



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
№2
**(март-
апрель)**



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 №2 (март-апрель) 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, проректор по учебной работе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакционная коллегия:

В.П. Адашкевич – 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., профессор, 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. Клочкова – 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 – академик 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 – член-корр. НАН, 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 – член-корр. НАН, 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. 2 (March-April) 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, Vice-rector for academic affairs of 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.), 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. Bebashko (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, О.И. Данилова 9
Возмущающие факторы при ультразвуковой эластографии печени. Часть 2. Искажение результатов измерений вследствие особенностей состояния организма и внешних воздействий

А.А. Жерносеченко, Я.И. Исайкина, Е.Г. Лях 18
Основные проблемы и пути развития клеточных технологий на основе мезенхимальных стволовых клеток для восстановления хрящевой ткани

Д.И. Гавриленко, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина 27
Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 2. Оценка саркопении и коррекция нарушений питания

Внутренние болезни

К.А. Чиж, Н.Ф. Сорока, М.В. Дмитриева, В.А. Рабцевич 35
Анализ результатов нефробиопсий у пациентов с волчаночным нефритом

Педиатрия

Е.А. Гаевская, Н.М. Тихон, А.А. Глазев, С.Д. Клиса 47
Содержание аминокислот в стуле младенцев в зависимости от возрастно-половых характеристик, вида вскармливания и аллергоанамнеза

Анестезиология и реаниматология

И.Г. Голубцов, В.А. Дудко, А.В. Марочков, А.Л. Липницкий, С.А. Точило 54
Гипофосфатемия и исходы лечения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара

Д.В. Осипенко, А.А. Скороходов, С.П. Саливончик, С.А. Бондарев 62
Анализ эффективности различных методов оценки объема кровопотери при операциях на открытом сердце

Трансфузиология

А.Г. Старовойтов, Ф.Н. Карпенко, В.В. Пасюков, С.А. Точило, А.В. Марочков 71
Анализ потребления компонентов крови в Могилевской области за 2017-2021 годы

Contents

Review

S.I. Pimanov, V.S. Kaportseva, O.I. Danilova
Confounding factors in ultrasound liver elastography. Part 2. Distortion of measurement results due to the characteristics of the state of the body and external influences

H.A. Zhernasechanka, Y.I. Isaikina, E.G. Liakh
Main problems and ways of development of cellular technologies based on mesenchymal stem cells for cartilage tissue restoration

D.I. Haurylenka, T.Y. Haurylenka, E.V. Rodina
Nutritional disorders in chronic liver diseases. Part 2. Assessment of sarcopenia and correction of eating disorders

Internal medicine

K.A. Chyzh, N.F. Soroka, M.V. Dmitrieva, V.A. Rabtsevich
The evaluation of the results of nephrobiopsies in patients with lupus nephritis

Pediatrics

E.A. Hayeuskaya, N.M. Tsikhan, A.A. Glazev, S.D. Klisa
Fecal aminoacid profile in infants depending on their age and sex characteristics, type of feeding and allergic anamnesis

Anesthesiology and resuscitation

I.H. Halubtsou, V.A. Dudko, A.V. Marochkov, A.L. Lipnitski, S.A. Tachyla
Hypophosphatemia and treatment outcomes of patients in the department of anesthesiology and resuscitation of a multidisciplinary hospital

D.V. Osipenko, A.A. Skarakhodau, S.P. Salivonchik, S.A. Bondarev
The analysis of the effectiveness of various methods for assessing the volume of blood loss during open heart surgery

Transfusiology

A.G. Staravoitau, F.N. Karpenko, V.V. Pasyukov, S.A. Tachyla, A.V. Marochkov
The analysis of blood components consumption in the Mogilev region in 2017-2021

Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела		Technology of drugs production. Pharmaceutical chemistry, pharmacognosy. Organization of pharmacy	
А.Я. Ефремова, М.Л. Пивовар, М.Н. Сабодина Использование 3D-технологий для проектирования элементов аналитического оборудования и его обслуживания	80	A.Ya. Efremova, M.L. Pivavar, M.N. Sabodina Using 3D technologies to design the elements of analytical equipment and its maintenance	
Педагогика и психология высшей школы		Pedagogics and psychology of higher school	
И.В. Городецкая, Н.Ю. Коневалова, Е.В. Ковалёва Корреляция эмпатических способностей и стрессоустойчивости студентов-медиков	90	I.V. Gorodetskaya, N.Yu. Konevalova, E.V. Kovaleva Correlation of empathic abilities and stress resistance of medical students	
А.Л. Церковский, О.И. Гапова, Е.А. Скорикова, С.А. Петрович Особенности представлений студентов лечебного факультета ВГМУ о собственной коммуникативной деятельности	101	A.L. Tserkovsky, O.I. Gapova, E.A. Skorikova, S.A. Petrovich Characteristic features of representations about their own communicative activity in the medical students of VSMU	
Новости	107	News	
Правила для авторов	110	Instructions for authors	

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.9>

Возмущающие факторы при ультразвуковой эластографии печени. Часть 2. Искажение результатов измерений вследствие особенностей состояния организма и внешних воздействий

С.И. Пиманов, В.С. Капорцева, О.И. Данилова

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 9-17.

Confounding factors in ultrasound liver elastography. Part 2. Distortion of measurement results due to the characteristics of the state of the body and external influences

S.I. Pimanov, V.S. Kaportseva, O.I. Danilova

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

Vestnik VGMU. 2023;22(2):9-17.

Резюме.

Цель исследования – анализ внешних воздействий и особенностей состояния организма обследуемых, которые влияют на результаты ультразвуковой эластографии печени. К внутренним возмущающим факторам относятся: воспаление и некоторая другая, кроме фиброза, патология печени: амилоидоз, гемохроматоз, токсический гепатит, лимфома, кисты, опухоли, веноокклюзионная болезнь печени, а также степень гидратации, недостаточность кровообращения, почечная недостаточность, ожирение, асцит, беременность, билиарная гипертензия и прочие менее значимые факторы. Внешними возмущающими факторами являются: пища, алкоголь; курение и фармакологические препараты. На эластографический показатель фиброза печени влияет выраженность ее воспаления. Активный гепатит с пятикратным и более повышением аспарагиновой аминотрансферазы и/или аланиновой аминотрансферазы завышает результаты жесткости печени и не позволяет осуществить достоверное исследование. При механической желтухе в случае отсутствия существенного исходного поражения печени модуль Юнга обычно повышается в 2-3 раза. После билиарной декомпрессии путем чрескожного дренирования желчных протоков модуль Юнга снижается. Наличие возмущающих факторов следует указывать в протоколе исследования.

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

Abstract.

The purpose of the study was to analyze the external influences and characteristics of the state of the organism being examined, which affect the results of ultrasonic elastography of the liver. Internal confounding factors include: inflammation and some other, besides fibrosis, liver pathology: amyloidosis, hemochromatosis, toxic hepatitis, lymphoma, cysts, tumors, veno-occlusive liver disease, as well as the degree of hydration, circulatory failure, renal failure, obesity, ascites, pregnancy, biliary hypertension and other less significant factors. External confounding factors are: food, alcohol; smoking and pharmaceutical preparations. The elastographic index of liver fibrosis is affected by the severity of its inflammation. Active hepatitis with a fivefold or more increase in aspartic aminotransferase and/or alanine aminotransferase overestimates the results of liver stiffness and does not enable a reliable investigation. With obstructive jaundice, in the absence of significant initial liver damage, Young's modulus usually increases twofold to threefold. After biliary decompression by percutaneous bile duct drainage, Young's modulus decreases. The presence of confounding factors should be indicated in the study protocol.

Keywords: ultrasound, shear wave elastography, liver fibrosis, stiffness, Young's modulus, liver.

Введение

Ультразвуковая (УЗ) эластография печени широко используется в современной клинической гепатологии при оценке степени фиброза. В то же время известна зависимость этой методики от ряда факторов, в том числе от состояния исследуемого организма и внешних воздействий [1].

Внутренние возмущающие факторы

Внутренние возмущающие факторы обусловлены влиянием особенностей физиологического и патологического состояния организма обследуемого на модуль Юнга при эластометрии исследуемого органа.

Воспаление и другая (кроме фиброза) патология печени

Эластометрический показатель жесткости зависит не только от степени фиброза печени, но и от воспаления и морфологических изменений, вызванных такими заболеваниями, как амилоидоз, гемохроматоз, токсический гепатит, лимфома, кисты, опухоли, веноокклюзионная болезнь печени, или синдром синусоидальной обструкции. Вся эта патология повышает показатели жесткости печени [2].

В руководстве EFSUMB 2017 г. указано, что активный гепатит с пятикратным и более повышением аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) и/или аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) завышает результаты жесткости печени и не позволяет осуществить достоверное исследование [2]. Такая ситуация нередко возникает у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, когда определение степени фиброза имеет значение для выбора протокола лечения. На эластографический показатель фиброза печени влияет выраженность воспаления, причем доля этого воздействия при транзитной эластографии составляет около 11-13% и более. В случае острого вирусного гепатита показатель жесткости по данным транзитной эластографии может увеличиваться в 2-3 раза и коррелирует с уровнем аминотрансфераз. В исследовании, выполненном с использованием транзитной эластографии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, установлено: даже при незначительном повышении уровня АлАТ (до 2 верхних границ нормы – ВГН) эластографический показатель жесткости печени увеличивается на 2-4 единицы. В масштабном многоцентровом европейском ис-

следовании, включавшем более 2000 человек, при использовании транзитной эластографии выявлено повышение граничных значений степени фиброза в случае подъема уровня АсАТ у пациентов с алкогольным гепатитом: для F0 в сравнении с F1/F2 на 1,2 кПа, F1/F2 в сравнении с F3 – на 1,3 кПа, F3 в сравнении с F4 – на 6,4 кПа. Аналогичные изменения при хроническом вирусном гепатите С составили: 0,3 кПа, 0,0 кПа и 4,0 кПа [2, 3].

Аутоиммунный гепатит с активностью процесса также приводит к ложному повышению жесткости ткани. Величина ошибочного повышения жесткости печени при аутоиммунном воспалении значительно превосходит таковую в случае хронического вирусного гепатита В и С: пороговые значения возрастают на 2,5-5,9 кПа, причем в большей степени при выраженном фиброзе. Из-за «избыточного» повышения модуля Юнга, установленного эластографией сдвиговой волной, при аутоиммунном гепатите определены граничные значения этого показателя для диагностики значительного фиброза ($\geq F2$) на 2,4-2,5 кПа, для тяжелого фиброза ($\geq F3$) – на 4,1-4,5 кПа, для цирроза (F4) – на 4,5-5,9 кПа выше, чем при хроническом гепатите В и С. Референтное значение степени фиброза оценивалось гистологическим методом. Лечение аутоиммунного гепатита по данным транзитной эластографии приводит к уменьшению жесткости печени более чем в два раза [1, 2].

Установлено, что результаты двумерной эластографии сдвиговой волной в меньшей степени, чем при транзитной эластографии, зависят от активности воспаления. Чем выше уровень АлАТ и АсАТ, тем больше ложное увеличение жесткости. Кроме того, влияет выраженность степени фиброза: если при его нулевой степени (F0) ложное увеличение составляет 0,3 кПа, то при F4 – 5,4 кПа [4]. По данным метаанализа противовирусная терапия хронического гепатита С приводит к снижению эластографического показателя жесткости печени сразу после лечения на 2,4 кПа, через 6-12 месяцев – на 3,1 кПа, а через год и позже – 4,1 кПа, причем большие изменения вызывает современная прямая противовирусная терапия, чем основанная на интерфероне [5]. При многолетнем наблюдении и исходно выраженном фиброзе его снижение по данным эластометрии выражено еще более значительно. Положительные сдвиги жесткости печени связывают преимущественно с уменьшением воспаления, а также с истинным снижением степени фиброза [2].

Острая печеночная недостаточность сопровождается повышением скорости распространения поперечной волны при точечной эластометрии до 2,5-3,0 м/сек (примерно 17-27 кПа), в то время как в норме этот показатель составляет 1,1 м/сек (менее 4 кПа), а при циррозе печени – 2,9 м/сек (25 кПа) [6].

Крупные опухоли и кисты могут вызывать повышение внутриорганного давления и приводить к повышению эластографических показателей. Кроме того, имеет значение внешнее сдавление.

Резкое, в несколько раз, увеличение показателей жесткости печени, судя по данным транзитной эластографии, является ранним маркером веноокклюзионной болезни печени (синдрома синусоидальной обструкции). При синдроме Багда-Киари также происходит значительное повышение жесткости печени.

По данным транзитной эластографии системный амилоидоз в случае выраженного процесса сопровождается повышением жесткости печени в несколько раз. На начальных стадиях амилоидоза значение модуля Юнга при эластометрии сдвиговой волной укладывается, по нашим наблюдениям, в 2-3 значения ВГН [2].

Билиарная гипертензия (механический холестаз)

Повышение жесткости печени по данным транзитной эластографии при билиарной обструкции было описано еще в 2008 г. немецкими исследователями. Они же установили, что при успешном дренировании желчных протоков жесткость снижалась почти до нормальных значений, коррелируя с падением уровня билирубина. В отдельных случаях внепеченочного холестаза эластометрический показатель достигал значений более 15 кПа, что характерно для цирроза, хотя таковой отсутствовал [7]. По нашему опыту при механической желтухе в случае отсутствия существенного исходного поражения печени модуль Юнга обычно составляет 10-15 кПа, через 1-2 дня после билиарной декомпрессии путем чрескожного дренирования желчных протоков снижается на 2-3 кПа. В дальнейшем, по прошествии 2-4 недель, эластометрический показатель, хотя и не приходит к нормальным значениям, при эффективном дренаже составляет 6-8 кПа.

Внутрипеченочный холестаз при отсутствии обструкции незначительно повышает показатель жесткости печени, по данным эластографии

сдвиговой волной – на 0,3 кПа и более при отсутствии существенного воспаления и фиброза. Основное значение в искажении результатов эластографического определения фиброза у подобных пациентов с хроническим гепатитом В имеет исходная степень его гистологической выраженности и активность воспаления. При уровне АлАТ более 2 ВГН, высокой гистологической активности (≥ 2 по Metavir), выраженном гистологически доказанном фиброзе ($F \geq 3$ по Metavir) значение модуля Юнга у пациентов с повышенным уровнем общего билирубина на 10 кПа и более выше, чем при нормальном билирубине. В итоге авторы при повышенных значениях билирубина установили ложное увеличение граничных значений на 2,8 кПа при УЗ диагностике фиброза $\geq F2$, на 2,7 кПа – при $\geq F3$ и на 4,9 кПа – при $F4$ относительно аналогичного эластографического определения фиброза у пациентов с нормальным уровнем билирубина [8].

Степень гидратации, недостаточность кровообращения, почечная недостаточность

Значение модуля Юнга при эластометрии сдвиговой волной рассматривается в настоящее время как маркер правожелудочковой недостаточности кровообращения. После успешного лечения эпизода острой правожелудочковой недостаточности эластометрический показатель жесткости печени снижается примерно в 1,5 раза по данным транзитной эластометрии. Хроническая правожелудочковая недостаточность характеризуется повышением жесткости при транзитной эластометрии примерно в 2 раза, при острой правожелудочковой недостаточности – в 2-3 раза.

Почечная недостаточность с отеками усиливает гидратацию организма и может приводить к повышению эластометрического измерения жесткости печени [2].

Ожирение

При эластографии сдвиговой волной печени у пациентов с ожирением выполнение процедуры технически затруднено при использовании любого метода. Показано преимущество эластографии сдвиговой волной над транзитной эластографией по частоте успешного выполнения процедуры. В то же время транзитная эластография позволяет количественно оценить степень стеатоза печени [1, 9, 10].

Кроме того, при ожирении обычно наблюдается стеатоз печени, который, как считалось,

может исказить показатели жесткости. Последние исследования показали отсутствие существенного возмущающего воздействия стеатоза на модуль Юнга. Если у пациента имеется стеатогепатит с высокой активностью воспаления, результаты эластографической оценки степени фиброза печени будут искажены.

Асцит

Для транзитной эластографии асцит является критерием исключения возможности осуществления исследования. В рекомендациях EFSUMB 2017 г. допускается возможность проведения точечной и двумерной эластография сдвиговой волной при невыраженном асците [1].

По нашему опыту даже при незначительном и умеренном асците лучше избегать прохождения поперечной волны через слой жидкости, а если это случается, следует исключать из анализа артефактные изображения, которые могут регистрироваться в таких случаях.

Беременность

По данным транзитной эластометрии во втором триместре беременности эластографические показатели жесткости печени в большинстве случаев находятся в пределах нормы (около 4,5 кПа), в третьем возрастают в среднем примерно на 2,0 кПа, особенно при осложненном течении. После родоразрешения жесткость печени почти всегда нормализуется через одни сутки [11, 12].

Артериальная и портальная гипертензия

На основании большого метаанализа, включившем данные транзитной эластометрии более 16 000 пациентов, установлено, что систолическое артериальное давление при значениях более 137 мм.рт.ст. повышает показатель жесткости печени [9], однако это влияние незначительное и однозначно не подтверждено в других исследованиях.

Как известно, портальная гипертензия ассоциирована с печеночным фиброзом. Фармакологически или физиологически индуцированный кратковременный подъем портального давления сопровождается повышением жесткости печени. Понижение портального давления в эксперименте приводит к снижению жесткости печени [13].

Прочие факторы

Физическая нагрузка приводит к повышению жесткости печени примерно на 0,3 кПа по данным транзитной эластометрии [14].

Имеются данные отдельных авторов о снижении жесткости печени при дислипидемии, однако существуют исследования, которые это опровергают [2]. На показатели эластометрии могут влиять особенности организма. Это касается пола, возраста и других особенностей. Проведено исследование, которое показало, что у мужчин модуль Юнга на 8% выше, чем у женщин, в то время как возраст не имеет существенного значения [15]. Ряд публикаций по влиянию пола на жесткость демонстрируют противоречивые результаты [9, 16].

Логично предположить, что неравномерность поражения печени и ее неровная поверхность могут оказать влияние на результаты эластометрии, однако такие систематические исследования не проводились.

Можно ожидать, что абдоминальный компартмент-синдром (повышение давления в брюшной полости при ряде патологических состояний) приведет к повышению показателя жесткости печени, однако влияние на этот показатель пробы Вальсальвы оценивается противоречиво [16]. По нашим данным четырехкратные измерения модуля Юнга печени с интервалом 5 мин, несмотря на строгое соблюдение методики, без каких-либо внешних и внутренних воздействий в ряде случаев имели разность медианы серии измерений, особенно при выраженном фиброзе, от 0,0 до 2,1 кПа по абсолютному значению, обычно 0,3-1,0 кПа [17, 18]. Не исключено, что кроме случайных эффектов могут иметь значение биоритмы тонуса сосудов и другие пока не позиционируемые факторы.

Характер патологии печени влияет на граничные значения степени жесткости, по которым устанавливается степень фиброза. Пороговые значения степеней фиброза для хронического вирусного гепатита С не совпадают с таковыми для хронического вирусного гепатита В [1]. Такая же ситуация существует с другими нозологиями. Это имеет важное значение для текущей практической работы.

Внешние возмущающие факторы

Внешние возмущающие факторы обусловлены влиянием пищи, курения, лекарственных средств и других внешних воздействий на организм обследуемого с последующим изменением модуля Юнга при эластометрии исследуемого органа.

Портальное давление и пища

Доказано, что градиент печеночного венозного давления, который является показателем портального давления, и его изменения коррелируют с жесткостью печени по данным эластографии сдвиговой волной [19]. Поэтому имеется возможность по данным эластометрии оценить влияние ряда факторов на портальное давление.

Прием пищи вызывает рабочую гиперемия печени и повышает измеряемое значение модуля Юнга. При отсутствии фиброза печени время, прошедшее после приема пищи, менее критично, чем для обследуемых с хроническими диффузными заболеваниями. Если после еды значение модуля Юнга находится в пределах нормы, это означает, что натощак этот эластографический показатель также будет нормальный. Для пациентов с заболеваниями печени требуется исследование натощак или через 6 часов после еды.

По данным транзитной эластографии у здоровых людей сразу после еды среднее повышение жесткости составляет около 0,8 кПа, при хроническом гепатите С с исходным значением жесткости до 10 кПа – 1 кПа, а у пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени при исходном значении жесткости более 10 кПа – 2,7 кПа. Через час после приема пищи повысившийся эластографический показатель начинает снижаться, а через 3 часа почти возвращается к исходным значениям [20], однако динамика показателей может зависеть от характера пищи. Чем более выражен фиброз печени исходно, тем большее повышение жесткости отмечается после еды [21]. По результатам двумерной эластометрии поперечной волной после еды повышение модуля Юнга у здоровых людей составляет около 1 кПа. Если не учитывать прием пищи, ошибочно завышенная степень фиброза печени будет диагностирована у 11% здоровых обследуемых [22].

При сравнении изменений жесткости печени после приема пищи по данным транзитной и поперечноволновой эластометрии у пациентов с алкогольной болезнью печени получены схожие результаты, однако в первом случае зафиксированы более значительные изменения. Степень повышения жесткости печени зависит от исходного значения степени фиброза. Если при степени фиброза F0–F3 модуль Юнга повышается по среднему значению на 1,1–1,3 кПа, то при F4 – на 8,0–9,1 кПа. Без учета этого возмущающего действия пищи на эластографические показатели диагностика степени фиброза становится ошибочной в

22–38% случаев в зависимости от варианта эластографии и калорийности пищи [23].

Имеются данные итальянских авторов по результатам транзитной эластографии об отсутствии статистически значимого повышения жесткости печени после приема 400 мл воды внутрь у 20 пациентов с хроническим гепатитом С [21]. В другом исследовании, выполненном американскими специалистами, оценивалась скорость поперечной волны при эластографии печени у 19 здоровых людей после приема внутрь 1 л или 1,5 л воды при массе тела до 150 фунтов (68 кг) или более этого значения, соответственно. Оказалось, что после приема воды скорость возрастала ($p < 0,001$) с исходного значения 1,38 м/сек до 1,53 м/сек на 45-й минуте с последующим быстрым (за 15 минут) возвращением к исходному значению. Таким образом, повышение жесткости печени в описанной ситуации составило примерно 1,5 кПа. Авторы делают вывод о необходимости воздержаться от приема жидкости хотя бы в течение часа перед эластометрией [24].

В соответствии с рекомендациями EFSUMB 2017 г. перед эластографией должен быть исключен прием напитков, особенно содержащих кофеин [1].

Алкоголь

Целенаправленные исследования по влиянию на эластометрические показатели разового приема алкоголя отсутствуют. Имеется работа норвежских специалистов, которые оценивали изменение жесткости печени у 36 здоровых лиц человек с учетом приема алкоголя в последние 4 дня, причем среднее значение выпитого алкоголя соответствовало 90 г в пересчете на этиловый спирт. Статистически значимых изменений после приема алкоголя обнаружить не удалось, однако имелась тенденция к уменьшению жесткости при ее исходно высоких значениях и, наоборот, повышению при исходно низких величинах [14]. Острый алкогольный гепатит характеризуется повышением модуля Юнга. Прекращение приема алкоголя при запоях сопровождается снижением жесткости печени [25].

Курение

При сравнении жесткости печени методом транзитной эластометрии печени у курящих и некурящих обследуемых с неалкогольной жировой болезнью печени различий не обнаружено [26]. Исследования по изучению влияния эпизода

курения на эластографические показатели печени не проводились.

Лекарственные средства

Любые вазоактивные фармакологические препараты могут оказывать влияние на эластографические показатели. При эластографии печени оценка влияния лекарственных средств имеет два основных аспекта: во-первых, следует учитывать их возмущающее воздействие, т.е. ложное повышение или понижение жесткости; во-вторых, оценка изменения эластографического показателя при остром применении препарата является фармакологической пробой, которая может иметь диагностическое или прогностическое значение.

В эксперименте показано, что лозартан или донаторы оксида азота (нитраты) снижают жесткость печени. Установлено, что у пациентов с циррозом печени лечение пропранололом в большинстве (примерно в двух третях) случаев снизило жесткость печени по данным транзитной эластографии, однако это обычно наблюдалось при исходно высоком показателе, в то время как при его низком значении наблюдался противоположный эффект. Разнонаправленные изменения жесткости в двух группах составляли около 32-47% от исходного уровня. Оказалось, что пациенты, ответившие уменьшением жесткости печени на лечение пропранололом, имели в последующем меньше осложнений и лучшую выживаемость [13]. При эластометрии печени с помощью магнитно-резонансной томографии не удалось подтвердить снижение жесткости печени после внутривенного введения пропранолола, хотя для селезенки этот эффект был установлен, а снижение составило около 7% [27].

То, что изменение жесткости селезенки после пробного лечения карведилолом является предиктором успешной последующей профилактики кровотечений из варикозных вен пищевода было также установлено точечной эластографией у пациентов с циррозом печени [28]. При измерении градиента печеночного венозного давления показано, что его корреляция с жесткостью печени улучшается у ответчиков на лечение портальной гипертензии неселективными β -блокаторами [29].

По нашим данным сублингвальный прием одной таблетки (0,5 мг) нитроглицерина через 5-15 минут вызывает статистически значимое снижение модуля Юнга по результатам эластометрии сдвиговой волной примерно на 0,5-1,5 кПа у здоровых людей, затем этот показатель постепен-

но нормализуется. Аналогичная динамика жесткости печени происходит у пациентов с хроническим гепатитом С при стадии фиброза F0. При циррозе печени (F4) или выраженном фиброзе (F3) в большинстве случаев наблюдается повышение величины модуля Юнга, причем к 10-15 минуте от момента приема нитроглицерина оно статистически значимо возрастает на 1,2-1,5 кПа. Для диагностики цирроза печени следует в первую очередь использовать классические ультразвуковые признаки заболевания [30]. Однако в ряде случаев эластометрия позволяет уточнить характер поражения, особенно при микронодулярном циррозе печени. Степень повышения модуля Юнга при циррозе печени коррелирует с вероятностью кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода при развитии портальной гипертензии и расценивается как прогностический показатель.

Таким образом, при интерпретации результатов УЗ эластометрии следует учитывать прием лекарственных средств. Возможно, в этом направлении фармакологические пробы будут иметь дополнительное диагностическое и прогностическое предикторное значение.

Прочие факторы

Учитывая, что широкое использование эластометрии сдвиговой волной в клинической практике и исследовательских целях началось сравнительно недавно, количество публикаций о влиянии внешних возмущающих факторов на показатели модуля Юнга ограничено, однако это направление интенсивно разрабатывается.

Наличие каких-либо возмущающих факторов следует отразить в протоколе эластографического исследования и оценить в заключительной части, вплоть до указания о невозможности интерпретации полученных результатов.

Заключение

Двумерная эластометрия сдвиговой волной позволяет неинвазивно оценить степень фиброза печени, что важно при ведении пациентов с диффузными заболеваниями органа. Вместе с тем следует учитывать влияние ряда факторов, искажающих результаты эластографических измерений. К таким возмущающим факторам, наряду с методическими, относят внутренние и внешние воздействия. Различают следующие внутренние возмущающие факторы: воспаление и другая

(кроме фиброза) патология печени, степень гидратации, недостаточность кровообращения, почечная недостаточность, ожирение, асцит, беременность, билиарная гипертензия и прочие менее значимые факторы. Внешними возмущающими факторами являются: пища, алкоголь; курение и фармакологические препараты. Наличие возмущающих факторов следует отражать в протоколе исследования.

Литература

- 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. doi: org/10.1055/a-0641-0076
- Пиманов, С. И. Факторы, оказывающие влияние на результаты ультразвуковой эластометрии печени / С. И. Пиманов, М. Д. Митькова, В. В. Митьков // *Ультразвуковая и функционал. диагностика.* 2021. № 4. С. 9–29. doi:10.24835/1607-0771-2021-4-9-29
- Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease / S. Mueller [et al.] // *Liver Int.* 2015 Dec. Vol. 35, N 12. P. 2514–2521. doi: 10.1111/liv.12904
- Shear wave elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis B: Adapting the cut-offs to alanine aminotransferase levels improves accuracy / J. Zeng [et al.] // *Eur. Radiol.* 2019 Feb. Vol. 29, N 2. P. 857–865. doi: 10.1007/s00330-018-5621-x
- Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Singh [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Jan. Vol. 16, N 1. P. 27–38. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038
- Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in acute liver failure: necrosis mimics cirrhosis / T. F. Karlas [et al.] // *Z. Gastroenterol.* 2011 Apr. Vol. 49, N 4. P. 443–448. doi: 10.1055/s-0029-1245690
- Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis / G. Millonig [et al.] // *Hepatology.* 2008 Nov. Vol. 48, N 5. P. 1718–1723. doi: 10.1002/hep.22577
- How intrahepatic cholestasis affects liver stiffness in patients with chronic hepatitis B: a study of 1197 patients with liver biopsy / H. Guo [et al.] // *Eur. Radiol.* 2020 Feb. Vol. 30, N 2. P. 1096–1104. doi: 10.1007/s00330-019-06451-x
- Range of Normal Liver Stiffness and Factors Associated With Increased Stiffness Measurements in Apparently Healthy Individuals / F. Bazerbachi [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019 Jan. Vol. 17, N 1. P. 54–64. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.069
- Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: Applicability, reproducibility, and diagnostic performance / S. M. Lee [et al.] // *PLoS One.* 2017 May. Vol. 12, N 5. e0177264. doi: 10.1371/journal.pone.0177264
- Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia / F. J. Ammon [et al.] // *World J. Gastroenterol.* 2018 Oct. Vol. 24, N 38. P. 4393–4402. doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4393
- Transient liver elastography in normal pregnancy - a longitudinal cohort study / M. S. Ribeiro [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* 2019 Jul. Vol. 54, N 6. P. 761–765. doi: 10.1080/00365521.2019.1629007
- Pharmacological decrease of liver stiffness is pressure-related and predicts long-term clinical outcome / F. Piecha [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Oct. Vol. 315, N 4. P. G484–G494. doi: 10.1152/ajpgi.00392.2017
- Point Shear Wave Elastography and the Effect of Physical Exercise, Alcohol Consumption, and Respiration in Healthy Adults / V. Taraldsen [et al.] // *Ultrasound Int. Open.* 2020 Dec. Vol. 6, N 3. P. E54–E61. doi: 10.1055/a-1298-9642
- 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. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.10.004
- 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. doi: 10.1055/s-0032-1312816
- Пиманов, С. И. Воспроизводимость результатов ультразвуковой эластографии печени сдвиговой волной / С. И. Пиманов, О. Ю. Сычев, О. И. Данилова // *Лучевая диагностика и терапия.* 2019. № 1S. P. 151–152.
- Вариабельность результатов ультразвуковой эластографии печени сдвиговой волной при многократных измерениях / О. Ю. Сычев [и др.] // *Ультразвуковая и функционал. диагностика.* 2019. № 3, прил. 2. С. S86.
- Liver stiffness measured by two-dimensional shear-wave elastography predicts hepatic vein pressure gradient at high values in liver transplant candidates with advanced liver cirrhosis / S. Frankova [et al.] // *PLoS One.* 2021 Jan. Vol. 16, N 1. e0244934. doi: 10.1371/journal.pone.0244934
- Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection / I. Mederacke [et al.] // *Liver Int.* 2009 Oct. Vol. 29, N 10. P. 1500–1506. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02100.x
- Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution / U. Arena [et al.] // *Hepatology.* 2013 Jul. Vol. 58, N 1. P. 65–72. doi: 10.1002/hep.26343
- Impact of Food Intake on Liver Stiffness Determined by 2-D Shear Wave Elastography: Prospective Interventional Study in 100 Healthy Patients / G. Petzold [et al.] // *Ultrasound. Med. Biol.* 2019 Feb. Vol. 45, N 2. P. 402–410. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.021
- High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal / A. Kjærgaard [et al.] // *PLoS One.* 2017 Apr. Vol. 12, N 4. e0173992. doi: 10.1371/journal.pone.0173992
- The effect of water intake on ultrasound tissue characteristics and hemodynamics of adult livers / J. Lee [et al.] // *Clin. Exp. Hepatol.* 2021 Jun. Vol. 7, N 2. P. 223–230. doi: 10.5114/ceh.2021.107068
- 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. doi: 10.1002/sono.12132
- Relationship between coffee consumption, sleep duration and smoking status with elastographic parameters of liver

steatosis and fibrosis; controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements / I. Mikolasevic [et al.] // Int. J. Clin. Pract. 2021 Mar. Vol. 75, N 3. e13770. doi: 10.1111/ijcp.13770

27. Using MR elastography to assess portal hypertension and response to beta-blockers in patients with cirrhosis / K. V. Danielsen [et al.] // Liver Int. 2021 Sep. Vol. 41, N 9. P. 2149–2158. doi: 10.1111/liv.14981

28. Non-invasive response prediction in prophylactic carvedilol therapy for cirrhotic patients with esophageal varices / H. Y.

Kim [et al.] // J. Hepatol. 2019 Mar. Vol. 70, N 3. P. 412–422. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.018

29. Non-selective β -blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis / T. Reiberger [et al.] // J. Gastroenterol. 2012 May. Vol. 47, N 5. P. 561–568. doi: 10.1007/s00535-011-0517-4

30. Пиманов, С. И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С. И. Пиманов. Москва : Практ. медицина, 2016. 416 с.

Поступила 20.12.2022 г.
Принята в печать 17.04.2023 г.

References

- 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
- Pimanov SI, Mitkova MD, Mitkov VV. Factors indicating an influence on the results of ultrasound elastometry of the liver. *Ultrazvukovaya Funktsional Diagnostika.* 2021;(4):9-29. doi:10.24835/1607-0771-2021-4-9-29. (In Russ.)
- Mueller S, Englert S, Seitz HK, Badea RI, Erhardt A, Bozaari B, et al. Inflammation- adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver Int.* 2015 Dec;35(12):2514-21. doi: 10.1111/liv.12904
- Zeng J, Zheng J, Jin J-Y, Mao Y-J, Guo H-Y, Lu M-D, et al. Shear wave elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis B: Adapting the cut-offs to alanine aminotransferase levels improves accuracy. *Eur Radiol.* 2019 Feb;29(2):857-65. doi: 10.1007/s00330-018-5621-x
- Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jan;16(1):27-38. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.038
- Karlas TF, Pfrepper C, Rosendahl J, Benckert C, Wittekind C, Jonas S, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in acute liver failure: necrosis mimics cirrhosis. *Z Gastroenterol.* 2011 Apr;49(4):443-8. doi: 10.1055/s-0029-1245690
- Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology.* 2008 Nov;48(5):1718-23. doi: 10.1002/hep.22577
- Guo H, Liao M, Jin J, Zeng J, Li S, Schroeder DR, et al. How intrahepatic cholestasis affects liver stiffness in patients with chronic hepatitis B: a study of 1197 patients with liver biopsy. *Eur Radiol.* 2020 Feb;30(2):1096-104. doi: 10.1007/s00330-019-06451-x
- Bazerbachi F, Haffar S, Wang Z, Cabezas J, Arias-Loste MT, Crespo J, et al. Range of Normal Liver Stiffness and Factors Associated With Increased Stiffness Measurements in Apparently Healthy Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan;17(1):54-64. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.069
- Lee SM, Lee JM, Kang H-J, Yang HK, Yoon JH, Chang W, et al. Liver fibrosis staging with a new 2D-shear wave elastography using comb-push technique: Applicability, reproducibility, and diagnostic performance. *PLoS One.* 2017 May;12(5):e0177264. doi: 10.1371/journal.pone.0177264
- Ammon FJ, Kohlhaas A, Elshaarawy O, Mueller J, Bruckner T, Sohn C, et al. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia. *World J Gastroenterol.* 2018 Oct;24(38):4393-402. doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4393
- Ribeiro MS, Hagström H, Stål P, Ajne G. Transient liver elastography in normal pregnancy - a longitudinal cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Jun;54(6):761-5. doi: 10.1080/00365521.2019.1629007
- Piecha F, Mandorfer M, Peccerella T, Ozga A-K, Poth T, Vonbank A, et al. Pharmacological decrease of liver stiffness is pressure-related and predicts long-term clinical outcome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018 Oct 1;315(4):G484-94. doi: 10.1152/ajpgi.00392.2017
- Taraldsen V, Tomasgard S, Rudlang MT, Gilja OH, Vesterhus M, Mjelle AB. Point Shear Wave Elastography and the Effect of Physical Exercise, Alcohol Consumption, and Respiration in Healthy Adults. *Ultrasound Int Open.* 2020 Dec;6(3):E54-61. doi: 10.1055/a-1298-9642
- 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
- 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
- Pimanov SI, Sychev OYu, Danilova OI. Reproducibility of shear-wave ultrasound elastography of the liver. *Luchevaya Diagnostika Terapiya.* 2019;(1S):151-2. (In Russ.)
- Sychev OYu, Danilova OI, Mikhaylova NA, Vergasova EV, Pimanov SI. Variability of hepatic ultrasonic shear-wave elastography results in multiple measurements. *Ultrazvukovaya Funktsional Diagnostika.* 2019;(3 Pril 2):S86. (In Russ.)
- Frankova S, Lunova M, Gottfriedova H, Senkerikova R, Neroldova M, Kovac J, et al. Liver stiffness measured by two-dimensional shear-wave elastography predicts hepatic vein pressure gradient at high values in liver transplant candidates with advanced liver cirrhosis. *PLoS One.* 2021 Jan;16(1):e0244934. doi: 10.1371/journal.pone.0244934
- Mederacke I, Wurstthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2009 Nov;29(10):1500-6. doi: 10.1111/j.1478-

- 3231.2009.02100.x
21. Arena U, Platon ML, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, et al. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):65-72. doi: 10.1002/hep.26343
 22. Petzold G, Porsche M, Ellenrieder V, Kunsch S, Neesse A. Impact of Food Intake on Liver Stiffness Determined by 2-D Shear Wave Elastography: Prospective Interventional Study in 100 Healthy Patients. *Ultrasound Med Biol*. 2019 Feb;45(2):402-10. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.09.021
 23. Kjaergaard M, Thiele M, Jansen C, Madsen BS, Gørtzen J, Strassburg C, et al. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PLoS One*. 2017 Apr 4;12(4):e0173992. doi: 10.1371/journal.pone.0173992
 24. Lee J, Lee R, Erpelding T, Siddoway RL, Gao J. The effect of water intake on ultrasound tissue characteristics and hemodynamics of adult livers. *Clin Exp Hepatol*. 2021 Jun;7(2):223-30. doi: 10.5114/ceh.2021.107068
 25. 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
 26. Mikolasevic I, Domislovic V, Kanizaj TF, Radic-Kristo D, Krznaric Z, Milovanovic T, et al. Relationship between coffee consumption, sleep duration and smoking status with elastographic parameters of liver steatosis and fibrosis; controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements. *Int J Clin Pract*. 2021 Mar;75(3):e13770. doi: 10.1111/ijcp.13770
 27. Danielsen KV, Hove JD, Nabilou P, Yin M, Chen J, Zhao M, et al. Using MR elastography to assess portal hypertension and response to beta-blockers in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2021 Sep;41(9):2149-58. doi: 10.1111/liv.14981
 28. Kim HY, So YH, Kim W, Ahn D-W, Jung YJ, Woo H, et al. Non-invasive response prediction in prophylactic carvedilol therapy for cirrhotic patients with esophageal varices. *J Hepatol*. 2019 Mar;70(3):412-22. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.018
 29. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Pinter M, Homoncik M, Peck-Radosavljevic M. Non-selective β -blockers improve the correlation of liver stiffness and portal pressure in advanced cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):561-8. doi: 10.1007/s00535-011-0517-4
 30. Pimanov SI. *Ultrasound diagnostics in gastroenterology*. Moscow, RF: Prakt meditsina; 2016. 416 p. (In Russ.)

Submitted 20.12.2022

Accepted 17.04.2023

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;
О.И. Данилова – старший преподаватель кафедры онкологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

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;
O.I. Danilova – senior lecturer of the Chair of Oncology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.18>

Основные проблемы и пути развития клеточных технологий на основе мезенхимальных стволовых клеток для восстановления хрящевой ткани

А.А. Жерносеченко^{1,2}, Я.И. Исайкина¹, Е.Г. Лях¹

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 18-26.

Main problems and ways of development of cellular technologies based on mesenchymal stem cells for cartilage tissue restoration

H.A. Zhernasechanka^{1,2}, Y.I. Isaikina¹, E.G. Liakh¹

¹Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(2):18-26.

Резюме.

Из-за ограниченной способности резидентных хондроцитов восстанавливать поврежденную хрящевую ткань, клеточная терапия на основе мезенхимальных стволовых клеток (МСК) была предложена в качестве нового терапевтического подхода к восстановлению хряща. По своим свойствам МСК представляют собой перспективный ресурс для клеточных биотехнологий. Растущее понимание механизмов, лежащих в основе поддержания и восстановления суставного хряща, способствует расширению возможностей использования МСК в регенеративной медицине. В этом обзоре мы рассматриваем возможные пути, по которым происходит восстановление хрящевой ткани при применении МСК, анализируем проблемы получения гипертрофированного фенотипа клеток при дифференцировке МСК *in vitro* и возможность восстановления зональности суставной поверхности, а также обсуждаем и сравниваем характеристики МСК, полученные из разных источников, и необходимость индукции клеток до введения.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, хондрогенез, клеточные биотехнологии.

Abstract.

Due to the restricted capacity of resident chondrocytes to regenerate the injury of cartilage tissue, stem cell-based therapies have been proposed as a novel therapeutic approach for cartilage repair. Thanks to their properties mesenchymal stem cells (MSCs) represent a promising resource for cellular biotechnologies. The better understanding of the mechanisms of articular cartilage repair can expand the possibilities of using MSCs in regenerative medicine. In this review, we have considered the possible ways of cartilage restoration by the use of MSCs. We have analyzed the possibility of reducing hypertrophy in MSCs after differentiation *in vitro* and enhancing functional properties of engineered cartilage by creating zonally-tailored structures. We also have discussed and compared the characteristics of MSCs obtained from different sources and the necessity of cellular induction before the introduction.

Keywords: mesenchymal stem cells, chondrogenesis, cell biotechnologies.

Введение

В 1970 году А.Я. Фриденштейн и соавт. впервые описали выделенные из костного мозга стро-

мальные клетки-предшественники, способные прикрепляться к пластику и пролиферировать, образуя колонии [1]. Для этой популяции клеток А.И. Caplan в 1991 году ввел название «мезенхималь-

ные стволовые клетки» (МСК) [2]. В дальнейшем Международным обществом клеточной терапии (ISCT – от англ. International Society for Cellular Therapy) в 2006 году было предложено использовать термин «Multipotent mesenchymal stromal cells» с сохранением аббревиатуры МСК, которая прижилась в широких кругах специалистов, занимающихся вопросами клеточной терапии [3]. На данный момент разработаны протоколы получения МСК из различных источников: жировой ткани, плаценты, пуповинной крови, пульпы зуба, кожи и подкожной клетчатки, слюнных желез, печени, легких, менструальной крови, периферической крови, обонятельной выстилки и т.д. [4].

Для установления принадлежности клеток, полученных в разных лабораториях и из различных источников, к популяции МСК и облегчения обмена данными между исследователями в 2006 году ISCT были определены минимальные критерии: наличие адгезивных свойств в стандартных условиях культивирования; экспрессия поверхностных молекул CD105, CD73 и CD90 и отсутствие экспрессии CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79a или CD19 и HLA-DR; способность к дифференцировке в остеогенном, адипогенном и хондрогенном направлениях *in vitro* [3].

Использование МСК в клеточной терапии обусловлено следующими их свойствами: мультипотентностью, высоким пролиферативным потенциалом, гипоиммуногенностью, трофической способностью, иммуномодулирующей активностью [5]. МСК имеют мезодермальное происхождение и характеризуются пластичностью и способностью к ортодоксальной дифференцировке в хондрогенном, остеогенном и адипогенном направлениях [6]. В совокупности все эти качества определяют востребованность МСК для широкого клинического применения в иммуносупрессивной, противовоспалительной и регенеративной терапиях.

В хрящевой ткани взрослого организма человека (созревание ткани происходит к 18-21 годам) хондроциты составляют всего 1-5% от общего объема хряща, в то время как компоненты внеклеточного матрикса составляют оставшиеся 95-99%. Хондроциты продуцируют малое количество внеклеточного матрикса и почти не отвечают на воздействие (индукцию) ростовыми факторами [7], что является причиной неэффективности медикаментозной терапии при восстановлении дефектов или дегенеративных изменений хряща. Одним из перспективных на-

правлений репарации хрящевой ткани является применение МСК, поскольку именно эти клетки могут быть увеличены *ex vivo* до клинически значимого количества с сохранением потенциала к хондрогенной дифференцировке [8].

Механизмы восстановления хрящевой ткани при помощи МСК

Первоначально целью использования МСК было образование хрящевой ткани *de novo* из дифференцированных клеток.

Хрящевая ткань имеет мезенхимальное происхождение [7]. Хрящевой дифференцирон представлен последовательно сменяющимися в процессе созревания клетками: стволовыми, хондрогенными, хондробластами, хондроцитами. В норме хондроциты, проявляя спокойный фенотип, синтезируют протеогликаны и другие неколлагеновые молекулы.

Для успешной реализации программы хондрогенной дифференцировки в МСК *in vivo* необходимо выполнение большого количества условий. Тем не менее, процесс дифференцировки может быть воспроизведен *in vitro* с применением только некоторых из этих условий: добавлением в культуральную среду цитокинов семейства TGFβ (от англ. transforming growth factor beta) и созданием высокоплотной культуры клеток [7].

Хондрогенез на клеточном уровне представляет собой последовательный процесс, состоящий из двух основных стадий: конденсации и дифференцировки. Понимание молекулярных механизмов реализации этой программы играет важную роль в разработке методов для регенерации хрящевой ткани. На стадии конденсации происходит образование конгломератов МСК за счет передвижения клеток, без их пролиферации. Процесс инициируется контактным взаимодействием клеток между собой и матриксом, благодаря адгезивным молекулам N-кадгерина и N-САМ, которые продуцируются недифференцированными МСК. В результате происходят изменения в цитоскелете клеток и формирование межклеточных щелей. МСК на данном этапе синтезируют маркеры конденсации – коллагены I, III, V типов, а также фибронектин и протеогликаны [9].

Стадию дифференцировки можно рассмотреть как последовательность ступеней созревания, первая из которых – это переход недифференцированных МСК в ранние хондробласты, которые еще способны к пролиферации [10].

Происходит экспрессия хондроспецифических генов, таких как транскрипционный фактор SOX9 (от англ. SRY-Box transcription factor 9), который является важнейшим фактором-регулятором последовательных событий хондрогенеза, и генов COL2 и AGG, отвечающих за синтез компонентов внеклеточного матрикса коллагена II типа и агрекана [10].

