



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

**2022**  
**Том 21**  
**№6**  
**(ноябрь-  
декабрь)**



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 21    №6 (ноябрь-декабрь)    2022**

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](mailto: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, 2022

---

**Главный редактор:**

Анатолий Тадеушевич Щастный – д.м.н., профессор, ректор учреждения 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., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
С.В. 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 – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;  
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.С. Портянко – д.м.н., доцент, г. Минск, Республика Беларусь;  
З.К. Рахимов – к.м.н., доцент, г. Бухара, Республика Узбекистан;  
С.П. Рубникович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;  
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;  
В.А. Снежицкий – д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь;  
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;  
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;  
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;  
А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;  
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

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

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

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

# Vitebsk Medical Journal

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo  
Universiteta)

**Vol. 21 No. 6 (November-December) 2022**

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](mailto: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, Rector of 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.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.A. Kirpichenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
N.I. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
M.A. Krishtopova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.V. Marochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Mogilev, Republic of Belarus);  
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);  
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);  
S.S. Osochuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
V.P. Podpalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.S. Portyanko – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
Z.K. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Bukhara, Republic of Uzbekistan);  
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);  
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);  
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);  
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);  
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
O.M. Khishova – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.L. Tserkovsky – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
A.V. Shulmin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);  
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

**Editorial office:** I.A. 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.С. Мальчёнкова, Н.С. Голяк**  
 Фармацевтические ошибки при изготовлении лекарственных препаратов в аптеках

**П.А. Ерашов, В.Л. Денисенко**  
 Обогащённая тромбоцитами плазма (PRP). Её классификация, получение и использование в медицине на современном этапе (обзор)

**Ю.В. Савич, Я.И. Исайкина, М.А. Новикова**  
 Характеристика экзосом и их потенциал для использования в диагностике и иммунотерапии онкологических заболеваний

### Биохимия

**О.Е. Кузнецов, В.М. Цыркунов**  
 Ассоциации генетических вариантов генов и вирусной ДНК/РНК при раке печени и толстого кишечника

### Физиология

**А.-М.В. Ерофеева**  
 Влияние фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа на эффективность трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной периферической нейропатии

### Кардиохирургия

**М.С. Курашов, А.В. Марочков, П.А. Воронков**  
 Определение объёма кровопотери у кардиохирургических пациентов гравиметрическим методом и методом гемоглобинового баланса

### Хирургия

**Е.Л. Ставчиков, И.В. Зиновкин, А.В. Марочков**  
 Оценка клинической эффективности биопластического материала Коллост при лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы

### Онкология

**О.А. Каленик, Н.Е. Конопля, П.Д. Демешко**  
 Непосредственные результаты применения персонализированной химиоиммунотерапии у пациентов с ABC-подтипом диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы

## Contents

### Review

**9 S.S. Malchenkova, N.S. Golyak**  
 Pharmaceutical errors while manufacturing medicines in pharmacies

**18 P.A. Erashov, V.L. Denisenko**  
 Platelet-rich plasma (PRP). Its classification, obtaining and current clinical application (review)

**29 Y.V. Savich, Ya.I. Isaikina, M.A. Novikova**  
 Characteristic of exosomes and their potential for the use in the diagnosing and immunotherapy of oncological diseases

### Biochemistry

**38 A.E. Kuzniatsou, V.M. Tsyркunov**  
 Associations of genetic variants of genes and viral DNA/RNA in liver and colon cancer

### Physiology

**47 A.-M.V. Yerofeyeva**  
 The impact of pharmacological blocking of type 1cannabinoid receptors on the effectiveness of mesenchymal stem cell transplantation in experimental peripheral neuropathy

### Cardiosurgery

**57 M.S. Kurashov, A.V. Marochkov, P.A. Voronkov**  
 Determining the volume of blood loss in cardiac patients by means of the hemoglobin balance and gravimetric methods

### Surgery

**64 E.L. Stavchikov, I.V. Zinovkin, A.V. Marochkov**  
 The evaluation of clinical efficacy of bioplastic Collost material in the treatment of chronic wounds in patients with diabetic foot syndrome

