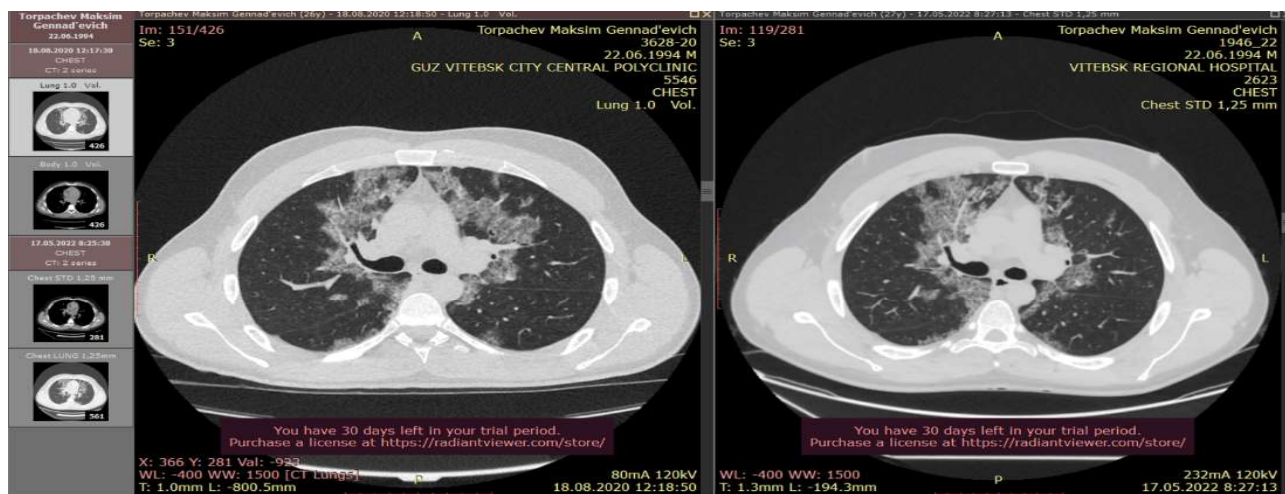


Рисунок 6 – КТ-срезы грудной клетки пациента Т. с ЛАП. Слева от 18.08.2020 г., справа от 17.08.2022

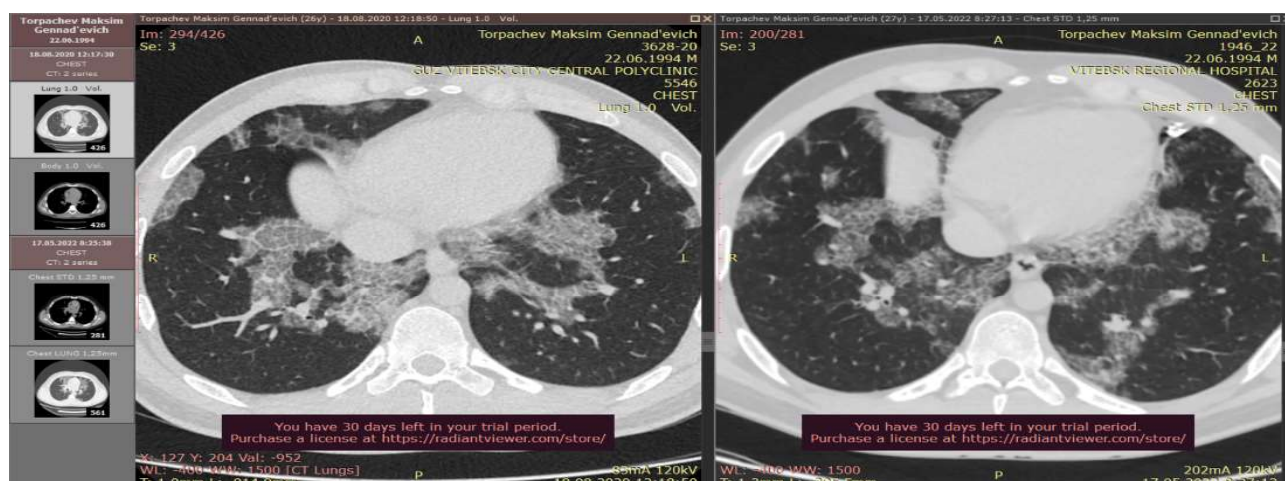


Рисунок 7 – КТ-срезы грудной клетки пациента Т. с ЛАП. Слева от 18.08.2020 г., справа от 17.08.2022