Последующее изменение внеклеточного матрикса связано с появлением протеогликанов тенасцина и матрилинов, белков тромбоспондина и олигомерного матриксного белка хряща COMP (от англ. cartilage oligomeric matrix protein), при этом наблюдается исчезновение коллагена I типа, фибронектина и N-кадгерина. Результатом этих событий становится трансформация клеток в полностью дифференцированные хондроциты [11], в то же время происходит формирование компонентов внеклеточного матрикса, представленных коллагеном II типа и агреканом [7].

В 1998 году В. Johnstone и соавт. провели успешную *in vitro* хондрогенную дифференцировку МСК кролика, подтвержденную увеличением экспрессии мРНК гена коллагена II типа и усилением активности щелочной фосфатазы в агрегатах клеток. Для эксперимента они впервые использовали в качестве модели трехмерную пеллет-систему, которая имитировала межклеточные взаимодействия в прехрящевой конденсации во время эмбрионального развития [12].

У.В. Park и соавт. показали, что через несколько суток после введения МСК в сустав клетки не детектируются в области введения, несмотря на идущий процесс регенерации ткани [13]. Было выдвинуто предположение, что цитокины, продуцируемые МСК, играют важнейшую роль в восстановлении ткани, воздействуя на эндогенные стволовые клетки и индуцируя их к пролиферации и дифференцировке [14, 15].

Таким образом, после мобилизации и миграции в места дефекта МСК способствуют восстановлению поврежденного участка ткани вследствие секреции клетками химических факторов (хемокины, цитокины, ростовые факторы) и/или их дифференцировки [15].

Результаты исследования по применению МСК, полученных из пуповинной крови, в гиалуроновой кислоте для восстановления сустава позволили У. В. Park и соавт. сделать заключение, что паракринное воздействие МСК на субхондральные прогениторные клетки играет существенную роль в регенерации хряща, а противовоспалитель-

ный эффект МСК обеспечивает условия, в которых *de novo* образовавшаяся ткань наиболее полно ревалентна восстанавливаемой [13].

Строение суставного хряща и возможность восстановления его зональности

Гиалиновая хрящевая ткань состоит из трех различающихся по своим свойствам зон. Поверхностная зона составляет 10-20% от общей толщины хрящевой ткани и представлена уплощенными хондроцитами, матриксом с низким содержанием протеогликанов и расположенными параллельно поверхности коллагеновыми волокнами. Она наиболее чувствительна для гибели клеток после травмы [16]. В поверхностном слое концентрация протеогликанов низкая, что способствует более высокой проницательности ткани [7]. Хондроциты поверхностного слоя секретируют лубрициновые протеины и коллаген I типа, которые не присутствуют в других слоях. Лубрицин является гликопротеином синовиальной жидкости, и его функция заключается в уменьшении износа суставного хряща. Вместе с гиалуроновой кислотой он обеспечивает низкий коэффициент трения, это способствует эффективному скольжению при движении сустава. Средняя, или, как её еще называют, промежуточная, зона гиалинового хряща составляет 40-60% общей толщины и представлена большими сферическими хондроцитами, которые окружены внеклеточным матриксом. Она характеризуется наиболее высоким содержанием протеогликанов. Хондроциты в этом слое хряща секретируют большое количество коллагена II типа и протеогликанов (в основном агрекан). Расположение коллагеновой фибриллярной сети становится более произвольным. Глубокая зона (20-50% общей толщины хрящевой ткани) содержит хондроциты, которые организованы в очаги колоннообразных клеток. В этом регионе коллаген II типа расположен перпендикулярно поверхности. Глубокая зона характеризуется наименьшим содержанием хондроцитов, увеличением концентрации протеогликанов и присутствием коллагена X типа. Эта часть имеет уникальный состав матрикса с хондроцитами, экспрессирующими маркеры гипертрофии [7].

Стандартные методы лечения полнослойных дефектов хряща часто способствуют формированию волокнистого хряща в месте повреждения, качество которого из-за отсутствия зональной

организации со временем ухудшается. Имплантация аутологических хондроцитов уменьшает образование волокнистого хряща, но не может восстановить зональную организацию суставной поверхности, что в некоторых случаях приводит к периферической гипертрофии и кальцификации [16]. Поэтому для успешной полной регенерации суставной поверхности необходима разработка конструкции, которая могла бы имитировать зонально-специфическую структуру суставной ткани с различными фенотипами клеток в своем составе. S. Moeinzadeh и соавт. в своем исследовании показали, что добавление коктейля ростовых факторов TGF β 1 и BMP7 (от англ. bone morphogenetic protein 7) стимулирует дифференцировку МСК человека в фенотип хондроцитов поверхностной зоны суставного хряща, что подтверждается синтезом клетками белка поверхностной зоны, коллагена II типа, SOX9, тогда как добавление IGF (от англ. insulin-like growth factor) стимулирует дифференцировку МСК в фенотип хондроцитов промежуточной зоны (агрекан) [16]. Авторы также отметили влияние плотности заселения МСК в носитель на дальнейшую хондродифференцировку клеток. Так, МСК с высокой плотностью, инкапсулированные в гидрогель, при дифференцировке в хондроциты экспрессируют маркеры поверхностной и промежуточной зон суставного хряща (COL2, SOX9, AGG), тогда как МСК с низкой плотностью – маркеры глубокой зоны (COL10 и щелочная фосфатаза) [16]. Дальнейшие разработки в данной области смогут способствовать получению клеточно-инженерных конструкций, адаптированных к зонам и с фенотипическим сдвигом от клеток поверхностной зоны к гипертрофическим хондроцитам.

Проблемы хондрогенной дифференцировки МСК *in vitro*

Одной из проблем *in vitro* дифференцировки МСК является получение гипертрофированных хондроцитов, которые впоследствии могут подвергаться апоптозу и кальцификации [17]. В нативной хрящевой ткани процент коллагена X типа от общего содержания коллагенов составляет около 1% [7]. В условиях физиологической нормы суставной хрящ – это иммунологически инертная и регенераторно-статическая ткань, и с позиции тканевого гистогенеза и системообразующих факторов (СОФ) воспроизведение ткани

носит положительно изменяющийся и стабилизирующий характер. В неблагоприятных условиях при воздействии на ткань дестабилизирующих СОФ воспроизведение структурных частей ткани является недостаточным, из-за чего происходит дистрофия и деградация хрящевой ткани [18].

R.V. Jakobsen и соавт., исследуя 5 ростовых факторов в различных комбинациях (TGF β , BMP, дексаметазон, IGF, FGF (от англ. fibroblast growth factor)), отмечали, что все эти факторы стимулируют реализацию программы хондрогенеза в МСК и росту экспрессии маркеров гиалинового хряща (AGG, COL2, COL11, COMP). С другой стороны, те же факторы связаны с гипертрофией хондроцитов, что подтверждалось экспрессией маркеров, ассоциированных с гипертрофией – COL10 и RUNX2 (ген одноименного транскрипционного фактора от англ. Runt-related transcription factor 2) [19].

В процессе хондрогенной дифференцировки МСК экспрессируют и COL2, и COL10. Четкого объяснения данного явления нет. Некоторые авторы связывают это с особенностями метиллирования гена COL10 в МСК [20]. Согласно другой точке зрения, происходит нарушение взаимосвязи между SOX9 и коллагеном X типа. При *in vivo* дифференцировке клеток в хондрогенном направлении SOX9 осуществляет пространственно-временной контроль над экспрессией генов COL10 и таким образом контролирует переход клеток в гипертрофированный фенотип, но в процессе *in vitro* дифференцировки пространственно-временной контроль, присутствующий *in vivo*, отсутствует, и поэтому в большинстве случаев МСК продолжают экспрессировать COL2 и COL10 одновременно [21].

Ряд работ показал, что депонирование коллагена X типа было значительно ниже при совместном культивировании МСК и хондроцитов, по сравнению с монокультивированием МСК [22]. Исследования J. Liu и соавт. показали, что кондиционная среда культуры хондроцитов содержит TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3, IGF1 и IGF2 [23].

Это может свидетельствовать о возможности контроля хондрогенного пути дифференцировки МСК и ингибирования экспрессии COL10.

Применение МСК из различных источников

Тканевые источники МСК, используемых в клеточной терапии, принято делить на взрослые

(костный мозг, периферическая кровь, жировая ткань) и неонатальные (пупочный канатик, Вартонов студень, плацента, плодные оболочки) [24].

Применению МСК, полученных из костного мозга и плаценты, для регенерации хрящевой ткани посвящено много экспериментальных и клинических исследований, результаты которых подтвердили эффективность этого метода клеточной терапии, но нет единого мнения о преимуществе использования МСК из того или иного источника. Нео J.S. и соавт. в своем исследовании потенциала дифференцировки в хондрогенном направлении и иммуномодулирующего эффекта показали, что МСК костного мозга (КМ-МСК) и жировой ткани представляют собой более оптимальный источник стволовых клеток для тканевой инженерии, по сравнению с МСК плаценты (П-МСК) [25].

М.Е. Bernardo и соавт. в своей экспериментальной работе продемонстрировали, что КМ-МСК обладают более высокой способностью к хондрогенной дифференцировке, чем П-МСК [26]. С другой стороны, S. Hsu и соавт. придерживаются противоположного мнения, что применение П-МСК для тканевой инженерии хрящевой ткани более предпочтительно, чем КМ-МСК [27].

N. Beeravolu и соавт., используя молекулярно-генетический метод для оценки интенсивности хондрогенной дифференцировки МСК, выделенных из различных тканей, установили, что МСК, выделенные из области соединения плаценты с пуповиной, в случае хондрогенной дифференцировки имели более высокую экспрессию генов хондрогенеза SOX9 и COL2 по сравнению КМ-МСК [28].

Проведенное нами исследование выявило, что реализация хондрогенной программы в КМ-МСК происходит в большей степени за счет экспрессии коллагенов (COL2, COL10), в то время как для П-МСК характерен более высокий потенциал в индукции синтеза неколлагеновых белков внеклеточного матрикса, кодируемых генами COMP и VER [29].

Применение нативных или индуцированных МСК

На сегодняшний день в клинической практике используются в основном нативные аллогенные или аутологичные МСК. Результатом имплантации недифференцированных МСК в место дефекта было улучшение клинических показате-

лей и положительная функциональная динамика через 12-48 месяцев после введения МСК [30]. Тем не менее, H. Nejadnik и соавт. после применения МСК для регенерации хрящевой ткани наблюдали только частичное образование гиалинового хряща [31]. Поэтому было выдвинуто предположение, что имплантация предварительно преддифференцированных МСК приведет к более быстрой и лучшей регенерации хряща по сравнению с использованием недифференцированных МСК. Было постулировано, что это связано с лучшей функциональностью предварительно дифференцированных клеток и ускоренным образованием нового гиалиноподобного хряща, который обеспечивает большую механическую прочность имплантата, способствуя лучшей защите введенных клеток [32]. В работе V. Marquass и соавт. гели, содержащие преддифференцированные КМ-МСК, показали значительно лучший гистологический результат по сравнению с гелями с недифференцированными МСК. De novo образованная ткань из преддифференцированных МСК обнаружила положительное иммуногистохимическое окрашивание на коллаген II типа [33]. Аналогичные результаты получены M. Zscharnack и соавт., которые показали, что *in vitro* хондрогенная преддифференцировка КМ-МСК влияет на результат применения МСК *in vivo* на модели овцы, приводя к превосходным гистологическим результатам через 6 месяцев [34]. Vornes и соавт. оценили имплантацию в дефект сустава овцы преддифференцированных аутологичных МСК костного мозга в составе каркаса из гиалуриновой кислоты. Через 6 месяцев в зоне дефекта наблюдалось развитие хрящевой репаративной ткани, которая содержала сафранин О-положительные протеогликаны и имела высокий процент заполнения дефекта и хорошие гистологические показатели [35]. В экспериментальной работе на собаках было показано, что при лечении глубокого повреждения суставного хряща с использованием преддифференцированных в хондрогенном направлении МСК наблюдается полное заполнение дефекта суставной поверхности гиалиноподобной тканью, что в случае использования недифференцированных МСК отсутствовало [36].

Тем не менее, в ряде других исследований, сравнивающих эффективность предварительно дифференцированных и недифференцированных МСК в восстановлении хряща, были получены противоположные результаты. Так, Y.V.

Park и соавт. в своей работе на модели крысы продемонстрировали, что применение недифференцированных МСК плаценты привело к более благоприятному восстановлению хряща, чем использование преддифференцированных в хондрогенном направлении МСК. [37]. Н. Dashtdar и соавт. в своем исследовании при применении преддифференцированных и недифференцированных МСК костного мозга не выявили значительных отличий между оценками по шкале О'Дрисколла и содержанием протеогликанов [38].

Заключение

Анализируя опубликованные результаты исследований по применению МСК для репарации хрящевой ткани, можно отметить, что на сегодняшний день накоплен большой объем данных о механизме хондрогенной дифференцировки этих клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. Но, несмотря на активность проводимых экспериментальных работ, остаются нерешенными многие вопросы, связанные с получением *in vitro* полноценного клеточного имплантата на основе МСК, способного эффективно восстановить дефект гиалинового хряща.

Литература

1. Friedenstein, A. J. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells / A. J. Friedenstein, R. K. Chailakhjan, K. S. Lalykina // *Cell. Tissue Kinet.* 1970 Oct. Vol. 3, N 4. P. 393–403. doi: 10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x
2. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells / A. I. Caplan // *J. Orthop. Res.* 1991 Sep. Vol. 9, N 5. P. 641–650. doi: 10.1002/jor.1100090504
3. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici [et al.] // *Cytotherapy.* 2006. Vol. 8, N 4. P. 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
4. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications / W.-Z. Zhuang [et al.] // *J. Biomed. Sci.* 2021 Apr. Vol. 28, N 1. P. 28. doi: 10.1186/s12929-021-00725-7
5. Isolation and characterization of human mesenchymal stromal cell subpopulations: comparison of bone marrow and adipose tissue / H. Busser [et al.] // *Stem. Cells Dev.* 2015 Sep. Vol. 24, N 18. P. 2142–2157. doi: 10.1089/scd.2015.0172
6. Adipogenesis, osteogenesis, and chondrogenesis of human mesenchymal stem/stromal cells: a comparative transcriptome approach / A. W. Robert [et al.] // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020 Jul. Vol. 8. P. 561. doi: 10.3389/fcell.2020.00561
7. Articular cartilage: from formation to tissue engineering / S. Camarero-Espinosa [et al.] // *Biomater. Sci.* 2016 May. Vol. 4, N 5. P. 734–767. doi: 10.1039/c6bm00068a
8. The regulatory role of signaling crosstalk in hypertrophy of mscs and human articular chondrocytes / L. Zhong [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2015 Aug. Vol. 16, N 8. P. 19225–19247. doi: 10.3390/ijms160819225
9. The role of growth factors in stem cell-directed chondrogenesis: a real hope for damaged cartilage regeneration / E. Augustyniak [et al.] // *Int. Orthop.* 2015 May. Vol. 39, N 5. P. 995–1003. doi: 10.1007/s00264-014-2619-0
10. Quintana, L. S. Morphogenetic and regulatory mechanisms during developmental chondrogenesis: new paradigms for cartilage tissue engineering / L. S. Quintana, N. I. zur Nieden, C. E. Semino // *Tissue Eng. Part. B. Rev.* 2009 Mar. Vol. 15, N 1. P. 29–41. doi: 10.1089/ten.teb.2008.0329
11. Hidaka, C. Regulatory mechanisms of chondrogenesis and implications for understanding articular cartilage homeostasis / C. Hidaka, M. B. Goldring // *Current Rheumatol. Rev.* 2008. Vol. 4, N 3. P. 136–147. doi: 10.2174/157339708785133541
12. In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells / B. Johnstone [et al.] // *Exp. Cell. Res.* 1998 Jan. Vol. 238, N 1. P. 265–272. doi: 10.1006/excr.1997.3858
13. Single-stage cell-based cartilage repair in a rabbit model: cell tracking and in vivo chondrogenesis of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid hydrogel composite / Y. B. Park [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Apr. Vol. 25, N 4. P. 570–580. doi: 10.1016/j.joca.2016.10.012
14. Caplan, A. I. MSCs: the sentinel and safe-guards of injury / A. I. Caplan // *J. Cell. Physiol.* 2016 Jul. Vol. 231, N 7. P. 1413–1416. doi: 10.1002/jcp.25255
15. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair / X. Fu [et al.] // *Cells.* 2019 Jul. Vol. 8, N 8. P. 784. doi: 10.3390/cells8080784
16. Sequential zonal chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in cartilage matrices / S. Moeinzadeh [et al.] // *Tissue Eng. Part A.* 2019 Feb. Vol. 25, N 3/4. P. 234–247. doi: 10.1089/ten.TEA.2018.0083
17. The regulatory role of signaling crosstalk in hypertrophy of mscs and human articular chondrocytes / L. Zhong [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2015 Aug. Vol. 16, N 8. P. 19225–19247. doi: 10.3390/ijms160819225
18. Jin, G.-Z. Chondrogenic potential of dedifferentiated rat chondrocytes reevaluated in two- and three-dimensional culture conditions / G.-Z. Jin, H.-W. Kim // *Tissue Eng. Regen. Med.* 2018 Nov. Vol. 15, N 2. P. 163–172. doi: 10.1007/s13770-017-0094-6
19. Analysis of the effects of five factors relevant to in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells using factorial design and high throughput mRNA-profiling / R. B. Jakobsen [et al.] // *PLoS One.* 2014 May. Vol. 9, N 5. Art. e96615. doi: 10.1371/journal.pone.0096615
20. Correlation of COL10A1 induction during chondrogenesis of mesenchymal stem cells with demethylation of two CpG sites in the COL10A1 promoter / P. Zimmermann [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2008 Sep. Vol. 58, N 9. P. 2743–2753. doi: 10.1002/art.23736
21. Independent chondrogenic potential of canine bone marrow-derived mesenchymal stem cells in monolayer expansion cultures decreases in a passage-dependent pattern / E. C. Bwalya [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* 2018 Nov. Vol. 80, N 11. P. 1681–1687. doi: 10.1292/jvms.18-0202
22. Coculture of human mesenchymal stem cells and articular chondrocytes reduces hypertrophy and enhances functional properties of engineered cartilage / L. Bian [et al.] // *Tissue*

- Eng. Part. A. 2011 Apr. Vol. 17, N 7/8. P. 1137–1145. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0531
23. Conditioned medium from chondrocyte/scaffold constructs induced chondrogenic differentiation of bone marrow stromal cells / J. Liu [et al.] // Anat. Rec. (Hoboken). 2012 Jul. Vol. 295, N 7. P. 1109–1116. doi: 10.1002/ar.22500
 24. Шахпазян, Н. К. Мезенхимальные стволовые клетки из различных тканей человека: биологические свойства, оценка качества и безопасности для клинического применения / Н. К. Шахпазян, Т. А. Астрелина, М. В. Яковлева // Гены и клетки. 2012. Т. 7, № 1. С. 23–33.
 25. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue / J. S. Heo [et al.] // Int. J. Mol. Med. 2016 Jan. Vol. 37, N 1. P. 115–125. doi: 10.3892/ijmm.2015.2413
 26. Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow Display a Better Chondrogenic Differentiation Compared with Other Sources / M. E. Bernardo [et al.] // Connect. Tissue Res. 2007. Vol. 48, N 3. P. 132–140. doi: 10.1080/03008200701228464
 27. Chondrogenesis from Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells in Three-Dimensional Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering / S. Hsu [et al.] // Tissue Eng. Part. A. 2011 Jun. Vol. 17, N 11/12. P. 1549–1560. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0419
 28. Isolation and comparative analysis of potential stem/progenitor cells from different regions of human umbilical cord / N. Beeravolu [et al.] // Stem. Cell. Res. 2016 May. Vol. 16, N 3. P. 696–711. doi: 10.1016/j.scr.2016.04.010
 29. Хондрогенный и остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и плаценты / А. А. Жерносеченко [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. 2021. Т. 18, № 1. С. 36–44. doi:10.29235/1814-6023-2021-18-1-36-45
 30. Bornes, T. D. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic articular cartilage defects: a comprehensive review / T. D. Bornes, A. B. Adesida, N. M. Jomha // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16, N 5. Art. 432 doi: 10.1186/s13075-014-0432-1
 31. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study / H. Nejadnik [et al.] // Am. J. Sports Med. 2010 Jun. Vol. 38, N 6. P. 1110–1116. doi: 10.1177/0363546509359067
 32. Repair of Osteochondral Defects With Predifferentiated Mesenchymal Stem Cells of Distinct Phenotypic Character Derived From a Nanotopographic Platform / Y. Wu [et al.] // Am. J. Sports Med. 2020 Jun. Vol. 48, N 7. P. 1735–1747. doi: 10.1177/0363546520907137
 33. Matrix-Associated Implantation of Predifferentiated Mesenchymal Stem Cells Versus Articular Chondrocytes: In Vivo Results of Cartilage Repair After 1 Year / B. Marquass [et al.] // Am. J. Sports Med. 2011 Jul. Vol. 39, N 7. P. 1401–1412. doi: 10.1177/0363546511398646
 34. Repair of chronic osteochondral defects using predifferentiated mesenchymal stem cells in an ovine model / M. Zscharnack [et al.] // Am. J. Sports Med. 2010 Sep. Vol. 38, N 9. P. 1857–1869. doi: 10.1177/0363546510365296
 35. Bornes, T. D. Articular Cartilage Repair with Mesenchymal Stem Cells After Chondrogenic Priming: A Pilot Study / T. D. Bornes, A. B. Adesida, N. M. Jomha // Tissue Eng. Part. A. 2018 May. Vol. 24, N 9/10. P. 761–774. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0235
 36. Аутотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток для регенеративного восстановления повреждений суставного хряща (экспериментальное исследование) / Д. В. Букач [и др.] // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. 2015. № 1. С. 5–11.
 37. Comparison of Undifferentiated Versus Chondrogenic Predifferentiated Mesenchymal Stem Cells Derived From Human Umbilical Cord Blood for Cartilage Repair in a Rat Model / Y.-B. Park [et al.] // Am. J. Sports Med. 2019 Feb. Vol. 47, N 2. P. 451–461. doi: 10.1177/0363546518815151
 38. A preliminary study comparing the use of allogenic chondrogenic pre-differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells for the repair of full thickness articular cartilage defects in rabbits / H. Dashtdar [et al.] // J. Orthop. Res. 2011 Sep. Vol. 29, N 9. P. 1336–1342. doi: 10.1002/jor.21413

Поступила 14.02.2023 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

References

1. Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet. 1970 Oct;3(4):393-403. doi: 10.1111/j.1365-2184.1970.tb00347.x
2. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res. 1991 Sep;9(5):641-50. doi: 10.1002/jor.1100090504
3. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-7. doi: 10.1080/14653240600855905
4. Zhuang W-Z, Lin Y-H, Su L-J, Wu M-S, Jeng H-Y, Chang H-C, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. J Biomed Sci. 2021 Apr 14;28(1):28. doi: 10.1186/s12929-021-00725-7
5. Busser H, Najar M, Raicevic G, Pieters K, Velez Pombo R, Philippart P, et al. Isolation and characterization of human mesenchymal stromal cell subpopulations: comparison of bone marrow and adipose tissue. Stem Cells Dev. 2015 Sep;24(18):2142-57. doi: 10.1089/scd.2015.0172
6. Robert AW, Marcon BH, Dallagiovanna B, Shigunov P. Adipogenesis, osteogenesis, and chondrogenesis of human mesenchymal stem/stromal cells: a comparative transcriptome approach. Front Cell Dev Biol. 2020 Jul;8:561. doi: 10.3389/fcell.2020.00561
7. Camarero-Espinosa S, Rothen-Rutishauser B, Foster EJ, Weder C. Articular cartilage: from formation to tissue engineering. Biomater Sci. 2016 May;4(5):734-67. doi: 10.1039/c6bm00068a
8. Zhong L, Huang X, Karperien M, Post JN. The regulatory role of signaling crosstalk in hypertrophy of mscs and human articular chondrocytes. Int J Mol Sci. 2015 Aug;16(8):19225-47. doi: 10.3390/ijms160819225
9. Augustyniak E, Trzeciak T, Richter M, Kaczmarczyk J,

- Suchorska W. The role of growth factors in stem cell-directed chondrogenesis: a real hope for damaged cartilage regeneration. *Int Orthop*. 2015 May;39(5):995-1003. doi: 10.1007/s00264-014-2619-0
10. Quintana LS, zur Nieden NI, Semino CE. Morphogenetic and regulatory mechanisms during developmental chondrogenesis: new paradigms for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2009 Mar;15(1):29-41. doi: 10.1089/ten.teb.2008.0329
 11. Hidaka C, Goldring MB. Regulatory mechanisms of chondrogenesis and implications for understanding articular cartilage homeostasis. *Current Rheumatol Rev*. 2008;4(3):136-47. doi: 10.2174/157339708785133541
 12. Johnstone B, Hering TM, Caplan AI, Goldberg VM, Yoo JU. In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells. *Exp Cell Res*. 1998 Jan;238(1):265-72. doi: 10.1006/excr.1997.3858
 13. Park YB, Ha CW, Kim JA, Han WJ, Rhim JH, Lee HJ, et al. Single-stage cell-based cartilage repair in a rabbit model: cell tracking and in vivo chondrogenesis of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronic acid hydrogel composite. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Apr;25(4):570-80. doi: 10.1016/j.joca.2016.10.012
 14. Caplan AI. MSCs: the sentinel and safe-guards of injury. *J Cell Physiol*. 2016 Jul;231(7):1413-6. doi: 10.1002/jcp.25255
 15. Fu X, Liu G, Halim A, Ju Y, Luo Q, Song AG. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells*. 2019 Jul;8(8):784. doi: 10.3390/cells8080784
 16. Moeinzadeh S, Monavarian M, Kader S, Jabbari E. Sequential zonal chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells in cartilage matrices. *Tissue Eng Part A*. 2019 Feb;25(3-4):234-47. doi: 10.1089/ten.TEA.2018.0083
 17. Zhong L, Huang X, Karperien M, Post JN. The regulatory role of signaling crosstalk in hypertrophy of mscs and human articular chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2015 Aug;16(8):19225-47. doi: 10.3390/ijms160819225
 18. Jin G-Z, Kim H-W. Chondrogenic potential of dedifferentiated rat chondrocytes reevaluated in two- and three-dimensional culture conditions. *Tissue Eng Regen Med*. 2017 Nov;15(2):163-72. doi: 10.1007/s13770-017-0094-6
 19. Jakobsen RB, Østrup E, Zhang X, Mikkelsen TS, Brinchmann JE. Analysis of the effects of five factors relevant to in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells using factorial design and high throughput mRNA-profiling. *PLoS One*. 2014 May;9(5):e96615. doi: 10.1371/journal.pone.0096615
 20. Zimmermann P, Boeuf S, Dickhut A, Boehmer S, Olek S, Richter W. Correlation of COL10A1 induction during chondrogenesis of mesenchymal stem cells with demethylation of two CpG sites in the COL10A1 promoter. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2743-53. doi: 10.1002/art.23736
 21. Bwalya EC, Wijekoon HS, Fang J, Kim S, Hosoya K, Okumura M. Independent chondrogenic potential of canine bone marrow-derived mesenchymal stem cells in monolayer expansion cultures decreases in a passage-dependent pattern. *J Vet Med Sci*. 2018 Nov;80(11):1681-7. doi: 10.1292/jvms.18-0202
 22. Bian L, Zhai DY, Mauck RL, Burdick JA. Coculture of human mesenchymal stem cells and articular chondrocytes reduces hypertrophy and enhances functional properties of engineered cartilage. *Tissue Eng Part A*. 2011 Apr;17(7-8):1137-45. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0531
 23. Liu J, Liu X, Zhou G, Xiao R, Cao Y. Conditioned medium from chondrocyte/scaffold constructs induced chondrogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012 Jul;295(7):1109-16. doi: 10.1002/ar.22500
 24. Shakhpazyan NK, Astrelina TA, Yakovleva MV. Mesenchymal stem cells from different human tissues: biological properties, quality and safety assessment for clinical use. *Geny Kletki*. 2012;7(1):23-33. (In Russ.)
 25. Heo JS, Choi Y, Kim H-S, Kim HO. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int J Mol Med*. 2016 Jan;37(1):115-25. doi: 10.3892/ijmm.2015.2413
 26. Bernardo ME, Emons JAM, Karperien M, Nauta AJ, Willemze R, Roelofs H, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow Display a Better Chondrogenic Differentiation Compared with Other Sources. *Connect Tissue Res*. 2007;48(3):132-40. doi: 10.1080/03008200701228464
 27. Hsu S, Huang T-B, Cheng S-J, Weng S-Y, Tsai C-L, Tseng C-S, et al. Chondrogenesis from Human Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells in Three-Dimensional Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*. 2011 Jun;17(11-12):1549-60. doi: 10.1089/ten.TEA.2010.0419
 28. Beeravolu N, Khan I, McKee C, Dinda S, Thibodeau B, Wilson G, et al. Isolation and comparative analysis of potential stem/progenitor cells from different regions of human umbilical cord. *Stem Cell Res*. 2016 May;16(3):696-711. doi: 10.1016/j.scr.2016.04.010
 29. Zhernosechenko AA, Isaykina YaI, Filipovich TV, Lyakh EG. Chondrogenic and osteogenic potential of bone marrow and placental mesenchymal stem cells. *Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk*. 2021;18(1):36-44. doi:10.29235/1814-6023-2021-18-1-36-45. (In Russ.)
 30. Bornes TD, Adesida AB, Jomha NM. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic articular cartilage defects: a comprehensive review. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):432. doi: 10.1186/s13075-014-0432-1
 31. Nejadnik H, Hui JH, Choong EPF, Tai B-C, Lee EH. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *Am J Sports Med*. 2010 Jun;38(6):1110-6. doi: 10.1177/0363546509359067
 32. Wu Y, Yang Z, Denslin V, Ren XF, Lee CS, Yap FL, et al. Repair of Osteochondral Defects With Predifferentiated Mesenchymal Stem Cells of Distinct Phenotypic Character Derived From a Nanotopographic Platform. *Am J Sports Med*. 2020 Jun;48(7):1735-47. doi: 10.1177/0363546520907137
 33. Marquass B, Schulz R, Hepp P, Zscharnack M, Aigner T, Schmidt S, et al. Matrix-Associated Implantation of Predifferentiated Mesenchymal Stem Cells Versus Articular Chondrocytes: In Vivo Results of Cartilage Repair After 1 Year. *Am J Sports Med*. 2011 Jul;39(7):1401-12. doi: 10.1177/0363546511398646
 34. Zscharnack M, Hepp P, Richter R, Aigner T, Schulz R, Somerson J, et al. Repair of chronic osteochondral defects using predifferentiated mesenchymal stem cells in an ovine model. *Am J Sports Med*. 2010 Sep;38(9):1857-69. doi: 10.1177/0363546510365296
 35. Bornes TD, Adesida AB, Jomha NM. Articular Cartilage Repair with Mesenchymal Stem Cells After Chondrogenic Priming: A Pilot Study. *Tissue Eng Part A*. 2018 May;24(9-10):761-74. doi: 10.1089/ten.TEA.2017.0235
 36. Bukach DV, Beletskiy AV, Eysmont OL, Mokhammad MT,

- Isaykina YaI. Autotransplantation of mesenchymal stem cells for regenerative repair of articular cartilage damage (experimental study). *Ves Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk.* 2015;(1):5-11. (In Russ.)
37. Park Y-B, Ha C-W, Kim J-A, Kim S, Park Y-G. Comparison of Undifferentiated Versus Chondrogenic Predifferentiated Mesenchymal Stem Cells Derived From Human Umbilical Cord Blood for Cartilage Repair in a Rat Model. *Am J Sports Med.* 2019 Feb;47(2):451-61. doi: 10.1177/0363546518815151
38. Dashtdar H, Rothan HA, Tay T, Ahmad RE, Ali R, Tay LX, et al. A preliminary study comparing the use of allogenic chondrogenic pre-differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells for the repair of full thickness articular cartilage defects in rabbits. *J Orthop Res.* 2011 Sep;29(9):1336-42. doi: 10.1002/jor.21413

Submitted 14.02.2023

Accepted 17.04.2023

Сведения об авторах:

А.А. Жерносеченко – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии; ассистент кафедры детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии, Белорусский государственный медицинский университет,

e-mail: sapphire.anna@gmail.com – Жерносеченко Анна Александровна;

Я.И. Исайкина – к.б.н., зав. лабораторией клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии;

Е.Г. Лях – старший научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Information about authors:

H.A. Zhernasechanka – Candidate of Biological Sciences, senior research officer of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; lecturer of the Department of Pediatric Endocrinology; lecturer of the Chair of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology, Belarusian State Medical University,

e-mail: sapphire.anna@gmail.com – Hanna A. Zhernasechanka;

Y.I. Isaikina – Candidate of Biological Sciences, head of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; lecturer of the Department of Pediatric Endocrinology;

E.G. Liakh – senior research officer of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; lecturer of the Department of Pediatric Endocrinology.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.27>

Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 2. Оценка саркопении и коррекция нарушений питания

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, №2. – С. 27-34.

Nutritional disorders in chronic liver diseases. Part 2. Assessment of sarcopenia and correction of eating disorders

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

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

Vestnik VGMU. 2023;22(2):27-34.

Резюме.

Патофизиология изменений, связанных с недостаточным потреблением нутриентов при хронических заболеваниях печени, подчеркивает важность проведения лечебных мероприятий при мальнутриции и саркопении, которые являются динамическими состояниями и имеют потенциал для обратного развития при правильной коррекции. Цель – краткий обзор публикаций, освещающих проблему оценки саркопении, последние рекомендации по коррекции нарушений питания 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. Приводятся рекомендации по режиму питания, потребления калорий и белка у пациентов с хроническими заболеваниями печени, в первую очередь при циррозе печени. Обсуждаются рекомендации по изменению физической активности при нарушениях питания. Обсуждаются некоторые ошибки при коррекции мальнутриции в данной группе пациентов.

Заключение. Текущие рекомендации по коррекции мальнутриции и ее ключевого проявления саркопении имеют несомненную пользу, что подтверждено рядом исследований в группах пациентов с хроническими заболеваниями печени. Коррекция нарушений статуса питания при заболеваниях печени должна быть одной из задач практикующего врача, выполнение которой имеет потенциал для изменения неблагоприятного прогноза.

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

Abstract.

Introduction. The pathophysiology of abnormalities associated with insufficient intake of nutrients in chronic liver diseases emphasizes the importance of therapeutic interventions for malnutrition and sarcopenia, which are dynamic conditions and have the potential for regress if properly corrected.

Objectives. To review in brief publications highlighting the problem of assessing sarcopenia, the latest guidelines for the correction of malnutrition in chronic diffuse liver diseases.

Material and methods. The study and analysis of the English and Russian languages articles 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. Recommendations are given concerning diet, calorie consumption and protein intake in patients with chronic

liver diseases, primarily with liver cirrhosis. Recommendations for changing physical activity in case of malnutrition are discussed. Some mistakes in the correction of malnutrition in this group of patients are also analyzed.

Conclusions. The current recommendations for the management of malnutrition and its key manifestation, sarcopenia, are undoubtedly beneficial, which is confirmed by a number of studies in groups of patients with chronic liver diseases. Correction of nutritional status disorders in liver diseases should be one of the tasks of the practicing doctor, the implementation of which has the potential to change the poor prognosis.

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

Введение

Саркопения наряду с мальнутрицией является осложнением цирроза печени (ЦП), ухудшающим прогноз для пациентов [1]. В последнее десятилетие наблюдается всплеск исследований, изучающих мальнутрицию, саркопению, астению при ЦП. Кроме того, внимание исследователей привлекла проблема избыточного веса и ожирения у пациентов с ЦП. Для своевременной и эффективной коррекции нарушений питания важно понимание значимости правильной и последовательной диагностики нарушений питания, что позволит модифицировать прогноз пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Оценка саркопении при хронических диффузных заболеваниях печени

Скелетная мускулатура является самым большим депо белка в организме. Состояние баланса между синтезом и распадом белков скелетных мышц носит название белковый гомеостаз, или протеостаз [2]. Более ранние исследования белкового обмена при ЦП содержат противоречивые результаты, указывающие на неизменный, повышенный или сниженный синтез белка [1]. Если у здорового индивидуума масса скелетных мышц зависит от таких факторов, как возраст, пол и этническая принадлежность, то при патологии печени к указанным факторам добавляется этиология заболевания. Так, при заболеваниях печени алкогольной этиологии, а также при холестазах выявляется наиболее выраженный дефицит мышечной массы независимо от тяжести основного заболевания печени [2]. Развитию саркопении способствует печеночно-клеточная недостаточность и портосистемное шунтирование, которые сопровождаются тяжелыми биохимическими и гормональными нарушениями: накоплением аммиака в скелетных мышцах, снижением уровня тестостерона и соматотропного

гормона, развитием эндотоксемии. Данные нарушения сопровождаются снижением потребления нутриентов с пищей и провоцируют развитие саркопении [3]. Изменение состава аминокислот, прежде всего снижение разветвленных аминокислот (L-лейцина), также способствует саркопении [3]. Чтобы лучше понять прогрессирующее истощение мышечной массы у пациентов с ЦП, не так давно были исследованы молекулярные механизмы истощения мышц. Исследование молекулярных механизмов регулирования массы скелетных мышц продемонстрировало, что миостатин ингибирует синтез белка и потенциально увеличивает протеолиз с последующей потерей мышечной массы [2]. Результаты исследований на животных, гуманизированных моделях и клеточных системах подтвердили, что экспрессия миостатина увеличивается при ЦП [4].

Снижение мышечной массы и силы являются основными компонентами астении. Термин «астения» наиболее часто используется в специальной русскоязычной литературе как эквивалент английскому «frailty» – хрупкость, брэнность. В данном контексте астения определяется как состояние потери функциональных, когнитивных и физиологических резервов, приводящее к уязвимому состоянию [1]. В широком смысле астения – это фенотипическое проявление потери мышечной активности. Состояние активно исследовалось в гериатрии, по этой причине для диагностики и оценки саркопении у пациентов с заболеваниями печени применяются шкалы, заимствованные из гериатрической практики. Некоторые из них имеют прогностическую ценность у пациентов с ЦП. Фенотипическая модель, разработанная L. Fried, оценивает пять параметров [5]: непреднамеренная потеря веса, повышенная утомляемость, сила сжатия кисти, снижение скорости ходьбы и низкая физическая активность. Было показано, что увеличение баллов по данной фенотипической модели было связано с повышенным риском смертности в листе ожидающих трансплантацию печени (ТП).

Тест The Short Physical Performance Battery (SPPB) состоит из череды повторяющихся вставаний со стула (без помощи рук с фиксацией времени), оценки равновесия (сохранение баланса в трех различных положениях стоп с заданным временем – 10 сек) и скорости при ходьбе на расстояние 3,96 м (13 футов) и занимает 2-3 минуты. Шкала имеет диапазон от 0 до 12 при суммировании баллов (максимум 4 балла за каждый). Возрастной показатель нормы – 10-12 баллов, 8-9 баллов – преастения, ниже 8 баллов – астения). Последняя шкала не коррелирует с мышечной массой, оцененной по данным КТ, но имеет прогностическую ценность в отношении смертности в листе ожидающих ТП [6].

Рекомендации по питанию пациентов с циррозом печени

Как среди врачей, так и среди пациентов распространено убеждение о необходимости существенных ограничений в отношении ряда продуктов при хронических заболеваниях печени. Кроме того, пациенты по причине дисгевзии, тошноты, других проявлений диспепсии периодически избегают приемов пищи, поэтому сложные диетические предписания, ограничения бывают бессмысленными и негативно влияют на объем потребляемой пищи. При формулировании рекомендаций по питанию следует отталкиваться от аксиомы: никакая другая пища, кроме алкоголя, не повреждает печень и не противопоказана пациентам с хроническим заболеванием печени. В большинстве случаев потребление достаточного количества калорий и белка гораздо важнее, чем отказ от определенных продуктов. Тем не менее, ниже приведены наиболее важные позиции относительно потребления энергии и белка у пациентов с ЦП в соответствии с международными рекомендациями [1].

– Оптимальное ежедневное потребление энергии должно составлять 30–35 ккал/кг идеальной массы тела.

– Оптимальное ежедневное потребление белка должно составлять 1,2–1,5 г/кг идеальной массы тела.

– Кратность приемов пищи (богатой овощами и молочным белком) должна составлять 4–6 раз в сутки, равномерно распределенных в течение дня, и поздний вечерний перекус (для сокращения ночного голодания и минимизации потери белка).

– При необходимости рассмотреть дополнительное введение витаминов и микроэлементов.

– Для пациентов, которые истощены и/или не могут получать адекватное питание с помощью диеты или пероральных добавок, следует рассмотреть возможность энтерального (предпочтительно) или парентерального питания.

– Пациенты с саркопенией должны получать адекватное количество белка и выполнять умеренный комплекс упражнений (см. ниже).

– При тяжелом ожирении пациенты, наряду с изменением образа жизни, должны получать диету с низким содержанием калорий, но с высоким содержанием белка, что предотвратит мышечное истощение.

Одним из стойких заблуждений в отношении рациона питания пациентов с печеночной энцефалопатией (ПЭ) была рекомендация низкобелковой диеты с целью предотвращения/уменьшения данного осложнения. ПЭ действительно чаще появляется/прогрессирует у пациентов с ЦП, имеющих мальнутрицию [1]. В свою очередь, саркопения является независимым фактором риска для развития мальнутриции после выполнения операции трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS) [7]. В подавляющем большинстве случаев в рекомендациях по ведению пациентов ПЭ указывается диета с низким содержанием белка. Целью такой диеты является, с одной стороны, ограничение синтеза аммиака, с другой – дезаминирования белков до ароматических аминокислот, так как гипераммонемия и дисбаланс аминокислот являются основными причинами появления/нарастания ПЭ. Однако в настоящее время международные эксперты пришли к выводу, что общие рекомендации по оптимальному суточному потреблению белка и энергии для пациентов с ЦП и ПЭ не должны быть ниже, чем для пациентов без ЦП. Было показано, что диета с низким содержанием белка увеличивает расщепление белка, что также является причиной повышенного синтеза аммиака и провоцирует азотную нагрузку [8]. С целью уменьшения протеолиза важно максимально сократить интервал между приемами пищи (5-6 приемов пищи в день). Включение в рацион источников энергии длительного действия, содержащего сложные углеводы (например, макароны, хлеб, рис, картофель) поздним вечером с последующим добавлением белка в максимально ранний завтрак, предотвращает потерю мышечной массы [9, 10]. Наличие у пациента печеночной

комы не должно быть препятствием для реализации рекомендаций диеты. В таких случаях следует в краткий срок организовать питание через назогастральный зонд или парентерально.

Изменения в статусе питания (например, саркопения, мальнутриция или ожирение), возникновение осложнений хронического заболевания печени или развитие сопутствующих состояний (например, асцита, ПЭ, диабета) могут потребовать изменений в диетических рекомендациях. Например, развитие асцита требует умеренного ограничения натрия и обычно сопровождается снижением потребления энергии и белка из-за снижения аппетита [11]. Во время госпитализации, как ни странно, питанию пациента с ЦП и его динамической коррекции уделяется недостаточно внимания. Представление врача о лечебном питании при декомпенсированном заболевании печени ограничено существующим перечнем стандартных диет. Зачастую пребывание в стационаре требует от пациента существенных ограничений в рационе питания при подготовке к ультразвуковому исследованию, компьютерной томографии (КТ) или эндоскопическим процедурам. При этом пациенты с ЦП часто имеют гиперметаболический статус и в большей степени нуждаются в энергетической коррекции. При необходимости прекратить прием пищи, в ряде случаев может потребоваться внутривенное введение энергетического субстрата, например глюкозы, а у пациентов с недостаточным самостоятельным приемом пищи следует рассмотреть добавки к энтеральному питанию. Следствием нарушения питания является дефицит микронутриентов (витамины А, D, К, В, фолиевая кислота и др.), который необходимо мониторировать с целью своевременной коррекции [10]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени по мере прогрессирования декомпенсации формируется скомпрометированный иммунный статус и повышается восприимчивость к инфекциям пищевого происхождения, таким как листериоз и сальмонеллез [1]. Последствия при инфицировании данными микроорганизмами при ЦП могут быть смертельными. Поэтому при обсуждении с пациентом важно подчеркнуть необходимость соблюдения условий приготовления и хранения пищи, проявлять осторожность с продуктами, повышающими риск заражения (замороженные продукты, не требующие приготовления, сырые овощи, мясо, молочные продукты, яйца).

Объем и сроки обследования пациентов с ЦП при диспансерном наблюдении регламентированы

пунктом 2.14 приложения 4 к клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» (утверждено Постановлением МЗ Республики Беларусь от 01.06.2017 г. №54). В документе указывается, что оценка статуса питания выполняется ежегодно. Регулярный мониторинг питания и консультирование важны для оценки получения пациентом адекватного количества питательных веществ. Для эффективного выполнения мониторинга нутритивного статуса международные эксперты рекомендуют создать многопрофильную группу, в которую входят гепатолог (гастроэнтеролог), диетологи, фармацевты и медсестры. Многопрофильный командный подход подразумевает регулярное консультирование для обсуждения корректировки лечебного питания и рекомендаций по образу жизни. Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка не является ограничением для консультирования, так как новые технологии позволяют проводить консультации пациента дистанционно. Есть четкая взаимосвязь между регулярными контактами с пациентом по вопросам лечебного питания и улучшением показателей выживаемости и качества жизни пациентов [11].

Ожирение и хронические заболевания печени

В последнем руководстве по питанию при хронических заболеваниях печени приводятся данные, что ожирение при компенсированном ЦП является не менее редкой проблемой, чем в общей популяции и встречается в 20-35% независимо от этиологии заболевания печени [1]. Малоподвижный образ жизни – обычное состояние у пациентов с ЦП и рассматривается как один из факторов увеличения массы тела в этой популяции. Ситуация с распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на постсоветском пространстве до сих пор остается неутраченной. Тем не менее, ведущие исследователи заявляют об увеличении числа пациентов с ЦП вследствие НАЖБП [1]. Являясь неотъемлемой составляющей метаболического синдрома, ожирение не исключает наличия мальнутриции у пациентов с ЦП. На фоне прогрессирующего заболевания печени сочетание потери массы скелетных мышц и увеличения жировой ткани называется саркопеническим ожирением и наблюдается у значительного числа пациентов с ЦП [12]. Нередкой ситуацией является посттранспланта-

ционное ожирение и метаболический синдром. Увеличение веса после ТП происходит в первую очередь из-за увеличения жировой ткани с одновременным уменьшением скелетных мышц. Таким образом, у пациентов с ЦП и ожирением необходима регулярная оценка степени недостаточности питания с последующей коррекцией. При отсутствии задержки жидкости определения ИМТ достаточно для выявления ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). В случае отечно-асцитического синдрома массу тела необходимо корректировать на сухой вес пациента. В таком случае обычно учитывается вес пациента после парацентеза или зафиксированный до развития отеков. Другим вариантом является вычитание из полученного после взвешивания результата процента веса в зависимости от тяжести асцита (легкий 5%; умеренный 10%; тяжелый 15%). Степени асцита, используемые для расчета ИМТ на основе «сухого» веса:

– 1 степень (легкий) – асцит обнаруживается только при ультразвуковом исследовании;

– 2 степень (умеренный) – асцит вызывает умеренное симметричное увеличение живота;

– 3 степень (большой, или напряженный) – асцит вызывает значительное увеличение живота и растяжение брюшной стенки. При наличии отеков голени, стоп с двух сторон дополнительно следует вычесть еще 5%. После этого рассчитывается ИМТ по стандартной формуле. Данная методика хорошо себя зарекомендовала, что продемонстрировано в исследованиях [1]. Алгоритм первичной оценки (скрининга) питания у пациентов с хроническим заболеванием печени схематично представлен на рисунке 1 [1].