### Oncology

**71 V.A. Kalenik, N.E. Konoplya, P.D. Dziameshka**  
 Short-term results of personalized chemoimmunotherapy use in patients with ABC-subtype of diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma

**Трансплантология и искусственные органы**

**А.Т. Щастный, А.С. Осочук, С.С. Осочук,  
А.Ф. Марцинкевич**

Влияние терминальной почечной недостаточности на состав нативных липопротеиновых комплексов крови мужчин и женщин

**78**

**Transplantology and artificial organs**

**A.T. Shchastniy, A.S. Osochuk, S.S. Osochuk,  
A.F. Martsinkevich**

The influence of end-stage kidney failure on the composition of native blood lipoprotein complexes in men and women

**Фтизиатрия**

**А.Л. Левянкova, А.М. Будрицкий**

Факторы риска развития рецидивов туберкулёза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя

**85**

**Phthisiology**

**A.L. Levyankova, A.M. Budritsky**

Risk factors for the relapses development of respiratory organs tuberculosis with a drug-resistant pathogen form

**Медицинская психология**

**Е.Г. Королева, М.П. Мазалькова**

Правомерен ли термин «психосоматические заболевания» по отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям?

**92**

**Medical psychology**

**E.G. Koroleva, M.P. Mazalkova**

Is the term “psychosomatic illnesses” correct in relation to cardiovascular diseases?

**Клинический случай**

**В.Л. Денисенко, В.М. Дроздов, К.Г. Цыплаков,  
В.Я. Хмельников, В.О. Соколовский,  
В.К. Смирнов, К.О. Чепик, Э.В. Денисенко,  
А.О. Смирнова**

Острый осложнённый анаэробный парапроктит: случай из практики

**99**

**Clinical case**

**V.L. Denisenko, V.M. Drozdov, K.G. Tsyplakov,  
V.Ya. Khmelnikov, V.O. Sokolovsky,  
V.K. Smirnov, K.O. Chepik, E.V. Denisenko,  
A.O. Smirnova**

Acute complicated anaerobic paraproctitis: a case from practice

**Юбилей**

К юбилею Ирины Владимировны Городецкой.  
60 лет со дня рождения

**106**

**Jubilee**

To the 60th anniversary of I.V. Gorodetskaya

**Некролог**

**108**

**Obituary**

**Новости**

**110**

**News**

**Правила для авторов**

**114**

**Instructions for authors**

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.9>

## Фармацевтические ошибки при изготовлении лекарственных препаратов в аптеках

С.С. Мальчёнкова, Н.С. Голяк

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 9-17.

## Pharmaceutical errors while manufacturing medicines in pharmacies

S.S. Malchenkova, N.S. Golyak

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):9-17.

---

### Резюме.

Фармацевтические ошибки как отдельная категория медицинских ошибок становятся причиной моральных и физических страданий пациентов и тяжелым грузом вины и разбирательств ложатся на плечи сотрудников, допустивших их в своей работе. Оплошности, неточности, грубые ошибки могут совершаться при реализации готовых лекарственных препаратов и изготовлении лекарственных средств в аптеках. От компетентности и внимательности фармацевта-ассистента напрямую зависит качество экстенпоральных лекарственных средств. Существующая во многих государствах система репортирования позволяет получить сведения об ошибках при изготовлении. В статье приведены семь случаев разного типа фармацевтических ошибок (перепутывание субстанций, неверное дозирование, несоблюдение технологии изготовления) при аптечном изготовлении лекарственных препаратов в разных странах мира (Канада, США, ФРГ), а также освещены их причины и последствия для потребителей.

*Ключевые слова:* медицинские ошибки, экстенпоральное изготовление, компаундинг.