Заключение

Несмотря на выполненные высокотехнологичные обследования КТВР и ВТС с морфологическим исследованием биоптата легкого, наблюдались трудности в диагностике АП в силу отсутствия специфических клинических проявлений, схожести КТ-картины с рядом других патологических процессов, недостаточной настороженности врачей разного профиля в отношении орфанных заболеваний. Учитывая пандемию коронавирусной инфекции в настоящее время, актуален вопрос дифференциальной КТ-диагностики вирусного пневмонита с другими интерстициальными заболеваниями легких.

Данному случаю присущи характерные для АП изменения на КТ-изображениях и морфологическая картина. В течение двух лет наблюдения

за пациентом отсутствует отрицательная динамика, клинические проявления заболевания минимальные.

Отсутствие прогрессирования заболевания в этом клиническом случае обусловило выбор дальнейшей тактики ведения пациента: динамическое наблюдение, лечение сопутствующих заболеваний, контрольное обследование через 6 мес, при появлении признаков дыхательной недостаточности бронхоальвеолярный лаваж.

Литература

1. Rosen, S. H. Pulmonary alveolar proteinosis / S. H. Rosen, B. Castleman, A. A. Liebow // N. Engl. J. Med. 1958 Jun. Vol. 258, N 2. P. 1123–1142.
2. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach / A. Kumar [et al.] // Lancet. Respir. Med. 2018 Jun. Vol. 6, N 7. P. 554–565.

3. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis / K. Uchida [et al.] // J. Immunol. Methods. 2014 Jan. Vol. 402, N 1/2. P. 57–70.
4. Crispino, J. D. GATA factor mutations in hematologic disease / J. D. Crispino, M. S. Horwitz // Blood. 2017 Apr. Vol. 129, N 15. P. 2103–2110.
5. Тюрин, И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И. Е. Тюрин. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2003. 371 с.
6. CT features of pulmonary alveolar proteinosis / J. M. Holbert [et al.] // AJR. Am. J. Roentgenol. 2001 May. Vol. 176, N 5. P. 1287–1294.
7. Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric protein intolerance: a case report / M. Ceruti [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. 2007 Mar. Vol. 2. P. 14.
8. Menard, K. J. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis / K. J. Menard // J. Perianesth. Nurs. 2005 Apr. Vol. 20, N 2. P. 114–126.
9. Long-term follow-up and treatment of congenital alveolar proteinosis / M. Griese [et al.] // BMC Pediatr. 2011 Aug. Vol. 11, N 1. P. 72.
10. Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) [Electronic resource]. Mode of access: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17398-pulmonary-alveolar-proteinosis-pap>. Date of access: 16.01.2023.
11. UpToDate [Electronic resource]. Mode of access: www.uptodate.com. Date of access: 16.01.2023.
12. Pulmonary Alveolar Proteinosis [Electronic resource] / NORD (National Organization for Rare Disorders). Mode of access: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pulmonary-alveolar-proteinosis/?filter=ovr-ds-resources>. Date of access: 16.01.2023.
13. Michaud, G. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis / G. Michaud, C. Reddy, A. Ernst // Chest. 2009 Dec. Vol. 136, N 6. P. 1678–1681.
14. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance / F. Santamaria [et al.] // J. Pediatr. 2004 Aug. Vol. 145, N 2. P. 268–272.
15. Аверьянов, А. В. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение / А. В. Аверьянов, В. Н. Лесняк, Е. А. Коган. Москва : МИА, 2016. 248 с.

Поступила 29.09.2022 г.

Принята в печать 23.02.2023 г.