Оценка ожирения при хронических заболеваниях печени:

– Краткая оценка статуса питания выполняется у всех пациентов с ЦП при первом контакте с врачом. Более детальная оценка выполняется среди пациентов, имеющих риски мальнутриции.

– Риск мальнутриции считается высоким при $\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$, а также у пациентов с ЦП класса С по Чайлд-Пью. У всех других пациентов используются скрининговые инструменты оценки мальнутриции.

– При выявлении ожирения ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) учитывайте погрешность, связанную с задержкой жидкости. Несмотря на невысокую точность, необходимо оценить именно «сухую массу» тела.

– В каждом случае при оценке статуса питания следует определять наличие саркопении.

– При выполнении КТ следует воспользоваться возможностью и оценить мышечную массу на полученных изображениях. В качестве альтернативы можно использовать антропометрию, двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA) или биоэлектрическую импедансометрию (BIA), которые также позволяют выполнить измерения мышечной массы. В отношении последних двух методов следует помнить: радиационное воздействие на пациента и стоимость DEXA пока ограничивают его широкое применение в клинике, а достоверность результатов, полученных при BIA, зависит от уровня гидратации тканей, который может быть изменен у пациентов с ЦП.

– Оценить функцию мышц в клинических условиях можно с помощью простых методов – динамометрии, теста на скорость ходьбы.

– Оценивать рацион питания должен обученный специалист (в идеале – диетолог, обладающим знаниями в области ведения пациентов с заболеваниями печени), работающий в команде с гастроэнтерологом. Оценка должна включать: качество и количество пищи и добавок, жидкости, содержание натрия в рационе, количество и время приема пищи в течение дня, а также возможные препятствия/ограничения для приема пищи [1].

После выявления ожирения разрабатывается план коррекции с учетом тяжести основного заболевания печени. Данные различных исследований показывают, что снижение массы тела улучшает исходы у пациентов с ожирением и компенсированным ЦП [13, 14]. Снижение массы тела было достигнуто в результате изменения образа жизни, включающего диетотерапию и контролируемые физические упражнения умеренной интенсивности. Адекватной целью является снижение массы тела на 5-10%, что коррелирует со снижением скорости прогрессирования заболевания печени у пациентов, включенных в исследование HALT-C [13]. Диетические рекомендации направлены на умеренное ограничение калорий при достаточном потреблении белка. В период снижения веса необходимо обратить внимание пациента на контроль потребления белка и не допускать уменьшения его в рационе из-за потенциального риска появления/прогрессирования саркопении.

Для популяции пациентов с хроническими заболеваниями печени нет четких рекомендаций относительно типа физических упражнений (аэ-

робные или анаэробные, тренировки на выносливость или сопротивление, силовые тренировки) и их продолжительности с целью снижения веса тела. Более правильными будут рекомендации по выполнению нагрузок, к которым пациент адаптирован, начиная с умеренной интенсивности и выполняя их систематически. При этом, например, пациентам с портальной гипертензией следует избегать упражнений, связанных с повышением внутрибрюшного давления.

Кроме указанных выше общих диетических рекомендаций, важной терапевтической стратегией для увеличения мышечной массы является повышенная физическая активность и физические упражнения. Введение в режим физической активности является анаболическим стимулом, который может увеличить мышечную массу и, что не менее важно, функцию мышц. Физическая активность и выносливость у пациентов с ЦП, в т.ч. реципиентов и кандидатов на ТП, снижены по многим причинам. У таких пациентов часто наблюдается выраженная слабость, быстрая утомляемость, асцит и отеки, анемия, саркопения и мальнутриция [1]. Несмотря на нормализацию функции печени на фоне лечения, физическая активность и выносливость не всегда быстро и полностью восстанавливаются. В одном из исследований было показано, что пациенты с разным объемом физической активности не отличались по тяжести состояния, режиму фармакологической терапии и не имели различий по данным тестов физической выносливости и степени астении [15]. Другими словами, менее активные пациенты не имели очевидных причин гиподинамии и имели потенциал для увеличения активности. Пациентам с ЦП следует по возможности избегать гипомобильности и постепенно увеличивать физическую активность.

Аэробные упражнения улучшают функциональную способность скелетных мышц, даже без увеличения мышечной массы [1]. Упражнения с самосопротивлением способствуют увеличению массы скелетных мышц [1]. Следует помнить, что интенсивные физические упражнения сопровождаются синтезом аммиака в мышцах и повышением портального давления. Режим упражнений умеренной интенсивности при ЦП имеет исключительно положительные эффекты. Объективизация оценки физической выносливости применительно к отдельному пациенту позволяет производить мониторинг состояния пациента с ЦП, рекомендовать программы физической ре-

билитации и мотивировать пациентов к поддержанию физической активности. К сожалению, отсутствуют данные о роли пищевых добавок, используемых при повышенной физической активности у пациентов с ЦП [1].

В качестве альтернативной стратегии увеличения мышечной массы была предложена заместительная гормональная терапия с использованием гормона роста или тестостерона, но, как указывается в публикациях, она не всегда эффективна [16,17]. Кроме того, необходима осторожность при использовании тестостерона из-за возможности увеличения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение

Несмотря на отсутствие мета-анализов по проблеме нарушений питания в популяциях пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП, данные отдельных новых исследований позволили экспертным группам сформулировать ряд рекомендаций по коррекции обсуждаемых состояний. Это обусловлено несомненно большей пользой новых рекомендаций в сравнении с имеющимися, порой, стереотипными подходами. В то же время эксперты признают, что качественных исследований по данной проблеме на сегодняшний день недостаточно. Сложившаяся ситуация подчеркивает необходимость дальнейшего изучения нарушений питания у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

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. Dasarathy, J. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances / J. Dasarathy, A. J. McCullough, S. Dasarathy // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* Vol. 2017 Aug. Vol. 41, N 8. P. 1419–1431.
3. Holecek, M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation / M. Holecek // *Nutrition.* 2017 Sep. Vol. 41. P. 80–85.
4. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-kappaB-mediated mechanism / J. Qiu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2013 Nov. Vol. 110, N 45. P. 18162–18167.
5. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L. P. Fried [et al.] // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2001 Mar. Vol. 56, N 3. P. M146–M156.

6. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results from the Functional Assessment in Liver Transplantation Study / C. W. Wang [et al.] // *Transplantation*. 2016 Aug. Vol. 100, N 8. P. 1692–1698.
7. Sarcopenia is risk factor for development of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement / S. Nardelli [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017 Jun. Vol. 15, N 6. P. 934–936.
8. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study / J. Córdoba [et al.] // *J. Hepatol.* 2004 Jul. Vol. 41, N 1. P. 38–43.
9. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment / N. Vaisman [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 Jul. Vol. 92, N 1. P. 137–140.
10. Merli, M. Nutrition in cirrhosis: Dos and Don'ts / M. Merli // *Hepatol.* 2020 Dec. Vol. 73, N 6. P. 1563–1565.
11. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease / S. C. Bischoff [et al.] // *Clin. Nutr.* 2020 Dec. Vol. 39, N 12. P. 3533–3562.
12. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis / A. J. Montano-Loza [et al.] // *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*. 2016 May. Vol. 7, N 2. P. 126–135.
13. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial / J. E. Everhart [et al.] // *Gastroenterology*. 2009 Aug. Vol. 137, N 2. P. 549–557.
14. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial / R. U. Macías-Rodríguez [et al.] // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016 Jul. Vol. 7, N 7. e180.
15. Влияние поздней дисфункции трансплантата печени на физическую активность реципиентов / Ю. О. Малиновская [и др.] // *Трансплантология*. 2021. Т. 13, № 4. С. 356–366.
16. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial / M. Sinclair [et al.] // *J. Hepatol.* 2016 Nov. Vol. 65, N 5. P. 906–913.
17. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency / R. Matsumoto [et al.] // *Growth. Horm. IGF Res.* 2014 Oct. Vol. 24, N 5. P. 174–179.

Поступила 20.12.2022 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

References

1. 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
2. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 Aug;41(8):1419-31. doi: 10.1111/acer.13425
3. Holeček M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: Updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation. *Nutrition.* 2017 Sep;41:80-5. doi: 10.1016/j.nut.2017.04.003
4. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A, Yang Y, Tsien C, Mohan ML, et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Nov;110(45):18162-7. doi: 10.1073/pnas.1317049110
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
6. Wang CW, Feng S, Covinsky KE, Hayssen H, Zhou LQ, Yeh BM, et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in Liver Transplant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Transplantation.* 2016 Aug;100(8):1692-8. doi: 10.1097/TP.0000000000001232
7. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, Greco F, Farcomeni A, Gioia S, et al. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;15(6):934-6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.028
8. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabín P, Sanpedro F, Castro F, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004 Jul;41(1):38-43. doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.023
9. Vaisman N, Katzman H, Carmiel-Haggai M, Lusthaus M, Niv E. Breakfast improves cognitive function in cirrhotic patients with cognitive impairment. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jul;92(1):137-40. doi: 10.3945/ajcn.2010.29211
10. Merli M. Nutrition in cirrhosis: Dos and Don'ts. *J Hepatol.* 2020 Dec;73(6):1563-5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.019
11. 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
12. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, Prado CM, Sawyer MB, Beaumont C, et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016 May;7(2):126-35. doi: 10.1002/jcsm.12039
13. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. HALT-C Trial Group. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology.* 2009 Aug;137(2):549-57. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.007
14. Macías-Rodríguez RU, Ilarraza-Lomelí H, Ruiz-Margáin A, Ponce-de-León-Rosales S, Vargas-Vorácková F, García-Flores O, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Jul;7(7):e180. doi: 10.1038/ctg.2016.38
15. Malinovskaya YO, Kokina KY, Moisyuk YH, Sumtsova OV. The impact of late liver transplant dysfunction on the physical activity of recipients. *Transplantologia.* 2021;13(4):356-66. (In Russ.)
16. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with

cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatol.* 2016 Nov;65(5):906-13. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.007

17. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando

H, Suda K, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2014 Oct;24(5):174-9. doi: 10.1016/j.ghir.2014.07.002

Submitted 20.12.2022

Accepted 17.04.2023

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 – Dzmity 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/10.22263/2312-4156.2023.2.35>

Анализ результатов нефробиопсий у пациентов с волчаночным нефритом

К.А. Чиж¹, Н.Ф. Сорока¹, М.В. Дмитриева¹, В.А. Рабцевич²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный экономический университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 35-46.

The evaluation of the results of nephrobiopsies in patients with lupus nephritis

K.A. Chyzh¹, N.F. Soroka¹, M.V. Dmitrieva¹, V.A. Rabtsevich²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Economic University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(2):35-46.

Резюме.

Волчаночный нефрит отличается разнообразием клинических и морфологических проявлений, причем именно гистологические изменения в почечной ткани часто определяют характер течения и прогноз заболевания. Выполнение нефробиопсии обеспечивает важную информацию о морфологических изменениях в почках и степени их выраженности.

Цель исследования – оценка гистологических изменений в почечной ткани, установленных при проведении биопсии почки, у пациентов с системной красной волчанкой.

Материал и методы. Проведен анализ 191 образца почечных биоптатов, полученных у 161 пациента с системной красной волчанкой и исследованных с помощью световой и иммунофлуоресцентной микроскопии.

Результаты. Наиболее выраженные признаки воспалительного процесса и склеротических изменений почечной ткани приходятся на долю IV класса: наличие полулуний ($p < 0,001$), активация подоцитов, пролиферация мезангиальных клеток, расщепление базальной мембраны и наличие депозитов, набухание и пролиферация эндотелиоцитов ($p = 0,01$), выявление фибриновых микротромбов ($p = 0,04$), лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани ($p < 0,001$), сегментарного склероза гломерул, синехий с капсулой ($p = 0,001$), атрофии и некроза эпителия канальцев ($p = 0,05$), склероза интерстициальной ткани. При III классе указанные проявления менее значимы. У лиц с VI морфологическим классом волчаночного нефрита отмечаются признаки выраженных склеротических изменений (глобальный гломерулосклероз, склероз интерстициальной ткани ($p = 0,002$), поражение почечных артерий), дистрофия/атрофия тубулоцитов и лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани ($p < 0,001$). Для II класса характерно расширение мезангиального матрикса и пролиферация мезангиальных клеток ($p < 0,001$), а для V – утолщение базальной мембраны капилляров клубочков ($p < 0,001$).

Заключение. Среди образцов ткани почки преобладают пролиферативные классы волчаночного нефрита (83,7%), главным образом, IV морфологический класс (51,1%), имеющий наиболее выраженные воспалительные и склеротические изменения в почечной ткани – индекс активности $9,6 \pm 0,5$ балла ($p < 0,001$), индекс хронизации $3,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$).

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, нефробиопсия, световая микроскопия, иммунофлуоресцентная микроскопия.

Abstract.

Lupus nephritis is characterized by a variety of clinical and morphological manifestations. Histological changes in the renal tissue often determine the course and prognosis of the disease. The performance of nephrobiopsy provides an important information about the morphological changes in the kidneys and their severity.

Objectives. To evaluate histological changes in the renal tissue determined by kidney biopsy in patients with systemic lupus erythematosus.

Material and methods. We analyzed 191 specimens of renal biopsy from 161 patients with systemic lupus erythematosus. Examination was conducted using light and immunofluorescent microscopy.

Results. The most significant signs of the inflammatory process and sclerotic changes in the renal tissue were revealed in class IV: the presence of crescents ($p<0.001$), activation of podocytes, proliferation of mesangial cells, splitting of the basement membrane and the presence of deposits, swelling and proliferation of endotheliocytes ($p=0.01$), detection of fibrin microthrombi ($p=0.04$), lymphoid infiltration of interstitial tissue ($p<0.001$), segmental sclerosis of glomeruli, synechia with a capsule ($p=0.001$), atrophy and necrosis of tubular epithelium ($p=0.05$), sclerosis of interstitial tissue. In class III, these manifestations were less significant. Individuals with morphological class VI of lupus nephritis had the marked signs of sclerotic changes (global glomerulosclerosis, sclerosis of interstitial tissue ($p=0.002$), damage of the renal arteries), degeneration/atrophy of tubulocytes, and lymphoid infiltration of interstitial tissue ($p<0.001$). Class II is characterized by expansion of the mesangial matrix and proliferation of mesangial cells ($p<0.001$), while class V is characterized by thickening of the basement membrane of glomerular capillaries ($p<0.001$).

Conclusions. In the kidney tissue samples proliferative classes of lupus nephritis were the most frequent type of lesion (83.7%), especially morphological class IV (51.1%), which has the most significant inflammatory and sclerotic changes in the renal tissue. An activity index was 9.6 ± 0.5 points ($p<0.001$), chronicity index was 3.9 ± 0.3 points ($p<0.001$).

Keywords: *systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, nephrobiopsy, light microscopy, immunofluorescence microscopy.*

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное мультисистемное заболевание, поражающее преимущественно женщин и сопровождающееся частым вовлечением в патологический процесс почек. Развитие СКВ связано с воздействием факторов окружающей среды у лиц с генетической предрасположенностью и характеризуется потерей толерантности к ядерным аутоантигенам, лимфопролиферацией, продукцией поликлональных аутоантител, формированием иммунных комплексов и воспалением тканей многих органов и систем (кожи, суставов, сердца, легких, почек, центральной нервной системы, серозных оболочек) [1]. Клинически заболевание может проявляться артритом, серозитом, хронической усталостью, кожной сыпью, гломерулонефритом, неврологическими и гематологическими нарушениями [2]. СКВ является наиболее частой причиной вторичного гломерулярного поражения почек [3]. Появление волчаночного нефрита (ВН) обычно отмечают в начале клинического течения СКВ почти у 50% пациентов. Разработка эффективных диагностических тестов и внедрение новых методов лечения привели к улучшению выживаемости лиц, страдающих СКВ, однако у них по-прежнему сохраняется более высокий риск смерти, чем в целом в популяции, особенно при наличии ВН. Волчаночный гломерулонефрит, протекающий с высокой активностью, требует применения серьезной

иммуносупрессивной терапии, что повышает риск летальных исходов, связанных с развитием оппортунистических инфекций. С другой стороны, длительное лечение высокими дозами глюкокортикостероидов является фактором риска раннего развития атеросклероза коронарных артерий и сердечно-сосудистых заболеваний [1,4]. Клинические проявления ВН весьма полиморфны (как и морфологические) и могут варьировать от бессимптомной гематурии и протеинурии до нефротического синдрома или быстро прогрессирующей почечной недостаточности [5].

Золотым стандартом диагностики ВН является биопсия почки (БП), результаты проведения которой предоставляют клиницисту важную информацию для ведения пациентов [5-7]. Выполнение нефробиопсии обеспечивает важную информацию о морфологических изменениях в почечной ткани и степени их выраженности, степени активности и хронизации заболевания. Её необходимо проводить при появлении любых признаков или симптомов заболевания почек, таких как гематурия, протеинурия, нефротический синдром или почечная недостаточность. Повторные БП также следует осуществлять по клиническим показаниям, связанным с обострением СКВ, стойкой протеинурией или снижением функции почек. Роль БП в диагностике, лечении, контроле и последующем наблюдении за ВН имеет решающее значение, хотя прогнозирование исхода остается предметом споров [1, 5, 6]. Учитывая важность биопсии для принятия решения о выбо-

ре лечения и определения прогноза, необходимо оценивать гистопатологию почек с высокой точностью [7-9].

Цель настоящего исследования – оценка гистологических изменений в почечной ткани у пациентов с СКВ, установленных при проведении прижизненной тонкоигольной биопсии почки.

Материал и методы

В исследование включен 161 пациент с диагнозом СКВ и ВН, установленным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 1997 года и Международной организации сотрудничества клиник по системной красной волчанке (Systemic Lupus International Collaborating Clinics – SLICC) 2012 года, с дополнениями 2019 года [10, 11]. Пациенты, которым проводилась пункционная БП, находились под наблюдением в Республиканском Ревматологическом центре, на базе отделения ревматологии МНПЦ Хирургии, трансплантологии и гематологии (до сентября 2018 года – УЗ «9-я городская клиническая больница», г. Минск) и Минского клинического консультативно-диагностического центра за период с 1999 по 2022 год. Всего выполнена 191 нефробиопсия с последующим исследованием образцов почечной ткани с помощью световой и иммунофлюоресцентной микроскопии. В 24 случаях БП выполнялась повторно, у трех пациентов проведено три нефробиопсии. Во всех случаях пациенты подписывали письменное информированное согласие на проведение данной процедуры.

Возраст пациентов с ВН варьировал от 13 до 68 лет, Me – 33 (26; 43), средний возраст $31,8 \pm 0,9$ года. Женщины (n=149) преобладали над мужчинами (n=12) в соотношении 12:1. Длительность СКВ на момент проведения нефробиопсии составила в среднем $4,2 \pm 0,5$ года, ВН – $32,1 \pm 4,1$ месяца.

Образцы почечной ткани, зафиксированные в 10% растворе забуференного формалина, проводились в серии спиртов, заливались в парафин и нарезались толщиной до 2-3 микрон. Срезы окрашивались гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, трихромом по Массону, конго-красным, серебром по Джонсу. Проводили прямое иммунофлюоресцентное исследование с иммуноглобулинами (Ig) классов G, A, M, компонентами комплемента C3 и C1q, фибриногеном, легкими цепями иммуноглобулинов – каппа (κ) и лямбда (λ) (Polyclonal Rabbit Anti-Human/FITC, Dako,

Denmark). Интенсивность свечения определяли полуколичественным методом по шкале от 0 до 3+. Диагноз ВН подтверждался при световой и иммунофлюоресцентной микроскопии (гранулярное свечение всех исследованных групп иммуноглобулинов и компонентов комплемента в клубочковых структурах по типу «full house») с учетом клиничко-лабораторных данных. Морфологический диагноз включал оценку класса ВН, индекс активности (ИА) и индекс хронизации (ИХ). При гистологическом исследовании нефробиоптатов учитывались изменения в клубочках (количество клубочков с наличием экстракапиллярных полулуний, сегментарного и глобального гломерулосклероза), тубулоинтерстициальные и сосудистые повреждения, в том числе степень интерстициального фиброза – незначительный (1 степени) при вовлечении менее 30% паренхимы, умеренный (2 степени) при вовлечении от 30 до 50% и выраженный (3 степени) при охвате более 50% почечной паренхимы.

Большинство нефробиопсий – 128 (67,0%) выполнялись в отделениях ревматологии, нефрологии и гемодиализа МНПЦ Хирургии, трансплантологии и гематологии. Из других центров наибольшее количество почечных биопсий – 24 (12,6%) проведено в УЗ «2-я детская клиническая больница» города Минска. Перечень лечебных учреждений, в которых выполнялись нефробиопсии пациентам с СКВ, приведен в таблице 1.

Хотя у девяти пациентов при проведении первой БП в биоптате имелось менее пяти клубочков, у двух из них проводилась повторная нефробиопсия, а у других наблюдалась четкая морфологическая и клиническая картина ВН, что позволило включить эти случаи в общий анализ. Классификация ВН при биопсии почки основывалась на рекомендациях Международного общества нефрологов / Общества исследования почечной патологии (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society – ISN/RPS) [12]. Случаев ВН I класса не выявлено. Включенные образцы почечной ткани относились к одному из следующих классов: II – мезангиальный пролиферативный ВН, демонстрирующий только мезангиальную гиперклеточность любой степени и/или расширение мезангиального матрикса; III – очаговый ВН с вовлечением менее 50% от общего числа клубочков; IV – диффузный ВН, вовлекающий 50% или более от общего числа клубочков; V – мембранозный ВН и VI – глобальный склероз более 90% клубочков. Также по получен-

Таблица 1 – Лечебные учреждения, в которых выполнялись нефробиопсии пациентам с системной красной волчанкой

Лечебное учреждение	Количество выполненных нефробиопсий
МНПЦ «Хирургии, трансплантологии и гематологии»	128
Брестская областная клиническая больница	2
Витебская областная клиническая больница	2
Гомельская областная клиническая больница	3
Минская областная клиническая больница	3
Могилевская областная клиническая больница	7
1-я городская клиническая больница, г. Минск	7
2-я городская клиническая больница, г. Минск	1
4-я городская клиническая больница, г. Минск	10
2-я детская клиническая больница, г. Минск	24
Другие центры	4
Всего	191

ным в биоптатах результатам рассчитывались ИА и ИХ в соответствии с баллами Национального института здравоохранения США [13, 14].

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов программ Excel 2010 и Statistica 10.0. Количественные данные представлены медианой и межквартильным размахом 25%-75% (Me [25-75%]) или средним (стандартное отклонение, SD). Категориальные переменные представлены абсолютными значениями частот и в процентах. Для анализа данных использовались непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применен U-критерий Манна-Уитни (с коррекцией непрерывности), более двух групп – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для сравнения нескольких групп по качественному бинарному признаку использован критерий χ^2 -квадрат Пирсона, двух групп – Фишера точный двухсторонний.

Результаты

Анализ биопсийных карт показал, что в 55% случаев нефробиопсия выполнялась пациентам с установленным ранее диагнозом СКВ и ВН. В 8% случаев при наличии СКВ на момент биопсии признаки нефрологической патологии выявлены впервые. Еще в 8% случаев имелись клинко-лабораторные свидетельства гломерулонефрита, однако его природа и диагноз волчанки до БП установлены не были. Наконец, почти у трети пациентов (29%) проведение нефробиопсии совпало с дебютом СКВ и ВН.

Из имеющегося 191 образца нефробиопсий для полноценного анализа согласно классификации ISN/RPS 2003 года с дополнениями 2019 года оказались пригодными 178: в 8 образцах биоптатов (4,2%) не получено почечных клубочков, ещё в 5 случаях интерпретация результатов оказалась невозможной в связи с неадекватной подготовкой полученного материала. Результаты проведенных нефробиопсий представлены в таблице 2.

Согласно международной морфологической классификации ISN/RPS выделяют 6 основных классов ВН. Этой же классификацией предусматривается сочетание пролиферативных (III и IV) классов с мембранозным (V) – в этих случаях морфологический диагноз трактуется в пользу пролиферативных вариантов ВН как имеющих более тяжелое течение и худший прогноз.

Подавляющее количество случаев ВН приходилось на пролиферативные морфологические варианты (III и IV классы), в совокупности составляющие 83,7% от всех нефробиопсий.

Помимо классических вариантов ВН у четырех пациентов с доказанным диагнозом СКВ с помощью морфологического исследования почечной ткани установлены диагнозы острого гломерулонефрита, подагрической нефропатии, амилоидоза почек и поражения почек в виде малоиммунного гломерулонефрита, характерного для АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, однако без наличия полулуний в почечных клубочках и признаков некротизирующего васкулита. В таблице 3 приводится краткая эпидемиологическая характеристика пациентов с СКВ в зависимости от морфологического класса ВН.

Таблица 2 – Результаты нефробиопсий, выполненных у пациентов с системной красной волчанкой

Морфологический класс	Количество	Процент
I	0	0
II	9	5,1
III	58	32,6
IV	91	51,1
V	13	7,3
VI	3	1,7
Прочие	4	2,2
Всего:	178	100

Таблица 3 – Эпидемиологическая характеристика пациентов с системной красной волчанкой в зависимости от морфологического класса волчаночного нефрита

Показатели	Морфологический класс						
	Все классы	II	III	IV	V	VI	p
Мужчины, %	8	11	9	7	0	0	0,86**
Женщины, %	92	89	91	93	100	100	>0,05**
Возраст, годы	31,8±0,9	31,6±5,1	32,4±1,2	31,5±1,7	29,5±4,0	31,1±7,7	0,60*
Длительность СКВ, годы	4,2±0,5	5,2±2,8	3,0±0,6	4,3±0,6	1,9±0,6	10,8±3,5	0,13*
Длительность ВН, месяцы	32,1±4,1	42,4±35,0	31,6±6,2	32,7±5,2	11,1±3,6	39,0±9,6	0,28*
SELENA-SLEDAI	14,1±0,5	9,8±2,5	13,3±0,9	15,3±0,7	12,3±1,0	10,3±2,9	0,045*

Примечание: * – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; ** – Хи-квадрат Пирсона.

Лица мужского пола с V и VI морфологическими классами отсутствуют, что связано, вероятно, с небольшим количеством пациентов в этих группах (13 человек). Наибольшая длительность заболевания предсказуемо принадлежит VI типу ВН, при котором имеются признаки выраженных склеротических изменений в ткани почек. Наиболее короткий срок СКВ и ВН, а также самый молодой возраст пациентов приходится на V гистологический вариант. Дольше всего признаки почечной патологии на момент проведения нефробиопсии отмечались при II морфологическом классе ВН.

Наиболее высокая активность заболевания, оцениваемая по шкале SELENA-SLEDAI, отмечена при IV морфологическом классе, а самая низкая – при II. Почти такая же низкая активность СКВ наблюдалась при VI морфологическом классе.

Среднее количество клубочков, выявляемое в биоптатах, составило 14,9±0,7 (медиана – 21). Полный склероз выявлен в среднем в 1,5±0,2 клубочках, признаки сегментарного гломерулосклероза встречались в среднем в 2,5±0,3 клубочках.

Количество «выживших» клубочков составило в среднем 13,3±0,7. Различные виды полулуний (клеточные, фиброзно-клеточные, фиброзные) обнаруживались в 1,9±0,2 клубочках. ИА составил в среднем 7,3±0,4 балла, ИХ – 3,3±0,2. Более детальная морфологическая характеристика почечных биоптатов по данным световой микроскопии приведена в таблице 4.

По данным световой микроскопии признаки выраженных склеротических изменений (глобальный гломерулосклероз, склероз интерстициальной ткани и поражение почечных артерий), дистрофии / атрофии тубулоцитов и лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани отмечаются у лиц с VI классом ВН. Соответственно, наименьшее количество указанных выше признаков обнаруживается при II и V классах ВН. При этом для II класса характерным оказались максимальные значения показателей расширения мезангиального матрикса и пролиферации мезангиальных клеток, а для V – утолщение базальной мембраны капилляров почечных клубочков. Наиболее выраженные признаки активного

Таблица 4 – Морфологическая характеристика почечных биоптатов пациентов с волчаночным нефритом по данным световой микроскопии

Показатели	Морфологический класс						
	Все классы	II	III	IV	V	VI	p
Кол-во клубочков, n	14,9±0,7	20,2±4,0	11,6±1,0	16,8±1,1	17,6±3,6	16,0±5,0	0,008*
Количество полностью склерозированных клубочков, n	1,5±0,2	0,33±0,2	1,4±0,3	1,6±0,3	1,0±0,2	13,0±6,0	0,07*
Клубочки с сегментарным склерозом, n	2,5±0,3	0,5±0,3	1,8±0,2	3,3±0,6	1,6±1,3	0	0,07*
Клубочки с полулуниями, n	1,9±0,2	0	0,8±0,2	3,0±0,4	1,1±1,1	0	<0,001*
«Выжившие» клубочки, n	13,3±0,7	19,8±3,9	10,2±0,9	15,1±1,1	16,6±3,4	3,0±1,0	0,001*
Активация подоцитов, баллы	0,56±0,04	0,5±0,22	0,52±0,07	0,64±0,06	0,43±0,20	0	0,241**
Расширение мезангиального матрикса, баллы	0,84±0,03	1,0±0,0	0,86±0,05	0,82±0,04	0,57±0,20	0,5±0,5	0,17**
Пролиферация мезангиальных клеток, баллы	0,96±0,02	1,0±0,0	0,96±0,03	0,97±0,02	0,86±0,14	0	<0,001**
Утолщение базальной мембраны клубочков, баллы	0,78±0,03	0,17±0,17	0,71±0,06	0,87±0,04	1,0±0,0	0	<0,001**
Расщепление базальной мембраны клубочков, баллы	0,49±0,04	0,17±0,17	0,44±0,07	0,60±0,06	0,43±0,20	0	0,08**
Наличие депозитов в базальной мембране клубочков, баллы	0,40±0,04	0	0,24±0,06	0,58±0,06	0,57±0,20	0	<0,001**
Гиперплазия мышечного слоя почечных артерий, баллы	0,40±0,06	0	0,38±0,10	0,41±0,09	0	1,5±1,5	0,22*
Склероз почечных артерий, баллы	1,03±0,08	1,17±0,31	0,79±0,09	1,19±0,12	0,67±0,42	2,0±0,0	0,07*
Фибриновые микротромбы, баллы	0,30±0,04	0,17±0,17	0,21±0,06	0,41±0,06	0	0	0,04**
Набухание эндотелиальных клеток, баллы	0,65±0,04	0,5±0,22	0,59±0,07	0,77±0,05	0,43±0,20	0	0,03**
Пролиферация эндотелиальных клеток, баллы	0,40±0,04	0,33±0,21	0,22±0,06	0,52±0,06	0,29±0,18	0	0,01**
Спайки с капсулой, баллы	0,79±0,03	1,0±0,0	0,76±0,06	0,85±0,04	0,33±0,21	0	0,001**
Дистрофия / атрофия эпителия почечных канальцев, баллы	0,97±0,01	0,83±0,17	0,98±0,02	1,00±0,00	0,86±0,14	1,0±0,0	0,01**
Некроз эпителия почечных канальцев, баллы	0,56±0,04	0,17±0,17	0,53±0,07	0,65±0,06	0,43±0,20	0	0,05**
Склероз интерстициальной ткани, %	18,41±1,47	10,00±4,47	12,56±1,77	21,73±2,34	10,00±2,89	90,0±0,0	0,002*
Лимфоидная инфильтрация интерстициальной ткани, баллы	1,46±0,07	0,83±0,31	1,16±0,11	1,69±0,09	0,83±0,31	3,0±3,0	<0,001*

Примечание: * – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; ** – Хи-квадрат Пирсона.

воспалительного процесса в почечных клубочках и тубулоинтерстициальной ткани, а также склеротические изменения различных отделов почки (помимо VI морфологического класса) приходится на долю пролиферативных вариантов ВН, в большей степени это касается IV класса. Из параметров, характеризующих активные воспалительные изменения в почечной ткани, здесь можно выделить наличие полулуний (клеточных и фиброзно-клеточных) в полости капсулы Шумлянско-Боумана, активацию подоцитов, пролиферацию мезангиальных клеток, расщепление базальной мембраны капилляров почечных клубочков и фиксацию в ней депозитов, набухание и пролиферацию клеток эндотелия, присутствие фибриновых микротромбов, лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани. Из параметров, характеризующих склеротические процессы в почках, при IV классе ВН, согласно полученным нами данным, выявлены признаки значительного сегментарного склероза в гломерулах, синехий между капиллярами клубочков и капсулой Шумлянско-Боумана, атрофических и некротических изменений со стороны эпителия почечных канальцев и склероза интерстициальной ткани. При III типе ВН также имеются все указанные выше проявления, однако выраженные в меньшей степени, чем при IV классе.

Результаты проведения иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптатов пациентов с ВН приведены в таблице 5.

Согласно полученным данным, наиболее яркое свечение в клубочках иммуноглобулинов (G, A, M), а также C1q компонента комплемента и фибриногена наблюдалось при IV классе ВН. При этом для V класса наиболее характерными показателями оказались IgG, C3 компонент комплемен-

та, а также легкие цепи (лямбда и каппа) иммуноглобулинов. Данные иммунофлюоресцентного исследования VI класса ВН в расчет можно не принимать ввиду выраженных склеротических изменений в почечной ткани, малого количества пациентов и резидуального свечения иммунологических компонентов вследствие иммуновоспалительных процессов, имевших место в прошлом.

На основании результатов световой микроскопии оценивались показатели для расчета ИА и ИХ. Эти данные, выраженные в баллах, для различных морфологических классов ВН приводятся в таблице 6.

Полученные результаты свидетельствуют о наиболее неблагоприятном течении ВН при наличии IV морфологического класса, при котором ИА в среднем составляет $9,6 \pm 0,5$ балла, а ИХ – $3,9 \pm 0,3$ балла. Наименьшие индексы активности и хронизации установлены при II классе ВН – $2,0 \pm 0,5$ и $1,8 \pm 0,5$ соответственно. Интересно, что ИХ при V классе практически идентичен таковому при II классе ($1,8 \pm 0,8$). III класс занимает промежуточное место между II/V и IV классами.

Обсуждение

Полученные нами результаты анализа почечных биоптатов показали, что наиболее частым ($51,1\%$) и прогностически неблагоприятным морфологическим вариантом является IV класс, при котором отмечаются наиболее выраженные гистологические признаки активных воспалительных изменений в почечной ткани, а также склеротические проявления в почечных клубочках и интерстициальной ткани, о чем свидетельствуют самые высокие средние баллы ИА и ИХ. При этой форме ВН имеет место высокая иммунологиче-

Таблица 5 – Результаты иммунофлюоресцентной микроскопии нефробиоптатов пациентов с волчаночным нефритом

Показатели	Морфологический класс						
	Все классы	II	III	IV	V	VI	P*
IgG	$2,20 \pm 0,08$	$1,75 \pm 0,25$	$2,00 \pm 0,13$	$2,33 \pm 0,10$	$2,50 \pm 0,19$	$2,0 \pm 0,0$	0,09
IgA	$1,35 \pm 0,09$	$0,75 \pm 0,25$	$1,38 \pm 0,12$	$1,40 \pm 0,13$	$1,00 \pm 0,44$	$2,0 \pm 0,0$	0,25
IgM	$1,95 \pm 0,08$	$1,5 \pm 0,65$	$1,79 \pm 0,14$	$2,07 \pm 0,15$	$1,57 \pm 0,37$	$2,0 \pm 0,0$	0,44
C1q	$2,14 \pm 0,09$	$1,5 \pm 0,5$	$1,90 \pm 0,14$	$2,40 \pm 0,12$	$1,71 \pm 0,36$	$2,0 \pm 0,0$	0,006
C3	$2,02 \pm 0,09$	$1,38 \pm 0,38$	$1,83 \pm 0,13$	$1,19 \pm 0,13$	$2,14 \pm 0,40$	$2,5 \pm 0,5$	0,07
Лямбда	$1,96 \pm 0,13$	$1,25 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,23$	$2,29 \pm 0,16$	$2,67 \pm 0,33$	$3,0 \pm 0,0$	0,02
Каппа	$2,02 \pm 0,13$	$1,00 \pm 0,41$	$1,78 \pm 0,22$	$2,27 \pm 0,18$	$2,33 \pm 0,33$	$2,0 \pm 0,0$	0,08
Фибрин	$1,08 \pm 0,12$	$0,67 \pm 0,33$	$1,00 \pm 0,20$	$1,16 \pm 0,16$	$1,00 \pm 0,41$	$2,0 \pm 0,0$	0,42

Примечание: * – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

Таблица 6 – Показатели для расчета индексов активности и хронизации по результатам нефробиопсий пациентов с волчаночным нефритом

Показатели	Морфологический класс					
	Все классы	II	III	IV	V	p**
Эндокапиллярная гиперклеточность (0-3+)	1,2±0,1	0,8±0,2	0,96±0,1	1,5±0,1	0	<0,001
Лейкоцитарная инфильтрация (0-3+)	1,3±0,1	0,4±0,3	1,02±0,1	1,7±0,1	0,75±0,75	<0,001
Субэндотелиальные гиалиновые депозиты (0-3+)	0,88±0,09	0	0,41±0,09	1,2±0,1	1,20±0,58	<0,001
Фибриноидный некроз/ кариорексис (0-3+) x 2	1,02±0,15	0	0,76±0,19	1,3±0,20	0	0,1
Клеточные ПЛ* (0-3+) x 2	1,68±0,18	0	0,73±0,21	2,41±0,26	1,0±1,0	<0,001
Интерстициальное воспаление (0-3+)	1,38±0,08	0,8±0,37	1,11±0,12	1,66±0,10	1,0±0,41	<0,001
Индекс активности	7,3±0,4	2,0±0,5	4,9±0,5	9,6±0,5	4,0±2,5	<0,001
Гломерулярный склероз (0-3+)	0,99±0,07	0,40±0,25	1,02±0,11	1,06±0,10	0,5±0,29	0,16
Фиброзные ПЛ* (0-3+)	0,46±0,07	0	0,27±0,09	0,60±0,10	0,25±0,25	0,06
Тубулярная атрофия (0-3+)	1,11±0,07	0,80±0,37	1,0±0,10	1,22±0,09	0,75±0,25	0,22
Интерстициальный фиброз (0-3+)	0,85±0,08	0,80±0,37	0,5±0,11	1,12±0,12	0,25±0,25	0,003
Индекс хронизации	3,3±0,2	1,8±0,5	2,6±0,3	3,9±0,3	1,8±0,8	<0,001

Примечание: * ПЛ – полулуния; ** – ранговый ДА Краскела-Уоллиса.

ская активность, подтверждаемая выраженным свечением в гломерулах почек всех видов иммуноглобулинов, и C1q компонента комплемента. Менее выраженные изменения наблюдаются при ином пролиферативном классе ВН – III, который вместе с IV классом составляет 83,7% от всех выполненных биопсий почки.

Из гистологических особенностей при V морфологическом классе отмечено превалирование утолщения базальных мембран капилляров почечных клубочков. ИА при II классе имел самый низкий балл – 2,0±0,5, при V классе умеренно повышен – 4,0±2,5, а склеротические изменения в почечных тканях незначительны и одинаковы в обоих классах – 1,8 балла. При V классе ВН отмечается также умеренная иммунологическая активность, о чем свидетельствует наиболее яркое свечение IgG, C3 компонента комплемента, а также λ и κ цепей иммуноглобулинов.

При VI морфологическом классе имели место выраженные склеротические изменения в почечной ткани и клиничко-лабораторные признаки тХПН.

В настоящее время терапией первого ряда для всех активных форм ВН де-факто стал микрофенолата мофетил, в связи с чем его широкое

использование в сочетании с предполагаемой ограниченной прогностической ценностью диагностической БП явились распространенным аргументом против выполнения нефробиопсии у пациентов с имеющимися клиническими признаками ВН [15]. С другой стороны, существует ряд причин, по которым следует выполнять БП, и многие исследователи считают ее проведение необходимой процедурой в лечении почечной патологии, связанной с СКВ. Во-первых, не всегда удается выявить клинические признаки повреждения почек («немой ВН»), а их наличие не всегда точно отражает активность заболевания [15]. Например, обнаружение микрогематурии при отсутствии протеинурии или повышенного уровня сывороточного креатинина часто считается доброкачественным и обычно сопутствует II классу ВН. Однако такие же проявления могут наблюдаться при пролиферативной форме ВН (класс III/IV), и без гистологической оценки диагноз окажется неверным. И, наоборот, можно неадекватно повышать иммуносупрессию в связи с присутствием стойкой протеинурии, вызванной хроническим поражением почек, а не активным иммуноопосредованным процессом. В этих слу-

чаях для уточнения характера течения ВН необходимо проведение гистологической оценки во избежание чрезмерной/недостаточной иммуносупрессии [16].

Кроме того, клинические показатели, используемые для диагностики ВН, не являются специфическими: вызывать повреждение почек у пациентов с СКВ и иметь сходные клинические признаки могут другие механизмы, помимо повреждения, опосредованного иммунными комплексами. Например, лекарственная нефротоксичность в условиях полипрагмазии, или повреждение почек, ассоциированное с наличием инфекционного процесса, у пациентов, получающих с иммуносупрессивное лечение, может проявляться нарушением функции почек, протеинурией субнефротического уровня, а в случае инфекционно-ассоциированного гломерулонефрита – нефритическим осадком мочи [17]. Помимо этого, при СКВ описаны поражения клубочков, не опосредованные иммунными комплексами – болезнь минимальных изменений, или фокально-сегментарный гломерулосклероз, а также так называемые волчаночные подоцитопатии [18]. Эти подоцитопатии могут сопровождаться (или не сопровождаться) мезангиальными отложениями/гиперцеллюлярностью при отсутствии субэндотелиальных и субэпителиальных депозитов. Наличие протеинурии в этом случае связано со степенью расплавления подошвенных отростков подоцитов, а не с мезангиальной гиперцеллюлярностью [19]. Волчаночная подоцитопатия лечится иначе, чем ВН. Например, болезнь минимальных изменений обычно быстро отвечает на терапию только глюкокортикостероидами. К другой почечной патологии, наблюдающейся при СКВ, относят гипертензивный нефросклероз, истончение базальной мембраны и амилоидоз почек [20].

Одним из наиболее тяжелых сосудистых поражений, наблюдаемых при СКВ, является острая или хроническая тромботическая микроангиопатия. Она может наблюдаться как при волчанке, так и в её отсутствие. В контексте СКВ лечение тромботической микроангиопатии, которая является иммуноопосредованной (например, наличие антител к фосфолипидам) или комплемент-опосредованной (например, атипичный гемолитико-уремический синдром/преэклампсия), представляет собой использование антикоагулянтной терапии или ингибирование комплемента соответственно, а не применение иммуносу-

прессивных лекарственных средств [21, 22]. В этом случае морфологическое исследование имеет решающее значение для установления диагноза и определения правильной тактики лечения, в конечном итоге влияющей на исход заболевания почек.

Большая часть информации о прогностической ценности БП после завершения индукционного лечения поступает из клинических испытаний. Данные о нефробиопсиях, выполненных после 6-9 месяцев индукционной терапии иммунодепрессантами, показали, что они лучше предсказывают долгосрочные исходы, чем БП, выполненная на момент постановки диагноза [23]. Выявленные при БП спустя 6 месяцев от начала лечения признаки гломерулярного и интерстициального воспаления, наличие иммунных комплексов в капиллярах почечных клубочков, а также присутствие макрофагов в просвете канальцев почек являлись предикторами удвоения уровня креатинина в сыворотке крови [24]. В других исследованиях установлено, что отдаленные неблагоприятные исходы (удвоение показателей сывороточного креатинина, развитие тХПН или смерть) связаны с гломерулярным и тубулоинтерстициальным воспалением, сохраняющимся спустя год или более после проведения пациентам индукционной терапии [25]. Некоторые авторы утверждают, что откладывание БП до окончания индукционного лечения может оказаться лучшим для оценки прогноза пациентов. До сих пор остается открытым вопрос, нуждаются ли пациенты с отсутствием признаков активного нефрита по данным нефробиопсии, проведенной после завершения индукционной терапии, в назначении поддерживающей иммуносупрессии [23, 24].

Таким образом, проведенный на большом материале анализ морфологических вариантов ВН показал совпадение полученных результатов с тенденциями, описанными в медицинской литературе. Наиболее частым морфологическим классом ВН является IV, характеризующийся активными воспалительными и склеротическими изменениями в почечной ткани. Подтверждена важность детального описания гистологических особенностей, выявленных при изучении нефробиоптатов, для установления точных морфологических форм ВН и определения предикторов неблагоприятного клинического течения заболевания, например, таких как наличие экстракапиллярных полулуний в капсуле Шумлянско-Боумана, эндокапиллярной гиперклеточности,

явлений кариорексиса / некротических изменений в сосудах и др. Согласно полученным нами предварительным данным, важным представляется проведение по показаниям повторных нефробиопсий, поскольку показана возможность трансформации морфологического класса ВН как в сторону ухудшения гистологических изменений в почках, так и в сторону улучшения.

Заключение

1. Проведенный анализ морфологических образцов ткани почки, полученных после проведения прижизненной пункционной нефробиопсии, у пациентов с системной красной волчанкой свидетельствует о превалировании пролиферативных вариантов волчаночного нефрита (83,7%), причем большая их часть приходится на долю IV класса (51,1%).

2. IV морфологический класс волчаночного нефрита имеет наиболее выраженные и статистически значимые активные воспалительные (самое большое количество клубочков с наличием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний, депозитов в базальной мембране капилляров почечных клубочков, фибриновых микротромбов, набухания и пролиферации эндотелиоцитов, адгезии с капсулой Шумлянско-Боумана, дистрофии/атрофии и некроза эпителия почечных канальцев, лимфоидной инфильтрации интерстициальной ткани) и склеротические (за исключением, естественно, VI морфологического класса) изменения в почечной ткани.