### Abstract.

Pharmaceutical errors, as a separate category of medical errors, inflict moral and physical suffering on patients and are a heavy burden of guilt and proceedings for workers who have made them in their work. Missteps, inaccuracies, gross errors may be made while dispensing finished medicines and while compounding them in pharmacies. The quality of extemporaneous medicines directly depends on the competence and attentiveness of a pharmacist-assistant. The reporting system that exists in many countries makes it possible to obtain information about errors made while manufacturing. The article highlights seven cases of various types of pharmaceutical errors (substance underfeed, overdose of an active or an auxiliary component, noncompliance with manufacturing technology) while compounding drugs in different countries of the world (Canada, USA, Germany) as well as their causes and consequences for consumers.

*Keywords:* medical errors, extemporaneous formulation, compounding.

---

### Введение

Лечение и профилактика заболеваний лекарственными препаратами связаны с риском совершения медицинским и фармацевтическим персоналом ошибок. Ошибки могут стать причиной госпитализации пациентов, возникновения инвалидности, потери работоспособности или даже летального исхода. Согласно статье 51 За-

кона Республики Беларусь «О здравоохранении» медицинские, фармацевтические работники обязаны квалифицированно выполнять свои должностные обязанности. Статья 162 Уголовного кодекса Республики Беларусь предусматривает наказание в виде штрафа или ограничение свободы за ненадлежащее исполнение профессиональных обязанностей медицинским работником и повлекшее причинение пациенту по неосто-



рожности тяжелого или менее тяжелого телесного повреждения или смерть пациента. Халатное и небрежное отношение медицинских и фармацевтических работников к своим обязанностям является профессиональным преступлением, однако большинство ошибок совершается из-за неопытности, невнимательности, усталости и переработок, эмоционального выгорания, негативной психологической атмосферы на рабочем месте и в коллективе [1].

Ошибки специалистов фармацевтического звена здравоохранения имеют свою специфику и, в отличие от врачебных, непосредственно связаны с лекарственными средствами. Согласно опубликованному в Великобритании мета-анализу «Распространенность и экономический ущерб вследствие медицинских ошибок в национальной системе здравоохранения» 15,9% всех медицинских ошибок являются фармацевтическими и треть из них может иметь негативные последствия для потребителей [2].

Ошибки работников первого стола розничных аптек чаще всего связаны с неправильными реализацией и консультированием, неверным расчетом доз, количества и стоимости лекарственных препаратов. Ошибочный отпуск сводится к выдаче не того наименования лекарственного препарата либо не того количества, не той дозировки либо дозировки, не соответствующей возрасту пациента. Такого рода ошибки иногда обозначают как механические. Их причиной может стать не только спешка и невнимательность, но и трудности прочтения выписанного от руки рецепта врача. Неправильный отпуск может быть следствием ошибочности суждения, привычки полагаться на свой опыт либо, наоборот, его отсутствия у начинающих специалистов, недостаточной клинической подготовки провизоров и фармацевтов и незнания симптомов заболеваний. Часть фармацевтических ошибок связана с ненадлежащим консультированием по вопросам использования, условий хранения или срока годности лекарственного препарата. Исследование, проведенное в аптеках г. Москвы и Московской области с участием 103 работников розничного звена фармации, выявило, что более половины (56,5%) ошибок связаны с номенклатурой лекарственных препаратов и их неверным отпуском, 15,3% – с отпуском лекарственных препаратов для взрослых детям и, наоборот, 10,4% – при расчете концентраций и доз, 9,8% – при замене на аналог, 8,0% – отпуск не по показаниям [3].

В то же время работа провизоров и фармацевтов с рецептами и назначениями врачей предупреждает врачебные ошибки при безответственном самолечении. Для анализа и управления рисками в области здравоохранения широко используется модель «швейцарского сыра» Дж. Ризона, согласно которой в сложных системах отдельные элементы, представляемые ломтиками сыра, имеют свои непостоянные слабые места (дыры). Каждый из элементов или этапов системы, являясь барьером, снижает вероятность перехода потенциального риска в реальную ошибку [4]. В соответствии с этой моделью область экстемпорального изготовления в Республике Беларусь, с одной стороны, является уязвимой: составы экстемпоральных лекарственных препаратов не подлежат регистрации, для сложных составов отсутствуют методы экспресс-анализа, химический контроль большинства лекарственных средств осуществляется выборочно, при изготовлении могут использоваться готовые формы. С другой стороны, законодательное регулирование аптечного изготовления лекарственных средств направлено на предотвращение ошибок. Например, раздельное хранение субстанций (внутреннее/наружное), контроль качества изготовленных в аптеке лекарственных средств провизором-специалистом, контроль испытательными лабораториями, аккредитованными в системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний лекарственных средств, изготовление под наблюдением, контроль при отпуске, заполнение паспорта письменного контроля, инспектирование аптек.