References

1. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med. 1958 Jun;258(23):1123-42. doi: 10.1056/NEJM195806052582301
2. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. Lancet Respir Med. 2018 Jul;6(7):554-565. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30043-2
3. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, et al. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. J Immunol Methods. 2014 Jan;402(1-2):57-70. doi: 10.1016/j.jim.2013.11.011
4. Crispino JD, Horwitz MS. GATA factor mutations in hematologic disease. Blood. 2017 Apr;129(15):2103-2110. doi: 10.1182/blood-2016-09-687889
5. Tyurin IE. Computed tomography of the chest cavity organs. St Petersburg, RB: ELBI-SPb; 2003. 371 p. (In Russ.)
6. Holbert JM, Costello P, Li W, Hoffman RM, Rogers RM. CT features of pulmonary alveolar proteinosis. AJR Am J Roentgenol. 2001 May;176(5):1287-94. doi: 10.2214/ajr.176.5.1761287
7. Ceruti M, Rodi G, Stella GM, Adami A, Bolongaro A, Baritussio A, et al. Successful whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis secondary to lysinuric protein intolerance: a case report. Orphanet J Rare Dis. 2007 Mar;2:14. doi: 10.1186/1750-1172-2-14
8. Menard KJ. Whole lung lavage in the treatment of pulmonary alveolar proteinosis. J Perianesth Nurs. 2005 Apr;20(2):114-26. doi: 10.1016/j.jopan.2005.01.005
9. Griese M, Ripper J, Sibbersen A, Lohse P, Lohse P, Brasch F, et al. Long-term follow-up and treatment of congenital alveolar proteinosis. BMC Pediatr. 2011 Aug;11:72. doi: 10.1186/1471-2431-11-72
10. Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP). Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17398-pulmonary-alveolar-proteinosis-pap>. [Accessed 16th January 2023].
11. UpToDate. Available from: www.uptodate.com. [Accessed 16th January 2023].
12. NORD (National Organization for Rare Disorders). Pulmonary Alveolar Proteinosis. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/pulmonary-alveolar-proteinosis/?filter=ovr-ds-resources>. [Accessed 16th January 2023].
13. Michaud G, Reddy C, Ernst A. Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. Chest. 2009 Dec;136(6):1678-1681. doi: 10.1378/chest.09-2295
14. Santamaria F, Brancaccio G, Parenti G, Francalanci P, Squitieri C, Sebastio G, et al. Recurrent fatal pulmonary alveolar proteinosis after heart-lung transplantation in a child with lysinuric protein intolerance. J Pediatr. 2004 Aug;145(2):268-72. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.04.047
15. Averyanov AV, Lesnyak VN, Kogan EA. Rare Lung Diseases: Diagnosis and Treatment. Moscow, RF: MIA; 2016. 248 p. (In Russ.)

Submitted 29.09.2022

Accepted 23.02.2023

Сведения об авторах:

Ю.А. Каштанова – пульмонолог 1 категории, врач пульмонологического отделения, Витебская областная клиническая больница,

e-mail: yulita@mail.ru – Каштанова Юлия Анатольевна;

А.М. Каштанов – врач-реаниматолог-анестезиолог, зам. главного врача по медицинской части, Витебская областная клиническая больница;

О.Н. Федорчук – врач-пульмонолог, зав. пульмонологическим отделением, Витебская областная клиническая больница;

Ю.Г. Кобец – врач-терапевт, Витебская областная клиническая больница.

Information about authors:

Y.A. Kashtanova – pulmonologist of the first qualification category, doctor of the pulmonology department, Vitebsk Regional Clinical Hospital,

e-mail: yulita@mail.ru – Yuliya A. Kashtanova;

A.M. Kashtanau – anesthesiologist-resuscitator, deputy chief physician for medical affairs, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

O.N. Fedorchuk – pulmonologist, head of the pulmonology department, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

Y.G. Kobets – therapist, Vitebsk Regional Clinical Hospital.

ЛЕОНИД ИВАНОВИЧ БОГДАНОВИЧ к 100-летию со дня рождения



В феврале 2023 года исполняется 100 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки Республики Беларусь, лауреата Государственной премии, доктора медицинских наук, профессора Леонида Ивановича Богдановича, врачебная, научная и педагогическая деятельность которого в течение более полувека была связана с Витебским медицинским институтом. Леонид Иванович – человек удивительной судьбы, живой свидетель истории прошлого века, участник эпохальных исторических событий, патриарх белорусской дерматологии.