3. Признаки высокой гистологической активности при IV классе волчаночного нефрита полностью отражены в наиболее высоком суммарном показателе индекса активности, составившем в среднем $9,6 \pm 0,5$ балла ($p < 0,001$), а на выраженность склеротических изменений в почечной ткани, свидетельствующей о неблагоприятном исходе, указывают значения индекса хронизации – в среднем $3,9 \pm 0,3$ балла ($p < 0,001$).

4. Об активном иммуновоспалительном процессе в почечных клубочках при IV морфологическом варианте свидетельствует выявленное при иммунофлюоресцентной микроскопии яркое свечение всех видов иммуноглобулинов и наиболее значительный показатель свечения C1q ($p < 0,006$).

5. Из гистологических особенностей при V морфологическом классе волчаночного нефрита превалировало утолщение базальных мембран

капилляров почечных клубочков и наличие депозитов в базальной мембране клубочков. Отмечалась умеренная иммунологическая активность с наиболее ярким свечением IgG, C3 компонента комплемента, а также λ и κ цепей иммуноглобулинов.

Литература

1. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020 / S. V. Parikh [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* 2020 Aug. Vol. 76, N 2, P. 265–281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
2. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up / J. G. Worrall [et al.] // *Q. J. Med.* 1990 Mar. Vol. 74, N 275. P. 319–330.
3. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report / P. Malafrente [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006 Nov. Vol. 21, N 11. P. 3098–3105. doi: 10.1093/ndt/gfl237
4. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus / A. T. Borchers [et al.] // *Autoimmun. Rev.* 2004 Aug. Vol. 3, N 6. P. 423–453. doi: 10.1016/j.autrev.2004.04.002
5. Almaani, S. Update on Lupus Nephritis / S. Almaani, A. Meara, B. H. Rovin // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017 May. Vol. 12, N 5. P. 825–835. doi: 10.2215/CJN.05780616
6. Giannico, G. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? / G. Giannico, A. B. Fogo // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013 Jan. Vol. 8, N 1. P. 138–145. doi: 10.2215/CJN.03400412
7. Satish, S. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system / S. Satish, P. Deka, M. S. Shetty // *J. Lab. Physicians.* 2017 Jul-Sep. Vol. 9, N 3. P. 149–155. doi: 10.4103/JLP.JLP_44_16
8. Systematic Review of Interpathologist Agreement in Histologic Classification of Lupus Nephritis / S. Dasari [et al.] // *Kidney Int. Rep.* 2019 Jun. Vol. 4, N 10. P. 1420–1425. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.011
9. Sada, K.-E. Usefulness of ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis / K.-E. Sada, H. Makino // *J. Korean Med. Sci.* 2009 Jan. Vol. 24, suppl. 1. P. S7–S10. doi: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S7
10. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus / E. M. Tan [et al.] // *Arthritis Rheum.* 1982 Nov. Vol. 25, N 11. P. 1271–1277. doi: 10.1002/art.1780251101
11. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus / M. Petri [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2012 Aug. Vol. 64, N 8. P. 2677–2686. doi: 10.1002/art.34473
12. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited / J. J. Weening [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004 Feb. Vol. 15, N 2. P. 241–250. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d
13. Mok, C. C. Prognostic factors in lupus nephritis / C. C. Mok // *Lupus.* 2005. Vol. 14, N 1. P. 39–44. doi: 10.1191/0961203305lu2057oa
14. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis / M. A. Dooley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2011 Nov. Vol. 365, N 20. P. 1886–1895. doi: 10.1056/

NEJMoa1014460

15. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures / D. Wakasugi [et al.] // J. Rheumatol. 2012 Jan. Vol. 39, N 1. P. 79–85. doi: 10.3899/jrheum.110532
16. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis / A. Malvar [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2017 Aug. Vol. 32, N 8. P. 1338–1344. doi: 10.1093/ndt/gfv296
17. Unexpected renal biopsy findings in a febrile systemic lupus erythematosus patient with worsening renal function and heavy proteinuria / L. A. Hebert [et al.] // Am. J. Kidney Dis. 1989 Jun. Vol. 13, N 6. P. 504–507. doi: 10.1016/s0272-6386(89)80010-1
18. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis / S. F. Wang [et al.] // Lupus. 2018 Feb. Vol. 27, N 2. P. 303–311. doi: 10.1177/0961203317720526
19. Han, T. S. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis / T. S. Han, M. M. Schwartz, E. J. Lewis // Lupus. 2006. Vol. 15, N 2. P. 71–75. doi: 10.1191/0961203306lu2264oa
20. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature / E. Baranowska-Daca [et al.] // Hum. Pathol. 2001 Oct. Vol. 32, N 10. P. 1125–1135. doi: 10.1053/hupa.2001.28227
21. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature / N. Kello [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. 2019 Aug. Vol. 49, N 1. P. 74–83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
22. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study / S. Sciascia [et al.] // Ann. Rheum. Dis. 2019 Jul. Vol. 78, N 7. P. 1004–1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214559
23. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages / G. S. Hill [et al.] // Kidney Int. 2001 Jan. Vol. 59, N 1. P. 304–316. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00492.x
24. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis / A. Alsuwaida [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. 2012 Apr. Vol. 27, N 4. P. 1472–1478. doi: 10.1093/ndt/gfr517
25. Parikh, S. Protecting the kidneys in lupus nephritis / S. Parikh, L. Hebert, B. Rovin // Int. J. Clin. Rheumatol. 2011. Vol. 6, N 5. P. 529–546. doi: 10.2217/IJR.11.47

Поступила 20.10.2022 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

References

1. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020 Aug;76(2):265-81. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
2. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA. SLE: a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and immunogenetics of 100 SLE patients during long-term follow-up. Q J Med. 1990 Mar;74(275):319-30.
3. Malafrente P, Mastroianni-Kirsztajn G, Betônico GN, Romão JE, Alves MAR, Carvalho MF, et al. Paulista registry of glomerulonephritis: 5-year data report. Nephrol Dial Transplant. 2006 Nov;21(11):3098-105. doi: 10.1093/ndt/gfl237
4. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2004 Aug;3(6):423-53. doi: 10.1016/j.autrev.2004.04.002
5. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 May;12(5):825-35. doi: 10.2215/CJN.05780616
6. Giannico G, Fogo AB. Lupus Nephritis: Is the Kidney Biopsy Currently Necessary in the Management of Lupus Nephritis? Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Jan;8(1):138-45. doi: 10.2215/CJN.03400412
7. Satish S, Deka P, Shetty MS. A clinico-pathological study of lupus nephritis based on the International Society of Nephrology-Renal Pathology Society 2003 classification system. J Lab Physicians. 2017 Jul-Sep;9(3):149-55. doi: 10.4103/JLP.JLP_44_16
8. Dasari S, Chakraborty A, Truong L, Mohan C. Systematic Review of Interpathologist Agreement in Histologic Classification of Lupus Nephritis. Kidney Int Rep. 2019 Jun;4(10):1420-5. doi: 10.1016/j.ekir.2019.06.011
9. Sada K-E, Makino H. Usefulness of ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis. J Korean Med Sci. 2009 Jan;24(Suppl 1):S7-10. doi: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S7
10. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982 Nov;25(11):1271-7. doi: 10.1002/art.1780251101
11. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473
12. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol. 2004 Feb;15(2):241-50. doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d
13. Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis. Lupus. 2005;14(1):39-44. doi: 10.1191/0961203305lu2057oa
14. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. N Engl J Med. 2011 Nov;365(20):1886-95. doi: 10.1056/NEJMoa1014460
15. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Koseki Y, Katsumata Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. J Rheumatol. 2012 Jan;39(1):79-85. doi: 10.3899/jrheum.110532
16. Malvar A, Pirruccio P, Alberton V, Lococo B, Recalde C, Fazini B, et al. Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant. 2017 Aug;32(8):1338-44. doi: 10.1093/ndt/gfv296
17. Hebert LA, Sharma HM, Sedmak DD, Bay WH. Unexpected renal biopsy findings in a febrile systemic lupus erythematosus patient with worsening renal function and heavy proteinuria. Am J Kidney Dis. 1989 Jun;13(6):504-7. doi: 10.1016/s0272-6386(89)80010-1

18. Wang SF, Chen YH, Chen DQ, Liu ZZ, Xu F, Zeng CH, et al. Mesangial proliferative lupus nephritis with podocytopathy: a special entity of lupus nephritis. *Lupus*. 2018 Feb;27(2):303-11. doi: 10.1177/0961203317720526
19. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(2):71-5. doi: 10.1191/0961203306lu2264oa
20. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol*. 2001 Oct;32(10):1125-35. doi: 10.1053/hupa.2001.28227
21. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
22. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):1004-1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214559
23. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP, et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int*. 2001 Jan;59(1):304-16. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00492.x
24. Alsuwaida A, Husain S, Alghonaim M, AlOudah N, Alwakeel J, Ullah A, et al. Strategy for second kidney biopsy in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1472-8. doi: 10.1093/ndt/gfr517
25. Parikh S, Hebert L, Rovin B. Protecting the kidneys in lupus nephritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2011;6(5):529-46. doi: 10.2217/IJR.11.47

Submitted 20.10.2022

Accepted 17.04.2023

Сведения об авторах:

К.А. Чиж – к.м.н., доцент 2-й кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: dr.chyzh@rambler.ru – Чиж Константин Аркадьевич;

Н.Ф. Сорока – д.м.н., профессор 2-й кафедры внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет;

М.В. Дмитриева – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

В.А. Рабцевич – к.физ.-мат.н., доцент кафедры высшей математики, Белорусский государственный экономический университет.

Information about authors:

K.A. Chyzh – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Internal Diseases No. 2, Belarusian State Medical University,

e-mail: dr.chyzh@rambler.ru – Konstantin A. Chyzh;

N.F. Soroka – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases No. 2, Belarusian State Medical University;

M.V. Dmitrieva – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University;

V.A. Rabtsevich – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, associate professor of the Chair of Higher Mathematics, Belarusian State Economic University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.47>

Содержание аминокислот в стуле младенцев в зависимости от возрастнo-половых характеристик, вида вскармливания и аллергоанамнеза

Е.А. Гаевская¹, Н.М. Тихон¹, А.А. Глазев², С.Д. Клиса²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 47-53.

Fecal aminoacid profile in infants depending on their age and sex characteristics, type of feeding and allergic anamnesis

E.A. Haeuskaya¹, N.M. Tsikhan¹, A.A. Glazev², S.D. Klisa²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno State University named after Yanka Kupala, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(2):47-53.

Резюме.

Цель – изучить содержание фекальных аминокислот у младенцев в зависимости от возрастнo-половых характеристик, вида вскармливания и семейного аллергоанамнеза.

Материал и методы. Для участия в исследовании был отобран 31 ребенок в возрасте от 1 месяца до 1 года. Матери детей были подробно инструктированы о методике сбора образцов стула у их младенцев. Качественное и количественное определение свободных аминокислот и их дериватов осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа HP-Agilent 1100 (Agilent Technologies, США). Результаты. Концентрации β-аминомасляной кислоты, 3-метилгистидина, β-аланина и орнитина у детей второго полугодия жизни были выше, чем у детей в первые 6 месяцев жизни. У детей первого полугодия жизни концентрации β-аминомасляной кислоты и 3-метилгистидина были ниже порогового уровня определения, после 6 месяцев содержание этих аминокислот увеличилось. У мальчиков отмечалась более высокая концентрация этаноламина и орнитина в стуле, чем у девочек. У детей на искусственном вскармливании были достоверно более низкие цифры таурина. У детей из группы риска по аллергическим заболеваниям концентрация триптофана была ниже, чем у детей с неотягощенным анамнезом по аллергии.

Заключение. С возрастом в стуле увеличивается концентрация 3-метилгистидина, β-аланина, β-аминомасляной кислоты и орнитина. У мальчиков концентрация этаноламина и орнитина выше, чем у девочек. У детей на искусственном вскармливании ниже фекальная концентрация таурина, чем у детей на грудном вскармливании. Уровень триптофана у детей из группы риска по аллергии был ниже, чем в группе детей с неотягощенным аллергоанамнезом.

Ключевые слова: микробиота, дети, фекальные маркеры, аминокислоты, аллергия, питание.

Abstract.

Objectives. To study the content of fecal amino acids in infants depending on their age and sex characteristics, as well as type of feeding and family allergic anamnesis.

Material and methods. 31 children aged from 1 month to 1 year were selected for participation in the study. The mothers of these children were instructed in detail about the procedure of collecting stool samples from their infants. Qualitative and quantitative determination of free amino acids and their derivatives was carried out by high performance liquid chromatography using the HP-Agilent 1100 liquid chromatograph (Agilent Technologies, USA).

Results. Concentrations of β-aminobutyric acid, 3-methylhistidine, β-alanine and ornithine in children of the second half of their life were higher than in those in the first 6 months of life. In children of the first half of life, the concentrations of

β -aminobutyric acid and 3-methylhistidine were below the threshold level of determination, after 6 months the content of these amino acids increased. Boys had a higher concentration of ethanolamine and ornithine in the stool than girls. Children on artificial feeding had significantly lower taurine numbers. In children at risk for allergic diseases, the concentration of tryptophan was lower than in children with an unburdened history of allergies.

Conclusions. With age, the concentration of 3-methylhistidine, β -alanine, β -aminobutyric acid and ornithine increases in the stool. In boys, the concentration of ethanolamine and ornithine is higher than in girls. Artificially fed infants have lower fecal taurine concentrations than breastfed ones. The level of tryptophan in children at risk for allergies was lower than in the group of children with an unburdened allergic anamnesis.

Keywords: microbiota, children, fecal markers, amino acids, allergy, nutrition.

Введение

Распространенность аллергических заболеваний в последние десятилетия находится на высоком уровне. Одним из факторов, предрасполагающих к развитию иммуноопосредованных заболеваний, является нарушение становления микробиоты кишечника, а также изменение её функциональной активности уже в младенческом возрасте [1]. Критерии оценки микробиоты у отдельного индивидуума отсутствуют до настоящего времени, так как её качественный и количественный состав имеет как популяционные, так и индивидуальные отличия даже среди здоровых детей.

Анализ качественного и количественного состава микробиоты кишечника в рутинной практике сопряжен с определенными сложностями. Как правило, эти исследования дорогостоящи и технически сложны для выполнения. В последние годы в результате проводимых исследований стало понятным, что более важно знать и учитывать не состав микробиоты у отдельного человека, имеющей большое разнообразие, а оценивать ее метаболическую активность [2]. Как известно, компоненты пищи, которые потребляет ребёнок, по-разному метаболизируются различными микроорганизмами. Соответственно, предполагается, что косвенно судить о состоянии микробиоты кишечника можно исходя из содержания различных метаболитов в стуле [3].

Имеются данные, что при некоторых заболеваниях, таких как, например, ожирение, сахарный диабет, аллергические заболевания, воспалительные заболевания кишечника, состав микробиоты отличается от микробиоты здоровых людей доминированием или редукцией определенных семейств интестинальных микроорганизмов. Описана разная метаболическая активность ки-

шечных бактерий в зависимости от их видовой специфичности [4].

Так, например, у детей с отягощённым и неотягощённым аллергоанамнезом содержание бутирата в стуле различается. Показано, что концентрация фекального бутирата у обследуемых, имеющих аллергию на белок коровьего молока, ниже, чем у здоровых [5, 6]. У детей с атопическим дерматитом отмечались нарушения обмена триптофана, концентрации его в стуле были ниже, чем у здоровых детей [7]. Описана связь кишечного дисбиоза, в частности увеличение численности *Escherichia spp.* и *Clostridium spp.*, с концентрацией β -аланина [8]. В ряде публикаций рассматривают возможность использовать содержание орнитина в стуле в качестве маркера воспалительных заболеваний кишечника [9].

Таким образом, изучение метаболического профиля фекалий у здоровых детей и у детей с различными заболеваниями является актуальным направлением научных исследований. Предметом активного научного поиска становятся новые фекальные маркеры, ассоциированные с различными заболеваниями или характеризующие нормальный состав микробиоты.

Цель исследования – изучить содержание фекальных аминокислот у младенцев в зависимости от возрастного-половых характеристик, вида вскармливания и семейного аллергоанамнеза.

Материал и методы

Работа выполнялась на базе УО «Гродненский государственный медицинский университет» и УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», научно-исследовательской лаборатории биохимии биологически активных веществ. Для участия в исследовании был отобран 31 ребенок в возрасте от 1

месяца до 1 года. Все дети, включенные в исследование, были здоровы. С помощью специально разработанной анкеты у матерей детей, включенных в исследование, выяснялся семейный аллергологический анамнез.

Матери детей были подробно инструктированы о методике сбора образцов стула у их младенцев. Незамедлительно после дефекации (предпочтительно утром) стул собирали в специальные пластиковые контейнеры непосредственно с подгузника, пытаясь максимально сохранить его консистенцию. В случае более водянистого стула было рекомендовано собирать его с клеенчатой пеленки, подложенной в подгузник. Контейнеры со стулом хранили в холодильнике (+4°C), в течение 5-6 часов от момента сбора образцов пробы доставлялись в лабораторию, где их замораживали в эппендорфах для длительного хранения при температуре -24°C.

После медленного оттаивания пробы биологического материала депротеинизировали, смешивая её с равным объёмом 1М HClO₄, содержащей внутренний стандарт, и после осаждения белков хлорнокислые экстракты центрифугировали в течение 20 минут при 12000g, затем супернатант немедленно удаляли отсасыванием в чистые пробирки с дополнительной предварительной фильтрацией через фильтрующую насадку Millex-NA с целлюлозной мембраной и крупными порами, после чего пробы направляли на анализ. Качественное и количественное определение свободных аминокислот и их дериватов осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа HP-Agilent 1100 (Agilent Technologies, США).

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10. Количественные переменные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными частотами (%). Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование был включен 31 ребенок. Характеристика группы обследуемых представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, в возрасте от 1 до 6 месяцев было 17 детей, с 6 до 12 месяцев – 14 человек. Из них было 68% мальчиков и 32% девочек. 71% детей (n=22) находились на естественном вскармливании и 29% (n=9) – на искусственном. Отягощенный семейный анамнез по аллергии имели 55% (n=17) обследуемых детей, которые составили основную группу, остальные 45% детей (n=14) с неотягощенным аллергоанамнезом были включены в контрольную группу. На момент проведения обследования ни один ребенок не имел аллергических заболеваний.

В стуле у обследуемых детей (n=31) определяли 36 аминокислот, их концентрации в виде медианы и межквартильного размаха представлены в таблице 2.

С помощью корреляционного анализа была обнаружена положительная корреляционная

Таблица 1 – Характеристика группы обследуемых детей

Количество детей	n	%
Пол (n (%))		
Девочки	10	32,3
Мальчики	21	67,7
Возраст		
1-6 месяцев	17	54,8
6-12 месяцев	14	45,2
Вид вскармливания		
Грудное вскармливание	22	71
Искусственное вскармливание	9	29
Аллергоанамнез		
Отягощён	17	54,8
Неотягощён	14	45,2

Таблица 2 – Содержание аминокислот (мкМоль/г) в стуле обследуемых детей

№п/п	Наименование	Me	Q ₁ -Q ₃
1.	Цистеиновая кислота	0,00	0,00-0,02
2.	Фосфосерин	0,02	0,01-0,02
3.	Аспарагиновая кислота	0,98	0,52-1,65
4.	Глутатион	0,00	0,00-0,00
5.	Глутаминовая кислота	1,83	0,92-3,31
6.	Аспарагин	0,04	0,02-0,08
7.	Серин	1,02	0,74-1,58
8.	α-аминоадипиновая кислота	0,00	0,00-0,00
9.	Глутамин	0,13	0,06-0,55
10.	Гистидин	0,38	0,19-0,81
11.	Глицин	2,67	1,41-4,50
12.	3-метилгистидин	0,00	0,00-0,02
13.	Фосфозаноламин	0,00	0,00-0,02
14.	Треонин	0,91	0,62-1,67
15.	1-метилгистидин	0,00	0,00-0,00
16.	Цитруллин	0,46	0,22-0,84
17.	Аргинин	0,23	0,14-0,45
18.	β-аланин	0,19	0,05-0,74
19.	Аланин	5,65	3,72-8,07
20.	Таурин	1,34	0,59-2,42
21.	β-аминомасляная кислота	0,01	0,00-0,07
22.	γ-аминомасляная кислота	1,61	0,15-5,19
23.	Тирозин	0,42	0,21-0,66
24.	α-аминомасляная кислота	0,74	0,43-1,15
25.	Этанолламин	0,40	0,29-0,53
26.	Валин	1,68	1,01-2,68
27.	Метионин	0,30	0,23-0,62
28.	Цистатионин	0,00	0,00-0,02
29.	Триптофан	0,09	0,05-0,19
30.	Изолейцин	1,06	0,77-1,43
31.	Фенилаланин	0,60	0,39-1,13
32.	Лейцин	1,10	0,87-1,41
33.	Гидроксипролин	0,05	0,02-0,06
34.	Орнитин	0,26	0,15-0,40
35.	Лизин	1,72	0,58-2,82
36.	Пролин	0,17	0,58-0,23

связь между возрастом ребёнка и содержанием в стуле 3-метилгистидина ($r=0,37$, $p=0,04$), β-аланина ($r=0,48$, $p=0,01$), β-аминомасляной кислоты ($r=0,46$, $p=0,01$) и орнитина ($r=0,37$, $p=0,04$). То есть с возрастом ребенка концентрация этих аминокислот в стуле увеличивается. Как видно из таблицы 3, содержание β-аминомасляной кислоты, 3-метилгистидина, β-аланина и орнитина у детей второго полугодия жизни было выше, чем у детей первых 6 месяцев жизни, что вероятно обусловлено изменением характера питания, то есть посте-

пенным расширением рациона за счет введения прикормов с возраста ребенка 4-6 месяцев. У детей первого полугодия жизни концентрации β-аминомасляной кислоты и 3-метилгистидина были ниже порогового уровня определения, после 6 месяцев содержание этих аминокислот увеличилось и было равно соответственно 0,03 мкМоль/г (0-0,33) и 0,02 мкМоль/г (0-0,03).

Медиана концентрации β-аланина в стуле детей в первом полугодии жизни была равна 0,09 мкМоль/г (0,03-0,18), в возрасте старше 6 месяцев 0,5 мкМоль/г (0,19-0,87), орнитина – 0,22

Таблица 3 – Аминокислотный состав стула у детей в зависимости от возраста

	Возраст	Ме	Q1-Q3	Уровень значимости
β-аминоасляная кислота	1-6 месяцев	0,0	0,0-0,02	P=0,01
	6-12 месяцев	0,03	0,01-0,1	
3-метилгистидин	1-6 месяцев	0,0	0,0-0,0	P=0,04
	6-12 месяцев	0,02	0,0-0,03	
β -аланин	1-6 месяцев	0,09	0,03-0,18	P=0,01
	6-12 месяцев	0,5	0,19-0,87	
Орнитин	1-6 месяцев	0,22	0,13-0,32	P=0,04
	6-12 месяцев	0,40	0,21-0,66	

Таблица 4 – Аминокислотный состав стула у детей в зависимости от пола

	Пол	Ме	Q1-Q3	Уровень значимости
Этаноламин	Мальчики	0,48	0,35-0,61	P=0,02
	Девочки	0,33	0,29-0,4	
Орнитин	Мальчики	0,38	0,23-0,65	P=0,02
	Девочки	0,14	0,09-0,19	

мкМоль/г (0,13-0,32) и 0,40 мкМоль/г (0,07-1,23) соответственно.

Также нами выявлены достоверные положительные корреляционные связи между полом ребенка и фекальной концентрацией этаноламина ($r=0,41$, $p=0,02$) и орнитина ($r=0,41$, $p=0,02$). У мальчиков отмечалась значительно более высокая концентрация этих аминокислот в стуле, чем у девочек. Медиана концентрации этаноламина у мальчиков составляла 0,48 мкМоль/г (0,18-1,44), у девочек - 0,33 мкМоль/г (0,17-0,49), медиана концентрации орнитина 0,38 мкМоль/г (0,04-1,23) и 0,14 мкМоль/г (0,07-0,26) соответственно. Аминокислотный состав стула у мальчиков и девочек представлен в таблице 4. На данном этапе не представляется возможным однозначно объяснить вышеописанные закономерности, данные результаты требуют исключения влияния кофакторов, таких как особенности диеты каждого ребенка, времени начала введения прикормов и их видов.

Анализ содержания аминокислот в стуле в зависимости от вида вскармливания младенца выявил статистически значимую корреляционную связь с концентрацией таурина в стуле. У детей на искусственном вскармливании были достоверно более низкие фекальные концентрации таурина ($r=0,36$, $p=0,048$), чем у детей, получающих в качестве основного питания грудное молоко. Результаты представлены на рисунке 1.

У детей на естественном вскармливании медиана концентрации таурина составила 1,43 мкМоль/г (0,45-4,57), в то время как на ис-

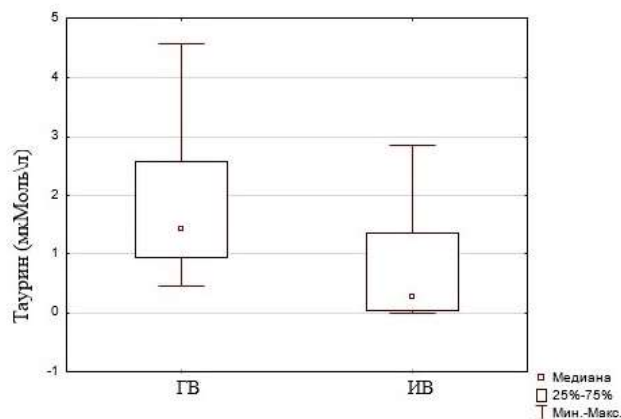


Рисунок 1 – Концентрация таурина в стуле у детей на грудном (ГВ) и искусственном вскармливании (ИВ)

кусственном вскармливании была равна 0,29 мкМоль/г (0,03-1,35), что согласуется с литературными данными. Интересным является факт о связи высоких концентраций таурина в стуле с воспалительными заболеваниями кишечника, муковисцидозом [10], а более высокое содержание аргинина в стуле характерно для детей с лактазной недостаточностью [11].

Влияние аллергоанамнеза на фекальные концентрации изучаемых аминокислот в группе обследуемых детей было статистически не значимым. Однако стоит отметить, что концентрация триптофана у детей из группы риска по аллергическим заболеваниям (аллергические заболевания у родственников первой степени родства) была с тенденцией к достоверности более низкой ($r=0,32$, $p=0,08$), чем у детей с неотягощенным

семейным анамнезом по аллергии. Представленные результаты перекликаются с литературными данными, в которых описаны более низкие концентрации триптофана у детей с атопическим дерматитом [12]. Предполагается, что уровень триптофана в стуле младенцев может быть одним из предикторов манифестации аллергического заболевания в будущем у ребенка из группы риска.

Заключение

Содержание некоторых аминокислот в стуле зависит от возрастного-половых характеристик. С возрастом у младенцев увеличивается концентрация 3-метилгистидина, β-аланина, β-аминомасляной кислоты и орнитина, что может быть связано с введением прикормов в рацион ребенка. У мальчиков концентрация орнитина и этаноламина достоверно выше, чем у девочек. Вид вскармливания оказывает достоверное влияние на содержание таурина в стуле младенцев. У детей на искусственном вскармливании фекальная концентрация таурина достоверно ниже, чем у детей на грудном вскармливании. Содержание фекальных аминокислот в группах детей с разным семейным аллергоанамнезом не имело статистически значимых различий, однако уровень триптофана у детей из группы риска по аллергии был относительно более низким, чем в группе детей с неотягощенным аллергоанамнезом, что в целом согласуется с литературными данными.

Литература

1. Modulation of Gut Microbiota Downregulates the Development of Food Allergy in Infancy / S. Tsabouri [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2014 Jan-Feb. Vol. 42, N 1. P. 69–77.
2. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution / S. Bunyavanich [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Oct. Vol. 138, N 4. P. 1122–1130.
3. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome / L. A. David [et al.] // *Nature*. 2014 Jan. Vol. 505, N 7484. P. 559–563.
4. Fecal microbiome and metabolome differ in healthy and food allergic twin / R. Bao [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2021 Jan. Vol. 131, N 2. e141935.
5. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy / C. Roudit [et al.] // *Allergy*. 2019 Apr. Vol. 74, N 4. P. 799–809.
6. Изменения содержания триптофана и его метаболитов у детей у детей с ранним детским аутизмом / А. С. Горина [и др.] // *Сибир. науч. мед. журн.* 2010. Т. 30, № 5. С. 19–24.
7. Gut microbial derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma / C.-Y. Chiu [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019 Nov. Vol. 30, N 7. P. 689–697.
8. Fecal amino acid analysis in newly diagnosed pediatric inflammatory bowel disease / J. Z. Jagt [et al.] // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2022 May. Vol. 28, N 5. P. 755–763.
9. Taurine does not affect the composition, diversity, or metabolism of human colonic microbiota simulated in a single-batch fermentation system / K. Sasaki [et al.] // *PLoS One*. 2017 Jul. Vol. 12, N 7. e0180991.
10. Корниенко, Е. А. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста / Е. А. Корниенко, Н. И. Митрофанова, Л. В. Ларченкова // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2006. Т. 5, № 4. С. 82–86.
11. Su, X. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis / X. Su, Y. Gao, R. Yang // *Cells*. 2022 Jul. Vol. 11, N 1. Art. 2296.
12. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G. D. Wu [et al.] // *Science*. 2011 Oct. Vol. 334, N 6052. P. 105–108.

Поступила 16.02.2023 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

References

1. Tsabouri S, Priftis KN, Chaliasos N, Siamopoulou A. Modulation of Gut Microbiota Downregulates the Development of Food Allergy in Infancy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Jan-Feb;42(1):69-77. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.010
2. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, Dawson P, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct;138(4):1122-30. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041
3. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014 Jan;505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820
4. Bao R, Hesser LA, He Z, Zhou X, Nadeau KC, Nagler CR. Fecal microbiome and metabolome differ in healthy and food allergic twin. *J Clin Invest*. 2021 Jan;131(2):e141935. doi: 10.1172/JCI141935
5. Roudit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, Schiavi E, Barcik W, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019 Apr;74(4):799-809. doi: 10.1111/all.13660
6. Gorina AS, Kulinskiy VI, Kolesnichenko LS, Mikhnovich VI. Changes in tryptophan and its metabolites in children with early childhood autism. *Sibir Nauch Med Zhurn*. 2010;30(5):19-24. (In Russ.)
7. Chiu C-Y, Cheng M-L, Chiang M-H, Kuo Y-L, Tsai M-H, Chiu C-C, Lin G. Gut microbial derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019 Nov;30(7):689-697. doi: 10.1111/pai.13096
8. Jagt JZ, Struys EA, Ayada I, Bakkali A, Jansen EEW, Claesen J, et al. Fecal amino acid analysis in newly diagnosed pediatric

- inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022 May;28(5):755-63. doi: 10.1093/ibd/izab256
9. Sasaki K, Sasaki D, Okai N, Tanaka K, Nomoto R, Fukuda I, et al. Taurine does not affect the composition, diversity, or metabolism of human colonic microbiota simulated in a single-batch fermentation system. *PLoS One.* 2017 Jul;12(7):e0180991. doi: 10.1371/journal.pone.0180991
10. Kornienko EA, Mitrofanova NI, Larchenkova LV. Lactase deficiency in young children. *Vopr Sovrem Pediatriti.* 2006;5(4):82-6. (In Russ.)
11. Su X, Gao Y, Yang R. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites maintain gut and systemic homeostasis. *Cells.* 2022 Jul;11(15):2296. doi: 10.3390/cells11152296
12. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011 Oct;334(6052):105-8. doi: 10.1126/science.1208344

Submitted 16.02.2023

Accepted 17.04.2023

Сведения об авторах:

Е.А. Гаевская – ассистент 1-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5197-9592>,

e-mail: gaevskaya_2010@mail.ru – Евгения Александровна Гаевская;

Н.М. Тихон – к.м.н., доцент, зав. 1-й кафедрой детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7803-5460>;

А.А. Глазев – начальник научно-исследовательской лаборатории биохимии биологически активных веществ, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы;

С.Д. Клиса – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биохимии биологически активных веществ, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы.

Information about authors:

E.A. Hayeuskaya – lecturer of the Chair of Childhood Diseases No.1, Grodno State Medical University, 0000-0002-5197-9592,

e-mail: gaevskaya_2010@mail.ru – Evgenia A. Hayeuskaya;

N.M. Tsikhan – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Childhood Diseases No.1, Grodno State Medical University, 0000-0002-7803-5460;

A.A. Glazev – head of the research laboratory of biochemistry of biologically active substances, Grodno State University named after Yanka Kupala;

S.D. Klisa – junior research officer of the research laboratory of biochemistry of biologically active substances, Grodno State University named after Yanka Kupala.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.54>

Гипофосфатемия и исходы лечения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара

И.Г. Голубцов¹, В.А. Дудко^{1,2}, А.В. Марочков^{1,2}, А.Л. Липницкий^{1,2}, С.А. Точило^{1,2}

¹Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 54-61.

Hypophosphatemia and treatment outcomes of patients in the department of anesthesiology and resuscitation of a multidisciplinary hospital

I.H. Halubtsou¹, V.A. Dudko^{1,2}, A.V. Marochkov^{1,2}, A.L. Lipnitski^{1,2}, S.A. Tachyla^{1,2}

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

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

Vestnik VGMU. 2023;22(2):54-61.

Резюме.

Цель исследования – определение влияния гипофосфатемии на результаты лечения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР) многопрофильного стационара.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное обсервационное исследование. Из 8595 пациентов многопрофильного стационара у 306 по содержанию уровня фосфора была диагностирована гипофосфатемия, т.е. содержание фосфора в сыворотке было ниже 0,81 ммоль/л. В качестве конечных точек исследований были выбраны: 1) длительность лечения в стационаре; 2) длительность лечения в отделении ОАиР; 3) исходы лечения. Все уровни фосфора в сыворотке относятся к исходному измерению фосфора по прибытии в ОАиР. Мы ограничили наше исследование пациентами с уровнем фосфора от 0 – 0,8 ммоль/л (гипофосфатемия). Пациентов разделили на 3 группы в зависимости от уровня гипофосфатемии: группа 1 (легкой степени) – 0,65-0,8 ммоль/л; группа 2 (средней степени) – 0,32-0,64 ммоль/л; группа 3 (тяжелой степени) – 0-0,31 ммоль/л. Полученные данные были статистически обработаны с применением методов непараметрического анализа.

Результаты. Проанализировав данные, мы установили, что частота случаев гипофосфатемии в многопрофильном стационаре составила 306 пациентов из 8595, что составило 3,56%. Длительность лечения пациентов в ОАиР статистически значимо была больше у умерших пациентов – 9 (3; 17) дней, чем у выживших пациентов – 2 (0; 5) дня ($p < 0,0001$). Уровень гипофосфатемии у пациентов с неблагоприятным исходом был ниже – 0,57 (0,42, 0,71) ммоль/л, чем у пациентов с положительным исходом заболевания – 0,67 (0,59; 0,74) ммоль/л ($p < 0,0001$). Летальность у пациентов с гипофосфатемией тяжелой степени в группе 3 с уровнем фосфора 0-0,4 ммоль/л статистически значимо выше (41,7%), чем у пациентов с гипофосфатемией легкой степени в группе 1 (10,4%) с уровнем фосфора 0,65-0,8 ммоль/л ($p < 0,0001$).

Заключение. Учитывая подобные результаты, мы считаем необходимым проведение обязательной коррекции гипофосфатемии у пациентов, находящихся на лечении в ОАиР.

Ключевые слова: гипофосфатемия, фосфаты, неорганический фосфор, летальность.

Abstract.

Objectives. To determine the effect of hypophosphatemia on the results of treatment of patients in the intensive care unit (ICU) of a multidisciplinary hospital.

Material and methods. A single-center retrospective non-randomized observational study was conducted. Out of 8595 multidisciplinary hospital patients, 306 were diagnosed with hypophosphatemia in terms of phosphorus levels, i.e. the phosphorus content in their serum was below 0.81 mmol/L. As the endpoints of the research, the following ones were

selected: 1) the duration of treatment in the hospital; 2) the duration of treatment in the ICU; 3) the outcomes of treatment. All serum phosphorus levels refer to the initial measurement of phosphorus upon the arrival at the ICU. We limited our study to patients with phosphorus levels from 0 – 0.8 mmol/L (hypophosphatemia). All patients were divided into 3 groups depending on the level of hypophosphatemia: group 1 (mild) – 0.65-0.8 mmol/L; group 2 (moderate) – 0.32-0.64 mmol/L; group 3 (severe) – 0-0.31 mmol/L. The obtained data were statistically processed using nonparametric analysis methods.

Results. After analyzing the data, it was found that the incidence of hypophosphatemia in a multidisciplinary hospital made up 306 patients out of 8595, which was 3.56%. The duration of treatment of patients in ICU was statistically significantly longer in the deceased patients – 9 (3; 17) days than in the survived patients – 2 (0; 5) days ($p < 0.0001$). The level of hypophosphatemia in patients with an unfavorable outcome was lower – 0.57 (0.42, 0.71) mmol/L than in patients with a positive outcome of the disease – 0.67 (0.59; 0.74) mmol/L ($p < 0.0001$). Mortality rate in patients with severe hypophosphatemia in group 3 with a phosphorus level of 0-0.4 mmol/L was statistically significantly higher (41.7%) than in patients with mild hypophosphatemia in group 1 (10.4%) with a phosphorus level of 0.65-0.8 mmol/L ($p < 0.0001$).

Conclusions. Taking into account such results, we consider it necessary to carry out mandatory correction of hypophosphatemia in patients being treated in the ICU.

Keywords: hypophosphatemia, phosphates, inorganic phosphorus, mortality.

Введение

Изменения гомеостаза фосфора в организме человека зачастую не принимают во внимание врачи анестезиологи-реаниматологи, отчасти из-за бессимптомного протекания данных нарушений. В клинической практике врач ориентируется об уровне фосфатемии, определяя сывороточное содержание неорганического фосфора. При этом данные о влиянии низких уровней фосфора на клинические исходы у пациентов и длительность лечения в стационаре и отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР) нуждаются в уточнении. Так, ряд исследований [1, 2] указывают, что явная гипофосфатемия была ассоциирована с более высокой летальностью. А в исследовании Suzuki S. [3] получен результат, что гипофосфатемия не оказывает влияния на летальность в стационаре и ОАиР.

В базах данных «PubMed» найдено 276 публикаций при введении ключевых слов «hypophosphatemia; mortality». Данная тема рассматривается исследователями с 2011 по 2021 годы. В этих публикациях рассматривается вопрос о взаимосвязи низких уровней фосфора в сыворотке крови и высокой вариабельности его содержания с повышением смертности от всех причин и длительности пребывания в стационаре, в то время как нормальный уровень фосфора в сыворотке и его низкая вариабельность были связаны со снижением смертности пациентов [4, 5].

Целью настоящего исследования является определение влияния гипофосфатемии на результаты лечения пациентов в ОАиР многопрофильного стационара.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное обсервационное исследование. Нами проанализированы журналы лабораторных исследований централизованной лаборатории клинической биохимии нашего стационара. Нами выбраны результаты определения содержания фосфора в крови пациентов стационара за 2018 и 2019 годы. Всего проанализированы результаты обследования 8595 пациентов, которым было произведено исследование содержания уровня фосфора в сыворотке крови, у 306 была диагностирована гипофосфатемия (3,56%). Данные пациенты были госпитализированы в различные отделения стационара и в дальнейшем поступали для лечения в ОАиР. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом.

Критерии включения пациентов в исследование следующие: возраст старше 18 лет, взятие сыворотки крови для исследования уровня фосфора хотя бы один раз за время нахождения в стационаре. Критерии исключения: уровень содержания фосфора у пациентов, который находился выше 0,80 ммоль/л (2,5 мг/дл). В качестве конечных точек исследований были выбраны: 1) длительность лечения в стационаре; 2) длительность лечения в палате ОАиР; 3) исходы лечения.

Пациентам для определения уровня фосфора осуществлялось взятие крови из периферической вены утром натощак или не менее 8 часов от последнего приема пищи и не более 14 часов голодания. Количественное определение уровня фосфора проводилось фотометрическим ультра-

фиолетовым тестом в сыворотке с помощью анализатора Beckman Coulter серии AU 840 (Beckman Coulter Inc., США). Референтный интервал содержания фосфора в сыворотке крови у взрослых пациентов составляет 0,81-1,45 ммоль/л (2,5-4,5 мг/дл) [3, 5, 6].

Все уровни фосфора в сыворотке относятся к исходному измерению фосфора при поступлении в ОАиР. Мы ограничили наше исследование пациентами с уровнем фосфора от 0–0,8 ммоль/л (гипофосфатемия). Мы разделили пациентов на 3 группы в зависимости от степени гипофосфатемии [7]: группа 1 (легкой степени) – 0,65-0,8 ммоль/л (n=173); группа 2 (средней степени) – 0,32-0,64 ммоль/л (n=121); группа 3 (тяжелой степени) – 0-0,31 ммоль/л (n=12).

Пациенты в зависимости от структуры нозологии нами были разделены на 9 групп: СС (ишемическая болезнь сердца, неревматический миокардит, ТЭЛА) – 58 пациентов (19,0%), ЖК (острый панкреатит, хронический панкреатит, острая спаечная кишечная непроходимость) – 43 пациента (14,1%), НЕВР (ОНМК) – 11 пациентов (3,6%), ПУЛЬМ (внегоспитальная двухсторонняя пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ) – 8 пациентов (2,6%), ГЕМ/ОНКО (хронический миелоидный лейкоз, опухоли различной локализации) – 17 пациентов (5,6%), НЕФР (острый гнойный пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь) – 81 пациент (26,5%), ЭНДО (диффузный тиреотоксический зоб, сахарный диабет) – 17 пациентов (5,6%), абдоминальный сепсис (СЕПСИС) – 27 пациентов (8,8%), ДР (общее переохлаждение, множественные резаные раны, политравмы) – 44 пациента (14,4%). При этом пациенты с различными диагнозами в пределах одной группы не различались по уровню фосфора. Кроме того, все пациенты с гипофосфатемией были разделены на две подгруппы: 1) выжившие (n=252) – пациенты с благоприятным исходом лечения; 2) умершие (n=54) – пациенты с неблагоприятным исходом лечения.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Для оценки распределения применяли критерий Шапиро-Уилкса. Распределение отличалось от нормального, поэтому данные представлены в виде медианы и 25%-75% квартилей. Для определения значимости различий между независимыми переменными (попарное сравнение) применяли критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений применяли поправку

Бонферрони. При сравнении трех и более групп использовали дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест. Для категориальных данных использовали критерий χ^2 (кси-квадрат), а при частотах менее 10 – применяли поправку Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 306 пациентов с гипофосфатемией было 179 (58,5%) мужчин и 127 (41,5%) женщин. Возраст данных пациентов составил 54 (43; 61) года. Общая характеристика пациентов с гипофосфатемией, разделенных на 3 группы в зависимости от уровня фосфора, представлена в таблице 1. Группы не различались по полу, возрасту и длительности лечения в стационаре. Имелись значимые различия по уровню фосфора и длительности лечения в ОАиР ($p < 0,01$).

Анализ основной патологии, с которой были госпитализированы пациенты, имевшие содержание фосфора ниже референтных значений, представлены в таблице 2. Между группами получены значимые различия по уровню фосфора: дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса ($H=22,7$, $p=0,0038$), медианный тест (кси-квадрат=20,4, $p=0,0089$). Наименьший уровень фосфора отмечался у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта – 0,58 (0,43; 0,7) ммоль/л и с абдоминальным сепсисом – 0,57 (0,49; 0,73) ммоль/л.

Результаты данных содержания фосфора в сыворотке выживших и умерших пациентов, длительность их лечения в стационаре и длительность их лечения в ОАиР представлены в таблице 3. Длительность лечения пациентов в ОАиР статистически значимо была больше у умерших пациентов – 9 (3; 17) дней, чем у выживших пациентов – 2 (0; 5) дня ($p < 0,0001$). Уровень гипофосфатемии у пациентов с неблагоприятным исходом был ниже – 0,57 (0,42; 0,71) ммоль/л, чем у пациентов с положительным исходом заболевания – 0,67 (0,59; 0,74) ммоль/л ($p < 0,0001$). Статистически значимых различий по длительности лечения в стационаре выживших и умерших пациентов выявлено не было ($p > 0,1$).

Взаимосвязь уровня фосфора с количеством неблагоприятных исходов пациентов представлено в таблице 4. Установлено, что увеличение степени гипофосфатемии приводило к росту чис-

Таблица 1 – Общая характеристика групп пациентов с гипофосфатемией [Ме (25%; 75%)]

Группы	Всего n=306	Группа 1 (легкой степени) 0,65-0,8 ммоль/л, n=173	Группа 2 (средней степени) 0,32-0,65 ммоль/л, n=121	Группа 3 (тяжелой степени) 0-0,31 ммоль/л, n=12	p *
Пол, муж./жен. n (%)	179 (58,5%) 127 (41,5%)	103 (59,5%) 70 (40,5%)	71 (58,7%) 50 (41,3%)	5 (41,6%) 7 (58,3%)	>0,1
Возраст, лет	54 (43; 61)	54 (40; 65)	53,5 (46; 63)	62 (45; 66)	>0,1
Уровень фосфора, ммоль/л	0,67 (0,57; 0,74)	0,72 (0,68; 0,76)	0,53 (0,46; 0,59)	0,26 (0,23; 0,29)	0,005
Длительность лечения в стационаре, дни	14 (8; 21)	14 (8; 18)	15 (10; 26)	21 (11; 32,5)	0,055
Длительность лечения в ОАиР, дни	3 (0; 7)	2 (0; 5)	5 (2; 11)	6 (4; 20)	<0,0001

Примечание: * – различия между тремя группами (дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса).