Цель статьи – анализ фармацевтических ошибок, связанных с изготовлением лекарственных препаратов в аптеках. Поиск проводился по запросам «фармацевтические ошибки», «pharmaceutical errors and mistakes», «pharmazeutische fehler», «błędy farmaceutyczne».

### **Случаи фармацевтических ошибок при изготовлении экстемпоральных препаратов**

В таблице приведены семь проанализированных в статье случаев фармацевтических ошибок при аптечном изготовлении лекарственных препаратов, которые получили огласку в средствах массовой информации или стали основой для научных публикаций за рубежом.

Таблица – Фармацевтические ошибки при экстенпоральном изготовлении лекарственных препаратов

Наименование лекарственного препарата	Страна и год	Тип фармацевтической ошибки	Последствия
Раствор глюкозы 250 мг/мл водный per os	Германия, 2019 г.	Перепутывание субстанций при заполнении штангласа	Смерть пациента
Раствор метилпреднизолона для инъекций	США, 2012 г.	Несоблюдение технологии изготовления (нарушение стандартной операционной процедуры)	Пострадали 793 пациента, 64 погибли
Раствор для парентерального питания	Германия, 2019 г.	Ошибка в расчетах	Смерть пациента
Суспензия триптофана 150 мг/мл per os	Канада, 2016 г.	Перепутывание субстанций при изготовлении	Смерть пациента
Глазные капли атропина сульфата	Германия, 2012 г.	Ненадлежащая фармацевтическая экспертиза рецепта врача	Ожоги роговицы, слепота
Капсулы гидрокортизона 1,5 мг	США, 2017 г.	Ошибка в расчетах	Ятрогенный синдром Кушинга
Капсулы мепробамата 100 мг	Германия, 2000 г.	Перепутывание субстанций при изготовлении	Инвалидность пациента

**Случай 1. Федеративная Республика Германия (ФРГ), г. Кёльн, 2019 г.**

24 сентября 2019 г. официальное издание Федерального союза немецких ассоциаций аптек «Фармацевтическая газета» сообщило о смерти 28-летней беременной женщины и ее недоножденного ребенка после проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Раствор глюкозы для ПГТТ был изготовлен в одной из городских аптек. Вскрытие показало, что смерть наступила от полиорганной недостаточности. Газета опубликовала обращение ко всем жителям не использовать экстенпоральные препараты глюкозы, так как причиной смертей могло стать наличие токсических примесей в субстанции. Гинеколог, в кабинете которой проводился ПГТТ, сообщила, что днем ранее другая беременная отказалась принимать раствор глюкозы из-за странного горького вкуса.

Производственные аптеки ФРГ изготавливают раствор глюкозы 250 мг/мл для ПГТТ, в том числе и для беременных женщин, с риском развития гестационного сахарного диабета. Состав и технология изготовления раствора в условиях аптеки регламентированы Кодексом лекарственных средств DAC/NRF (Deutscher Arzneimittel-Codex Neues Rezeptur-Formularium). Водный раствор глюкозы изготавливается массо-объемным методом и содержит в качестве вспомогательных веществ натрия бензоат и лимонную кислоту.

Расследование смертельного случая выявило, что порошок, из которого был приготовлен раствор, содержал не только глюкозу, но и лидокаина гидрохлорид. Выяснилось, что субстанция местного анестетика находилась в штангласе для хранения глюкозы. Смертельный исход пациентки стал следствием небрежности в работе фармацевта и ошибки в аптеке при заполнении емкостей [5, 6].