Богданович Л.И. родился 18 февраля 1923 года в семье известного врача-дерматолога Ивана Илларионовича Богдановича, в будущем ректора Витебского медицинского института с 1951 по 1961 годы. Окончание средней школы с золотой медалью и одновременно музыкальной школы по классу скрипки могло бы стать началом замечательной карьеры ученого или музыканта, если бы не совпало с роковой датой – 22 июня 1941 года. Уже в ноябре 1941 года Леонид Иванович был призван в ряды Красной Армии и вначале зачислен в отдельный лыжный батальон для ночных действий в тылу врага. Вскоре имевшего среднее образование юношу направили на учебу в артиллерийское училище. В мае 1942 года, получив звание лейтенанта, он уже командовал огневым взводом одной из артиллерийских батарей стрелковой дивизии, в составе которой участвовал в боях на Волховском и Ленинградском фронтах и был награжден медалью «За оборону Ленинграда». В августе 1943 года молодой командир был тяжело ранен осколками мины в глаза и осколками снаряда в шею и левую ногу. Двадцатилетнему юноше грозила инвалидность и полная слепота, но умелые действия хирурга полевого Тихвинского госпиталя спасли ногу от начинавшейся гангрены, а опытные окулисты в Свердловском госпитале сохранили и излечили раненый глаз, избавив от страха остаться слепым. Огромная благодарность врачам вызвала страстное желание посвятить свою жизнь медицине. Объясняя свой выбор студентам, Леонид Иванович всегда повторял, что медицина – это величайшая наука, где нужно быть не только величайшим профессионалом, но и мыслителем, философом, чтобы уметь решать задачи со многими неизвестными. Решению таких задач и была посвящена вся его дальнейшая врачебная и научная судьба.

В 1944 году Л.И. Богданович поступил в медицинский институт в Минске, затем продолжил учебу в Витебском медицинском институте, где последние 3 года учебы был сталинским стипендиатом. В 1949 году Леонид Иванович окончил Витебский медицинский институт, затем обучался в клинической ординатуре, а с 1952 по 1954 гг. работал ассистентом кафедры кожных и венерических болезней Витебского медицинского института. После защиты кандидатской диссертации с 1954 г. Леонид Иванович работал в Москве, вначале в Центральном кожно-венерологическом институте, а затем – докторантом на кафедре кожных болезней Центрального института усовершенствования врачей под руководством выдающегося русского дерматовенеролога, профессора А.И. Картамышева, где начал изучать проблему



лечения кожных заболеваний ультразвуком. В 1959 году он защитил докторскую диссертацию «Ультразвук в дерматологии», при этом его монография по данной проблеме была в то время первой в мировой дерматологии. В 1960 году Л. И. Богданович был утвержден в звании профессора и в 37 лет стал самым молодым доктором наук и профессором среди медиков Беларуси и самым молодым в бывшем СССР дерматовенерологом с такой высокой ученой степенью.

С 1958 по 1996 годы Л.И. Богданович возглавлял кафедру кожных и венерических болезней Витебского медицинского института, где в полной мере проявились его качества опытного врача-клинициста, талантливого педагога, блестящего лектора и ученого-исследователя. Профессором Л.И. Богдановичем были предложены новые методы лечения гнездовой алопеции, трофических язв, кожного зуда, крапивницы, красного плоского лишая, ограниченного нейродермита, артропатического псориаза, отрубевидного лишая, жирной себореи. Он впервые в нашей стране применил ультразвук для лечения кожных заболеваний, предложил метод фонофореза фторированных стероидных мазей при кожном зуде, ограниченном нейродермите, хронической экземе. Предложенный им для лечения чесотки полисульфидный линимент является высокоэффективным средством среди скабицидов.

Под руководством Л.И. Богдановича выполнены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций. Его перу принадлежит более 100 научных работ, среди которых 3 монографии, разделы в трехтомном руководстве по дерматовенерологии, в «Большой медицинской энциклопедии», в монографии «Ультразвук и его лечебное применение». Леонид Иванович является соавтором двух изданий учебника по физиотерапии для медицинских училищ, учебного пособия по НИРС. Им издано 5 методических рекомендаций по лечению ряда кожных заболеваний.

Педагогическую, врачебную и научную деятельность Л.И. Богданович всегда сочетал с активной общественной работой, являлся членом правления Всесоюзного и Республиканского обществ дерматовенерологов, рецензентом ВАК, научным руководителем студенческого научного общества Витебского медицинского института, председателем областного Комитета защиты мира.

Л.И. Богданович награжден 2 орденами Отечественной войны (I и II степени), 20 медалями, 2 Почетными грамотами Верховного Совета БССР, значком «Отличнику здравоохранения». В 1976 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Белорусской ССР». В 1986 году за цикл работ по ультразвуку Л.И. Богданович и соавторы (профессор В.С. Улащик и профессор А.А. Чиркин) удостоены звания лауреатов Государственной премии БССР. В 1999 году Л.И. Богдановичу была вручена медаль «За заслуги в развитии Витебского государственного медицинского университета».