Таблица 2 – Распределение пациентов с гипофосфатемией в зависимости от структуры нозологии (n, %)

Группы пациентов	Всего	Группа 1 (легкой степени) 0,65-0,8 ммоль/л	Группа 2 (средней степени) 0,32-0,65 ммоль/л	Группа 3 (тяжелой степени) 0-0,31 ммоль/л	Уровень фосфора, ммоль/л Ме (25%; 75%)
СС	58 (19,0%)	28 (48,3%)	27 (46,6%)	3 (5,2%)	0,64 (0,52; 0,72)
ЖК	43 (14,1%)	15 (34,9%)	24 (55,8%)	4 (9,3%)	0,58 (0,43; 0,7)
НЕВР	11 (3,6%)	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0	0,62 (0,43; 0,72)
ПУЛЬМ	8 (2,6%)	5 (62,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	0,7 (0,51; 0,75)
ГЕМ/ОНКО	17 (5,6%)	10 (58,8%)	5 (29,4%)	2 (11,8%)	0,65 (0,46; 0,76)
НЕФР	81 (26,5%)	55 (67,9%)	26 (32,1%)	0	0,69 (0,62; 0,74)
ЭНДО	17 (5,6%)	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0	0,71 (0,66; 0,76)
СЕПСИС	27 (8,8 %)	9 (33,3%)	17 (63,0%)	1 (3,7%)	0,57 (0,49; 0,73)
ДР	44 (14,4%)	32 (72,7%)	11 (25,0%)	13 (2,3%)	0,68 (0,63; 0,74)
Всего:	306 (100%)	173 (56,5%)	121 (39,6%)	12 (3,9%)	0,66 (0,55; 0,73)

ла неблагоприятных исходов: в группе 1 (легкой степени) – 18 (10,4%), в группе 2 (средней степени) – 31 (25,6%), в группе 3 (тяжелой степени) – 5 (41,7%). Количество умерших пациентов с гипофосфатемией в группе 3 с уровнем фосфора 0-0,31 ммоль/л было статистически значимо выше, чем в группе 1 с уровнем фосфора 0,65-0,8 ммоль/л ($p=0,0065$), также можно отметить что

статистически значимых различий с группой 2, где уровень фосфора 0,32-0,64 ммоль/л, найдено не было ($p=0,39$).

Таким образом, наши данные демонстрируют, что большая степень гипофосфатемии сопровождается более высоким числом неблагоприятных исходов в стационаре и большей продолжительностью лечения в ОАиР.

Таблица 3 – Длительность лечения в стационаре и ОАиР у умерших и выживших пациентов с гипофосфатемией [Me (25%; 75%)]

Переменные	Всего, n=306	Умершие, n=54 (17,65%)	Выжившие, n=252 (82,35 %)	p*
Длительность лечения в стационаре, дни	14 (8; 21)	14 (7; 21)	14 (9; 21)	>0,1
Длительность лечения в ОАиР, дни	3 (0; 7)	9 (3; 17)	2 (0; 5)	<0,0001
Уровень фосфора, ммоль/л	0,67 (0,56; 0,74)	0,57 (0,42, 0,71)	0,67 (0,59; 0,74)	<0,0001

Примечание: * – различия между группами (критерий Манна-Уитни).

Таблица 4 – Взаимосвязь уровня фосфора и исходов у пациентов (n, %)

Группы фосфора	Всего, n=306	Умершие, n=54 (17,65 %)	Выжившие, n=252 (82,35%)	p*
Группа 1 (легкой степени) 0,65-0,8 ммоль/л	173 (56,5%)	18 (10,4%)	155 (88,6%)	0,0002
Группа 2 (средней степени) 0,32-0,64 ммоль/л	121 (39,6%)	31 (25,6%)	90 (74,4%)	0,003
Группа 3 (тяжелой степени) 0-0,31 ммоль/л	12 (3,9%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0,066

Примечание: * – различия по количеству умерших и выживших пациентов в группах (критерий хи-квадрат).

Обсуждение

Фосфат является одним из наиболее распространенных внутриклеточных анионов [8]. Он является жизненно важным компонентом липидного двойного слоя клеточных мембран, а также входит в состав нуклеиновых кислот [9]. Фосфат играет ключевую роль в клеточном метаболизме, являясь субстратом при окислительном фосфорилировании, участвует в реакциях, связанных с выработкой аденозинтрифосфата и 2,3-дифосфоглицерата, регуляции митохондриальных процессов, выполняет функцию передачи сигнала [10-12]. Большая часть фосфора (85%) хранится в костях, где он образует комплексы в форме гидроксиапатита, 15% фосфора находится во внутриклеточном компартменте, а менее 1% присутствует во внеклеточных жидкостях. В крови фосфор существует в двух основных формах: а) органическая форма, связанная с белками (70%), б) ионизированная форма (30%), известная как неорганический фосфор или фосфат, который свободно циркулирует в организме человека [8]. На гомеостаз фосфора влияют многие

эндогенные и экзогенные факторы, в том числе нарушение почечного клиренса, кишечные потери, катаболические процессы, злоупотребление этанолом, диабетический кетоацидоз, нарушения кислотно-основного баланса, сепсис [12]. Традиционно механизмы фосфатного гомеостаза приписывались действию паратиреоидного гормона, кальцитонина и 1,25-дигидроксикальциферола (витамин D3) [8, 9]. Также была обнаружена не менее важная роль регуляторов фосфатов, состоящих из так называемых фосфатонин: фактора роста фибробластов-23, синтезируемого в основном в остеоцитах, и его корцептора α -Klotho [10, 11].

Wang L. et al. [4] продемонстрировали в ретроспективном когортном исследовании, которое включало 1073 испытуемых, что пациенты с гипофосфатемией потребовали более длительного лечения в ОАиР и в стационаре по сравнению с контрольной группой пациентов с нормофосфатемией (p<0,05). Также снижение уровня фосфора является независимым фактором риска 28-дневной смертности у пациентов в ОАиР независимо от тяжести состояния (скорректирован-

ное отношение шансов (ОШ) 1,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-2,1; $p=0,01$).

Полученные в нашем исследовании результаты согласовываются с выводами, полученными Sin J.C.K. et al. [5]. Данные авторы включили в свое исследование 13155 пациентов, из которых 1424 (10,8%) имели гипофосфатемию $<0,8$ ммоль/л. С помощью логистического регрессионного анализа установлено, что гипофосфатемия при поступлении является независимым фактором риска неблагоприятного исхода (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,02-1,64; $p=0,034$).

Suzuki S. et al. [3] также оценивали влияние снижения уровня фосфора на клинические исходы у 2730 взрослых пациентов, находящихся в ОАиР в критическом состоянии. Пациентам выполнено 10504 измерения уровня фосфатов, гипофосфатемия установлена в 20% случаев. В данном исследовании было выявлено, что гипофосфатемия не является независимым предиктором увеличения смертности в стационаре (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,73-1; $p=0,21$) или в ОАиР (скорректированное ОШ 0,86; 95% ДИ 0,66-1,10; $p=0,24$).

Barash Y. et al. [2] в своей работе изучали группу пациентов с лёгкой степенью гипофосфатемии 2,5-2,0 мг/дл (0,65-0,8 ммоль/л). Они показали, что низкий уровень фосфора в сыворотке крови, даже если он находится в пределах субнормальных значений, связан с более высоким уровнем смертности от всех причин. Риск развития 30-дневной смертности от всех причин (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,1-1,4; $p<0,001$) и повышенная 90-дневная смертность от всех причин (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,1-1,3; $p<0,001$).

В публикации Ярошецкого А.И. с соавт. [6] гипофосфатемия чаще всего выявляется у 1-3% госпитализированных пациентов. Это объясняется тем, что факторами риска гипофосфатемии являются недостаточное питание, длительное голодание, возобновление питания, алкоголизм, диабетический кетоацидоз, послеоперационный период и пациенты ОАиР в критическом состоянии [12].

Хотя многочисленные исследования [13] подтверждают эффективность и безопасность внутривенного введения фосфатов, остается неясным, при каких референтных значениях требуется корректировать гипофосфатемию. Так, Felsenfeld A.J. et al. [12] рекомендуют при легкой/умеренной гипофосфатемии использование пероральных добавок, а у пациентов с тяжелой

гипофосфатемией либо тяжелыми сопутствующими заболеваниями – внутривенное введение фосфатов. Однако данная методика не подходит для пациентов в послеоперационном периоде, находящихся на парентеральном питании. Требуются дополнительные исследования, посвященные современному подходу к лечению гипофосфатемии у пациентов в критическом состоянии.

Заключение

1. Частота гипофосфатемии среди госпитализированных пациентов в многопрофильном стационаре составила 3,56% (306 пациентов из 8595).

2. Длительность лечения пациентов в ОАиР статистически значимо была больше у умерших пациентов – 9 (3; 17) дней, чем у выживших пациентов – 2 (0; 5) дня ($p<0,0001$). Уровень гипофосфатемии у пациентов с неблагоприятным исходом был ниже – 0,57 (0,42, 0,71) ммоль/л, чем у пациентов с положительным исходом заболевания – 0,67 (0,59; 0,74) ммоль/л ($p<0,0001$).

3. Летальность у пациентов с гипофосфатемией тяжелой степени (менее 0,4 ммоль/л) в группе 3 статистически значимо ($p<0,0001$) выше – 41,7%, чем у пациентов с гипофосфатемией легкой степени (0,65-0,8 ммоль/л) в группе 1 – 10,4%.

Литература

1. Vetterli, M. Stratégie diagnostique et thérapeutique d'une hypophosphatémie [Strategy diagnostic and therapeutic of an hypophosphatemia] / M. Vetterli, G. Waeber, S. Frascarolo // Rev. Med. Suisse. 2021. Vol. 17, N 760. P. 2028–2032. doi: 10.53738/REVME.2021.17.760.2028
2. Normal-range emergency department serum phosphorus levels and all-cause mortality / Y. Barash [et al.] // Postgrad. Med. J. 2021 Feb. Vol. 97, N 1144. P. 83–88. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137159
3. Hypophosphatemia in critically ill patients / S. Suzuki [et al.] // J. Crit. Care. 2013 Aug. Vol. 28, N 4. P. 536. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.10.011
4. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study / L. Wang [et al.] // BMC Anesthesiol. 2019 May. Vol. 19, N 1. P. 86. doi:10.1186/s12871-019-0746-2
5. Phosphate abnormalities and outcomes among admissions to the intensive care unit: A retrospective multicentre cohort study / J. C. K. Sin [et al.] // J. Crit. Care. 2021 Aug. Vol. 64. P. 154–159. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.03.012
6. Гипофосфатемия и рефидинг-синдром при возобновлении питания у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) / А. И. Ярошецкий [и др.] // Вестн. интенсив. терапии им. А. И. Салтанова. 2019. № 2. С.

- 82–91.
7. Oxford Textbook of Critical Care / ed.: A. Webb [et al.]. 2nd ed. OUP Oxford, 2016. 1903 p.
 8. Koeppen, B. M. Berne & Levy physiology / B. M. Koeppen, B. A. Stanton. 6th ed. Philadelphia, PA, 2010. 836 p.
 9. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism / T. Shimada [et al.] // J. Clin. Invest. 2004 Feb. Vol. 113, N 4. P. 561–568. doi: 10.1172/JCI200419081
 10. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism / M. C. Hu [et al.] // Annu. Rev. Physiol. 2013. Vol. 75. P. 503–533. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183727
 11. Vascular Klotho deficiency potentiates the development

- of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23 / K. Lim [et al.] // Circulation. 2012 May. Vol. 125, N 18. P. 2243–2255. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405
12. Stoff, J. S. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia / J. S. Stoff // Am. J. Med. 1982 Mar. Vol. 72, N 3. P. 489–495. doi:10.1016/0002-9343(82)90520-4
 13. Felsenfeld, A. J. Approach to treatment of hypophosphatemia / A. J. Felsenfeld, B. S. Levine // Am. J. Kidney Dis. 2012 Oct. Vol. 60, N 4. P. 655–661. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.024
 14. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review / D. A. Geerse [et al.] // Crit. Care. 2010. Vol. 14, N 4. Art. R147. doi:10.1186/cc9215

*Поступила 14.12.2022 г.
Принята в печать 17.04.2023 г.*

References

1. Vetterli M, Waeber G, Frascarolo S. Strategy diagnostic and therapeutic of an hypophosphatemia. Rev Med Suisse. 2021;17(760):2028-32. doi: 10.53738/REVMED.2021.17.760.2028
2. Barash Y, Klang E, Soffer S, Zimlichman E, Leibowitz A, Grossman E, et al. Normal-range emergency department serum phosphorus levels and all-cause mortality. Postgrad Med J. 2021 Feb;97(1144):83-8. doi: 10.1136/postgradmedj-2019-137159
3. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. J Crit Care. 2013 Aug;28(4):536. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.10.011
4. Wang L, Xiao C, Chen L, Zhang X, Kou Q. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study. BMC Anesthesiol. 2019 May;19(1):86. doi: 10.1186/s12871-019-0746-2
5. Sin JCK, Laupland KB, Ramanan M, Tabah A. Phosphate abnormalities and outcomes among admissions to the intensive care unit: A retrospective multicentre cohort study. J Crit Care. 2021 Aug;64:154-9. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.03.012
6. Yaroshetskiy AI, Konanykhin VD, Stepanova SO, Rezepov NA. Hypophosphatemia and refeeding syndrome in resuming nutrition in critically ill patients (literature review). Vestn Intensiv Terapii im AI Saltanova. 2019;(2):82-91. doi: 10.21320/1818-474X-2019-2-82-91. (In Russ.)
7. Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni L, Singer M. Oxford Textbook of Critical Care. 2nd ed. OUP Oxford; 2016. 1903 p.
8. Koeppen BM, Stanton BA. Berne & Levy physiology. 6th ed. Philadelphia, PA; 2010. 836 p.
9. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. J Clin Invest. 2004 Feb;113(4):561-8. doi: 10.1172/JCI19081
10. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. Annu Rev Physiol. 2013;75:503-33. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
11. Lim K, Lu T-S, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. Circulation. 2012 May;125(18):2243-55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405
12. Stoff JS. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia. Am J Med. 1982 Mar;72(3):489-95. doi: 10.1016/0002-9343(82)90520-4
13. Felsenfeld AJ, Levine BS. Approach to treatment of hypophosphatemia. Am J Kidney Dis. 2012 Oct;60(4):655-61. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.03.024
14. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA, Roos AN, Spronk PE, Schultz MJ. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Crit Care. 2010;14(4):R147. doi: 10.1186/cc9215

*Submitted 14.12.2022
Accepted 17.04.2023*

Сведения об авторах:

И.Г. Голубцов – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0002-0744-1867>;
 В.А. Дудко – врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии и реанимации Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница; старший преподаватель филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5959-5454>;
 А.В. Марочков – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница; профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с

курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

А.Л. Липницкий – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением по координации забора органов и тканей для трансплантации, Могилёвская областная клиническая больница; доцент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

С.А. Точило – к.м.н., доцент, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница; доцент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>,

e-mail: tsa80@inbox.ru – Точило Сергей Анатольевич.

Information about authors:

I.H. Halubtsou – anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0002-0744-1867>;

V.A. Dudko – anesthesiologist-resuscitator, head of the anesthesiology and resuscitation department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Clinical Hospital; senior lecturer of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5959-5454>;

A.V. Marochkov – Doctor of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital; professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

A.L. Lipnitski – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, head of the department for taking organs and tissues for transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital; associate professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

S.A. Tachyla – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital; associate professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>,

e-mail: tsa80@inbox.ru –Siarhei A. Tachyla.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.62>

Анализ эффективности различных методов оценки объема кровопотери при операциях на открытом сердце

Д.В. Осипенко^{1,2}, А.А. Скороходов², С.П. Саливончик², С.А. Бондарев²

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

²Гомельский областной клинический кардиологический центр, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 62-70.

The analysis of the effectiveness of various methods for assessing the volume of blood loss during open heart surgery

D.V. Osipenko^{1,2}, A.A. Skarakhodau², S.P. Salivonchik², S.A. Bondarev²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel Regional Clinical Cardiological Center, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(2):62-70.

Резюме.

Цель исследования – произвести сравнительный анализ шести методов оценки объема кровопотери (гравиметрический, Ward, Bourk, Gross, OSTHEO, Lopez-Picado) у пациентов при оперативных вмешательствах на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материал и методы. Обследовано 35 пациентов в возрасте старше 18 лет, которым выполнялось оперативное вмешательство на сердце в условиях ИК. Проводилась оценка объема кровопотери гравиметрическим методом и её сравнение с объемом кровопотери, рассчитанным по формулам, которые основаны на гематокрите пациента (Ward, Bourk, Gross, OSTHEO, Lopez-Picado).

Результаты. После поступления пациентов из операционной объем кровопотери, рассчитанный по формулам, статистически значимо отличался от объема кровопотери, измеренного гравиметрическим методом. Через 12-18 часов после операции объем кровопотери, рассчитанный по формуле Lopez-Picado, статистически не отличался от объема, измеренного гравиметрическим способом, но превышал последний в 1,43 раза ($p=0,019$, критерий Манна-Уитни). Через 36-42 часов после операции расчётный объем кровопотери существенно различался в сравнении с измеренным гравиметрическим методом.

Заключение. Объем кровопотери, рассчитанный по методу Lopez-Picado, соответствует объему кровопотери, измеренному гравиметрическим методом, только на этапе «через 12-18 часов после операции». Все вышеперечисленные расчётные методы на остальных этапах исследования достоверно отличаются от данных, полученных гравиметрическим методом, и не могут быть рекомендованы для расчета объема кровопотери после операций на сердце с ИК.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, кровопотеря, гравиметрический метод, метод Ward, метод Bourk, метод Gross, метод OSTHEO, метод Lopez-Picado.

Abstract.

Objectives. To make a comparative analysis of six methods for assessing the volume of blood loss (gravimetric, Ward, Bourk, Gross, OSTHEO, Lopez-Picado methods) in patients undergoing open heart surgery under cardiopulmonary bypass (CPB).

Material and methods. We examined 35 patients over the age of 18 who underwent heart surgery under CPB. The volume of blood loss was assessed by the gravimetric method and compared with the volume of blood loss calculated using formulas based on the patient's hematocrit (Ward, Bourk, Gross, OSTHEO, Lopez-Picado methods).

Results. After admission of the patients from the operating room, the blood loss volume calculated by the formulas differed statistically significantly from the blood loss volume measured by the gravimetric method. In 12-18 hours after

the operation, blood loss calculated using the Lopez-Picado formula did not statistically differ from that measured by the gravimetric method, but 1.43 times exceeded the latter ($p=0.019$, Mann-Whitney test). In 36-42 hours after the operation, the calculated blood loss volume differed significantly in comparison with the measured by the gravimetric method.

Conclusions. The blood loss volume calculated by the Lopez-Picado method corresponds to the volume of blood loss measured by the gravimetric method only at the stage "in 12-18 hours after the operation". All of the above calculation methods at the remaining stages of the study significantly differ from the data obtained by the gravimetric method, and cannot be recommended for calculating the volume of blood loss after heart surgery with CPB.

Keywords: cardiopulmonary bypass, blood loss, gravimetric method, Ward method, Bourk method, Gross method, OSTHEO method, Lopez-Picado method.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной смертности во всем мире, следовательно, вопросы лечения данной патологии являются чрезвычайно актуальными. В Республике Беларусь наблюдается рост числа оперативных вмешательств на сердце, выполняемых в условиях искусственного кровообращения (ИК) [1]. Данные операции могут сопровождаться значительной кровопотерей, поэтому адекватное определение объема потерянной крови необходимо для определения показаний к переливанию крови или ее компонентов [2].

В настоящее время не существует общепринятого метода оценки количества потерянной крови при проведении оперативных вмешательств. В клинической практике наиболее часто используются следующие методы: визуальная оценка, гравиметрическая, сбор крови в мерную емкость, расчётные с помощью формул на основании уровня гемоглобина или гематокрита [3].

Несмотря на то, что гравиметрический метод оценки объема кровопотери считается наиболее точным, он не является полностью надежным и может давать существенные погрешности [4-7].

Применение расчетных методик позволяет учитывать количество скрытой кровопотери и объемы перелитых компонентов крови. Наиболее часто в исследованиях применяются формулы, использующие в расчетах показатели гемоглобина (гемоглобиновая дилуция, гемоглобиновый баланс) или гематокрита (Ward, Bourk, Gross, OSTHEO, Lopez-Picado) до и после оперативного вмешательства [4, 5, 8, 9]. Однако при использовании различных методов расчета объема кровопотери полученные объемы могут значительно различаться [6].

В доступной нам литературе применение формул для расчета объема кровопотери, основанных на измерении показателей гематокрита при опе-

рациях на открытом сердце, представлены в небольшом количестве, в связи с чем данный вопрос требует дальнейшего исследования [8].

Цель исследования – произвести сравнительный анализ шести методов оценки объема кровопотери (гравиметрический, Ward, Bourk, Gross, OSTHEO, Lopez-Picado) у пациентов при оперативных вмешательствах на открытом сердце в условиях ИК.

Материал и методы

Исследование является проспективным, односторонним, одобрено независимым Комитетом по этике медицинского учреждения.

Применялись следующие критерии включения пациентов в исследование:

- 1) наличие информированного согласия пациента на исследование;
- 2) возраст пациента старше 18 лет;
- 3) наличие показаний для планового оперативного вмешательства на коронарных сосудах и/или клапанах сердца с применением ИК.

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ пациента от участия в исследовании;
- 2) экстренные/срочные показания к оперативному вмешательству;
- 3) заболевание почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м²;
- 4) уровень фибриногена менее 1,5 г/л;
- 5) прием ацетилсалициловой кислоты и /или клопидогреля в течение 7 дней до оперативного вмешательства.

За период с 01.01.2020 г. по 01.05.2020 г. в исследование были включены 35 пациентов обоего пола, соответствовавшие критериям включения.

В исследовании использованы следующие методы оценки объема кровопотери:

1. Гравиметрический метод, с помощью которого были измерены следующие показатели:

1.1. Объем_{интp} (мл) – объем интраоперационной кровопотери, измеренный после завершения операции, который получали путем сложения следующих показателей: вес крови, измеренный гравиметрическим методом (вес использованного хирургического материала), вес крови в мерной емкости отсоса, вес крови в аппарате ИК после завершения его работы (1 г крови в исследовании принимали за 1 мл) [2];

1.2. Объем_{периоп} (мл) – объем периоперационной кровопотери, полученный как сумма объема отделяемого по дренажной системе на третьем этапе исследования, умноженного на гематокрит дренажного отделяемого и Объем_{интp}.

2. Расчетные методы оценки объема кровопотери (мл) вычисляли с применением соответствующих формул (табл. 1).

В исследовании показатели фиксировались на следующих этапах:

1) первый этап – госпитализация пациента в стационар;

2) второй этап – поступление пациента в отделение интенсивной терапии после хирургического вмешательства;

3) третий этап – через 12-18 часов после хирургического вмешательства (что соответствовало 8:00 следующих суток после операции);

4) четвертый этап – через 36-42 часов после

Таблица 1 – Методы расчета объема кровопотери

Название метода	Методика расчета
Ward[11]	$\text{Объем кровопотери} = \text{ОЦК} \times \ln \frac{\text{Hct ф}}{\text{Hct и}}$ <p>ОЦК женщины = вес(кг) × 65; ОЦК мужчины = вес(кг) × 70.</p>
Bourk[12]	$\text{Объем кровопотери} = \text{ОЦК} \times (\text{Hct и} - \text{Hct ф}) \times (3 - \text{Hct ср})$ <p>ОЦК женщины = вес(кг) × 65; ОЦК мужчины = вес(кг) × 70.</p>
Gross[13]	$\text{Объем кровопотери} = \text{ОЦК} \times \left(\frac{\text{Hct и} - \text{Hct ф}}{\text{Hct ср}} \right)$ <p>ОЦК женщины = вес(кг) × 65; ОЦК мужчины = вес(кг) × 70.</p>
OSTHEO[14]	$\text{Объем кровопотери} = \frac{\text{Объем потерянных RBC}}{0,35}$ <p>Объем потерянных RBC = Объем не комп. RBC + Объем восп. RBC Объем не комп. RBC = (ОЦК × Hct и) – (ОЦК × Hct ф) ОЦК женщины = (0,0235 × рост(см)^{0,42246} × вес(кг)^{0,51456}) × 2430; ОЦК мужчины = (0,0235 × рост(см)^{0,42246} × вес(кг)^{0,51456}) × 2530.</p>
Lopez-Picado[15]	$\text{Объем кровопотери} = \left(\frac{\text{ОЦК} \times (\text{Hct и} - \text{Hct ф}) + \text{Объем восп. RBC}}{\text{Hct ср}} \right)$ <p>ОЦК женщины = (возраст (годы) × 1,06) + (822 * S) + (1395 * S); ОЦК мужчины = (1486 * S) – 825 + (1578 * S); S (площадь поверхности тела м²) = вес(кг)^{0,425} × рост(см)^{0,725} × 0,007184.</p>

Примечания: Объем кровопотери – общий объем кровопотери (мл); ОЦК – объем циркулирующей крови ($\frac{\text{Hct и} - \text{Hct ф}}{2}$ л); Hct и – гематокрит до операции; Hct ф – гематокрит после операции; Hct ср – средний гематокрит; Объем потерянных RBC – общий объем потерянных эритроцитов (мл); Объем не комп. RBC – не компенсированный объем эритроцитов потерянных при кровопотере (мл); Объем восп. RBC – объем эритроцитов, полученных с трансфузией эритроцитарной массы (мл).

хирургического вмешательства (что соответствовало 8:00 вторых суток после операции).

В дальнейшем объем кровопотери, измеренный гравиметрическим методом (Объем_{интп} или Объем_{периоп}), сравнивали с объемом кровопотери, рассчитанным по различным методам (V_{Ward} , V_{Bourk} и т.д.), в том числе с вычислением коэффициента соответствия (V_k) по следующей формуле: $V_k = V_{Ward}$ (или др.) / Объем_{интп(или периоп)}.

Для анестезиологического обеспечения использовалась многокомпонентная сбалансированная эндотрахеальная анестезия с искусственной вентиляцией легких. Все оперативные вмешательства выполнялись двумя хирургами, которые применяли стандартные техники реваскуляризации миокарда и/или протезирования клапанов сердца через срединный стернотомический доступ. Во время ИК применяли непульсирующий кровоток в условиях нормотермии с антикоагуляцией нефракционированным гепарином. Инактивацию гепарина проводили протамином в соотношении 1 мг гепарина к 0,8 мг протамина.

Для контроля за объемом послеоперационной кровопотери всем пациентам устанавливали дренажные трубки в средостение и перикард, которые подключались к вакуумной системе на 48 часов.

В исследовании показаниями для переливания эритроцитов были явления анемического синдрома и уровень гемоглобина менее 80 г/л и/или уровень гематокрита менее 20%.

Показатели концентрации эритроцитов, гематокрита и гемоглобина, используемые для получения расчетного объема кровопотери на различных этапах исследования, измеряли с помощью гематологического анализатора Micros 60.

Обработку данных выполняли с помощью программы BioStat 7 (AnalystSoft Inc., США).

Проверку данных на нормальность распределения производили визуально по гистограмме и с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Полученные материалы обработаны посредством методов описательной статистики с вычислением при распределении, отличном от нормального – медианы (Me), первого (Q1) и третьего квартиля (Q3), минимального (min) и максимального значения (max). Для оценки достоверности различий в двух независимых группах использовали критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Различия считались достоверными при $p < 0,01$.

Результаты

Общая характеристика пациентов и параметров оперативного вмешательства представлена в таблице 2.

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 3.

Объемы кровопотери, измеренные различными методами на различных этапах исследования, представлены в таблице 4.

Суммарный объем измеренной кровопотери (Объем_{интп}) после завершения оперативного вмешательства составил 950,0 (705,0; 1122,5) мл (min – 400,0; max – 1631,0), что составило 18,2% (14,9; 20,7) объема циркулирующей крови пациента. Суммарный объем отделяемого по дренажной системе в послеоперационном периоде составил 450,0 (350,0; 550,0) мл (min – 250,0; max – 880,0).

Показатели инфузионной терапии и диуреза у пациентов на различных этапах исследования представлены в таблице 5.

Динамика изменения лабораторных показате-

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	60,0 (54,0;68,0)
Масса, кг	85,0 (70,0;95,0)
Рост, см	170,0 (165,0;176,0)
Индекс массы тела	28,6 (25,3; 31,6)
Соотношение по полу (муж./жен.), n	27 / 8
Тип операции (реваскуляризация миокарда/ протезирование клапанов/ сочетанные вмешательства), n	15 / 14 / 6
Класс физического статуса пациента по ASA 3 / 4, n	24 / 11
Длительность операции, мин	300,0 (220,0; 335,0)
Длительность искусственного кровообращения, мин	116,0 (77,0; 133,0)

Таблица 3 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов

Патология	Количество
Артериальная гипертензия различной степени, n	21
Постинфарктный кардиосклероз, n	7
Сахарный диабет, n	5
Язвенная болезнь желудка, n	4
Перенесенное нарушение мозгового кровообращения, n	3
Хроническая обструктивная болезнь легких, n	2
Постоянная форма фибрилляции предсердий, n	2
Ожирение различной степени, n	1
Перенесенные онкологические заболевания, n	1

Примечание: поскольку у пациентов наблюдали несколько патологий, то суммарное количество сопутствующих заболеваний превышает общее количество пациентов в исследовании.

Таблица 4 – Показатели периоперационной кровопотери (Me (Q1; Q3))

Параметр	Значение
Объем крови в использованном хирургическом материале, мл	390,0 (288,0; 480,0)
Объем крови в мерной емкости отсоса, мл	260,0 (200,0; 400,0)
Объем остаточной крови в аппарате ИК, мл	245,0 (150,0; 300,0)
Объем отделяемого по дренажной системе на третьем этапе, мл	250,0 (200,0; 300,0)
Объем отделяемого по дренажной системе на четвертом этапе, мл	200,0 (150,0; 250,0)

Таблица 5 – Периоперационные показатели гидробаланса у пациентов в исследовании (Me (Q1; Q3))

Показатель	Этапы исследования		
	Интраоперационный период	Третий этап	Четвертый этап
Инфузия, мл	1300 (950; 1500)	1700 (1600; 2100)	1500 (1300; 1700)
Диурез, мл	400,0 (325,0; 465,0)	1400,0 (1075,0; 1500,0)	1400,0 (1100,0; 1800,0)

Таблица 6 – Лабораторные показатели пациентов на различных этапах исследования (Me (Q1; Q3))

Показатель	Первый этап	Второй этап	Третий этап	Четвертый этап
Гемоглобин, г/л	135,0 (127,0;145,0)	102 (95;112)	106 (94;112)	93 (88;102)
Гематокрит, %	37,3 (34,0;42,0)	27,8 (25,3;30,0)	27,9 (24,6;30,8)	24,9 (22,7;26,2)
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4 (4,2;4,8)	3,3 (3,1;3,8)	3,4 (3,1;3,6)	3,0 (2,9;3,3)

телей у пациентов на различных этапах исследования указана в таблице 6.

За период оперативного вмешательства и нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии препараты крови использовались у 11 (31%) пациентов. Производилась трансфузия эритроцитов у 10 пациентов в объеме 510 (488; 537) мл, у одного пациента применяли криопреципитат в количестве 6 доз.

При этом интраоперационная трансфузия эритроцитов применялась у трех пациентов; в первые сутки после проведения оперативного вмешательства – один пациент; во вторые сутки – три паци-

ента; на третьи сутки – три пациента. Трансфузия криопреципитата применялась у одного пациента в интраоперационном периоде, после отключения аппарата ИК. Показанием к введению криопреципитата был уровень фибриногена менее 1,5 г/л, сопровождающийся повышенной кровоточивостью после введения протамина.

На втором этапе исследования результаты всех использованных формул показали статистически достоверные различия в сравнении с объемом измеренной кровопотери (табл. 7). При этом объем кровопотери, рассчитанный с помощью формул, был больше измеренного объема

Таблица 7 – Показатели объема кровопотери, определенные различными методами, на втором этапе исследования (Me (Q1; Q3))

Метод	Показатель, мл	max, мл	min, мл	Vk	p
Объем _{интp}	950 (705; 1122)	1631	400	–	–
Ward	1852 (1125; 2332)	3843	306	1,95	0,000
Bourk	1576 (1036; 2247)	3300	-240	1,66	0,001
Gross	1837 (1122; 2298)	3749	-306	1,93	0,000
OSTHEO	1494 (1211; 2093)	2890	384	1,57	0,000
Lopez-Picado	1595 (995; 2025)	3014	-219	1,68	0,001

Примечание: для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

Таблица 8 – Показатели объема кровопотери, определенные различными методами, на третьем этапе исследования (Me (Q1; Q3))

Метод	Показатель, мл	Max	Min	Vk	p
Объем _{перип}	1052 (836; 1265)	1756	500	–	–
Ward	1842 (1269; 2271)	3843	254	1,75	0,001
Bourk	1612 (1160; 2123)	3300	241	1,53	0,009
Gross	1822 (1265; 2251)	3749	254	1,73	0,001
OSTHEO	1622 (1134; 1964)	2802	400	1,54	0,000
Lopez-Picado	1502 (1043; 1956)	3014	247	1,43	0,019

Примечание: для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

Таблица 9 – Показатели объема кровопотери, определенные различными методами, на четвертом этапе исследования (Me (Q1; Q3))

Метод	Показатель, мл	Max	Min	Vk	p
Объем _{перип}	1052 (836; 1265)	1756	500	–	–
Ward	2275 (1920; 2685)	5060	221	2,16	0,000
Bourk	1851 (1630; 2428)	4438	213	1,76	0,000
Gross	2220 (1914; 2655)	4851	238	2,11	0,000
OSTHEO	1757 (1528; 2329)	4561	682	1,67	0,000
Lopez-Picado	1985 (1731; 2326)	4201	207	1,89	0,000

Примечание: для статистического анализа использован критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

кровопотери с максимальными значениями в 1,95 и 1,93 раза (формулы Ward и Gross) и минимальными в 1,57 и 1,66 раза (формула OSTHEO и Bourk).

На третьем этапе исследования объем кровопотери, рассчитанный с использованием формул Ward, Bourk, Gross и OSTHEO, имел статистически значимые различия в сравнении с объемами кровопотери, измеренными гравиметрически (табл. 8). Объем кровопотери, рассчитанный по формуле Lopez-Picado, статистически значимо не различался в сравнении с измеренным объемом. Все расчетные показатели превышали измерен-

ный объем кровопотери, максимальное превышение получено у формулы Ward и Gross (в 1,75 и 1,73 раза соответственно), минимальное (в 1,43, 1,53 и 1,54 раза) при использовании формул Lopez-Picado, Bourk и OSTHEO.

На четвертом этапе исследования все изучаемые формулы показали статистически значимые различия результатов в сравнении с объемом измеренной кровопотери (табл. 9). Все расчетные формулы превышали объем кровопотери с максимальными значениями в 2,16 и 2,11 раза (формулы Ward и Gross) и минимальными в 1,67 и 1,76 раза (формулы OSTHEO и Bourk). Осложнения,

Таблица 10 – Осложнения, зарегистрированные у пациентов

Осложнения	Количество
Раннее послеоперационное кровотечение, n	1
Пневмония, n	1
Посткардиотомный синдром, n	7
Пароксизм мерцательной аритмии, n	10

Примечание: у одного пациента могло наблюдаться несколько осложнений.

зарегистрированные у 14 пациентов за период госпитализации, представлены в таблице 10.

Одно геморрагическое осложнение развилось в первые сутки нахождения пациента в отделении интенсивной терапии и потребовало повторного оперативного вмешательства. Тромботических осложнений зарегистрировано не было. Летальных случаев за период госпитализации зарегистрировано не было.

Медиана длительности нахождения пациентов в отделении реанимации составила 2 суток (min 1 сутки; max 4 суток); в стационаре – 16 суток (min 11; max 34 суток).

Обсуждение

При анализе данных по исследуемой тематике в базе данных PubMed и eLIBRARY.RU нам не удалось обнаружить исследований, в которых для оценки объема кровопотери в кардиохирургии применялись расчетные методики, основанные на изменении гематокрита.

В своей работе Курашов М.С. с соавт. сравнивали объем кровопотери при кардиохирургических операциях, измеренный гравиметрическим методом, со значениями, полученными с помощью метода гемоглобинового баланса. Авторы установили, что объем интраоперационной кровопотери, рассчитанный по методу гемоглобинового баланса, превышает количество потери крови, измеренное гравиметрически, на 25,2%, а периоперационный объем кровопотери за первые сутки превышает измеренный объем на 12,5% [7].

Научное исследование Fu-Qiang Gao et al. продемонстрировало, что метод гемоглобинового баланса возможно применять для оценки объема кровопотери в первые сутки после тотального эндопротезирования коленного сустава [6].

В работе Jaramillo S. et al. был сделан вывод, что наибольшей достоверностью обладает результат метода Lopez-Picado при использовании значения гематокрита через 48 часов после

завершения урологических лапароскопических операций [5].

Тимербулатов Ш.В. и соавт. установили, что при объеме кровопотери до 500мл точность методики расчета объема по уровню гематокрита составляет 35%, а при увеличении объема кровопотери более 1000 мл точность расчета результата возрастает практически до 100% [16].

Проведенное нами исследование выявило большие различия в объемах кровопотери, рассчитанных при использовании формул Ward, Bourk, Gross, OSTHEO и Lopez-Picado. Все исследуемые методики расчета объема кровопотери превышали объемы потери крови, измеренные гравиметрическим методом.

В нашей работе только метод Lopez-Picado не имел статистически значимых различий ($p=0,019$, критерий Манна-Уитни) в сравнении с гравиметрическим методом, при условии использования показателей гематокрита, полученных на третьем этапе исследования «через 12-18 часов после хирургического вмешательства». При использовании данной формулы результат объема кровопотери был в 1,43 раза больше в сравнении с объемом, измеренным гравиметрически. На этапах исследования «поступление пациента в отделение интенсивной терапии после хирургического вмешательства» и «через 36-42 часов после хирургического вмешательства» объемы кровопотери, полученные с помощью метода Lopez-Picado, имели достоверные различия в сравнении с объемом кровопотери, измеренным гравиметрическим методом, и не рекомендованы к применению на вышеперечисленных этапах исследования.

Изученные методы оценки объема кровопотери Ward, Bourk, Gross и OSTHEO на всех этапах исследования имели статистически значимые различия с объемами кровопотери, измеренными гравиметрическим методом, и, следовательно, не могут быть использованы для оценки потери крови после операций на открытом сердце в условиях ИК. При этом в зависимости от этапа

исследования объем рассчитанной кровопотери превышает измеренные показатели в 1,53 (метод Bourk) – 2,16 раза (метод Ward).

Заключение

1. После кардиохирургических вмешательств в условиях ИК объем кровопотери, рассчитанный с применением метода Lopez-Picado, соответствует объему кровопотери, измеренному гравиметрическим методом на этапе исследования «через 12-18 часов после хирургического вмешательства» ($p=0,019$; критерий Манна-Уитни). Это позволяет применять метода Lopez-Picado для оценки количества потерянной крови в практической медицине, при этом необходимо учитывать, что объем кровопотери, полученный с помощью данного метода, превышает объем кровопотери, измеренный гравиметрически, в 1,43 раза.

2. Методы Ward, Bourk, Gross, OSTHEO на всех этапах исследования и метод Lopez-Picado на этапах «поступление пациента в отделение интенсивной терапии после хирургического вмешательства» и «через 36-42 часов после хирургического вмешательства» имеют статистически достоверные различия ($p<0,01$, критерий Манна-Уитни) с гравиметрическим методом. При использовании данных методов (на указанных этапах исследования) полученные результаты превышают объем измеренной кровопотери в 1,53-2,16 раза, в связи с чем не могут быть рекомендованы для расчета объема кровопотери после операций на сердце с ИК в клинической практике.

Благодарности: Коллектив авторов выражает благодарность д.м.н., профессору А.В. Марочкову за помощь в обсуждении и редактировании полученных результатов, анонимным рецензентам за уделенное данной работе время, ценные замечания по содержанию и оформлению статьи.

Acknowledgements: The team of authors expresses their deep gratitude to Doctor of Medical Sciences, Professor A.V. Marochkov for his help in discussing and editing the results obtained, as well as to anonymous reviewers for the time devoted to this work, valuable comments on the content and design of the article.

Литература

1. Белорусская кардиология: достижения, потенциал и пути развития / А. Г. Мрочек [и др.] // Кардиол. вестн. 2019. Т. 14, № 2. С. 49–53.
2. Хенсли, Ф. А. Практическая кардиоанестезиология : пер. с англ. / Ф. А. Хенсли, Д. Е. Мартин, Г. П. Грэвли. 3-е изд. Москва : МИА, 2008. 1104 с.
3. Techniques for blood loss estimation in major non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / A. Tran [et al.] // Can. J. Anesth. 2021 Feb. Vol. 68, N 2. P. 245–255.
4. Comparison of common perioperative blood loss estimation techniques: a systematic review and meta-analysis / L. Gerdessen [et al.] // J. Clin. Monit. Comput. 2021 Apr. Vol. 35, N 2. P. 245–258.
5. Agreement of surgical blood loss estimation methods / S. Jaramillo [et al.] // Transfusion. 2019 Feb. Vol. 59, N 2. P. 508–515.
6. Four Methods for Calculating Blood-loss after Total Knee Arthroplasty / F.-Q. Gao [et al.] // Chin. Med. J. (Engl). 2015 Nov. Vol. 128, N 21. P. 2856–2860.
7. Курашов, М. С. Определение объема кровопотери у кардиохирургических пациентов гравиметрическим методом и методом гемоглобинового баланса / М. С. Курашов, А. В. Марочков, П. А. Воронков // Вестн. ВГМУ. 2022. Т. 21, № 6. С. 57–63.
8. Осипенко, Д. В. Влияние малых доз аминокaproновой кислоты на кровопотерю после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Осипенко, А. А. Скороходов, А. А. Силанов // Проблемы здоровья и экологии. 2019. № 3. С. 70–76.
9. Оценка эффективности различных доз транексамовой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Осипенко [и др.] // Новости хирургии. 2020. Т. 28, № 2. С. 133–140.
10. Measurement of Blood Loss in Cardiac Surgery: Still Too Much / M. Nelson [et al.] // Ann. Thorac. Surg. 2018 Apr. Vol. 105, N 4. P. 1176–1181.
11. A computer nomogram for blood loss replacement / C. Ward [et al.] // Anesthesiology. 1980 Sept. Vol. 53, N 3, suppl. P. S126.
12. Bourke, D. L. Estimating allowable hemodilution / D. L. Bourke, T. C. Smith // Anesthesiology. 1974 Dec. Vol. 41, N 6. P. 609–611.
13. Gross, J. B. Estimating allowable blood loss corrected for dilution / J. B. Gross // Anesthesiology. 1983 Mar. Vol. 58, N 3. P. 277–280.
14. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe / N. Rosencher [et al.] // Transfusion. 2003 Apr. Vol. 43, N 4. P. 459–469.
15. Lopez-Picado, A. Determination of perioperative blood loss: accuracy or approximation? / A. Lopez-Picado, A. Albinarrate, B. Barrachina / Anesth. Analg. 2017 Jul. Vol. 125, N 1. P. 280–286.
16. Определение объема и степени острой кровопотери / Ш. В. Тимербулатов [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. 2012. Т. 7, № 2. С. 69–72.

Поступила 30.01.2023 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

References

- Mrochek AG, Belskaya MI, Patseev AV, Matskevich SA. Belarusian Cardiology: Achievements, Potential and Ways of Development. *Kardiolog Vestn.* 2019;14(2):49-53. (In Russ.)
- Khensli FA, Martin DE, Grevli GP. Practical cardiac anesthesiology: per s angl. 3-e izd. Moscow, RF: MIA; 2008. 1104 p. (In Russ.)
- Tran A, Heuser J, Ramsay T, McIsaac DI, Martel G. Techniques for blood loss estimation in major non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2021 Feb;68(2):245-55. doi: 10.1007/s12630-020-01857-4
- Gerdessen L, Meybohm P, Choorapoikayil S, Herrmann E, Taeuber I. Comparison of common perioperative blood loss estimation techniques: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput.* 2021 Apr;35(2):245-58. doi: 10.1007/s10877-020-00579-8
- Jaramillo S, Montane-Muntane M, Capitan D, Aguilar F, Vilaseca A, Blasi A, et al. Agreement of surgical blood loss estimation methods. *Transfusion.* 2019 Feb;59(2):508-515. doi: 10.1111/trf.15052
- Gao F-Q, Li Z-J, Zhang K, Sun W, Zhang H. Four Methods for Calculating Blood-loss after Total Knee Arthroplasty. *Chin Med J (Engl).* 2015 Nov;128(21):2856-60. doi: 10.4103/0366-6999.168041
- Kurashov MS, Marochkov AV, Voronkov PA. Determination of blood loss volume in cardiac surgery patients by gravimetric and hemoglobin balance methods. *Vestn VGMU.* 2022;21(6):57-63. (In Russ.)
- Osipenko DV, Skorokhodov AA, Silanov AA A. Effect of small doses of aminocaproic acid on blood loss after cardiac surgery under artificial circulation. *Problemy Zdorov'ya Ekologii.* 2019;(3):70-6. (In Russ.)
- Osipenko DV, Salivonchik SP, Skorokhodov AA, Silanov AA, Marochkov AV. Evaluation of the Efficacy of Different Doses of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery under Circulation. *Novosti Khirurgii.* 2020;28(2):133-40. (In Russ.)
- Nelson M, Green J, Spiess B, Kasirajan V, Nicolato P, Liu H, et al. Measurement of Blood Loss in Cardiac Surgery: Still Too Much. *Ann Thorac Surg.* 2018 Apr;105(4):1176-81. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.023
- Ward C, Meathe E, Benumof J, Trousdale F. A computer nomogram for blood loss replacement. *Anesthesiology.* 1980 Sept;53(3 Suppl):S126.
- Bourke DL, Smith TC. Estimating allowable hemodilution. *Anesthesiology.* 1974 Dec;41(6):609-12. doi: 10.1097/0000542-197412000-00015
- Gross JB. Estimating allowable blood loss corrected for dilution. *Anesthesiology.* 1983 Mar;58(3):277-80. doi: 10.1097/0000542-198303000-00016
- Rosencher N, Kerckamp HEM, Macheras G, Munuera LM, Menichella G, Barton DM, et al. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003 Apr;43(4):459-69. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00348.x
- Lopez-Picado A, Albinarrate A, Barrachina B. Determination of perioperative blood loss: accuracy or approximation? *Anesth Analg.* 2017 Jul;125(1):280-6. doi: 10.1213/ANE.0000000000001992
- Timerbulatov ShV, Fayazov RR, Smyr RA, Gataullina EZ, Shakirov RF, Idrisov TS. Determining the volume and extent of acute blood loss. *Med Vestn Bashkortostana.* 2012;7(2):69-72. (In Russ.)

Submitted 30.01.2023

Accepted 17.04.2023

Сведения об авторах:

Д.В. Осипенко – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сосудистой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет; зав. отделением анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии, Гомельский областной клинический кардиологический центр, <https://orcid.org/0000-0003-4838-1140>, e-mail: osipenko081081@mail.ru – Осипенко Дмитрий Васильевич;

А.А. Скороходов – врач-кардиохирург кардиохирургического отделения, Гомельский областной клинический кардиологический центр, <https://orcid.org/0000-0002-2618-8692>;

С.П. Саливончик – к.м.н., врач-кардиохирург, зам. главного врача по хирургической помощи, Гомельский областной клинический кардиологический центр, <https://orcid.org/0000-0001-6011-9351>;

С.А. Бондарев – врач-кардиохирург, зав. кардиохирургическим отделением, Гомельский областной клинический кардиологический центр, <https://orcid.org/0000-0002-9958-0935>.