**Случай 2. Центр компаундинга NECC (New England Compounding Center), штат Массачусетс, США, 2012 г.**

Осенью 2012 г. Центр по контролю и профилактике заболеваний США сообщил о вспышке грибкового менингита. К 1 ноября этого же года было зарегистрировано 268 случаев инфекции, 21 пациент скончался. Все случаи заражения и смертельных исходов наступили после эпидурального введения раствора метилпреднизолона ацетата, изготовленного в компаундинговом центре «Новая Англия», г. Фреймингем. Лабораторный анализ спинномозговой жидкости нескольких пациентов, а также микроскопический анализ содержимого флаконов выявили наличие возбудителей менингита – грибов *Exserohilum rostratum* и *Aspergillus fumigatus* [7].

Согласно пресс-релизу FDA, три партии раствора метилпреднизолона ацетата были произведены под руководством фармацевта, который нарушил стандартные операционные процедуры,

сократив время стерилизации растворов. Расследование также подтвердило ненадлежащее санитарное состояние чистых помещений. Халатность ответственного за изготовление фармацевта привела к заражению грибковым менингитом 793 пациентов, 64 из которых скончались [8].

Компаундинговые центры в США представляют собой фармацевтические организации, специализирующиеся на изготовлении лекарственных средств, составы которых не имеют промышленных аналогов. Например, дерматологические средства с индивидуально подобранными компонентами, гормональные лекарственные препараты для трансдермального использования, детские лекарственные формы, инъекционные растворы без консервантов, топические формы для местной анестезии и т.д. Управление по санитарному надзору пищевых продуктов и лекарственных средств приводит данные о 81 аутсорсинговом центре в США [9]. Производство лекарственных средств в таких центрах осуществляется в соответствии с Надлежащей производственной практикой, как и на фармацевтических предприятиях, однако весь их объем и ассортимент изготавливаются вручную или с помощью средств малой механизации. Центры в состоянии производить большие объемы продукции, поэтому являются поставщиками для организаций здравоохранения по всей стране.

### **Случай 3. ФРГ, г. Берлин, 2019 г.**

В июле 2019 г. специализированное немецкое интернет-издание *apotheker-adhoc.de* сообщило о смерти трехлетней девочки после месячного пребывания в искусственной коме. Погибшая девочка страдала тафтинг-энтеропатией и получала полное парентеральное питание через центральный венозный катетер. Тафтинг-энтеропатия является редким генетическим заболеванием с поражением энтероцитов кишечника и постоянной диареей. Лечение заключается в пожизненной замене обычного питания парентеральным [10]. Аптеки ФРГ изготавливают растворы для парентерального питания по индивидуальным назначениям врачей. Производство осуществляется в асептических условиях с использованием липидов, белков, углеводов, витаминных и минеральных премиксов, которые в определенных пропорциях смешиваются с помощью насосной системы. Очередной контейнер с питательным раствором был изготовлен в одной из берлинских аптек. Его введение привело к госпитализации

ребенка с судорогами, болями, потерей сознания. Анализ крови выявил аномально высокое значение глюкозы – 2500 мг/дл при норме до 140 мг/дл. Лабораторный анализ экстемпорального раствора для парентерального питания подтвердил наличие всех компонентов смеси, однако содержание глюкозы составило 70% вместо положенных 20%. Ассистент аптеки ошибся при проведении расчетов и изготовлении раствора, а фармацевт не произвел должным образом проверку расчетов и контроль при отпуске. Внутривенное введение гиперосмолярного раствора привело к обезвоживанию клеток тканей, органов и мозга, развитию отеков и смерти ребенка [11].

### **Случай 4. Канада, г. Торонто, 2016 г.**

В мае 2017 г. Канадский институт безопасной медицинской практики ISMP (Institute for Safe Medication Practices) сообщил об ошибке фармацевтического работника одной из аптек провинции Онтарио, приведшей к смерти восьмилетнего пациента. Мальчик умер после перорального приема триптофана, назначенного ему врачом для терапии расстройства сна. В течение 18 месяцев ребенок получал суспензию триптофана 150 мг/мл, которая изготавливалась в аптеке из субстанции триптофана и вспомогательных веществ. Выбор жидкой лекарственной формы был обусловлен трудностями пациента при глотании капсул. Токсикологическая экспертиза установила наличие в тканях баклофена в количестве, в 20 раз превышающем максимально рекомендованную педиатрическую дозу. Анализ лекарственного средства также подтвердил наличие баклофена, содержание которого соответствовало выписанному количеству триптофана [12].