Медицине была посвящена и жизнь младшего брата Леонида Ивановича – Георгия Ивановича Богдановича, кандидата медицинских наук, доцента кафедры госпитальной терапии Витебского медицинского университета, известного специалиста в области электрокардиографических методов исследования. Лариса Ивановна Богданович, жена, верная спутница и помощница Леонида Ивановича,

связавшая свою врачебную судьбу с инфектологией, также принадлежит к профессионалам-медикам высочайшего класса. Дочь и зять юбиляра продолжают славную семейную традицию. Такая преданность медицине представителей династии еще раз свидетельствует о том, что медицина – это ежедневный подвиг и подвижничество.

Леонид Иванович Богданович до последних дней сохранял замечательную память и интерес к жизни. Весь его облик – облик человека, преисполненного мудрости и внутреннего спокойствия, за плечами которого достойно прожитая жизнь, посвященная беззаветному служению любимому делу и людям.

Коллектив Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета всегда будет гордиться такими людьми, как Леонид Иванович Богданович!

Итоги конкурса молодых преподавателей – слушателей «Школы молодого преподавателя»

В ноябре-декабре 2022 года в соответствии с планом работы университета был проведен конкурс молодых преподавателей – слушателей «Школы молодого преподавателя». Согласно Положению о конкурсе, он проводится с целью повышения качества образования за счет совершенствования учебно-методической, научной, воспитательной работы и общественной деятельности молодых преподавателей; выявления достижений молодых преподавателей, в том числе в области инновационной педагогической деятельности; стимулирования творческой активности молодых преподавателей; создания условий для распространения и внедрения передового педагогического опыта в образовательный процесс.

Участие в конкурсе приняли 16 слушателей первого года обучения и 15 слушателей второго года обучения. На первом этапе был проведен конкурс на лучшее знание основных понятий педагогики. Победители первого этапа предоставили рейтинговую оценку деятельности за прошлый учебный год, портфолио, отзыв наставника. Также учитывалась посещаемость занятий в «Школе молодого преподавателя».

Результаты конкурса:

1 место: Козлова А.Д. – преподаватель-стажер кафедры госпитальной терапии и кардиологии с курсом ФПК и ПК.

2 место: Красовская Т.М. – ассистент кафедры экологической и профилактической медицины; Швайко А.В. – преподаватель-стажер кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК.

3 место: Прищепенко О.А. – ассистент кафедры педиатрии №2.

Международная студенческая зимняя школа «Зверевские чтения – 2022»



С 8 по 11 декабря в городе Екатеринбург на базе отдыха «Хрустальная» прошла международная студенческая зимняя школа «Зверевские чтения – 2022». Программа школы включала практические и теоретические конкурсы, все участники жили по плотному расписанию, в котором, как говорится, не было минуты на то, чтобы устать.

Представить наш университет посчастливилось 8 студентам 5 и 6 курса лечебного факультета под руководством ассистента кафедры госпитальной хирургии Деркача Владислава Игоревича.

Проверить свои знания все участники школы смогли на конкурсе «Брейн-ринг», прочувствовать все реалии дежурств на конкурсе «Стационар», где студентам были представлены 3 клинические задачи в различных направлениях оказания срочной хирургической и травматологической помощи. Также в рамках школы было проведено 2 мастер-класса: «Спасение утопающего» и «Проведение сердечно-лёгочной реанимации», после которых каждому участнику

предлагалось закрепить освоенные навыки, которые оценивались строгим, но справедливым жюри. Студент 5 курса лечебного факультета Киселёв Даниил был удостоен диплома 2 степени за работу «Неврологический дефицит у пациентов с вертебральной инфекцией и сахарным диабетом».

По итогам всех конкурсов делегация от нашего университета получила более 15 дипломов, а также удостоверение о повышении квалификации «Оказание неотложной хирургической и травматологической помощи детям», которое стало для всех приятным сурпризом.

Внутривузовская олимпиада среди студентов 3-5 курсов лечебного факультета

28-29 декабря 2022 года на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии состоялась внутривузовская олимпиада, в которой приняли участие 25 студентов 3-5 курсов лечебного факультета. Олимпиада проходила в 2 этапа: теоретический и практический, состоящий из 5 конкурсов (кожный шов, кишечный шов, вязание узлов на скорость, вязание узлов в сложных хирургических условиях, знание хирургического инструментария).