Information about authors:

D.V. Osipenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Surgery No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University; head of the anesthesiology and resuscitation department with intensive care wards, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, <https://orcid.org/0000-0003-4838-1140>, e-mail: osipenko081081@mail.ru – Dmitry V. Osipenko;

A.A. Skarakhodau – cardiac surgeon of the cardiac surgery department, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, <https://orcid.org/0000-0002-2618-8692>;

S.P. Salivonchik – Candidate of Medical Sciences, cardiac surgeon, deputy chief physician for surgical care, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, <https://orcid.org/0000-0001-6011-9351>;

S.A. Bondarev – cardiac surgeon, head of the cardiac surgery department, Gomel Regional Clinical Cardiological Center, <https://orcid.org/0000-0002-9958-0935>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.71>

Анализ потребления компонентов крови в Могилевской области за 2017-2021 годы

А.Г. Старовойтов¹, Ф.Н. Карпенко², В.В. Пасюков², С.А. Точило^{3,4}, А.В. Марочков^{3,4}

¹Могилевская областная станция переливания крови, г. Могилев, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Республика Беларусь

³Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

⁴Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 71-79.

The analysis of blood components consumption in the Mogilev region in 2017-2021

A.G. Staravoitau¹, F.N. Karpenko², V.V. Pasyukov², S.A. Tachyla^{3,4}, A.V. Marochkov^{3,4}

¹Mogilev Regional Blood Transfusion Station, Mogilev, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Republic of Belarus

³Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

⁴Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(2):71-79.

Резюме.

Цель исследования – выявление особенностей потребления компонентов крови стационарами Могилевской области за пять лет и определение трендов их использования в связи с пандемией инфекции COVID-19.

Материал и методы. Ретроспективно за 2017-2021 годы изучены объемы переливания эритроцитных компонентов крови (ЭКК), свежезамороженной плазмы (СЗП), количество перелитых доз тромбоцитных компонентов крови (ТКК), криопреципитата (КП) в стационарах по всей Могилевской области в зависимости от количества пролеченных пациентов, проведенных ими койко-дней и количества случаев инфекции COVID-19. Также данные показатели проанализированы в отдельно взятом учреждении здравоохранения «Могилевская областная клиническая больница», в которой в 2020-2021 гг. оказывалась помощь пациентам с инфекцией COVID-19.

Результаты. Потребление ЭКК, СЗП и КП в 2017-2019 гг. на 1000 жителей Могилевской области статистически значимо не менялось, отмечено увеличение использования ТКК в 2019 г по сравнению с 2017 г. ($p < 0,05$). В 2020 г. произошло увеличение потребления компонентов крови по сравнению с 2017-2019 годами: ЭКК на 31,7%, ТКК на 35,2%, КП на 35,6% от уровня 2017 г. ($p < 0,05$). В 2021 г. произошло статистически значимое по сравнению с 2017-2019 годами увеличение потребления компонентов крови: ЭКК на 27,2%, СЗП на 13,9%, ТКК на 37%, КП на 23,1% от уровня 2017 г. ($p < 0,05$). Данные изменения, вероятно, связаны с пандемией инфекции COVID-19 2020-2021 гг., что привело к значительным изменениям в структуре производства и клинического применения компонентов крови.

Заключение. Выявленные тенденции требуют изменения ресурсных возможностей региональных субъектов службы крови для планирования и, в случае необходимости, увеличения заготовки ТКК, КП, в том числе сухого, и создания достаточного донорского резерва.

Ключевые слова: потребление компонентов крови, эритроцитные компоненты крови, свежезамороженная плазма, тромбоцитные компоненты крови, криопреципитат, инфекция COVID-19.

Abstract.

Objectives. To identify the peculiarities of blood components consumption by hospitals in the Mogilev region during five years and to determine trends in their use in connection with the pandemic of COVID-19 infection.

Material and methods. Retrospectively for 2017-2021, the volumes of transfusion of erythrocyte blood components (EBC), fresh frozen plasma (FFP), the number of transfused doses of platelet blood components (PBC), cryoprecipitate (CP) in hospitals throughout the Mogilev region were studied depending on the number of treated patients, the number of bed-days spent by them in the hospital and the number of cases of COVID-19 infection. Also these indicators were analyzed in a single health care institution "Mogilev Regional Clinical Hospital", in which in 2020-2021 care to patients with COVID-19 infection was provided.

Results. Consumption of EBC, FFP and CP in 2017-2019 per 1000 inhabitants of the Mogilev region did not change statistically significantly, there was an increase in the use of PBC in 2019 compared to 2017 ($p < 0.05$). In 2020, there was an increase in the consumption of blood components compared to 2017-2019: EBC by 31.7%, PBC by 35.2%, CP by 35.6% from the level of 2017 ($p < 0.05$). In 2021, there was a statistically significant increase in the consumption of blood components compared to 2017-2019: EBC by 27.2%, FFP by 13.9%, PBC by 37%, CP by 23.1% from the level of 2017 ($p < 0.05$). These changes are likely to be related to the 2020-2021 COVID-19 pandemic, which has led to significant changes in the structure of production and clinical use of blood components.

Conclusions. The identified trends require to change the resource capabilities of the regional subjects of the blood service for planning and, if necessary, increasing the procurement of PBC, CP, dry one included, and creating a sufficient donor reserve.

Keywords: consumption of blood components, erythrocyte blood components, fresh frozen plasma, platelet blood components, cryoprecipitate, COVID-19 infection.

Введение

Планирование и организация оказания трансфузиологической помощи в Республике Беларусь осуществляются в рамках административно-территориального деления по областям, основаны на учете реального фактического потребления компонентов крови организациями здравоохранения региона за 1-3-летний период времени и зависят от структуры коечного фонда, конкретных видов и объемов оказания медицинской помощи [1]. Количество и качественные характеристики произведенных в субъектах службы крови компонентов крови и их использование зависят от количества населения, количества и видов хирургических вмешательств, распространенности гематологических заболеваний и других причин [2].

Количество оперативных вмешательств в стационарах Республики Беларусь растет. Так, за последние 2-3 года значительно увеличилось число высокотехнологичных операций, таких как операции по эндопротезированию суставов, операции на аорте, на открытом сердце, трансплантации органов и тканей, что оказало влияние на заготовку и использование компонентов крови. Так, ранее было показано [3], что трансфузионная активность в республиканских научно-практических центрах, которые чаще оказывают высокотехнологичную медицинскую помощь, в 2,5 раза выше, чем в областных клинических больницах, и в 3,5 раза выше, чем в центральных районных больницах.

Существенное влияние на структуру потребления компонентов крови в 2020-2021 гг. в

Республике Беларусь, Российской Федерации и большинства стран оказала пандемия инфекции COVID-19 [4]. Особенности потребления компонентов крови организациями здравоохранения в данный период изучены недостаточно и, вероятно, обусловлены изменением структуры коечного фонда в регионах, патогенезом и течением тяжелых форм инфекции COVID-19, обусловивших необходимость коррекции нарушений гемостаза. В связи с этим имеется необходимость в исследовании динамики и структуры обеспечения компонентами крови организаций здравоохранения одной из областей Республики Беларусь за пятилетний период, чтобы на основе фактической структуры потребления трансфузионных средств определить, оказывала ли пандемия инфекции COVID-19 на их потребление, и выявить тренды изменения потребления компонентов крови.

Целью данного исследования является выявление особенностей потребления компонентов крови стационарами Могилевской области за пять лет и определение трендов их использования в связи с пандемией инфекции COVID-19.

Материал и методы

На основе официальных статистических данных, собранных в главном управлении здравоохранения Могилевского областного исполнительного комитета, включающих количество коек, случаев оказания медицинской помощи и количество койко-дней в стационаре, а также от-

дельно в ведущем учреждении здравоохранения 4-го уровня – УЗ «Могилевская областная клиническая больница» (МОКБ), в которой в 2020-2021 гг. оказывалась помощь пациентам с инфекцией COVID-19, ретроспективно изучены объемы переливания эритроцитных компонентов крови (далее – ЭКК), свежезамороженной плазмы (СЗП), количество перелитых доз тромбоцитных компонентов крови (ТКК), криопреципитата (КП) в зависимости от количества пролеченных пациентов, проведенных ими в стационаре койко-дней и количества случаев инфекции COVID-19.

Проанализирована официальная медицинская документация в МОКБ: «Заявка на кровь, ее компоненты, лекарственные средства из плазмы крови, изделия медицинского назначения из крови, ее компонентов» в соответствии с приложением 11 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.12.2019 г. №1486 «Об утверждении типового положения о трансфузиологической помощи», «Журнал выдачи компонентов крови», который ведется на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.09.2007 г. №788 «Об утверждении форм первичной медицинской документации по трансфузиологии». Проанализирован «Журнал учета движения в организации здравоохранения полученных компонентов крови», который ведется на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.09.2007 г. №788. При этом учитывалась численность населения Могилевской области на конец отчетного года по материалам статистического ежегодника Республики Беларусь [5].

Статистическая обработка выполнялась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 7.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения для количественных переменных, а также в виде числа и доли для категориальных переменных. Разли-

чия между группами определяли по критерию Манна-Уитни, различия между этапами определяли по критерию Вилкоксона. Различия для категориальных величин определяли по критерию Хи-квадрат. Для множественных сравнений использовали поправку Йейтса. Уровень статистической значимости устанавливали как $p < 0,05$.

Результаты

На основе проанализированных данных установлено, что за 2017-2021 гг. в Могилевской области произведено и перелито пациентам 24440 л ЭКК, 20177 л СЗП, 48466 доз ТКК и 12960 доз КП. При анализе переливаний трансфузионных сред на 1000 жителей Могилевской области были получены следующие данные (табл. 1).

Переливание ЭКК увеличилось в 2020 г. по сравнению с 2019 и 2017 гг., но данные различия были статистически недостоверны. В 2021 г. произошло значительное увеличение количества перелитых ЭКК до 5,57 л/1000 жителей, соответственно прирост составил по сравнению с 2019 г. – 26%, с 2020г. – 17,8%. Данное увеличение было статистически значимым по сравнению с 2017 и 2019 гг. Переливание же СЗП на 1000 жителей снизилось в 2020 г по сравнению с 2017 и 2019 гг., и данные различия были статистически значимыми в сравнении с 2019 годом. В 2021 г. произошло увеличение переливаний СЗП на 1000 жителей до 4,43 л/1000 жителей, соответственно статистически значимое увеличение составило 35,1% по сравнению с 2020 г. Такую же статистически значимую динамику продемонстрировало переливание ТКК: значительное снижение в 2020 г. по сравнению с 2019 г. и значительное увеличение в 2021 г.

При сравнении полученных данных с плановыми показателями по переливанию компонентов крови, утвержденных Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 02.06.2011 г.

Таблица 1 – Переливание трансфузионных сред в расчете на 1000 жителей Могилевской области за 2017-2021 гг., л

Показатель	Годы				
	2017	2018	2019	2020	2021
ЭКК, л/1000 жителей	4,38	4,4	4,42	4,73	5,57*: **
СЗП, л/1000 жителей	3,98	3,88	3,81	3,28*	4,43**
ТКК, дозы/1000 жителей	8,06	9,09*	9,51*	8,91*	11,04*: **
КП, дозы/1000 жителей	2,25	2,28	2,66	2,49	2,77*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с 2017 годом; ** – $p < 0,05$ при сравнении с 2019 годом.

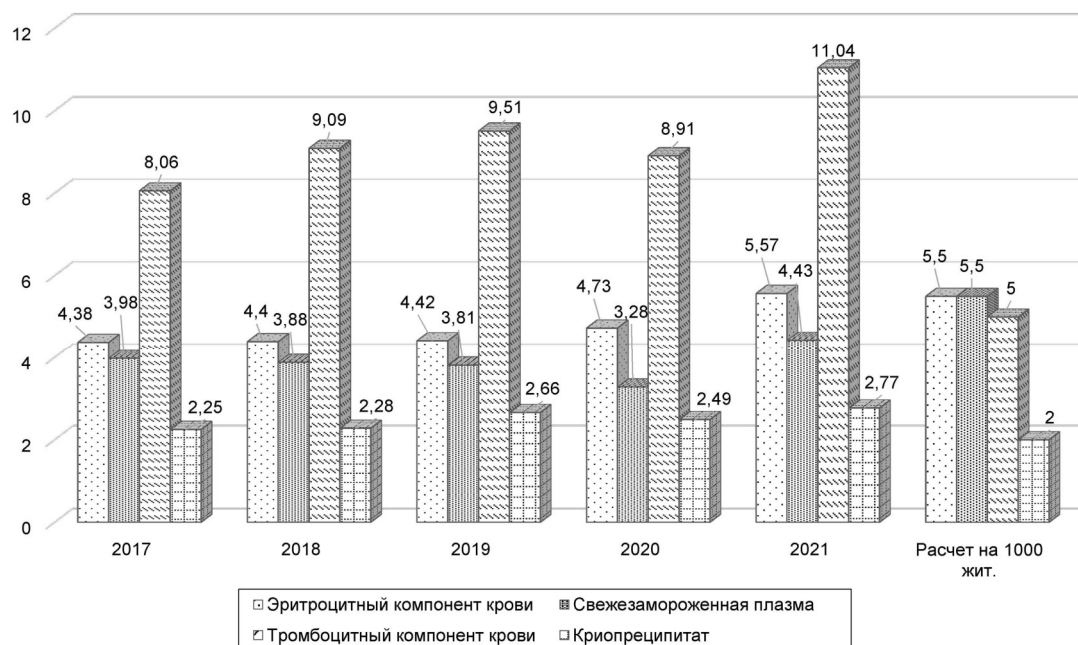


Рисунок 1 – Переливание трансфузионных сред в Могилевской области за 2017-2021 гг. в сравнении с расчетными показателями на 1000 жителей

Таблица 2 – Переливание компонентов крови в Могилевской области за 2017-2021 гг. в зависимости от количества пролеченных пациентов, n (%)

Показатель	Годы				
	2017	2018	2019	2020	2021
Пролечено пациентов, чел.	327690	322638	318903	257082	289155
ЭКК, л (л/1000 пациентов)	4655 (14,2)	4649 (14,4)	4638 (14,5)	4819 (18,7)*: **	5679 (19,6)*: **
СЗП, л (л/1000 пациентов)	4222 (12,9)	4096 (12,6)	3999 (12,5)	3347 (13,0)	4513 (15,6)*: **
ТКК, дозы (дозы/1000 пациентов)	8553 (26,1)	9594 (29,7)	9986 (31,3)*	9082 (35,3)*	11251 (38,9)*: **
КП, дозы (дозы/1000 пациентов)	2390 (7,3)	2411 (7,5)	2794 (8,8)*	2540 (9,9)*: **	2825 (9,8)*: **

Примечание: % – количество перелитых трансфузионных сред на 1000 пролеченных пациентов; * – $p < 0,05$ при сравнении с 2017 годом; ** – $p < 0,05$ при сравнении с 2019 годом.

№693 [6], отмечается значительное превышение переливаний ТКК в области (в 2,2 раза в 2021 г.) (рис. 1). Переливание ЭКК и СЗП за исследуемые годы в Могилевской области не превышало расчетных показателей.

Проведено сравнение объема перелитых компонентов крови в зависимости от количества пролеченных пациентов в стационарах области (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, на протяжении 2017-2019 гг. объемы переливания ЭКК и СЗП не изменились. Значимое увеличение количества

доз перелитых ТКК и КП в 2019 г. по сравнению с 2017 г., на наш взгляд, может быть обусловлено особенностями оказания помощи гематологическим пациентам. При этом в 2020-2021 гг. установлено статистически значимое увеличение объема трансфузий ЭКК и КП на 1000 пациентов по сравнению с 2017 и 2019 гг. В 2020 г. количество использованных доз ТКК было статистически значимо выше, чем в 2017 г. Также в 2021 г. выявлено статистически значимо большее количество перелитых СЗП и ТК на 1000 пациентов в сравнении с 2017 и 2019 гг. Предполагается, что данные

изменения в количестве перелитых трансфузионных сред на 1000 пациентов в 2020-2021 гг. связаны с влиянием пандемии инфекции COVID-19 на структуру коечного фонда и особенностями оказания медицинской помощи пациентам с тяжелым течением инфекции COVID-19. При этом большие объемы перелитых ЭКК, СЗП, ТКК и КП в 2021 г. по сравнению с 2020 г. можно связать с большим количеством пациентов с COVID-19 в Могилевской области. Так, в стационарах области с данным диагнозом пролечено 29403 человека в 2020 году и 47144 человека в 2021 году.

С целью оценки данных особенностей нами было проанализировано потребление компонентов крови за 2017-2021 гг. в МОКБ (табл. 3).

При сравнении потребления в организациях здравоохранения ЭКК на 100 пациентов с инфекцией COVID-19 установлено, что в 2020 году данный показатель составлял 5,25 дозы, а в 2021 году 5,271 дозы, что соответственно в 3,65 и 3,66 раза больше среднего показателя за 2017-2019 гг., составившего 1,439 дозы с коэффициентом вариации 1,2%. Данные показатели подтверждаются и в МОКБ. Так, потребление ЭКК в данной организации здравоохранения в 2020 году превысило среднее потребление за 2017-2019 год в 8,73

раза, а в 2021 году в 6,13 раза. Фактически данные показатели составили за 2020-2021 гг. 37,138 и 26,069 дозы на 100 пациентов с COVID-19 по сравнению со средним потреблением 4,254 дозы за 2017-2019 гг. с коэффициентом вариации 7,2%.

При аналогичном сравнении потребления СЗП в организациях здравоохранения Могилевской области среднее потребление в 2017-2019 гг. составило 1,271 дозы на 100 пациентов с коэффициентом вариации 1,4%. Потребление СЗП на 100 пациентов с COVID-19 в 2020 году превысило данный показатель в 1,22 раза, а в 2021 в 2,82 раза. В МОКБ среднее потребление на 100 пациентов за 2017-2019 гг. составило 4,191 дозы с коэффициентом вариации 9,4%. В 2020 году данный показатель был выше в 2,89 раза и составил 12,130 дозы. В 2021 году был выше в 11,21 раза и составил 46,963 дозы.

Потребление ТКК на 100 пациентов в Могилевской области в 2017-2019 гг. составило 2,905 дозы с коэффициентом вариации 9,2%. Данный показатель в 2020 году был выше в 2,89 раза и составил 8,393 дозы. В 2021 году потребление ТК на 100 пациентов с COVID-19 составило 10,185 дозы на 100 пациентов и было выше в 3,51 раза среднего показателя 2017-2019 гг.

Таблица 3 – Переливание трансфузионных сред в Могилевской областной клинической больнице за 2017-2021 гг, n (%)

Показатель	Годы				
	2017	2018	2019	2020	2021
Пролечено пациентов, чел.	27201	27241	27891	22486	26208
ЭКК, л (%)	1206 (25,9)	1208 (26,0)	1086* (23,4)	1191*:* (24,7)	1614*:* (28,4)
ЭКК на 1000 пациентов, л	44,33	44,34	38,94	52,97	61,57
ЭКК на 10000 койко-дней, л	45,36	45,04	40,89	54,22	62,72
СЗП, л (%)	1023 (24,2)	1167* (28,5)	1263* (31,6)	999* (29,8)	2077*:* (46,0)
СЗП на 1000 пациентов, л	37,61	42,84	45,28	44,43	79,23
СЗП на 10000 койко-дней, л	38,48	43,51	47,55	45,48	80,71
ТКК, дозы (%)	5899 (69,0)	6471* (67,7)	6631* (66,4)	5425* (59,7)	7630*:* (67,8)
ТКК на 1000 пациентов, дозы	216,88	237,54	237,75	241,26	291,13
ТКК на 10000 койко-дней, дозы	221,89	241,28	249,67	246,98	296,55
КП, дозы (%)	1276 (53,4)	1539* (63,8)	1661* (59,4)	1223* (48,1)	1564* (55,4)
КП на 1000 пациентов, дозы	46,91	56,49	59,55	54,39	59,68
КП на 10000 койко-дней, дозы	48	57,38	62,54	55,68	60,79

Примечание: % – доля по отношению к количеству, потребленному по всей Могилевской области; * – $p < 0,05$ при сравнении с 2017 годом; ** – $p < 0,05$ при сравнении с 2019 годом.

В МОКБ данный показатель в 2017-2019 гг. составил 23,072 дозы в год на 100 пациентов с коэффициентом вариации 5,2%. В 2020 году данный показатель был выше в 2,44 раза и составил 56,325 дозы. В 2021 году установлено изменение в 4,4 раза данного показателя с фактическим потреблением 92,275 дозы в год на 100 пациентов.

Среднее потребление криопреципитата на 100 пациентов в 2017-2019 гг. составило 0,784 дозы с коэффициентом вариации 10,2%. В 2020 году потребление выросло в 3,27 раза и составило 2,566 дозы на 100 пациентов. В 2021 году рост составил в 2,93 раза с фактическим потреблением 2,299 дозы на 100 пациентов.

В МОКБ среднее потребление криопреципитата на 100 пациентов составило 5,432 дозы с коэффициентом вариации 12,1%. В 2020 году рост составил 1,04 раза и фактически 5,654 дозы на 100 пациентов в год с COVID-19. В 2021 году рост потребления криопреципитата увеличился в 2,13 раза и составил 11,569 дозы на 100 пациентов с COVID-19 в год.

Обсуждение

При сравнении потребления компонентов крови в организациях здравоохранения Могилевской области нами был выявлен рост их расходования в 2020-2021 гг. Также установлено, что в МОКБ производились трансфузии значительной доли компонентов крови от количества, перелитого на территории всей Могилевской области. Это может быть обусловлено рядом факторов. В МОКБ сконцентрировано выполнение более травматичных оперативных вмешательств (травматологических, сосудистых, кардиохирургических, трансплантации органов и тканей и др.). МОКБ является центром четвертого уровня оказания помощи, куда доставляются наиболее тяжелые пациенты со всей Могилевской области. Также в МОКБ имеется отделение гематологии, где производится переливание значительных объемов компонентов крови, в том числе ТКК и КП. Тем не менее, ко всем вышеперечисленным факторам в 2020-2021 гг. добавился еще один – это влияние пандемии инфекции COVID-19. Имеется рост потребления компонентов крови в 2020 году, когда в МОКБ было пролечено 713 пациентов с COVID-19 (по всей области – 29403 пациента). И наиболее значительный рост потребления компонентов крови зарегистрирован в 2021 г., когда в МОКБ было пролечено 2288 пациентов с

COVID-19 (по всей области – 47144 пациента).

Увеличение потребления компонентов крови при COVID-19 может быть обусловлено как развитием осложнений самой инфекции (сепсис, синдром полиорганной недостаточности, ДВС-синдром), так и осложнениями применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (гипокоагуляция, кровотечение, тромбоцитопения, нарушение функции тромбоцитов) [7]. Известно, что тромбоз и гиперкоагуляция являются основными компонентами патогенеза тяжелого течения инфекции COVID-19 [8]. Lowenstein S.J. et al. [9] показали, что в процессах образования тромбов при тяжелой инфекции COVID-19 играют важную роль все три компонента триады Вирхова (эндотелиальное повреждение, стаз и гиперкоагуляция). В дальнейшем, при развитии сепсиса, коагулопатия часто прогрессирует с развитием гипокоагуляции и ДВС-синдрома, что часто встречается у умерших пациентов [10].

На сегодняшний день антикоагулянтная и антиагрегантная терапия является неотъемлемым компонентом лечения COVID-19. Так, в последних рекомендациях Российской Федерации [11] введение низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса натрия (при их отсутствии нефракционированного гепарина) показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться до выписки. Применение антиагрегантов рутинно не рекомендуется, но может использоваться у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь [12] антикоагулянты в профилактических дозах назначаются пациентам с пневмонией без дыхательной недостаточности при отсутствии противопоказаний. У пациентов с дыхательной недостаточностью, с высоким кардиоваскулярным и тромбоэмболическим риском осуществляется перевод на лечебные дозы антикоагулянтов. На амбулаторном этапе пациентам со среднетяжелой формой течения инфекции COVID-19 без факторов риска назначают ацетилсалициловую кислоту, а при наличии факторов риска – дополнительно ривароксабан или апиксабан.

В ряде отечественных [13, 14] и зарубежных [15, 16] публикаций в последние годы акцентируется внимание на необходимости обеспечения менеджмента компонентов крови для пациентов с целью рационального использования ресурсов компонентов крови. Данная концепция включает в себя мероприятия, направленные на

лечение анемии, минимизацию интраоперационной кровопотери и рациональное использование компонентов крови. Нами предпринята попытка дополнить эту концепцию с учетом полученных результатов. В период пандемии инфекции COVID-19 из всех компонентов крови с клинической и экономической точки зрения наибольшее значение имеет увеличение потребления тромбоцитарного концентрата. Оно может быть обусловлено как влиянием инфекции COVID-19 на тромбоциты, так и воздействием компонентов медикаментозной терапии (например, примененные гепарины).

Также ранее установлено, что у многих пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, наблюдается нарушение агрегации тромбоцитов [17]. Нами предложено контролировать агрегацию тромбоцитов у доноров тромбоцитов [18]. Это даст возможность выпускать компонент, содержащий «качественные» тромбоциты, что позволит уменьшить его общее потребление и, соответственно, снизить затраты в соответствии с концепцией менеджмента компонентов крови.

Заключение

1. Потребление ЭКК и КП в 2017-2019 гг., а также СЗП в 2017-2019 гг. на 1000 жителей Могилевской области значимо не менялось, отмечено увеличение ($p < 0,05$) использования ТКК в 2019 г. по сравнению с 2017 г.

2. В 2020 г. произошло значимое ($p < 0,05$) увеличение потребления компонентов крови ЭКК на 31,7%, ТКК на 35,2%, КП на 35,6% от уровня 2017 г.

3. В 2021 г. произошло статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению с 2017 и 2019 годами увеличение потребления компонентов крови: ЭКК на 27,2%, СЗП на 13,9%, ТКК на 37%, КП на 23,1% от уровня 2017 г.

4. Данные изменения, вероятно, связаны с пандемией новой коронавирусной инфекции 2020-2021 гг., что привело к значительным изменениям в структуре производства и клинического применения компонентов крови.

5. Выявленные тенденции требуют изменения ресурсных возможностей региональных субъектов службы крови для планирования и, в случае необходимости, увеличения заготовки ТКК, КП, в том числе сухого, и создания достаточного донорского резерва.

Литература

1. Управление службой переливания крови [Электронный ресурс] / под ред. S. Hollán [и др.]. Женева : Всемирная организация здравоохранения, 1993. 224 с. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/88181/5225019315.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Дата доступа: 28.03.2023.
2. Выпуск и распределение компонентов крови в Дагестане / Х. С. Танкаева [и др.] // Трансфузиология. 2020. Т. 21, № 1. С. 14–19.
3. Анализ использования компонентов крови в организациях здравоохранения Республики Беларусь / С. П. Лещук [и др.] // Здравоохранение. 2011. № 10. С. 61–65.
4. Кузнецов, С. И. Заготовка крови в период инфекции COVID-19 / С. И. Кузнецов, Е. В. Кудинова, Е. Б. Жибурт // Менеджер здравоохранения. 2020. № 5. С. 40–43.
5. Статистический ежегодник Республики Беларусь 2021 / редкол.: И. В. Медведева [и др.]. Минск : Национальный статистический комитет Республики Беларусь, 2021. 407 с.
6. О некоторых вопросах, связанных с донорством крови и ее компонентов : постановление Совета Министров Респ. Беларусь, 02 июня 2011 г., № 693 // Эталон [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2023.
7. Koçak, T. COVID-19 and Sepsis / T. Koçak, B. Kayaaslan, M. Mer // Turk. J. Med. Sci. 2021 Dec. Vol. 51, N SI-1. P. 3301–3311. doi: 10.3906/sag-2108-239
8. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms [et al.] // Intensive Care Med. 2020 Jun. Vol. 46, N 6. P. 1089–1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
9. Lowenstein, C. J. Severe COVID-19 is a microvascular disease / C. J. Lowenstein, S. D. Solomon // Circulation. 2020 Oct. Vol. 142, N 17. P. 1609–1611. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354
10. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic / M. Soy [et al.] // Rheumatol. Int. 2021 Jan. Vol. 41, N 1. P. 7–18. doi: 10.1007/s00296-020-04636-y
11. Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 16 (18.08.2022) [Электронный ресурс] // Minzdrav.gov.ru : [сайт]. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. Дата доступа: 28.03.2023.
12. Об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 22 июня 2022 г., № 841 // Эталон [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2023.
13. Ваганова, Т. В. Клиническая трансфузиология, менеджмент компонентов и препаратов крови для пациентов / Т. В. Ваганова, П. А. Герасимчик // Гематология. Трансфузиология. Восточ. Европа. 2017. Т. 3, № 4. С. 655–662.
14. Анализ показателей деятельности службы крови Российской Федерации в 2019 году / А. В. Четчин [и др.] // Трансфузиология. 2020. Т. 21, № 3. С. 200–210.

15. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management / A. Kleinerüschkamp [et al.] // Blood Transfus. 2019 Jan. Vol. 17, N 1. P. 16–26. doi: 10.2450/2018.0213-17
16. A nationwide survey of clinical use of blood in Italy / G. Facco [et al.] // Blood Transfus. 2021 Sep. Vol. 19, N 5. P. 384–395. doi: 10.2450/2021.0083-21
17. Интегративный показатель агрегации тромбоцитов

- при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 / А. В. Марочков [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. 2021. Т. 18, № 4. С. 99–107.
18. Старовойтов, А. Г. Агрегация тромбоцитов у доноров тромбоцитарной массы и свежезамороженной плазмы / А. Г. Старовойтов, А. Л. Липницкий, А. В. Марочков // Вестн. ВГМУ. 2021. Т. 20, № 5. С. 42–48.

*Поступила 14.02.2023 г.
Принята в печать 17.04.2023 г.*

References

1. Hollán S, Wagstaff W, Leikola J, Lothe F, red. Management of the blood transfusion service. Geneva, Switzerland: Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya, 1993. 224 p. Rezhim dostupa: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/88181/5225019315.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Data dostupa: 28.03.2023. (In Russ.)
2. Tankaeva KhS, Abdulaev IA, Khizbulaeva NS, Magomedova KhM, Zhiburt EB. Release and distribution of blood components in Dagestan. *Transfuziologiya*. 2020;21(1):14-9. (In Russ.)
3. Leshchuk SP, Potapnev MP, Lyakh SA, Lagodich LG. Analysis of the use of blood components in health care organizations of the Republic of Belarus. *Zdravookhranenie*. 2011;(10):61-5. (In Russ.)
4. Kuznetsov SI, Kudina EV, Zhiburt EB. Blood procurement during COVID-19 infection. *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2020;(5):40-3. (In Russ.)
5. Medvedeva IV, Kukharevich EI, Vasilevskaya ZhN, Dovnar OA, Tarasyuk NV, Lapkovskaya TV, i dr, red. Statistical Yearbook of the Republic of Belarus 2021. Minsk, RB: Natsional'nyi statisticheskii komitet Respubliki Belarus'; 2021. 407 p. (In Russ.)
6. On some issues related to the donation of blood and its components: postanovlenie Soveta Ministrov Resp Belarus', 02 iyunya 2011 g, № 693. *Nats. tsentr pravovoi inform Resp Belarus'*. Etalon [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
7. Koçak T, Kayaaslan B, Mer M. COVID-19 and Sepsis. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec;51(SI-1):3301-11. doi: 10.3906/sag-2108-239
8. Helms J, Tacquard Charles, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089-98. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x
9. Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 is a microvascular disease. *Circulation*. 2020 Oct;142(17):1609-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354
10. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, Sucak GT. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):7-18. doi: 10.1007/s00296-020-04636-y
11. Provisional guidelines for prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 16 (18.08.2022) [Elektronnyi resurs]. *Minzdrav.gov.ru*: [sait]. Rezhim dostupa: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf. Data dostupa: 28.03.2023. (In Russ.)
12. On the organization of medical care for patients with COVID-19 infection: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 22 iyunya 2022 g, № 841. *Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'*. Etalon [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
13. Vaganova TV, Gerasimchik PA. Clinical transfusiology, management of blood components and blood products for patients. *Gematologiya Transfuziologiya Vostoch Evropa*. 2017;3(4):655-62. (In Russ.)
14. Chechetkin AV, Danilchenko VV, Grigoryan MSh, Vorobey LG, Plotskiy RA. Analysis of the performance of the blood service of the Russian Federation in 2019. *Transfuziologiya*. 2020;21(3):200-10. (In Russ.)
15. Kleinerüschkamp A, Meybohm P, Straub N, Zacharowski K, Choorapoikayil S. A model-based cost-effectiveness analysis of Patient Blood Management. *Blood Transfus*. 2019 Jan;17(1):16-26. doi: 10.2450/2018.0213-17
16. Facco G, Bennardello F, Fiorin F, Galassi C, Monagheddu C, Berti P. A nationwide survey of clinical use of blood in Italy. *Blood Transfus*. 2021 Sep;19(5):384-95. doi: 10.2450/2021.0083-21
17. Marochkov AV, Lipnitskiy AL, Starovoytov AG, Dozortseva OV, Livinskaya VA. Integrative index of platelet aggregation in intensive care patients with COVID-19 infection. *Problemy Zdorov'ya Ekologii*. 2021;18(4):99-107. (In Russ.)
18. Starovoytov AG, Lipnitskiy AL, Marochkov AV. Platelet aggregation in donors of platelet mass and fresh frozen plasma. *Vestn VGMU*. 2021;20(5):42-8. (In Russ.)

*Submitted 14.02.2023
Accepted 17.04.2023*

Сведения об авторах:

А.Г. Старовойтов – врач-валеолог, Могилевская областная станция переливания крови, <https://orcid.org/0000-0001-762-2644>;

Ф.Н. Карпенко – к.м.н., директор Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий;

В.В. Пасюков – к.б.н., зав. лабораторией механизмов клеточной лекарственной резистентности, Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий;

С.А. Точило – к.м.н., доцент, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница; доцент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>,

e-mail: tsa80@inbox.ru – Точило Сергей Анатольевич;

А.В. Марочков – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница; профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

Information about authors:

A.G. Staravoitau – valeologist, Mogilev Regional Blood Transfusion Station, <https://orcid.org/0000-0001-762-2644>;

F.N. Karpenko – Candidate of Medical Sciences, Director of the Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies;

V.V. Pasyukov – Candidate of Biological Sciences, head of the Laboratory of Mechanisms of Cellular Drug Resistance, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies;

S.A. Tachyla – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology & resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital; associate professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>,

e-mail: tsa80@inbox.ru –Siarhei A. Tachyla;

A.V. Marochkov – Doctor of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital; professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.80>

Использование 3D-технологий для проектирования элементов аналитического оборудования и его обслуживания

А.Я. Ефремова, М.Л. Пивовар, М.Н. Сабодина

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 80-89.

Using 3D technologies to design the elements of analytical equipment and its maintenance

A.Ya. Efremova, M.L. Pivavar, M.N. Sabodina

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

Vestnik VGMU. 2023;22(2):80-89.

Резюме.

Цель – оценить возможность изготовления отдельных запасных частей, расходных материалов и инструментов для аналитического оборудования стереолитографическим методом 3D-печати.

Материал и методы. В качестве 3D-принтера был выбран фотополимерный принтер Anycubic Photon для обеспечения высокой точности и прочности напечатанных моделей. Для создания моделей, их доработки и печати использовали CAD-программу Autodesk Fusion 360, программу-редактор Meshmixer и программу-слайсер Photon Workshop. Для печати использовали универсальные смолы Anycubic Basic и Voxelab Standard Photopolymer Resin, уретан-акрилатную смолу eSUN Hard-Tough Resin с повышенной жесткостью и гибкую уретан-акрилатную смолу eSUN eResin-Flex.

Результаты. С помощью аддитивных технологий были напечатаны инструмент для установки фитингов хроматографа, крышки со вставками для емкости с подвижной фазой, переходники шприц-капилляр с резьбой 10-32 и ¼-28, переходники для стеклянного фильтра, фильтры для подвижной фазы, заглушки для хроматографических колонок, заглушки на шприцы, переходники для измерения давления в газовых магистралях низкого давления, инструмент для установки высоковольтных проводов системы капиллярного электрофореза.

Заключение. Разработаны цифровые модели и выполнена печать запасных частей и расходных материалов для различного аналитического оборудования. Структура поверхности полученных образцов была достаточно ровной для обеспечения герметичности соединений и не требовала постобработки. Вместе с тем, было выявлено, что при контакте с метанолом и ацетонитрилом у изделий из использованных пластиков достаточно быстро появлялась хрупкость или происходило заметное набухание, затруднявшее или делавшее невозможным использование распечатанных изделий. Данный факт указывает на необходимость проведения дополнительных исследований свойств фотополимерных смол перед использованием полученных из них деталей в конкретном аналитическом оборудовании.

Ключевые слова: 3D-печать, аддитивные технологии, параметрическое моделирование, жидкостная хроматография, ИСР-МС, капиллярный электрофорез.

Abstract.

Objectives. To evaluate the possibility of manufacturing individual spare parts, consumables and tools for analytical equipment by stereolithographic 3D printing.

Material and methods. The photopolymer printer Anycubic Photon was chosen as a 3D printer to ensure high accuracy and durability of the printed models. To create, refine and print the models, Autodesk Fusion 360 CAD program, Meshmixer editor program and Photon Workshop slicer program were used. For printing we used universal resins Anycubic Basic

and Voxelab Standard Photopolymer Resin, urethane-acrylate resin eSUN Hard-Tough Resin with increased toughness and flexible urethane-acrylate resin eSUN eResin-Flex.

Results. Development and printing of objects passed the following stages: creation of three-dimensional digital model of the object using CAD-sofwares; export of the created 3D model in STL-format, and its revision in editor software; choice of printing method and materials; creation of a set of instructions for 3D printer in slicer software, the selection of printing conditions; preparation of 3D printer for work; post-processing of the product. Chromatograph fittings installation tool, covers with inserts for the mobile phase tank, 10-32 and ¼-28 threaded syringe-capillary adapters, glass filter adapters, mobile phase filters, chromatography column plugs, syringe plugs, adapters for measuring pressure in low pressure gas lines, tool for installing high-voltage wires of the capillary electrophoresis system were printed using additive technologies. Conclusions. Digital models were developed and spare parts and consumables for various analytical equipment were printed. The surface structure of the obtained samples was smooth enough to ensure tightness of the joints and did not require post-processing. At the same time, it was found that in contact with methanol and acetonitrile, in products made of the used plastics quickly enough brittleness appeared or there was a noticeable swelling, making it difficult or impossible to use the printed products. This fact indicates the need for additional research on the properties of photopolymer resins before using the parts obtained from them in a particular analytical equipment.

Keywords: 3D printing, additive technologies, parametric modeling, liquid chromatography, ICP-MS, capillary electrophoresis.

Введение

На сегодняшний день одним из бурно развивающихся и перспективных направлений является 3D-печать. В основе данной технологии лежит принцип послойного создания физической модели, в то время как в классических методах производства используется удаление лишнего материала за счет механической обработки готового объекта [1]. В зависимости от процесса нанесения слоев и используемых для печати материалов выделяют 5 основных методов 3D-печати: экструзионный, порошковый, стереолитографический, струйный и метод ламинирования [2].

Основные достоинства аддитивных технологий – создание структур крайне высокой сложности, с минимальной возможностью ошибки во время процесса изготовления, высокая точность получаемых объектов, относительная простота в использовании и дешевизна, доступность широкому кругу людей (нет необходимости в специальном образовании) [3].

В фармации 3D-технологии применяются с целью быстрого создания виртуальной модели уникальных изделий со сложной геометрией поверхностей, а также создания лекарственных средств с контролируемыми профилями высвобождения и персонализированными свойствами [4]. В медицине актуальными направлениями являются изготовление протезов и их элементов с учётом индивидуальных анатомических особенностей пациента [5] и печать живых органов и тканей как с целью изучения на них фармако-

логических свойств лекарственных средств, отработки навыков оперативных вмешательств, так и их трансплантации [6-8]. В стоматологии аддитивные технологии используются для создания демонстрационных моделей, зубных слепков и сверильных хирургических шаблонов. Также из материалов 3D-печати изготавливают коронки, съёмные протезы, виниры, элайнеры [9, 10].

Быстрое прототипирование позволяет оперативно оценить соответствие цифровых моделей их функциональному назначению и, при необходимости, скорректировать их. Это ускоряет работу на этапе проектирования, снижает затраты материалов [11, 12]. Себестоимость деталей, напечатанных с применением аддитивных технологий, является достаточно низкой, в частности, из-за минимизации отходов по сравнению с традиционными методами производства и большей доступности 3D-оборудования с соответствующими материалами, что связано с окончанием сроков действия патентов на данную технологию [13].

В настоящее время функционирование аналитических лабораторий невозможно без использования инструментальных методов анализа, которые требуют дорогостоящего аналитического оборудования. Обслуживание такого оборудования может быть затруднено ввиду невозможности закупки отдельных инструментов или расходных материалов, вышедших из строя в результате длительной эксплуатации. Кроме того, ряд рутинных операций по обслуживанию аналитического оборудования может быть облегчен благодаря изготовлению уникальных инструментов,

необходимых для оптимизации ряда манипуляций в процессе решения узконаправленных задач по обслуживанию аналитического оборудования. Таким образом, для удовлетворения потребностей в запасных частях и расходных материалах для обслуживания аналитического оборудования нами впервые предложено использование технологии 3D-печати.

Цель исследования – оценить возможность изготовления отдельных запасных частей, расходных материалов и инструментов для аналитического оборудования стереолитографическим методом 3D-печати.

Материал и методы

В качестве 3D-принтера был выбран фотополимерный принтер Anycubic Photon ввиду его высокой разрешающей способности и свойств используемых для печати материалов. В основе работы данного типа принтеров лежит инициализируемая УФ-излучением свободно-радикальная полимеризация акрилатных мономеров и олигомеров, позволяющая получить достаточно устойчивый сверхсшитый материал [3].

Выбор фотополимерных смол в качестве материалов для печати был обусловлен их физико-химическими свойствами, указанными производителем. Для печати большинства вышеуказанных расходных материалов и запасных частей использовали фотополимерную смолу Anycubic Basic с универсальным набором свойств (достаточная механическая прочность, химическая устойчивость к части органических и большинству неорганических растворителей, растворам с широким диапазоном значений pH). Для печати инструмента для установки фитингов и переходников для присоединения стеклянного фильтра к капилляру была использована смола повышенной прочности eSUN Hard-Tough Resin, что связано с необходимостью обеспечения устойчивости моделей к приложению изгибающих и сдвигающих сил, а также обеспечения структурной целостности тонкостенных объектов. Смолу Voxelab Standard Photopolymer Resin использовали для печати прозрачных объектов (фильтров и крышек для емкостей с подвижной фазой). Для печати моделей переходников для измерения давления в газовых магистралах низкого давления и вставок для крышек для емкостей с подвижной фазой использовали гибкую смолу eSUN Flex в связи с необходимостью наличия свойств упру-

гой деформации у готовых изделий. При необходимости, детали подвергали дополнительному облучению ультрафиолетовым светом с длиной волны 405 нм для завершения процессов полимеризации смолы.

При разработке трехмерных моделей в качестве прототипов использовали оригинальные детали оборудования: коннекторы жидкостного хроматографа Agilent 1260 с дюймовыми резьбами 1/4-28 и 10-32, заглушки для колонок, фильтр для подвижной фазы, комплектные крышки для емкостей с подвижной фазой, манометр с метрической резьбой, магистрали блока газораспределения масс-спектрометра Varian 810/820MS, систему подключения высоковольтных проводов к кассете системы капиллярного электрофореза Капель-205. Измерения производили штангенциркулем с точностью 0,05 мм.

В качестве программного обеспечения использовали: CAD-программу Autodesk Fusion 360 (создание трехмерной цифровой модели с помощью параметрического моделирования), программу-редактор Meshmixer (доработка и подготовка модели, исправление дефектов, при необходимости), программу-слайсер Photon Workshop (создание набора инструкций для 3D-принтера).

После печати проводили оценку готовых изделий на соответствие полученных функциональных свойств ожидаемым. Для деталей, предназначенных для соединений различных расходных материалов с элементами оборудования, определяющим фактором являлась герметичность, их устойчивость к воздействию растворов с различными значениями pH и действию метанола и ацетонитрила. Модели с резьбовым типом соединения оценивали по фактически полученным размерам, качеству поверхности и устойчивости резьбы к многократному использованию. Герметичность соединений напечатанных изделий оценивали путем подачи жидкости под давлением (до 5 атмосфер).

Дополнительно у всех полученных изделий осуществлялась оценка соответствия линейным размерам (с помощью штангенциркуля ШЦ-1 с ценой деления 0,05 мм) и проверка всех полученных объектов на их устойчивость к изгибающим и сдвигающим силам.

Результаты и обсуждение

При создании объектов с использованием аддитивных технологий нами были использованы

различные подходы, но наиболее рациональным, с практической точки зрения, являлся следующий алгоритм моделирования и печати:

– Создание трёхмерной цифровой модели объекта (Autodesk Fusion 360).

Основа для модели представляла собой плоскостную проекцию с указанием размеров, которая основывалась на прототипе или создавалась исключительно с применением параметрического моделирования ввиду отсутствия аналога.

– Экспорт созданной 3D-модели в STL-формат, и, при необходимости, ее доработка (Autodesk Fusion 360, Meshmixer).

В полученных файлах формата stl модель была представлена совокупностью координат вершин треугольников различной формы и размеров (полигонов), которые и составляли модель. Цифровая модель просматривалась на наличие дефектов (например, вывернутых полигонов). Такие дефекты могут возникать при некорректном переносе файла между программами. При их обнаружении исправление проводили с помощью инструментов программы-редактора.

– Выбор метода печати и материалов.

В связи с необходимостью получения химически устойчивых (по отношению к компонентам подвижной фазы, используемой в обращенно-фазовой хроматографии) малоразмерных объектов с большим количеством функционально значимых деталей был выбран фотополимерный принтер и соответствующие смолы для печати.

– Создание набора инструкций для 3D-принтера, выбор условий печати (Photon Workshop).

Для превращения файла формата *.stl, содержащего информацию о трёхмерной структуре объекта, в файл формата *.photon, представляющий набор инструкций для 3D-принтера, использовали специальную программу-слайсер. Выбор условий печати включал в себя установление оптимальных времени экспозиции и толщины слоя, влияющих на достижение требуемой прочности и детализации структуры, и осуществлялся индивидуально для конкретной модели. Например, уменьшение толщины слоя по оси Z с 0,05 мм на 0,025 мм позволяло увеличить разрешающую способность в 2 раза при печати вертикальных структур, что имело принципиальное значение при воспроизведении дюймовых резьб на объектах малого размера.