Баклофен – миорелаксант центрального действия с высокой биодоступностью. После приема внутрь он быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации в плазме через 2-3 часа. Передозировка баклофена сопровождается судорогами, аритмией, угнетением дыхания, генерализованной мышечной гипотонией [13]. Экспертиза подтвердила, что смерть ребенка наступила от передозировки баклофена, а значит ошибка произошла в аптеке. Подробное восстановление процесса изготовления суспензии выявило, что фармацевт перепутал емкости с субстанциями, и вместо порошка триптофана использовал стоящий рядом баклофен. Ошибке «способствовал» ряд факторов. Во-первых, емкости с субстанциями имели одинаковый вид, причем наименование

активного фармацевтического ингредиента нанесено мелким шрифтом, а название фирмы-производителя крупным. Во-вторых, имело место смешенное хранение субстанций, так как баклофен в западной экстемпоральной рецептуре чаще используется для изготовления наружных мягких лекарственных форм. И, в-третьих, отсутствовал контроль расчетов и смешения ингредиентов, а отпуск осуществлялся лицом, приготовившим лекарственный препарат.

Стоит отметить, что в Республике Беларусь изготовление экстемпоральных лекарственных средств, для которых отсутствуют методики качественного и количественного анализа, осуществляется под наблюдением, что естественно увеличивает трудозатраты, однако значительно уменьшает вероятность фармацевтической ошибки.

Оплошность фармацевта, повлекшая за собой смерть, стала основой для разработки ISMP рекомендаций для канадских производственных аптек с целью предотвращения в будущем подобных трагедий [12].

#### **Случай 5. ФРГ, Северный Рейн-Вестфалия, г. Вупперталь, 2012 г.**

В феврале 2012 г. клиника в г. Вупперталь сообщила о трех случаях химических ожогов роговицы глаза у новорожденных детей, находившихся в стационаре клиники. Причиной ожога стало применение глазных капель атропина сульфата, изготовленных в больничной аптеке. В ходе расследования стало известно, что глазные капли младенцам выписала офтальмолог, заполнив рецептурный бланк от руки и указав действующее вещество и консервант бензалкония хлорид в миллиграммах. Дежурный врач связался с производственной аптекой и переслал рецепт посредством электронной почты, внося все данные в граммах. Глазные капли были изготовлены в аптеке в соответствии с полученным по электронной почте рецептом. Ошибку в назначении не заметили ни фармацевт, принявший в работу рецепт, ни его коллега, который производил проверку протокола изготовления и анализ раствора, и одобрил глазные капли к отпуску. В результате концентрация консерванта бензалкония хлорида была завышена в 1000 раз. Все трое младенцев получили тяжелые повреждения роговицы, двое из них ослепли на один глаз [14]. Хотя при изготовлении наружных лекарственных форм отсутствует практика проверки доз, описанный случай показывает, как важно фармацевтическим

работникам иметь понятие не только о дозах активных фармацевтических ингредиентов, но и о дозах вспомогательных веществ, и не полагаться только на рецепт врача.

#### **Случай 6. США, штат Юта, 2017 г.**

Анализ экстемпоральных капсул гидрокортизона Испытательной лабораторией спортивной медицины штата Юта выявил ошибку дозирования. Сообщение об этом было отправлено в MedWatch (Medical product safety reporting program) FDA, программу по отчетности о безопасности медицинских продуктов для медицинских работников и потребителей. Низкодозированный лекарственный препарат гидрокортизона был изготовлен для двухлетней девочки, страдающей врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН).