В каждом конкурсе были выбраны и награждены победители, а также были вручены медали за победу в общем зачете следующим участникам:

1 место – Малашонок П.П. (5 курс).

2 место – Залуцкий Г.Д. (4 курс); Сушко М.С. (4 курс).

3 место – Толкачев В.Г. (4 курс); Кулич С.С. (4 курс); Ларченко Д.Д. (5 курс).



Республиканские студенческие научно-практические семинары «Зимняя школа»

С 7 по 10 февраля на базе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» были проведены республиканские студенческие научно-практические семинары с международным участием «Зимняя школа».

«Зимняя школа по нанотехнологиям в медицине: диагностика и лечение заболеваний человека, молекулярно-генетическая оценка патогенеза гельминтозов». Были подготовлены и прочитаны девять новых лекций по применению нанотехнологий в медицине и отдельно при изучении патогенеза паразитарных заболеваний. В работе семинара приняли участие студенты, магистранты и аспиранты ВГМУ, БГМУ, ГрГМУ, ГГМУ, а также Воронежского, Красноярского медицинских университетов. Участники семинара дали высокую оценку уровню его проведения и выразили благодарность его организаторам за получение актуальной, новой, нужной информации.

Сотрудниками кафедры доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК был проведен семинар «Зимняя школа по современным направлениям в медицине». В семинаре приняло участие 49 студентов и преподавателей из шести учреждений образования Республики Беларусь и сопредельных стран: ВГМУ, ГГМУ, БГМУ, Воронежского государственного медицинского университета, Красноярского государственного медицинского университета и Ташкентской медицинской академии.

Тематика семинара включала такие актуальные вопросы, как принципы и методология доказательной медицины, организация клинических исследований, поиск и использование источников доказательной медицинской информации в Интернете, анализ качества медицинских публикаций, принципы и методы персонализированной медицины, основы биоинформационного анализа генетической

информации, обзор методов лечения с недоказанной эффективностью, а также вопросы диагностики, лечения и профилактики COVID-19 с позиции доказательной медицины.

По итогам семинара его участникам были выданы электронные сертификаты об участии в мероприятии; материалы семинара (использованные в ходе занятий презентации и видеозаписи некоторых лекций) были выложены в открытый доступ.

Визит делегации из Китая



20 января 2023 г. Витебский государственный медицинский университет посетила делегация из Шицзячжуана (городской округ в провинции Хэбэй КНР).

Во время посещения университета директор Шицзячжуанского медицинского колледжа и профессор Даляньского медицинского университета ознакомились с работой университета, условиями приема и обучения иностранных граждан в ВГМУ.

Члены делегации оставили отзывы в книге Почетных гостей. На встрече с руководством университета обсуждались перспективы образовательного и научного сотрудничества, возможности создания совместных образовательных программ.

Результатом встречи стал подписанный Меморандум о взаимопонимании с Шицзячжуанским медицинским колледжем.

Встреча с делегацией ФГБОУ ВО «Самарский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



1 февраля 2023 года состоялась встреча с давними партнёрами нашего университета – делегацией ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации во главе с проректором по науке, профессором Игорем Леонидовичем Давыдкиным.

Для гостей нашего вуза была организована экскурсия по университету, встреча с ректором Алексеем Николаевичем Чукановым, посещение делегацией учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, химико-фармацевтической лаборатории.

Был проведен семинар на тему: «Стратегия международного обмена в рамках Союзного государства между Витебским государственным медицинским университетом и Самарским государственным медицинским университетом в области научно-исследовательского сотрудничества». Проректор Игорь Леонидович Давыдкин представил презентацию об основных научных направлениях своего университета. Обсуждение проектов о перспективах совместного научного сотрудничества в рамках Союзного государства вызвало большой интерес со стороны сотрудников университета. Определены основные векторы дальнейшего взаимодействия, сформулированы цели для развития и укрепления научно-исследовательского потенциала вузов.

В рамках встречи достигнуты договоренности об организации академических обменов, чтении лекций профессорско-преподавательским составом, рассматривается возможность организации программы включенного обучения.

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 после 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 ICMJE).

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 пристатейные 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 23.02.2023 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 13,60.

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.