Не менее значимым параметром для увеличения точности печати и прочности получаемых моделей являлось их расположение на рабочем

столе принтера. Выбор правильной ориентации моделей обеспечивал не только надежную фиксацию объектов на рабочем столе принтера (без использования структур поддержки), но и устойчивость распечатанных изделий к механическим нагрузкам по соответствующим осям, что, соответственно, улучшало эксплуатационные свойства моделей.

– Подготовка 3D-принтера к работе.

Специальную емкость заполняли фотополимерной смолой, в принтер загружали файлы и запускали печать.

– Постобработка (финишная обработка) изделия.

Готовую деталь отделяли от платформы принтера, отмывали изопропанолом от незатвердевших остатков фотополимера. При необходимости (недостаточная жесткость изделия, липкость (после отмывки) поверхности изделия), проводили дополнительную фотополимеризацию. Для этого использовали полупроводниковый лазер с длиной волны 405 нм.

В результате проведенной работы, с помощью аддитивных технологий было напечатано 11 объектов в требуемых количествах, необходимых для технического обслуживания и ремонтных работ аналитического оборудования (жидкостные хроматографы Agilent 1100-1260, система капиллярного электрофореза Капель-205, система ICP-MS 810/820MS):

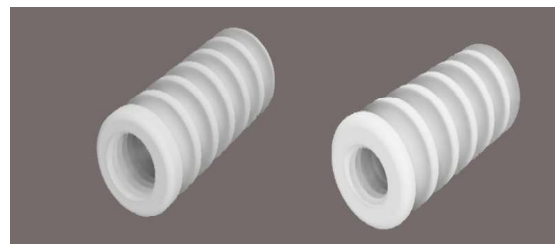
– Инструмент для установки фитингов гидравлических систем жидкостного хроматографа в труднодоступных местах.

Эксплуатация жидкостных хроматографов компании Agilent Technologies требует специальных инструментов и наличия запасных частей, приобретение которых может быть затруднено невозможностью их приобретения в единичных экземплярах либо наличием только в составе комплексных, и, как следствие, дорогостоящих наборов для проведения технического обслуживания.

С помощью параметрического моделирования был разработан оптимальный по форме инструмент (рис. 1), обеспечивающий удобное обслуживание блоков жидкостного хроматографа. Для создания инструмента с характерной геометрией внутренней поверхности были измерены фитинги блоков дегазации и смешивания компонентов подвижной фазы. Наружную поверхность инструмента проектировали из соображений обеспечения удобства удержания в руке.



Рисунок 1 – Цифровая модель и внешний вид инструмента для установки фитингов



a

b

a

b

Рисунок 2 – Цифровая модель и внешний вид переходников шприц-капилляр:
а – переходник с резьбой ¼-28, б – переходник с резьбой 10-32

Установлено, что конструкция обладала достаточной жесткостью и являлась эргономичной. При периодическом использовании в течение 6 месяцев дефекты (трещины, сколы) не обнаружены.

– Переходники шприц-капилляр под фитинги двух типов с дюймовыми резьбами 10-32 и ¼-28.

Для удаления пузырьков воздуха из гидравлических магистралей низкого давления, заполненных компонентами подвижной фазы, и обеспечения бесперебойной работы жидкостного хроматографа в наборе для пусконаладочных работ раньше предусматривался специальный переходник для подключения и прокачки вручную магистралей медицинским шприцом. При разработке моделей переходников (рис. 2) для подключения медицинских шприцов к капиллярам были использованы фитинги от жидкостного хроматографа Agilent 1100 с размерами дюймовых резьб ¼-28 и 10-32 и носики шприцов типа Луер.

Соединения обладали достаточной герметичностью в условиях проведения регламентных работ. Стоит отметить: в результате эксплуатации таких деталей при непрерывной прокачке подвижной фазы с высоким содержанием метанола и ацетонитрила через час наблюдали появление трещин и повышение хрупкости изделия. Таким образом, данные переходники можно рекомендо-

вать использовать только в условиях кратковременного контакта с метанолом и ацетонитрилом.

– Переходники для присоединения стеклянного фильтра к капилляру.

Имеющиеся в продаже фильтры предусматривают установку на входные капилляры через специальные пластиковые переходники, не входящие в комплект и доступные для приобретения только в составе полного комплекта входных капилляров блока дегазации подвижной фазы. Переходники (рис. 3) с капилляра на фильтры необходимы для подключения фильтров для очистки компонентов подвижной фазы перед поступлением в гидравлические магистрали жидкостного хроматографа.

Функциональные свойства переходников подтверждены в ходе эксплуатации (деталь соответствовала размерам, имела достаточную жесткость, соединение было герметичным). Однако ограничением для использования данных переходников являлся контакт с подвижными фазами, содержащими большое количество метанола и ацетонитрила, значительно повышавшего хрупкость изделий.

– Фильтры для подвижной фазы.

Благодаря 3D-технологии созданы фильтры оригинальной конструкции для подвижной фазы



Рисунок 3 – Цифровая модель и внешний вид переходника стеклянный фильтр-капилляр



Рисунок 4 – Цифровая модель и внешний вид фильтров для подвижной фазы

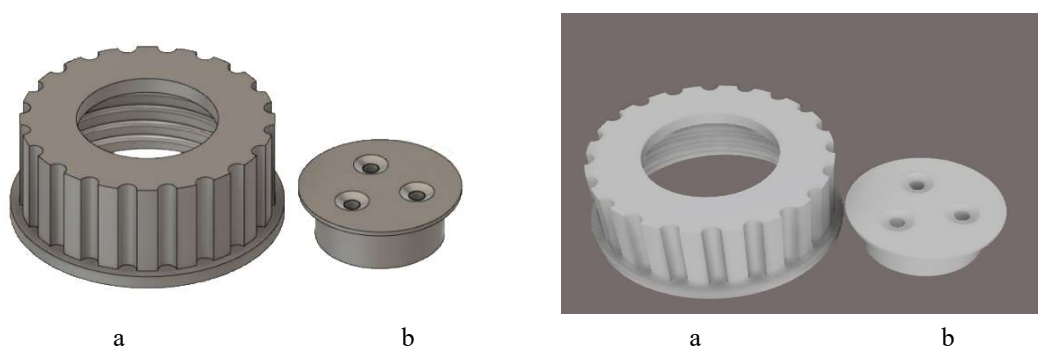


Рисунок 5 – Цифровая модель и внешний вид крышки со вставкой для ёмкости с подвижной фазой:
а – крышка, б – вставка

(рис. 4), не уступающие по эксплуатационным свойствам оригинальным, но содержащие меньшее количество деталей и более удобные для 3D-печати. После печати, к нижней части корпуса фильтров приклеивали (фотополимерной смолой) фильтрующий элемент в виде сетки из гидрофилизированного полипропилена.

Благодаря прозрачности фильтра визуально фиксировали наличие пузырей воздуха и очистку подвижной фазы от грубодисперсных частиц. Полученные фильтры не бьются (в отличие от оригинальных стеклянных фильтров), но допускают использование только в среде неорганических растворителей (во избежание преждевременного разрушения пластика из-за набухания полимера). Изготовленные таким способом фильтры исполь-

зуются в качестве временной замены оригинальных фильтров.

– Крышки со вставками для емкости с подвижной фазой.

В случае утраты эксплуатационных свойств оригинальных крышек или вставок для емкостей с подвижной фазой отдельное их приобретение невозможно. Разработанные вставки в крышки (рис. 5) имеют специальную конструкцию, предусматривающую фиксацию капилляров в емкости, уравнивание атмосферного давления внутри и снаружи сосуда, а также минимизацию испарения органических компонентов подвижных фаз.

При эксплуатации изделий подтверждена герметичность конструкции. Однако вставка, на-

печатанная из гибкой смолы, при использовании в емкости с метанолом и ацетонитрилом в течение первых суток резко увеличилась в объёме и потеряла прочность. Данный факт можно объяснить интенсивным поглощением паров органических растворителей данным конкретным видом фотополимерной смолы, т.к. с крышкой (из фотополимерной смолы повышенной жесткости) видимых изменений и ухудшение прочностных характеристик в контакте с парами метанола отмечено не было.

– Заглушки для хроматографических колонок.

После завершения работы на жидкостном хроматографе, с целью обеспечения долговременного хранения хроматографических колонок и сохранения свойств сорбента, колонки заполняют консервирующим раствором и герметично закрывают специальными заглушками. В случае утраты комплектных заглушек их приобретение возможно только в больших количествах, что нецелесообразно ввиду малой потребности в данных элементах. В качестве прототипа для заглушки (рис. 6) был использован оригинальный образец типовой дюймовой резьбой 10-32 UNF.

Стоит отметить, что при хранении хроматографических колонок в качестве консервирующего раствора используется метанол или ацетонитрил в соотношении с водой 8:1 или 9:1, для предотвращения загрязнения колонок остатками низкомолекулярных фрагментов фотополимерных смол такие заглушки можно рекомендовать лишь в качестве временной замены оригинальным.

– Заглушки на шприцы с техническими жидкостями.

Для удобства дозирования консистентной смазки для узлов аналитического оборудования (варипипетки, блок насоса жидкостного хроматографа и др.) зачастую их из больших емко-

стей переносят в одноразовые шприцы. Однако в стандартной комплектации медицинских шприцов отсутствуют заглушки. В связи с чем возникла необходимость в печати заглушек (рис. 6), позволяющих хранить небольшие количества смазки для удобного и точечного нанесения. Выбор фотополимерной смолы Anycubic Basic с универсальным набором свойств обеспечивает химическую устойчивость разработанных заглушек по отношению к различным составам консистентных смазок, а также их относительно низкую стоимость.

Соответствие заглушек на шприцы функциональным свойствам полностью подтверждено экспериментально.

– Переходники для измерения давления в газовых магистралях низкого давления.

При выполнении работ по проверке работоспособности системы газораспределения газовых хроматографов, масс-спектрометров, ICP-MS систем и иного оборудования требуется периодический мониторинг низкого давления в магистралях с помощью специальных манометров с подходящими рабочими диапазонами измерения. Для этой цели требуются переходники с резьбами, которые могут отличаться по типу, диаметру и направлению: одна резьба для присоединения самого манометра, другая – для подключения к магистрали. Стоит отметить, что различные манометры зачастую имеют различные посадочные гнезда, в связи с этим при смене манометров подбор переходника для конкретной цели с необходимой комбинацией двух типов резьб затрудняется, а закупка большого количества переходников нецелесообразна.

С помощью инструментов 3D-моделирования был разработан переходник с одним типом резьбы (для манометра), который с противоположной

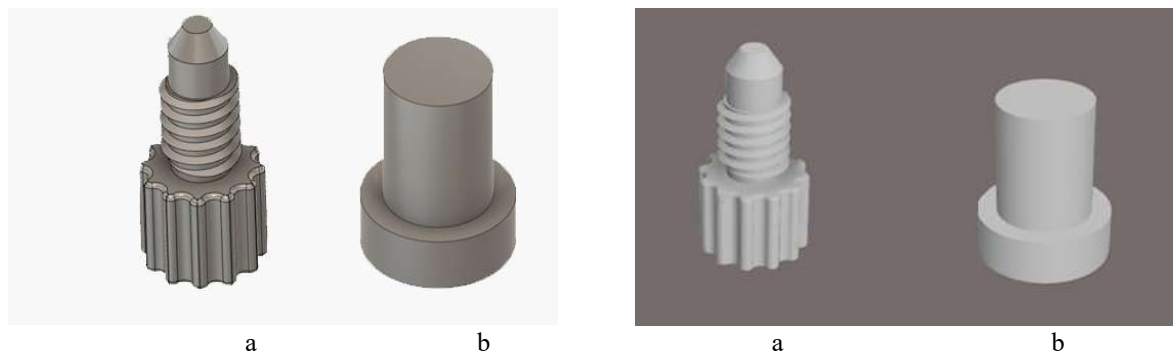


Рисунок 6 – Цифровая модель и внешний вид заглушек:
а – заглушка для хроматографических колонок, б – заглушка на шприцы

стороны напрямую сообщается и самоуплотняется в магистрали благодаря конусности (рис. 7). Такая конструкция позволяет быстро измерять давление различными типами манометров без использования дополнительных переходников, что облегчает пусконаладочные работы и текущее обслуживание аналитических приборов.

Стоит отметить, что со временем переходники потеряли эластичность, в результате чего ухудшалось самоуплотнение, что напрямую влияло на их эксплуатационные свойства.

– Инструмент для установки высоковольтных проводов коммуникаций системы капиллярного электрофореза.

При работе системы капиллярного электрофореза Капель-205 высоковольтный блок обеспечивает регулируемую подачу напряжения во входную и выходную ячейки. При проведении текущего обслуживания или ремонтных работ может возникать необходимость очистки входной ячейки, что требует демонтажа высоковольтного провода, подключаемого в труднодоступном месте. Для облегчения указанных работ разработан инструмент (рис. 8) специальной формы, обеспечивающей легкий доступ к элементам крепления высоковольтного провода. При проектировании внутренней части модели измерены параметры оригинальной гайки размером 10 мм. Разрез по всей длине инструмента обеспечивает свободное вхождение провода для сохранения его целостно-

сти. Модель полностью соответствует ключевым параметрам оценки свойств готового изделия (устойчивость к изгибающим силам, отсутствие хрупкости, сохранение жесткости конструкции при закручивании и откручивании).

Стоит отметить, что при оценке соответствия всех описанных выше изделий линейным размерам цифровой модели отклонение не превышало 2,7%, что не повлияло на их эксплуатационные свойства.

Заключение

Разработаны цифровые модели и выполнена печать запасных частей и расходных материалов для различного аналитического оборудования. Современные стереолитографические 3D-принтеры (даже простые, типа Anycubic Photon) позволяют воспроизводить форму и размеры цифровых моделей с достаточной точностью для непосредственного практического применения распечатанных изделий. Структура поверхности полученных образцов была достаточно ровной для обеспечения герметичности соединений и не требовала постобработки. Вместе с тем, было выявлено, что при контакте с метанолом и ацетонитрилом у изделий из использованных пластиков достаточно быстро появлялись хрупкость или заметное набухание, затруднявшие или делавшие невозможным использование

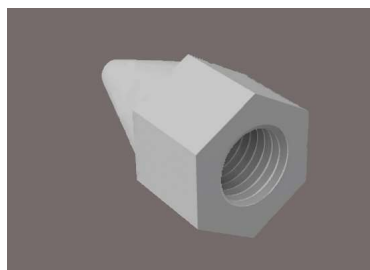
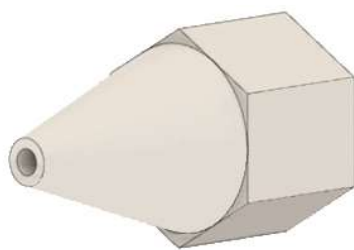


Рисунок 7 – Цифровая модель и внешний вид переходников для измерения давления в газовых магистралях низкого давления

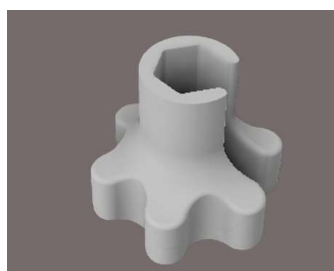
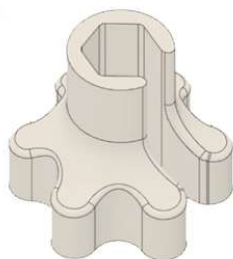


Рисунок 8 – Цифровая модель и внешний вид инструмента для снятия и установки высоковольтного провода системы капиллярного электрофореза

распечатанных изделий. Данный факт указывает на необходимость проведения дополнительных исследований свойств фотополимерных смол перед использованием полученных из них деталей в конкретном аналитическом оборудовании.

Литература

1. Шкуро, А. Е. Технологии и материалы 3D-печати [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. Е. Шкуро, П. С. Кривоногов. Екатеринбург : Урал. гос. лесотехн. ун-т, 2017. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Загл. с экрана. То же. Режим доступа: <http://elar.usfeu.ru/bitstream/123456789/6617/1/Shkuro.pdf>. Дата доступа: 20.03.2023.
2. Малаев, И. А. Аддитивные технологии: применение в медицине и фармации / И. А. Малаев, М. Л. Пивовар // Вестн. фармации. 2019. № 2. С. 98–107.
3. Бабкин, О. Э. 3D макетирование: технологии, оборудование, материалы / О. Э. Бабкин. Санкт-Петербург : Изд-во СПбГУКиТ, 2013. 97 с.
4. Модификации аддитивных технологий для получения лекарственных форм / К. В. Алексеев [и др.] // Рос. биотерапевт. журн. 2020. Т. 19, № 1. С. 13–21.
5. Сергеев, Г. К. Разработка пластикового протеза сустава и костно-замещающего материала, изготовленного методом 3D-печати / Г. К. Сергеев // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации : материалы 52-й ежегод. всерос. конф. студентов и молодых ученых, Тюмень, 12 апр. 2018 г. / Тюмен. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. В. Медведева [и др.]. Тюмень, 2018. С. 347.
6. Implementation of 3D Printing Technology in the Field of

- Prosthetics: Past, Present, and Future / A. Manero [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2019 May. Vol. 16, N 9. Apr. 1641.
7. In vivo and ex vivo methods of growing a liver bud through tissue connection / Y. Yanagi [et al.] // Sci.c Rep. 2017 Oct. Vol. 7, N 1. Art. 14085.
8. Albritton, J. L. 3D bioprinting: improving in vitro models of metastasis with heterogeneous tumor microenvironments / J. L. Albritton, J. S. Miller // Dis. Models Mech. 2017 Jan. Vol. 10, N 1. P. 3–14.
9. Эртесян, А. Р. Обзор технологий 3D-печати в стоматологии / А. Р. Эртесян, М. И. Садыков, А. М. Нестеров // Мед.-фармацевт. журн. «Пuls». 2020. Т. 22, № 10. С. 15–18.
10. Ли, Ф. С. Использование 3D-технологий в стоматологии / Ф. С. Ли // Достижения и перспективы развития молодежной науки : сб. ст. Междунар. науч.-практ. конф. Петрозаводск, 25 дек. 2019 г. / под общ. ред. А. Б. Черемисина. Петрозаводск : МЦНП «Новая наука», 2019. С. 440–444.
11. Рощин, В. С. Методы 3D моделирования с применением современных компьютерных технологий / В. С. Рощин, А. В. Канатов, В. В. Сторожев // Инновационное развитие легкой и текстильной промышленности (ИНТЕКС-2015) : всерос. науч. студенч. конф., 14-16 апр. 2015 г. : сб. материалов. Ч. 2 / Моск. гос. ун-т дизайна и технологии ; редкол.: М. Г. Балыхин [и др.]. Москва, 2015. С. 61–62.
12. Полонцов, С. М. Технологии быстрого прототипирования в современном производстве / С. М. Полонцов // Науч. альм. 2020. № 4-1. С. 58–59.
13. Мальцева, О. В. Развитие мирового рынка 3D-принтеров / О. В. Мальцева // Рос. внешнеэконом. вестн. 2018. № 9. С. 88–97.

Поступила 14.02.2023 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

References

1. Shkuro AE, Krivonogov PS. 3D printing technologies and materials: ucheb posobie. Ekaterinburg, RF: Ural gos lesotekh un-t; 2017. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s ekrana. To zhe. Rezhim dostupa: <http://elar.usfeu.ru/bitstream/123456789/6617/1/Shkuro.pdf>. Data dostupa: 20.03.2023. (In Russ.)
2. Malaev IA, Pivovar ML. Additive Technologies: Applications in Medicine and Pharmacy. Vestn Farmatsii. 2019;(2):98-107. (In Russ.)
3. Babkin OE. 3D modeling: technology, equipment, materials. St. Petersburg, RF: Izd-vo SPbGUKiT; 2013. 97 p. (In Russ.)
4. Alekseev KV, Blynskaya EV, Tishkov SV, Alekseev VK, Ivanov AA. Modifications of additive technologies for the production of dosage forms. Ros Bioterapevt Zhurn. 2020;19(1):13-21. (In Russ.)
5. Sergeev GK. Development of a 3D-printed plastic joint prosthesis and bone substitute material. V: Tyumen gos med un-t; Medvedeva IV, Petrov IM, Solov'ev GS, Panteleev SM, red. Aktual'nye problemy teoreticheskoi, eksperimental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii: materialy 52-i ezhegod

- vseros konf studentov i molodykh uchenykh, Tyumen', 12 apr 2018 g. Tyumen, RF; 2018. P. 347. (In Russ.)
6. Manero A, Smith P, Sparkman J, Dombrowski M, Courbin D, Kester A, et al. Implementation of 3D Printing Technology in the Field of Prosthetics: Past, Present, and Future. Int J Environ Res Public Health. 2019 May;16(9):1641. doi: 10.3390/ijerph16091641
7. Yanagi Y, Nakayama K, Taguchi T, Enosawa S, Tamura T, Yoshimaru K, et al. In vivo and ex vivo methods of growing a liver bud through tissue connection. Sci Rep. 2017 Oct 26;7(1):14085. doi: 10.1038/s41598-017-14542-2
8. Albritton JL, Miller JS. 3D bioprinting: improving in vitro models of metastasis with heterogeneous tumor microenvironments. Dis Model Mech. 2017 Jan;10(1):3-14. doi: 10.1242/dmm.025049
9. Ertesyan AR, Sadykov MI, Nesterov AM. Overview of 3D printing technologies in dentistry. Med-farmatsevt Zhurn Pul's. 2020;22(10):15-8. (In Russ.)
10. Li FS. Using 3D technology in dentistry. V: Cheremisin AB, red. Dostizheniya i perspektivy razvitiya molodezhnoi nauki: sb st Mezhdunar nauch-prakt konf, Petrozavodsk, 25 dek 2019 g. Petrozavodsk, RF: MTsNP Novaya nauka; 2019. P. 440-4. (In Russ.)

11. Roshchin VS, Kanatov AV, Storozhev VV. 3D modeling methods using modern computer technology. V: Mosk gos un-t dizaina i tekhnologii; Balykhin MG, Oleneva OS, Vinogradova YuV, Rybaulina IV, Razumeev KE, Kirsanova EA, red. Innovatsionnoe razvitie legkoi i tekstil'noi promyshlennosti (INTEKS-2015): vseros nauch studench konf, 14-16 apr 2015 g: sb materialov. Ch 2. Moscow, RF; 2015. P. 61-2. (In Russ.)
12. Polontsov SM. Rapid prototyping technologies in modern manufacturing. Nauch AI'm. 2020;(4-1):58-9. (In Russ.)
13. Maltseva OV. Development of the global 3D printer market. Ros Vneshneekonom Vestn. 2018;(9):88-97. (In Russ.)

Submitted 14.02.2023

Accepted 17.04.2023

Сведения об авторах:

А.Я. Ефремова – студентка 5 курса фармацевтического факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-3302-1794>,

e-mail: anna2013efr@gmail.com – Ефремова Анна Ярославовна;

М.Л. Пивовар – к.ф.н., доцент кафедры токсикологической и аналитической химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-4287-813X>;

М.Н. Сабодина – к.х.н., доцент кафедры токсикологической и аналитической химии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-2678-4523>.

Information about authors:

A.Ya. Efremova – the fifth-year pharmaceutical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-3302-1794>,

e-mail: anna2013efr@gmail.com – Anna Ya. Efremova;

M.L. Pivavar – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor of the Chair of Toxicological & Analytical Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4287-813X>;

M.N. Sabodina – Candidate of Chemical Sciences, associate professor of the Chair of Toxicological and Analytical Chemistry, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-2678-4523>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.90>

Корреляция эмпатических способностей и стрессоустойчивости студентов-медиков

И.В. Городецкая, Н.Ю. Коневалова, Е.В. Ковалёва

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 90-100.

Correlation of empathic abilities and stress resistance of medical students

I.V. Gorodetskaya, N.Yu. Konevalova, E.V. Kovaleva

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

Vestnik VGMU. 2023;22(2):90-100.

Резюме.

В результате определения эмпатических способностей (по методике В.В. Бойко) и стрессоустойчивости (по методике Ю.В. Щербатых) у 94 студентов лечебного факультета ВГМУ установлено, что указанные параметры коррелируют между собой и имеют гендерные различия: респонденты обоих полов обладают хорошо развитым рациональным каналом эмпатии, навыками, способствующими эмпатии, и проникающей способностью в эмпатии, однако девушки в дополнение к этому имеют более высокие характеристики эмоционального и интуитивного каналов эмпатии и идентификации в эмпатии. Вместе с тем, они проявляют большую стрессочувствительность. За период обучения в университете уровень эмпатии у девушек практически не изменяется, тогда как у юношей увеличивается. Чувствительность к стрессу несколько возрастает, особенно у юношей. Корреляция указанного показателя с эмпатическими способностями также более значительна у юношей, у которых обнаружена прямая корреляционная связь средней силы с установками, способствующими эмпатии, и сильная – с интуитивным каналом эмпатии. У девушек установлена корреляция только с проникающей способностью в эмпатии (прямая, средней силы). Вследствие этого корреляция суммарных показателей эмпатии и стрессочувствительности зарегистрирована только у юношей, при этом выражена она в сильной степени.

В свою очередь, суммарный показатель эмпатии у юношей сильно коррелирует с таким параметром стрессочувствительности, как повышенная реакция на обстоятельства, на которые нельзя повлиять. Со склонностью всё излишне усложнять и деструктивными способами преодоления стресса связь выявлена как у юношей, так и у девушек. В отличие от юношей у девушек проявляется очень сильная корреляция с показателем конструктивных способов борьбы со стрессом.

Полученные данные о связи эмпатических способностей и чувствительности к стрессу могут быть использованы в образовательном процессе в качестве обоснования необходимости повышения стрессоустойчивости будущих медиков и открытия её нового направления – формирования их способности к эмпатии.

Ключевые слова: эмпатия, устойчивость к стрессу, студенты-медики.

Abstract.

As a result of determining empathic abilities (according to the method of V.V. Boyko) and stress resistance (according to the method of Yu.V. Shcherbatykh), it was found in 94 students of the medical faculty of VSMU that these parameters correlate with each other and have gender differences: respondents of both sexes have a well-developed rational channel of empathy, empathy-enhancing skills, and empathy penetrating ability, however, girls in addition to this have higher characteristics of emotional and intuitive channels of empathy and empathy identification. At the same time, they demonstrate greater stress sensitivity. During the period of study at the university, the level of empathy in girls practically does not change, while in boys it increases. Sensitivity to stress somewhat increases, especially in young men. The correlation of this indicator with the empathic abilities of students is also more significant in young men, who have a direct correlation connection of medium strength with attitudes that promote empathy, and a strong one with the intuitive

channel of empathy. In girls, a correlation was established only with penetrating ability in empathy (direct, medium strength). As a result, the correlation of the total indicators of empathy and stress sensitivity was registered only in young men, and it was expressed to a great extent at that.

In its turn, the total indicator of empathy in young men strongly correlates with such parameter of stress sensitivity as an increased reaction to circumstances that cannot be influenced upon. With a tendency to unnecessarily complicate everything and destructive ways of overcoming stress, a connection was found in both boys and girls. Unlike boys, girls show a very strong correlation with the indicator of constructive ways to cope with stress.

The obtained data on the relationship between empathic abilities and sensitivity to stress can be used in the educational process as a justification for the need to increase the stress resistance of future doctors and to open its new direction – the formation of their ability to empathize.

Keywords: empathy, stress tolerance, medical students.

Введение

Эмпатические способности и резистентность к стрессу являются важными составляющими профессиональных компетенций будущего врача.

От специалиста требуется не только высокий профессионализм, но и определенные индивидуально-психологические качества, одним из которых является способность к эмпатии (сопереживанию) как к специфическому способу и форме социальной перцепции. В медицине эмпатией часто называют то, что в психологии называется «эмпатическим слушанием» – понимание эмоционального состояния другого человека и демонстрацию этого понимания. Эмпатия коррелирует с такими свойствами личности, как «склонность к общительности», «интеллект», «душевная мягкость», «эмоциональность», являясь по отношению к ним своеобразным интегральным показателем, позволяющим прогнозировать успешность взаимодействия в системе «врач – пациент» [1].

Деятельность медицинских работников связана с воздействием широкого спектра стресс-факторов. Профессиональный стресс – это особое функциональное состояние организма человека, вызванное выраженными нервно-эмоциональными нагрузками и характеризующееся нарушением функционирования регуляторных физиологических систем [2].

Имеются данные об особенностях стрессочувствительности и эмпатических способностей медицинских работников: общий уровень профессионального стресса у врачей – выраженный или высокий, что определяется напряженностью трудовых нагрузок, широким спектром задач разного уровня сложности и необходимостью тщательного контроля за их осуществлением [1].

Эмпатические способности медиков высо-

кие и зависят от специальности врача: терапевты более эмпатичны, чем хирурги [3].

Однако связь между эмпатическим потенциалом и уровнем стрессоустойчивости студентов-медиков не исследована.

В связи с этим цель нашего исследования – изучить эмпатические способности и чувствительность к стрессу студентов медицинского университета и оценить корреляцию между указанными параметрами.

Материал и методы

Было проанкетировано 94 студента лечебного факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (по 18 человек с 1 и 6 курсов, по 13 человек со 2 и 5 курсов, 15 человек с 3 курса, 17 человек с 4 курса).

Эмпатические способности оценивали по методике В.В. Бойко [4]. Определяли величину параметров, характеризующих следующие каналы эмпатии: рациональный, эмоциональный, интуитивный, а также установок, способствующих эмпатии, проникающей способности в эмпатии, идентификации в эмпатии.

Оценки по каждой шкале могут варьировать от 0 до 6 баллов и отражают значимость конкретного параметра в структуре эмпатии.

Рассчитывали суммарный показатель эмпатии, который оценивали следующим образом: 30 баллов и выше – высокий уровень эмпатии, 29-22 – средний, 21-15 – заниженный, менее 14 баллов – очень низкий.

Стрессочувствительность определяли по методике Ю.В. Щербатых [5]. Оценку проводили отдельно по 5 шкалам.

Первая шкала характеризует повышенную реакцию на обстоятельства, на которые нельзя по-

влиять (средние показатели – от 15 до 30 баллов).

Вторая шкала показывает склонность все излишне усложнять, что может приводить к стрессу (средние показатели – от 14 до 25 баллов).

Третья шкала отражает предрасположенность к психосоматическим заболеваниям (средние показатели – от 12 до 28 баллов).

Четвертая шкала характеризует деструктивные способы преодоления стресса (средние показатели – от 10 до 22 баллов).

Пятая шкала показывает конструктивные способы преодоления стресса (средние показатели – от 23 до 35 баллов).

Суммарное значение стрессочувствительности оценивали следующим образом: менее 35 баллов – низкая чувствительность к стрессу, от 35 до 85 баллов – средняя, более 86 баллов – повышенная.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «STATISTICA 10.0» (StatSoft inc., STA999K347156-W). После первоначального определения характера распределения (Shapiro-Wilk’s test) было установлено, что оно отличалось от нормального, поэтому корреляцию параметров, характеризующих эмпатию и стрессоустойчивость, определяли с использованием коэффициента корреляции Спирмена [6].

Оценку силы связи корреляции (r) проводили по шкале Эванса, предназначенной для психосоциальных исследований: до 0,19 – очень слабая, 0,20-0,39 – слабая, 0,40-0,59 – средняя, 0,60-0,79 – сильная, 0,80-1,0 – очень сильная [7].

Критическим уровнем значимости при проверке нулевой гипотезы был принят $p < 0,05$.

Результаты

Уровень эмпатических способностей и стрессоустойчивости

Средний возраст принявших участие в анкетировании юношей составил 19,97 года, девушек – 19,94 года.

Суммарное значение уровня эмпатических способностей и величина каналов эмпатии представлены в таблице 1. Рациональный канал эмпатии характеризует направленность внимания, восприятия и мышления эмпатирующего на другого человека, на его состояние, проблемы, поведение. Среднее значение указанного канала эмпатии у юношей было равно 4,17 балла, у девушек – 4,73.

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, у юношей не отмечено однонаправленного изменения указанного показателя за годы обучения, тогда как у девушек выявлен его рост ко 2 курсу (5,50 балла) с последующим его снижением к 6 курсу (4,04).

Для респондентов обоего пола на всех курсах отмеченные значения рационального канала эмпатии превышали среднюю возможную величину, характеризующую его.

Эмоциональный канал эмпатических способностей отражает возможность эмпатирующего входить в одну эмоциональную «волну» с окружающими – сопереживать, соучаствовать. Среднее значение данной шкалы у юношей было равно 3,32 балла, у девушек – 5,08.

У девушек всех курсов значения параметров указанного канала были выше среднего показателя шкалы, тогда как у юношей – только на некоторых

Таблица 1 – Показатели каналов эмпатических способностей и её суммарное значение

Курс	Рациональный канал эмпатии		Эмоциональный канал эмпатии		Интуитивный канал эмпатии		Установки, способствующие эмпатии		Проникающая способность эмпатии		Идентификация в эмпатии		Суммарный показатель эмпатии	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1	3,53	4,27	1,87	4,97	1,74	4,17	4,55	5,47	5,10	4,87	3,65	4,87	20,44	27,90
2	4,65	5,50	4,50	5,50	2,78	4,33	3,47	5,83	5,54	5,33	4,26	5,50	25,20	33,00
3	4,14	5,22	2,12	4,78	1,25	4,89	3,33	5,78	4,48	5,34	5,05	5,67	20,37	31,44
4	4,10	4,83	2,54	5,16	3,62	3,94	5,54	5,83	4,35	5,39	3,72	4,83	23,87	30,00
5	5,05	4,54	5,08	4,97	2,23	3,83	3,55	5,69	3,20	5,12	1,12	4,40	20,23	28,57
6	3,54	4,04	3,80	5,12	2,64	4,42	4,57	5,42	4,55	4,73	2,95	3,58	22,05	27,31
Средн. знач.	4,17	4,73	3,32	5,08	2,38	4,26	4,17	5,67	4,54	5,30	3,46	4,81	22,03	29,70

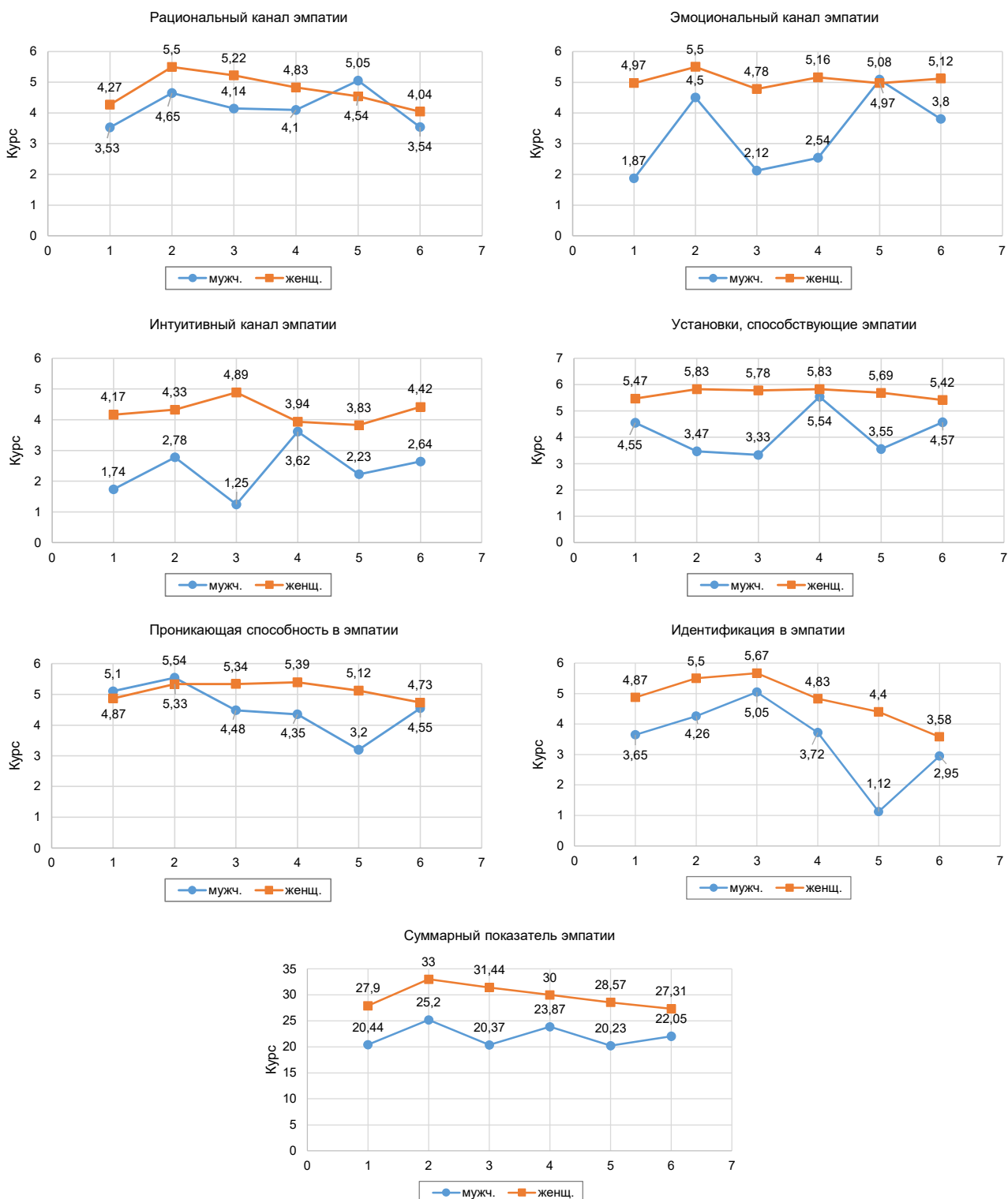


Рисунок 1 – Динамика показателей каналов эмпатических способностей и суммарного показателя эмпатии

курсах (2, 5, 6). У юношей отмечена тенденция к росту его значения в общей структуре эмпатии, особенно к концу обучения (1 курс – 1,87 балла, 6 курс – 3,80), тогда как у девушек такая закономерность не выявлена. Вместе с тем, у них показатели эмо-

ционального канала эмпатических способностей были выше, чем у юношей (исключение – 5 курс).

Интуитивный канал эмпатии свидетельствует о способности человека предвидеть поведение других людей, действовать в условиях нехватки

объективной информации о них, опираясь на собственный опыт. Среднее значение интуитивного канала эмпатических способностей у юношей было равно 2,38 балла, у девушек – 4,26.

У студенток всех курсов значения показателей данной шкалы превышали среднее значение. У юношей же указанный параметр был выше только на 4 курсе. То есть у девушек интуитивный канал эмпатии развит лучше, чем у юношей. Вместе с тем, у юношей выявлена тенденция к росту данного параметра за время обучения в университете (1 курс – 1,74 балла, 6 курс – 2,64).

Установки, способствующие эмпатии, облегчают действие всех эмпатических каналов. Эффективность эмпатии зависит от личных контактов, проявления заинтересованности к другой личности, способности переживать проблемы окружающих. Среднее значение указанного показателя у юношей составило 4,17 балла, у девушек – 5,67.

Отметим, что у респондентов обоего пола величина параметров указанного канала была выше среднего значения. При этом у девушек она отличалась от него на приблизительно одинаковую величину, тогда как у юношей эта разница зависела от года обучения.

Следовательно, для опрошенных нами студентов обоего пола характерен высокий показатель шкалы установок, способствующих эмпатии, однако он все же выше у студенток. Ни у юношей, ни у девушек не выявлено существенного изменения функционирования данного канала на протяжении обучения.

Проникающая способность в эмпатии является важным коммуникативным свойством человека, позволяющим создать атмосферу открытости, доверительности. Среднее значение показателя у юношей составило 4,54 балла, у девушек – 5,30.

У студентов обоего пола показатель указанной шкалы был выше среднего значения, у девушек – в равной степени на разных курсах, у юношей – в различной.

У последних отмечается тенденция к постепенной убыли данного показателя к 6 курсу. У студенток его изменения в период обучения не обнаружено.

Таким образом, и юноши, и особенно девушки имеют значения проникающей способности в эмпатии выше среднего.

Идентификация – это умение понять другого человека на основе сопереживания, поставить себя на его место. В основе лежат подвижность

и гибкость эмоций. Средняя величина указанной шкалы у юношей была равна 3,46 балла, у девушек – 4,81.

У девушек всех курсов значения шкалы идентификации в эмпатии были выше среднего показателя, тогда как у юношей на старших курсах (5 и 6) они были незначительно ниже.

У студентов обоего пола отмечена тенденция к росту данного параметра к 3 курсу (юноши – 5,05 балла, девушки – 5,67) с его последующим убыванием.

Средняя величина суммарного показателя эмпатических способностей у юношей составила 22,03 балла, у девушек – 29,70. У юношей 1, 3 и 5 курсов обнаружен низкий уровень эмпатии, на других курсах – средний, тогда как у девушек-респонденток 2-4 курсов указанный параметр был высокий, а у перво- и старшекурсниц – средний.

Таким образом, эмпатические способности юношей-студентов ниже, чем девушек-студенток, которые проявили только высокий и средний уровни суммарной эмпатии в соотношении 1:1.

Значение суммарного показателя чувствительности к стрессу и параметров, вносящих вклад в его формирование, представлены в таблице 2.

Среднее значение шкалы повышенной реакции на обстоятельства, на которые нельзя повлиять, у юношей было равно 26,22 балла, у девушек – 27,53 балла.

Выше средних значений (15-30 баллов) данный показатель оказался у студентов 4 курса обоего пола.

Следовательно, интенсивность реакции на воздействие внешних стимулов у подавляющего большинства опрошенных нами студентов находится в нормальном диапазоне. У девушек имеется тенденция к росту указанного параметра за период обучения в университете (1 курс – 24,60 балла, 6 курс – 28,86), тогда как у юношей такая отсутствует (рис. 2).

Средняя величина показателя склонности все излишне усложнять у юношей была равна 25,32 балла, у девушек – 26,01.

Выше средних значений (14-25 баллов) указанный параметр оказался у студентов 4 и 6 курсов обоего пола.

Следовательно, девушки-студентки имеют большую склонность все излишне усложнять. В процессе обучения существует тенденция к росту данного показателя (юноши: 1 курс – 21,15 балла, 6 курс – 27,90; девушки: 1 курс – 26,30 балла, 6

Таблица 2 – Суммарный показатель стрессочувствительности и характеристика шкал, формирующих его

Курс	Повышенная реакция на обстоятельства, на которые мы не можем повлиять		Склонность всё излишне усложнять		Предрасположенность к психосоматическим заболеваниям		Деструктивные способы преодоления стресса		Конструктивные способы преодоления стресса		Стрессочувствительность	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1	29,01	24,60	21,15	26,30	17,65	22,10	15,20	17,70	29,74	32,50	47,50	75,20
2	25,68	26,33	25,40	22,00	19,85	20,83	19,45	19,83	29,25	35,33	87,25	70,33
3	23,89	25,67	22,94	25,01	19,27	21,44	12,30	19,67	32,92	35,89	67,73	87,00
4	32,53	31,33	35,27	29,44	14,80	26,00	17,13	15,44	30,24	35,33	105,24	89,11
5	17,85	28,42	19,26	25,29	17,74	19,43	13,20	18,00	28,14	34,29	30,26	76,86
6	28,37	28,85	27,90	28,00	20,13	21,31	19,80	17,54	29,85	32,46	88,35	84,77
Средн. знач.	26,22	27,53	25,32	26,01	18,24	21,85	16,18	18,03	30,02	34,30	71,06	80,55

курс – 28,00) с максимальным его значением на 4 курсе (юноши – 35,27 балла, девушки – 29,44).

Средняя величина показателя предрасположенности к психосоматическим заболеваниям у юношей составила 18,24 балла, у девушек – 21,85.

За пределы средних значений (12-28 баллов) данный показатель не вышел ни у одного из опрошенных нами студентов. Однако у девушек на всех курсах он был выше, чем у юношей.

Следовательно, опрошенные нами студентки более склонны к возникновению соматических заболеваний на фоне стресса, чем студенты. Тенденция к росту указанного параметра во время учебы отмечается только у юношей (1 курс – 17,65 балла, 6 курс – 20,13) с минимальным значением на 4 курсе (14,80). У девушек такая закономерность отсутствует, а на 4 курсе, напротив, зарегистрировано максимальное значение риска появления соматической патологии стрессорного генеза – 26,00 баллов.

Средняя величина шкалы предрасположенности к деструктивным способам преодоления стресса у юношей была равна 16,18 балла, у девушек – 18,03.

При анализе гендерных различий величины указанного показателя оказалось, что он выше у девушек (1-3 и 5 курсы).

Следует подчеркнуть, что ни у одного из респондентов не зафиксировано частое прибегание к деструктивным путям борьбы со стрессом.

Следовательно, студенты, принявшие участие в анкетировании, не прибегают к разруши-

тельным способам преодоления стресса, однако девушки-студентки все-таки чаще обращаются к различным вариантам снятия стресса, даже к деструктивным. У юношей имеется тенденция к росту показателей указанной шкалы (1 курс – 15,20 балла, 6 курс – 19,80). У девушек такой закономерности не отмечено.

Среднее значение индекса склонности к использованию конструктивных способов преодоления стресса у юношей составило 30,02 балла, у девушек – 34,30.

Отметим, что данный показатель находился в границах средних значений (23-35 баллов) у всех юношей-респондентов, а у девушек – превышал их на 2-4 курсах. Кроме того, у опрошенных девушек-студенток на всех курсах указанный параметр выше, чем у юношей.

Таким образом, девушки, по полученным нами результатам, чаще используют конструктивные способы преодоления стрессов. Как у юношей, так и у девушек существует тенденция к росту указанного показателя к 3 курсу (32,92 и 35,89 балла, соответственно) с последующим его снижением к 6 курсу (29,85 и 32,46 балла).

Средний показатель стрессочувствительности у юношей составил 71,06 балла, у девушек – 80,55.

Более низкая резистентность к стрессу отмечена у юношей 2, 4 и 6 курсов. При этом, если на 2 и 6 курсах величина указанного показателя ненамного превышает норму (на 2,25 и 3,35 балла), то на 4 курсе – существенно (на 20,24 балла). Наиболее устойчивыми к стрессу оказались юноши 5 курса.

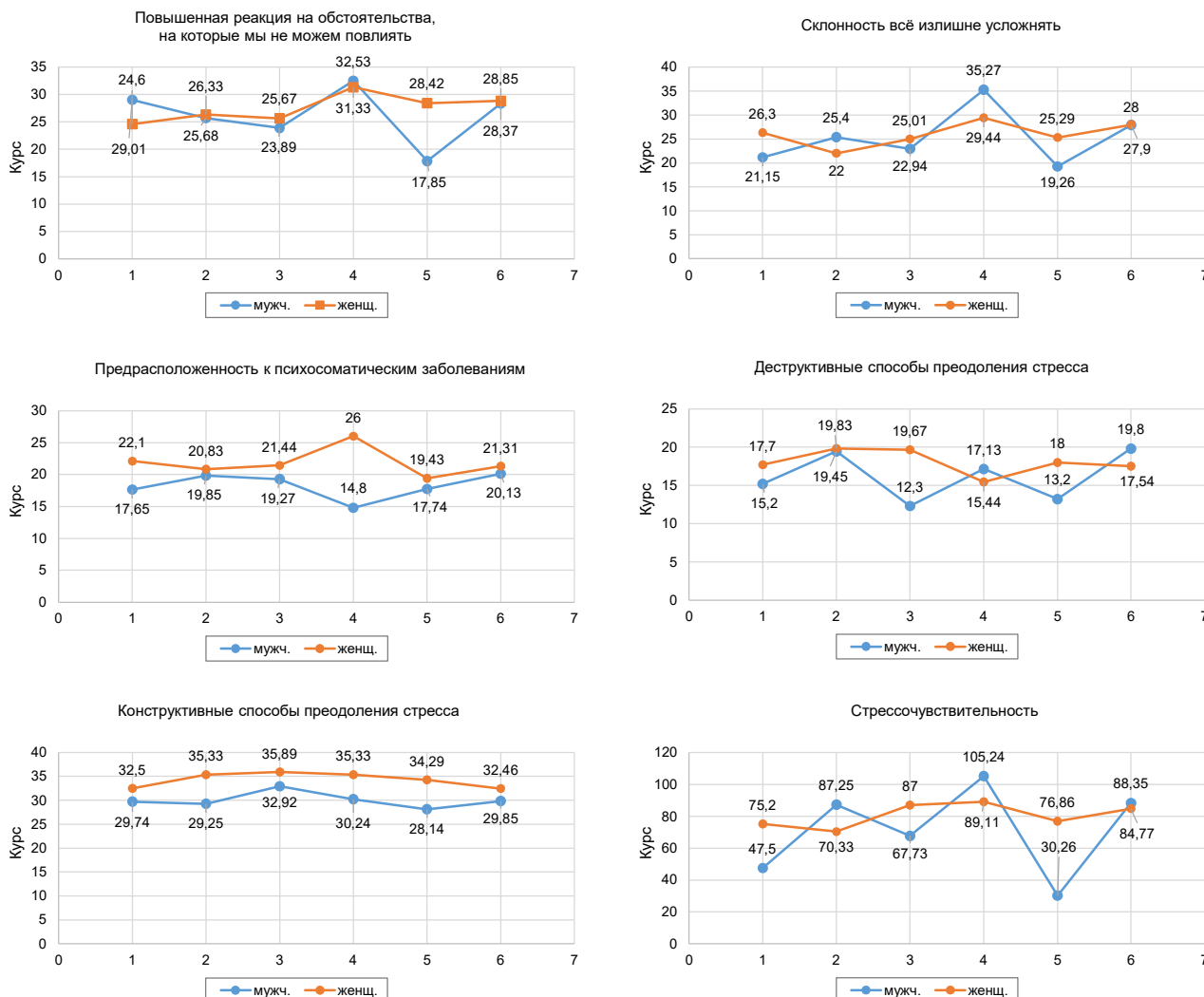


Рисунок 2 – Динамика показателей шкал, формирующих стрессочувствительность, и её суммарный показатель

У девушек незначительное повышение данного параметра зафиксировано только на 3 и 4 курсах (на 2,00 и 4,11 балла). Более резистентны к стрессу оказались студентки 2 курса (70,33 балла).

Следовательно, большинство опрошенных нами студентов обладают нормальным уровнем устойчивости к стрессу. В то же время как у девушек, так и, особенно, у юношей выявлена тенденция к росту суммарного показателя стрессочувствительности за время обучения (юноши: 1 курс – 47,50 балла, 6 курс – 88,35; девушки: 1 курс – 75,20 балла, 6 курс – 84,77).

Корреляционная связь эмпатии и стрессоустойчивости

При сопоставлении параметров, характеризующих уровень эмпатических способностей опрошенных нами студентов, с одной стороны, и

стрессочувствительность – с другой, были получены следующие результаты.

Как следует из таблицы 3, наибольшее количество достоверных корреляционных связей между чувствительностью к стрессу и различными каналами эмпатии было выявлено у юношей: с интуитивным каналом эмпатии (сильная, $r=0,71$, $p<0,05$), с установками, способствующими эмпатии (средняя, $r=0,54$, $p<0,05$). У девушек же корреляционная связь чувствительности к стрессу была обнаружена только с проникающей способностью в эмпатии (средняя, $r=0,49$, $p<0,05$). Прямой характер корреляции указывает на то, что чем более выражены эти каналы, тем выше чувствительность к стрессу, т.е. ниже стрессорезистентность.

Ни у юношей, ни у девушек не выявлена корреляция между стрессочувствительностью и та-

кими шкалами эмпатии, как рациональный и эмоциональный каналы, идентификация в эмпатии.

Как следует из данных, представленных в таблице 4, количество достоверных корреляционных связей между суммарным показателем эмпатии и различными шкалами, определяющими стрессочувствительность, было равным у девушек и юношей. У девушек отмечены прямые корреляции и с конструктивными способами борьбы со стрессом (очень сильная, $r=0,90$, $p<0,05$), и с деструктивными (сильная, $r=0,66$, $p<0,05$), и обратная связь со склонностью всё излишне усложнять (сильная, $r=-0,66$, $p<0,05$). У юношей выявлены прямые и сильные корреляции с повышенной реакцией на обстоятельства, на которые мы не можем повлиять ($r=0,60$, $p<0,05$), со склонностью всё излишне усложнять ($r=0,77$, $p<0,05$) и с деструктивными способами борьбы со стрессом ($r=0,77$, $p<0,05$). Это свидетельствует о том, что чем больше суммарный показатель эмпатических способностей у юношей, тем выраженнее они реагируют на обстоятельства, на которые не могут повлиять,

чрезмерно усложняют бытовые ситуации и чаще используют деструктивные методы борьбы со стрессом. Прямая корреляция с конструктивными и деструктивными методами преодоления стресса у девушек демонстрирует, что чем выше суммарный показатель эмпатии, тем более выражено представительство названных каналов; обратная корреляционная связь со склонностью всё излишне усложнять указывает на то, что чем больше эмпатия, тем меньше выраженность данной шкалы стрессочувствительности.

Следует отметить, что ни у юношей, ни у девушек не выявлена корреляция между суммарным показателем эмпатии и предрасположенностью к психосоматическим заболеваниям. Кроме этого, у девушек не отмечено взаимосвязи с повышенной реакцией на обстоятельства, на которые нельзя повлиять, а у юношей с конструктивными способами борьбы со стрессом.

В результате отмеченных тенденций корреляция между суммарными показателями эмпатии и стрессочувствительности существовала только

Таблица 3 – Показатели корреляционной связи стрессочувствительности и шкал эмпатии у респондентов

	Рациональный канал		Эмоциональный канал		Интуитивный канал		Установки, способствующие эмпатии		Проникающая способность в эмпатии		Идентификация в эмпатии	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Стрессочувствительность	-0,31	-0,09	-0,09	-0,23	0,71	0,09	0,54	0,12	0,14	0,49	0,31	-0,14

Таблица 4 – Величина коэффициента корреляции между суммарным показателем эмпатии и параметрами, формирующими стрессочувствительность

	Повышенная реакция на обстоятельства, на которые мы не можем повлиять		Склонность всё излишне усложнять		Предрасположенность к психосоматическим заболеваниям		Деструктивные способы борьбы со стрессом		Конструктивные способы борьбы со стрессом		Суммарный показатель эмпатии	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Суммарный показатель эмпатии	0,60	-0,14	0,77	-0,66	0,14	-0,09	0,77	0,66	0,09	0,90	0,77	-0,09

у юношей, при этом она была прямой и сильно выраженной ($r=0,77$, $p<0,05$).

Несмотря на отсутствие такой связи у девушек, у них обнаружена связь большей части шкал (3 из 5), определяющих стрессочувствительность, с суммарным показателем эмпатии, а именно отражающих разные способы преодоления стресса (конструктивные и деструктивные), и предрасположенность излишне серьезно относиться к различным ситуациям.

Следовательно, чем эмпатичнее студенты, тем ниже у них устойчивость к стрессу.

Обсуждение

Итак, нами выявлены качественные различия эмпатии и стрессочувствительности по составляющим их компонентам как у юношей, так и девушек, т.е. доказано, что способность сопротивляться стрессу и психосоциальное поведение студентов медицинского университета имеют гендерные различия.

В целом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что выраженность реакции на воздействие стресс-факторов у подавляющего большинства студентов нашего университета находится в нормальном диапазоне. Однако имеются работы, показывающие её изменение в зависимости от профиля учреждения образования: у студентов, обучающихся на спортивных факультетах различных университетов (опрошено 100 респондентов, применена шкала Ю.В. Щербатых). Повышенную реакцию на обстоятельства, на которые невозможно повлиять, авторы исследования связывают с тем, что будущие спортсмены регулярно испытывают сильные физические и психологические нагрузки [8].

В нашем исследовании отмечено увеличение стрессочувствительности по мере обучения в университете у девушек-студенток, тогда как у юношей она не изменяется.

Девушки чаще, чем юноши, излишне серьезно относятся к различным ситуациям. Это соответствует результатам исследования, проведенного с использованием шкалы, примененной и в нашей работе, среди 25 мужчин и 25 женщин в возрасте от 23 до 35 лет, являющихся сотрудниками рекрутинговой компании, показывающим, что женщины имеют большую склонность усложнять различные проблемные ситуации [9]. В нашем исследовании установлено, что значение указанного параметра растет на протяжении обучения.

Полученные результаты также свидетельствуют о том, что студентки имеют больший риск возникновения психосоматических заболеваний, что, возможно, связано с тем фактом, что женщины примерно в 2 раза чаще страдают тревожными расстройствами, в стрессовых ситуациях более склонны к интрапунитивному поведению (форма реакции, характеризующаяся аутоагрессией: обвинением в неудачах самого себя, появлением чувства вины), что приводит к срыву адаптационных механизмов, лежащему в основе появления соматической патологии [10]. Следует отметить, что у опрошенных студенток величина данного параметра на всех курсах сохраняла приблизительно одинаковое значение, тогда как у юношей регистрировался рост его величины.

Опрошенные нами студенты практически не применяют деструктивные методы преодоления стресса. Девушки чаще, чем юноши, обращаются к различным способам снятия стресса, даже к негативным. Однако имеются исследования, выполненные с участием людей более старшего возраста, показывающие, что оба метода чаще используют мужчины [9]. Это означает, что помимо гендерных различий, способ разрешения стрессовых ситуаций имеет и возрастные особенности.

Отметим, что тенденция к росту шкал, характеризующих деструктивные и конструктивные методы преодоления стресса, в зависимости от года обучения регистрируется только у юношей, тогда как девушки по мере продолжения обучения применяют только конструктивные способы борьбы со стрессом.

Большая часть опрошенных нами студентов имеет удовлетворительный уровень стрессорезистентности, однако девушки обладают более высокой чувствительностью к стрессу, чем юноши. По данным опроса 140 студентов всех курсов и ординаторов Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (использовалась авторская методика И.А. Усагова «Тест на определение уровня стрессоустойчивости личности»), также было установлено, что для них в большинстве случаев характерен средний уровень стрессоустойчивости, при этом более резистентными к стрессу оказались юноши, у которых чаще встречался уровень устойчивости к стрессу выше среднего и в отличие от девушек наблюдался высокий уровень [11].

Также отметим, что у юношей вариация указанного показателя весьма существенна, тогда как у девушек он изменяется менее значительно.

По нашему мнению, это говорит о том, что юноши более чувствительны к изменениям учебной среды.

Чаще всего наиболее высокие показатели шкал, формирующих стрессочувствительность, – повышенная реакция на обстоятельства, на которые мы не можем повлиять, склонность всё излишне усложнять – регистрировались у студентов 4 курса обоего пола, шкалы предрасположенности к психосоматическим заболеваниям – только у девушек. В соответствии с этим и суммарный показатель чувствительности к стрессу оказался наибольшим у студентов 4 курса (юноши – 105,24 балла, девушки – 89,11). По нашему мнению, такие результаты могут быть связаны с тем, что студенты данного курса полностью переходят на обучение на клинических базах, система занятий становится цикловой, студенты чаще контактируют с пациентами.

При сопоставлении динамики параметров каналов, характеризующих стрессочувствительность, и суммарного показателя резистентности к стрессу оказалось, что у студентов 1 курса были наиболее выражены такие параметры, как повышенная реакция на обстоятельства, на которые нельзя повлиять, применение конструктивных способов борьбы со стрессом. Аналогичная ситуация прослеживается среди студентов 6 курса. Вызывает тревогу тот факт, что у юношей увеличивается склонность к разрешению стрессовых ситуаций деструктивными методами (рост показателя с 15,20 балла до 19,80).

Для респондентов обоего пола отмечается хорошее развитие рационального канала эмпатии, навыков, способствующих эмпатии, и проникающей способности в эмпатии. Опрошенные нами студентки по всем каналам эмпатических способностей имеют более высокие значения, чем юноши, при этом наибольшая разница отмечается по эмоциональному и интуитивному каналам эмпатии, а также идентификации в эмпатии. Наши результаты соответствуют данным исследования, проведенного в ГОУ ВПО «Донецкий педагогический институт» среди 44 респондентов (22 мужского пола и 22 женского) с использованием методики В.В. Бойко, свидетельствующим о том, что женщины имеют большую выраженность всех шкал эмпатии [12].

Следует отметить, что у девушек величины различных каналов эмпатии, как и её суммарный уровень, подвержены незначительным колебаниям. У юношей же регистрируется рост эмоци-

онального и интуитивного каналов эмпатии и суммарного показателя эмпатических способностей, тогда как показатели проникающей способности в эмпатии и установок, способствующих эмпатии, ухудшаются.

Выявлена прямая сильная корреляционная связь между суммарным показателем эмпатических способностей и стрессочувствительностью у студентов-юношей, что говорит о том, что чем эмпатичнее юноши, тем ниже у них сопротивляемость стрессу.

У студентов выявлена корреляция не всех, но большей части шкал, определяющих восприимчивость к стрессу, с суммарным показателем эмпатии, а именно характеризующих применение разных методов борьбы со стрессом (конструктивные и деструктивные), склонность излишне серьезно относиться к различным ситуациям.

Заключение

Таким образом, нами собран фактический материал, позволяющий сделать заключение о том, что стрессоустойчивость студентов медицинского университета несколько снижается за годы обучения. Эмпатические способности коррелируют с чувствительностью к стрессу и отдельными показателями, формирующими её. Параметры, отражающие эмпатию и резистентность к стрессу, имеют гендерные различия.

Литература

1. Стойка, Г. Л. Эмпатия в профессиональной врачебной деятельности / Г. Л. Стойка // Высшее образование и социальная компетенция студентов : материалы конф., 25 янв. 2012 г. Минск : БГМУ, 2012. С. 56–59.
2. Шадрина, А. Ю. Стресс и стрессоустойчивость медицинских работников / А. Ю. Шадрина, Н. Г. Иванова // CHRONOS. 2019. № 7. С. 25–28.
3. Богачева, О. Ю. Эмпирическое исследование проблемы влияния эмпатии на деятельность врачей (на примере врачей-терапевтов и врачей-хирургов) / О. Ю. Богачева // Психология и психотехника. 2013. № 2. С. 196–202.
4. Бойко, В. В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других / В. В. Бойко. Москва : Информ.-изд. дом «Филинь», 1996. 470 с.
5. Щербатых, Ю. В. Психология стресса : популяр. энцикл. / Ю. В. Щербатых. Москва : Эксмо, 2006. 301 с.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. Москва : Медиа Сфера, 2002. 312 с.
7. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции / А. Н. Котеров [и др] // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64, № 6. С. 12–24.

8. Плеханова, Н. П. Стрессоустойчивость студентов спортивных специальностей университета / Н. П. Плеханова, В. Д. Повзун // Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты : материалы VIII Междунар. науч.-практ. интернет-конф., Чита, 13–17 февр. 2017 г. Чита : ЗабГУ, 2017. С. 448–456.
9. Михальчи, Е. В. Применение трансактного анализа для профилактики и диагностики профессиональных стрессов у персонала организаций / Е. В. Михальчи // Балк. науч. обозрение. 2019. Т. 3, № 3. С. 50–53.
10. Мартынихин, И. А. Эпидемиология, особенности и специфические факторы риска расстройств депрессивного и тревожного спектра у женщин / И. А. Мартынихин // Женское психическое здоровье. От истерии к гендерно-сенситивному подходу / под общ. ред. Н. Г. Незнанова, авт.-сост. А. В. Васильева, Т. А. Караваева. Санкт-Петербург : Алет-Пресс, 2018. С. 208–222.
11. Полторац, М. С. Оценка уровня стрессоустойчивости у студентов медицинского вуза / М. С. Полторац, В. Л. Гром, Е. В. Сарчук // *Juvenis Scientia*. 2019. № 4. С. 4–7.
12. Данилевич, И. Н. Особенности проявления эмпатии в зависимости от половой принадлежности : курсовая работа [Электронный ресурс] / И. Н. Данилевич. Режим доступа: <https://infourok.ru/kurovaya-rabota-na-temu-osobnosti-proyavleniya-empatii-v-zavisimosti-ot-polovoy-prinadlezhnosti-3524243.html?ysclid=lg2hsmv16q865084578>. Дата доступа: 06.04.2023.

Поступила 01.03.2023 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

References

1. Stoyka GL. Empathy in professional medical practice. V: *Vysshee obrazovanie i sotsial'naya kompetentsiya studentov: materialy konf, 25 yanv 2012 g.* Minsk, RB: BGMU; 2012. P. 56-9. (In Russ.)
2. Shadrina AY, Ivanova NG. Stress and stress tolerance of medical workers. *CHRONOS*. 2019;(7):25-8. (In Russ.)
3. Bogacheva OYu. Empirical study of the influence of empathy on the work of physicians (on the example of general practitioners and surgeons). *Psikhologiya Psikhotehnika*. 2013;(2):196-202. (In Russ.)
4. Boyko VV. *The Energy of Emotions in Communication: A Look at Myself and Others*. Moscow, RF: Inform-izd dom Filin; 1996. 470 p. (In Russ.)
5. Shcherbatykh YuV. *The psychology of stress: popular entsikl*. Moscow, RF: Eksmo, 2006. 301 p. (In Russ.)
6. Rebrova OYu. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package*. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 312 p. (In Russ.)
7. Koterov AN, Ushenkova LN, Zubenkova ES, Kalinina MV, Biryukov AP, Lastochkina EM, i dr. The power of communication. *Message 2. Gradations of the correlation value. Med Radiologiya Radiats Bezopasnost'*. 2019;64(6):12-24. (In Russ.)
8. Plekhanova NP, Povzun VD. Stress tolerance of university sports students. V: *Sostoyanie zdorov'ya: meditsinskie, sotsial'nye i psikhologo-pedagogicheskie aspekty: materialy VIII Mezhdunar nauch-prakt internet-konf, Chita, 13–17 fevr 2017 g.* Chita, RF: ZabGU, 2017. P. 448-56. (In Russ.)
9. Mikhalchi EV. Application of transactional analysis for prevention and diagnostics of professional stress in personnel of organizations. *Balk Nauch Obozrenie*. 2019;3(3):50-3. (In Russ.)
10. Martynikhin IA. Epidemiology, features, and specific risk factors for depressive and anxiety spectrum disorders in women. V: *Neznanov NG, red; Vasil'eva AV, Karavaeva TA, avt-sost. Zhenskoe psikhicheskoe zdorov'e. Ot isterii k genderno-sensitivnomu podkhodu*. St. Petersburg, RF: Alet-Press; 2018. P. 208-22. (In Russ.)
11. Poltorak MS, Grom VL, Sarchuk EV. Assessment of stress tolerance among medical students. *Juvenis Scientia*. 2019;(4):4-7. (In Russ.)
12. Danilevich IN. Peculiarities of manifestation of empathy depending on gender: *kurovaya rabota*. *Rezhim dostupa: https://infourok.ru/kurovaya-rabota-na-temu-osobnosti-proyavleniya-empatii-v-zavisimosti-ot-polovoy-prinadlezhnosti-3524243.html?ysclid=lg2hsmv16q865084578*. Data dostupa: 06.04.2023. (In Russ.)

Submitted 01.03.2023

Accepted 17.04.2023

Сведения об авторах:

И.В. Городецкая – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>,

e-mail: gorodeckaya-iv@mail.ru – Городецкая Ирина Владимировна;

Н.Ю. Коневалова – д.б.н., профессор кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, проректор по учебной работе, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Е.В. Ковалёва – студент 5 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

I.V. Gorodetskaya – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7388-4244>,

e-mail: gorodeckaya-iv@mail.ru – Iryna V. Gorodetskaya;

N.Yu. Konevalova – Doctor of Biological Sciences, professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

E.V. Kovaleva – the fifth-year medical student, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.2.101>

Особенности представлений студентов лечебного факультета ВГМУ о собственной коммуникативной деятельности

А.Л. Церковский, О.И. Гапова, Е.А. Скоринова, С.А. Петрович

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

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №2. – С. 101-106.

Characteristic features of representations about their own communicative activity in the medical students of VSMU

A.L. Tserkovsky, O.I. Gapova, E.A. Skorikova, S.A. Petrovich

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

Vestnik VGMU. 2023;22(2):101-106.

Резюме.

Цель исследования – изучить особенности представлений студентов лечебного факультета ВГМУ о собственной коммуникативной деятельности.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 204 студента лечебного факультета. Из них: студентов 2 курса – 103 человека; студентов 6 курса – 101 человек. Изучение представлений студентов о собственной коммуникативной деятельности проводилось путем анкетирования.

Результаты. Сравнительный анализ динамических и гендерных особенностей представлений студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета о собственной КД указывает на более позитивный характер представлений о своей КД у студентов 2 курса, более критическое отношение девушек к своей КД и более позитивный характер представлений о своей КД у юношей относительно девушек.

Заключение. Данная закономерность может свидетельствовать о том, что образовательный процесс в университете способствует развитию у студентов критического мышления и формированию у них более адекватных представлений о своей КД. Результаты исследования могут быть использованы в образовательном процессе ВГМУ, деятельности социально-педагогической и психологической службы, работе кураторов академических групп и тьюторов.

Ключевые слова: представления о собственной коммуникативной деятельности, студенты лечебного факультета ВГМУ.

Abstract.

The purpose of the study is to study the peculiarities of ideas about their own communicative activity (CA) of the medical students of VSMU.

Material and methods. The study involved 204 students of the medical faculty. Among them there were 103 students of the 2nd year and 101 students of the 6th year.

The investigation of students' ideas about their own communicative activity was carried out by means of questioning.

Results. A comparative analysis of the dynamic and gender characteristics of the ideas about their own CA of the students of the 2nd and the 6th years of the Faculty of General Medicine indicates a more positive nature of the ideas about their own CA among the 2nd-year students, a more critical attitude of girls to their CA and, in relation to girls, a more positive nature of ideas about their own CA in boys.

Conclusions. This pattern may indicate that the educational process at the university contributes to the development of critical thinking in students and the formation of more adequate ideas about their own CA in them. The results of the study can be used in the educational process of VSMU, the activities of the socio-pedagogical and psychological services, the work of facilitators of academic groups and tutors.

Keywords: students of the medical faculty of VSMU, ideas about their own communicative activity.

Введение

Универсальной формой активности студентов медицинского университета является их коммуникативная деятельность (КД). Именно она обеспечивает формирование коммуникативных умений и навыков как важнейших составляющих коммуникативной компетентности будущего врача.

Особое место при осуществлении КД занимает представление о ней, которое играет роль личностной установки, то есть внутренней (подсознательной) готовности осуществлять КД в соответствии со своим представлением о ней.

Для обеспечения эффективности КД студента необходимо изучить ее базовые компоненты: личностный, эмоциональный, когнитивный и поведенческий [1].

Мы считаем, что одним из возможных способов изучения этих компонентов может являться исследование представлений о них.

В более ранней публикации в личностный компонент мы включили «потребность в общении, мотивационные ориентации в межличностных коммуникациях, коммуникативную толерантность, коммуникативные позиции в общении», а также «способность к самоуправлению в общении» [2].

К эмоциональному компоненту мы отнесли «эмоциональный тип, уровень эмоциональной эффективности в общении, «помехи» в установлении эмоциональных контактов, способность к эмпатии» [2].

В когнитивный компонент мы включили «тип мышления, креативность, тип модальных репрезентативных систем» [2].

В поведенческий компонент – «стиль саморегуляции поведения» и «стратегию поведения в конфликтной ситуации» [2].

Кроме изучения представлений студентов об отдельных компонентах КД, с нашей точки зрения, определенный научный интерес представляют также динамические изменения и гендерные особенности этих представлений в процессе обучения.

Цель исследования – изучить особенности представлений студентов лечебного факультета ВГМУ о собственной коммуникативной деятельности.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 204 студента лечебного факультета. Из них: студентов 2

курса – 103 человека (73 девушки и 30 юношей); студентов 6 курса – 101 человек (72 девушки и 29 юношей).

Изучение представлений студентов о собственной КД проводилось путем анкетирования.

Анкета включает в себя 36 утверждений, учитывающих структурный состав КД. При оценке утверждения студент либо согласен с ним (+), либо не согласен (–), либо сомневается (+ –).

Первые 15 утверждений посвящены личностному компоненту КД. В следующих 9 утверждениях нашел свое отражение эмоциональный компонент. Когнитивный компонент представлен утверждениями 25–30. Оставшиеся 6 утверждений посвящены поведенческому компоненту КД.

В свою очередь, утверждения, отражающие сущность компонентов КД, разделены с учетом своих составляющих.

Так, личностный компонент отражен в следующих составляющих: 1) потребность в общении (1–3 утверждения); 2) мотивационные ориентации в межличностных коммуникациях (4–6 утверждения); 3) коммуникативная толерантность (7–9 утверждения); 4) коммуникативные позиции в общении (10–12 утверждения); 5) способность к самоуправлению в общении (13–15 утверждения).

Эмоциональный компонент представлен следующими составляющими: а) «помехи» в установлении эмоциональных контактов (16–18 утверждения); б) способность к эмпатии (19–21 утверждения); в) эмоциональный тип (22–24 утверждения).

Когнитивный компонент, представляющий взаимосвязь процессов восприятия и осмысления, включает в себя: 1) тип мышления (25–27 утверждения); 2) тип модальных репрезентативных систем (28–30 утверждения).

К поведенческому компоненту относятся такие составляющие, как: а) стратегия поведения в конфликтной ситуации (31–33 утверждения); б) стиль саморегуляции поведения (34–36 утверждения).

Для изучения динамических особенностей КП нами были выбраны, наряду со студентами 6 курса, студенты-второкурсники. Этот выбор обусловлен тем, что студенты 2 курса уже прошли период социально-психологической адаптации к новым условиям жизнедеятельности. Кроме этого, они усвоили специфику информационно-образовательной среды ВГМУ и новой социальной роли «студент». Эти изменения, с нашей точки зрения, уже могут повлиять на их представления о своей КД.

Результаты и обсуждение

Оценка утверждений, отражающая представления студентов 2 и 6 курсов о своей КД отражена в таблице 1.

Анализ представлений студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета о своей КД указывает на практически одинаковый характер представлений о личностном структурном компоненте КД.

Это подтверждается как показателями «согласия» с соответствующими утверждениями анкеты (65,6% – у студентов 2 курса и 65,8% – у студентов 6 курса), так и показателями «несогласия» и «сомнения» (соответственно 28,4% и 6,0% – у студентов 2 курса; 28,4% и 5,8% – у студентов 6 курса).

Это означает, что при разных соотношениях его составляющих («потребность в общении», «мотивационные ориентации в межличностных коммуникациях», «коммуникативная толерантность», «коммуникативные позиции в общении», а также «способность к самоуправлению в общении»), в целом, студентами обоих курсов личностный компонент КД субъективно представляется почти одинаковым.

Данный вывод согласуется с нашим более ранним исследованием личностного компонента КД, в котором выявлены динамические изменения потребностно-мотивационной составляющей личностного компонента КД: условно позитивный характер изменений потребности в общении и позитивные изменения мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях в процессе обучения [3].

Что касается эмоционального, когнитивного и поведенческого компонентов, то более позитивный характер представлений о них характерен для студентов 2 курса. Эта закономерность нашла свое подтверждение как в показателях «согласия», так и показателях «несогласия» и

«сомнения» относительно соответствующих утверждений анкеты.

Выявленная нами закономерность может свидетельствовать прежде всего о том, что образовательный процесс в университете способствует развитию у студентов критического мышления и формированию у них более адекватного представления о своей КД. Это подтверждается преобладанием у них «взрослой» коммуникативной позиции в общении, характеризующейся коммуникативными ориентациями «на принятие партнера, на адекватность восприятия и понимание его, на достижение компромисса в общении с ним...» [4].

Кроме этого, позитивный характер представлений об эмоциональном, когнитивном и поведенческом компонентах КД студентов 2 курса можно объяснить доминированием относительно студентов 6 курса «детской» коммуникативной позиции в общении. Данная закономерность, с нашей точки зрения, обусловлена «особенностями личности молодых людей, относящихся к поколению Z. Важнейшей особенностью представителя этого поколения является отсутствие «авторитетов и каких-то четких ориентиров Из-за этой неспособности чувствовать авторитет других людей, представители этого поколения часто ощущают себя потерянными и дезориентированными» [4]. В качестве компенсаторного механизма, направленного на сохранение положительного отношения к себе, выступает позитивное представление о собственной КД.

Оценка утверждений, отражающая представления студентов 2 и 6 курсов о своей КД с учетом их гендерных особенностей, отражена в таблицах 2-5.

Гендерный анализ представлений студентов 2 курса лечебного факультета о своей КД указывает на более позитивный характер представлений о своем эмоциональном компоненте у деву-

Таблица 1 – Представления студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета ВГМУ о своей КД (%)

Курсы. Характер оценки	Курсы					
	2 курс			6 курс		
	Характер оценки					
Компоненты КД	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
Личностный	65,6	28,4	6,0	65,8	28,4	5,8
Эмоциональный	44,3	47,3	8,4	44,0	47,8	8,2
Когнитивный	60,2	30,8	9,0	56,8	37,4	5,8
Поведенческий	62,5	28,4	9,1	59,5	33,2	7,3

шек в сравнении с юношами (45,2% – у девушек; 43,3% – у юношей).

При этом выявляется менее позитивный в сравнении с юношами характер представлений о своем личностном и поведенческом компонентах (64,4% и 61,6% – у девушек; 66,7% и 66,3% – у юношей). У юношей отмечается также более высокий процент сомнений по всем компонентам КД (6,6%, 10,0%, 10,0% и 10,0% – у юношей; 5,5%, 6,9%, 8,2% и 8,3% – у девушек).

Выявленная нами закономерность может свидетельствовать о более критическом отноше-

нии девушек к своему личностному компоненту, что подтверждает результаты нашего более раннего исследования: мы выявили у них относительно юношей более высокий уровень коммуникативной толерантности как составляющей личностного компонента КД [5].

Что касается юношей, то их высокий процент сомнений по всем компонентам КД свидетельствует о противоречивом характере их представлений о своей КД. Это находит свое подтверждение в более выраженной по сравнению с девушками потребности в общении [3] и более

Таблица 2 – Представления студентов 2 курса лечебного факультета ВГМУ о своей КД (%)

Пол. Характер оценки Компоненты КД	Девушки			Юноши		
	Характер оценки					
	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
Личностный	64,4	30,1	5,5	66,7	26,7	6,6
Эмоциональный	45,2	47,9	6,9	43,3	46,7	10,0
Когнитивный	60,3	31,5	8,2	60,0	30,0	10,0
Поведенческий	61,6	30,1	8,3	63,3	26,7	10,0

Таблица 3 – Представления студентов 6 курса лечебного факультета ВГМУ о своей КД (%)

Пол. Характер оценки Компоненты КД	Девушки			Юноши		
	Характер оценки					
	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
Личностный	62,5	29,2	8,3	69,0	27,6	3,4
Эмоциональный	43,1	47,2	9,7	44,8	48,3	6,9
Когнитивный	58,3	33,3	8,4	55,2	41,4	3,4
Поведенческий	56,9	31,9	11,2	62,1	34,5	3,0

Таблица 4 – Представления девушек 2 и 6 курсов лечебного факультета ВГМУ о своей КД (%)

Курс. Характер оценки Компоненты КД	2 курс			6 курс		
	Характер оценки					
	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
Личностный	64,4	30,1	5,5	62,5	29,2	8,3
Эмоциональный	45,2	47,9	6,9	43,1	47,2	9,7
Когнитивный	60,3	31,5	8,2	58,3	33,3	8,4
Поведенческий	61,6	30,1	8,3	56,9	31,9	11,2

Таблица 5 – Представления юношей 2 и 6 курсов лечебного факультета ВГМУ о своей КД (%)

Курс. Характер оценки Компоненты КД	2 курс			6 курс		
	Характер оценки					
	«+»	«-»	«+-»	«+»	«-»	«+-»
Личностный	66,7	26,7	6,6	69,0	27,6	3,4
Эмоциональный	43,3	46,7	10,0	44,8	48,3	6,9
Когнитивный	60,0	30,0	10,0	55,2	41,4	3,4
Поведенческий	63,3	26,7	10,0	62,1	34,5	3,0

низкими показателями коммуникативной толерантности [5].

При сравнительном анализе гендерных особенностей представлений студентов 6 курса лечебного факультета о своей КД у девушек отмечается более высокая оценка своего когнитивного компонента (58,3% – у девушек и 55,2% – у юношей) и более высокий процент сомнений по всем компонентам КД (8,3%, 9,7%, 8,4% и 11,2% – у девушек; 3,4%, 6,9%, 3,4% и 3,0% – у юношей).

Что касается юношей, то они более высоко оценивают свой личностный, эмоциональный и поведенческий компоненты (69,0%, 44,8% и 62,1% – у юношей; 62,5%, 43,1% и 56,9% – у девушек).

Данный анализ свидетельствует о более критическом отношении девушек к своей КД и переоценке своей КД юношами. Это подтверждается результатами исследования потребности в общении [3] и коммуникативной толерантности [5]: у юношей они были более низкими, а у девушек – более высокими. На это указывают и особенности коммуникативной позиции в общении: «более выраженный динамический рост формулы ВДР и снижение формулы ВРД у девушек в сравнении с юношами» [4].

Кроме этого, данный сравнительный анализ гендерных особенностей представлений студентов 6 курса лечебного факультета о своей КД подтверждают обнаруженные ранее нами гендерные особенности мотивационных ориентаций в межличностных коммуникациях [3].

У девушек «была выявлена более выраженная следующая тенденция: по шкалам «Ориентация на принятие партнера» и «Ориентация на адекватность восприятия и понимание партнера» преобладает высокий уровень, а по шкале «Ориентация на достижение компромисса» и общей гармоничности – средний уровень» [3]. Это, по нашему мнению, обеспечивает им более эффективную КД.

Сравнительный анализ гендерных различий в представлениях о собственной КД студентов 2 и 6 курсов указывает на ряд особенностей.

Так, у девушек в процессе обучения прежде всего определяется более критическое отношение к своей КД. На это указывают более низкие показатели «согласия» с соответствующими утверждениями анкеты по всем компонентам КД (62,5%, 43,1%, 58,3% и 56,9% – у девушек 6 курса; 64,4%, 45,2%, 60,3% и 61,6% – у девушек 2 курса) и более высокие показатели «сомнения»

по всем компонентам КД (8,3%, 9,7%, 8,4% и 11,2% – у девушек 6 курса; 5,5%, 6,9%, 8,2% и 8,3% – у девушек 2 курса).

У юношей в процессе обучения отмечается противоречивый характер отношения к своей КД. Об этом свидетельствует рост показателей «согласия» с соответствующими утверждениями анкеты для личностного и эмоционального компонентов КД (69,0% и 44,8% – у юношей 6 курса; 66,7% и 43,3% – у юношей 2 курса) и снижением этих показателей – для когнитивного и поведенческого компонентов (55,2% и 62,1% – у юношей 6 курса; 60,0% и 63,3% – у студентов 2 курса).

На противоречивый характер отношения к своей КД, по нашему мнению, указывает и снижение показателей «сомнений» относительно всех компонентов КД (6,6%, 10,0%, 10,0% и 10,0% – у юношей 2 курса; 3,4%, 6,9%, 3,4% и 3,0% – у юношей 6 курса).

Таким образом, сравнительный анализ гендерных различий в представлениях студентов 2 и 6 курсов о собственной КД указывает на более критическое отношение девушек к своей КД и переоценку своей КД юношами.

Заключение

1. Анализ представлений студентов 2 и 6 курсов лечебного факультета о своей КД указывает на более позитивный характер отношений к своей КД студентов 2 курса. Данная закономерность может свидетельствовать о том, что образовательный процесс в университете способствует развитию у студентов критического мышления и формированию более адекватной оценки студентами своей КД.

2. Анализ гендерных особенностей представлений студентов 2 курса лечебного факультета о своей КД указывает на более критическую оценку девушками своего личностного компонента КД и противоречивый характер представлений юношей о своей КД.

3. Анализ представлений студентов 6 курса лечебного факультета о своей КД свидетельствует о более критическом отношении девушек к своей КД и переоценке своей КД юношами.

4. Сравнительный анализ гендерных различий в представлениях студентов 2 и 6 курсов о собственной КД указывает на следующие особенности:

- 1) у девушек в процессе обучения определяется более критическое отношение к своей КД,

которое проявляется в более низких показателях «согласия» и более высоких показателях «сомнения» по всем компонентам КД;

2) у юношей в процессе обучения отмечается противоречивый характер отношения к своей КД: повышение оценки личностного и эмоционального компонентов КД сочетается со снижением оценки когнитивного, поведенческого компонентов и процента сомнений относительно всех компонентов КД.

Данные особенности указывают на более критическое отношение девушек к своей КД и переоценку своей КД юношами.

5. Результаты исследования могут быть использованы в образовательном процессе ВГМУ, деятельности социально-педагогической и психологической службы, работе кураторов академических групп и тьюторов.

References

1. Luriya RP. Communicative activity: structural components, types, levels and forms. *Sotsiol Nnauki*. 2018;(11):248-50. (In Russ.)
2. Tserkovskiy AL, Skorikova EA, Gapova OI, Petrovich SA, Vozmitel II, Kasyan OA. On the training and communicative activities of the students of the VSMU. *Vestn Farmatsii*. 2020;(4):100-4. (In Russ.)
3. Tserkovskiy AL, Gapova OI, Skorikova EA, Petrovich SA, Kasyanov OA, Muzhichenko VA. Needs-motivational

component of the communicative activity of students of the Medical Faculty of the VSMU. *Vestn VGMU*. 2021;20(3):104-12. (In Russ.)

4. Tserkovskiy AL, Gapova OI, Skorikova EA, Petrovich SA. To the question of communicative positions in the communication of students of the Medical Faculty of the VSMU. *Vestn VGMU*. 2022;21(2):79-84. (In Russ.)
5. Tserkovskiy AL, Gapova OI, Skorikova EA, Petrovich SA, Kasyan OA, Muzhichenko VA. Peculiarities of communicative tolerance of students of the Medical Faculty of the VSMU. *Vestn VGMU*. 2021;20(6):110-7. (In Russ.)

Submitted 26.10.2022

Accepted 17.04.2023

Сведения об авторах:

А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Церковский Александр Леонидович;

О.И. Гапова – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Е.А. Скорикова – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.А. Петрович – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

A.L. Tserkovsky – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Alexander L. Tserkovsky;

O.I. Gapova – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

E.A. Skorikova – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.A. Petrovich – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Литература

1. Лурья, Р. П. Коммуникативная деятельность: структурные компоненты, виды, уровни и формы / Р. П. Лурья // Социол. науки. 2018. № 11. С. 248–250.
2. О подготовке и коммуникативной деятельности студентов ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. фармаци. 2020. № 4. С. 100–104.
3. Потребностно-мотивационная составляющая коммуникативной деятельности студентов лечебного факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2021. Т. 20, № 3. С. 104–112.
4. К вопросу о коммуникативных позициях в общении студентов лечебного факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2022. Т. 21, № 2. С. 79–84.
5. Особенности коммуникативной толерантности студентов лечебного факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. 2021. Т. 20, № 6. С. 110–117.

Поступила 26.10.2022 г.

Принята в печать 17.04.2023 г.

ВГМУ награждён дипломом участника выставки научно-технических достижений «Беларусь интеллектуальная»

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет награждён дипломом участника выставки научно-технических достижений «Беларусь интеллектуальная», которая состоялась 20-29 января в столице нашей страны. На выставке были представлены новейшие научные разработки учёных ВГМУ. Особый интерес вызвали разработанные под руководством профессора Семенова В.М. тест-системы по диагностике инфекционных заболеваний.

Отчетно-выборное собрание Совета молодых учёных при Министерстве образования Республики Беларусь

2 марта в рамках мероприятий «Новополоцк – молодёжная столица 2023» состоялось отчетно-выборное собрание Совета молодых учёных при Министерстве образования Республики Беларусь под председательством Министра образования А.И. Иванца. Председатель СМУ ВГМУ Щурок И.Н. приняла участие в собрании. Министр образования объявил благодарность членам Совета за работу, проделанную на базах университетов нашей страны.

Научно-практическая конференция «Моральные и этические проблемы репродукции человека. Биоэтический, правовой, философский взгляд на вспомогательные репродуктивные технологии»

23 марта в конференц-зале морфологического корпуса учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в рамках проекта «Молодёжь – за жизнь, нравственность и семейные ценности!» состоялась научно-практическая конференция «Моральные и этические проблемы репродукции человека. Биоэтический, правовой, философский взгляд на вспомогательные репродуктивные технологии».

Организаторами конференции выступили Витебская епархия Белорусской Православной Церкви, Витебский областной исполнительный комитет, учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Благотворительный фонд поддержки семьи, материнства и детства «Покров».

Целью конференции было позиционирование семьи как основополагающего социального института в общественном сознании и составляющего демографического благополучия страны, совершенствование современной практики и внедрения новых подходов к оказанию медико-социальной помощи по сопровождению беременных.

Диплом III степени по итогам VII Всероссийской олимпиады по истории фармации

С 1 декабря 2022 г. по 28 февраля 2023 г. на базе Пермской государственной фармацевтической академии проходил заочный этап VII Всероссийской олимпиады по истории фармации. В олимпиаде приняли участие 37 студентов из 9 учреждений образования (8 университетов и 1 колледжа). В секции «История создания и организации аптек в разные исторические периоды» диплом III степени получил студент 4 курса фармацевтического факультета ВГМУ Лешневский Павел, который представил доклад на тему «Развитие частновладельческих аптек на примере аптек города Витебска XIX – начала XX вв.».

Научный проект был выполнен под руководством старшего преподавателя кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПК и ПК Герберга Андрея Александровича. Тезисы научного доклада будут опубликованы в материалах Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Кромеровские чтения 2023». Поздравляем студента Павла Лешневского и его научного руководителя!

Стань студентом ВГМУ на один день

В период весенних каникул с 27 по 31 марта 2023 года для учащихся средних учебных заведений в Витебском государственном медицинском университете прошло мероприятие «Стань студентом ВГМУ на один день». Каждый желающий мог записаться на один из факультетов нашего университета: лечебный, стоматологический, фармацевтический, педиатрический. В мероприятии приняло участие около 50 человек. Присутствовали учащиеся из г.Витебска, Витебской и Гомельской областей, Российской Федерации. Школьники и гимназисты вместе со студентами посещали лекции, практические и лабораторные занятия.

Вместе с сопровождающими учащиеся также посетили столовую, современную библиотеку и студенческий городок, задали все интересующие их вопросы об учебе и времяпровождении студентов, условиях проживания в общежитии.

Все участники были очень вдохновлены прошедшим мероприятием. Желаем успехов нашим будущим абитуриентам в достижении своих целей, надеясь в ближайшее время увидеть их в числе зачисленных студентов ВГМУ.



Поздравляем с победой команду стоматологического факультета!

С 21 марта по 6 апреля 2023 года прошла Международная студенческая олимпиада по терапевтической стоматологии «Стоматология – наша профессия». В олимпиаде приняли участие команды Белорусского государственного медицинского университета, Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, Омского государственного медицинского университета, института «Медицинская академия им.С.И. Георгиевского», г. Симферополь, Ташкентского стоматологического института, Узбекистан. Олимпиада проходила в online-режиме.

Программа олимпиады включала несколько этапов: приветствие команды (видеоролик); решение клинических ситуационных задач; выполнение реставрации зубов на фантоме (фотопротокол каждого этапа); доклад-презентация научной работы. По итогам олимпиады команда нашего университета заняла следующие места: I место за приветствие команды (видеоролик); I место за выполнение реставрации зубов (IV класс по Блэку); II место за выполнение реставрации зубов (II класс по Блэку).

Поздравляем команду ВГМУ с достойным выступлением на Международной студенческой олимпиаде по терапевтической стоматологии «Стоматология – наша профессия»!

Поздравляем участников и призеров Республиканской олимпиады студентов и молодых ученых по травматологии и ортопедии!



6-7 апреля 2023 года в г.Минске прошел финальный этап Республиканской олимпиады студентов и молодых ученых по травматологии и ортопедии, организованный учреждением образования «Белорусский государственный медицинский университет» и ГУ «РНЦ травматологии и ортопедии», в котором приняли участие студенты лечебного факультета ВГМУ. Конкурсанты продемонстрировали навыки обследования пациента и выполнения сухожильного шва, представили результаты своих исследовательских работ, выполненных под руководством преподавателей кафедры травматологии, ортопедии

и ВПХ, показали свои знания в конкурсе «Вопрос-ответ» и конкурсе ситуационных задач. В сложной борьбе команда ВГМУ «Вальгус» заняла III место. Команда ВГМУ «Варус» заняла V место.

Курс повышения квалификации «Инновационные технологии обучения морфологическим дисциплинам студентов медицинских университетов»

10-21 апреля 2023 г. на базе кафедры анатомии человека проходил курс повышения квалификации «Инновационные технологии обучения морфологическим дисциплинам студентов медицинских университетов» для преподавателей морфологических кафедр, организованный по просьбе ректора Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова профессора А.А. Калиева. Профессор А.К. Усович на лекциях и практических занятиях ознакомил 17 преподавателей кафедр анатомии, гистологии, оперативной хирургии из г. Актобе (дистанционно) и ВГМУ (очно) с современными технологиями изготовления анатомических препаратов, приемами организации, проведения учебных занятий, методами контроля уровня компетенций обучающихся с использованием анатомических препаратов и ИТ, нормативно-правовой базой деятельности морфологических кафедр.



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 17.04.2023 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 13,02.

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.