ВГН является генетическим заболеванием с дефектом выработки фермента 21-гидроксилазы, что приводит к сбою в каскаде синтеза гормонов коры надпочечников. Дефицит гормонов ведет к избыточной стимуляции гипофиза, адренокортикотропный гормон которого повышает синтез предшественников кортизола. В отсутствие фермента предшественники преобразуются в андрогены, избыток которых становится причиной маскулинизации девочек. Терапия ВГН у новорожденных и детей младшего возраста осуществляется глюкокортикоидами короткого действия, преимущественно гидрокортизоном [15]. В педиатрии используются крайне низкие дозы от 0,5 мг, в то же время таблетки гидрокортизона заводского производства доступны от 5 мг и более. Поэтому общепринятой практикой является измельчение таблеток и отпуск разделенного на дозы порошка в желатиновых или бумажных капсулах.

Лечение новорожденной с ВГН началось уже на второй день после ее рождения. Доза гидрокортизона равнялась 17 мг/м<sup>2</sup>, что соответствовало 5 мг гидрокортизона, разделенных на три приема. В течение всего периода терапии обязательным является отслеживание у ребенка динамики набора массы тела и уровня скорости роста, которые начали резко меняться в возрасте 16 месяцев. Были отмечены замедление роста, увеличение жировой ткани на лице, полнокровие и избыточный рост волос на теле. Из-за подозрения на ятрогенный синдром Кушинга экстемпоральные капсулы проанализировали в лаборатории. Выявлено, что содержание гидрокортизона в

каждой капсуле в 10 раз превышало назначенное вследствие ошибки фармацевта в расчетах [16].

Для экстемпоральных лекарственных средств из высокоактивных гормональных фармацевтических субстанций важным является равномерное распределение вещества во всех дозах. Так, в одном исследовании из ФРГ, 2017 г. были проанализированы 1125 экстемпоральных капсул (61 партия) из 37 разных аптек. Однородность содержания гормона была в пределах установленных норм в 87,5% случаях. Содержание гидрокортизона в остальных 12,5% партий не соответствовало нормам с отклонением от среднего значения в пределах  $\pm 30$ -200%. В некоторых капсулах гидрокортизон вообще не был обнаружен. Поскольку гидрокортизон имеет узкий терапевтический индекс, ассистент несет еще большую ответственность, связанную с соблюдением технологии изготовления, а именно тщательное измельчение таблеток и однородное смешивание со вспомогательным веществом [17].

#### **Случай 7. ФРГ, г. Штуттгарт, 2000 г.**

Весной 2000 г. 63-летний посетитель одной из аптек Штуттгарта получил по рецепту изготовленные аптекой капсулы мепробамата по 100 мг. Мепробамат относится к группе транквилизаторов и назначается в том числе для терапии тревожных расстройств. Через несколько дней мужчина был найден в своем доме без сознания. После оказанной стационарной помощи он остался жив, однако необратимые повреждения головного мозга привели к утрате дееспособности. Химический анализ экстемпорального лекарственного препарата выявил содержание метадона по 100 мг в каждой капсуле. Субстанция синтетического опиоида использовалась немецкими аптеками для изготовления лекарственных средств для заместительной терапии зависимых лиц. Из-за невнимательности фармацевт перепутала субстанции. «Способствующим» ошибке фактором стало хранение веществ в алфавитном порядке. При этом созвучные по наименованию и написанию субстанции находились рядом. Раздельное хранение активных фармацевтических субстанций в зависимости от их токсических свойств, способа применения (наружное/внутренне), физико-химических особенностей позволяют уменьшить риск фармацевтических ошибок. Механическая ошибка привела к тому, что вместо транквилизирующего ассистент изготовила наркотическое средство [18].

### **Предупреждение фармацевтических ошибок**

Законодательное регулирование аптечного изготовления направлено на снижение вероятности непреднамеренных ошибок. Так, FDA США в ответ на ряд смертельных исходов пациентов после введения некачественного экстемпорального раствора метилпреднизолона ужесточило контроль за аптеками и компаундинговыми центрами. В 2013 г. Конгресс США принял Закон о качестве и безопасности препаратов DQSA (Drug Quality and Security Act), включающий два раздела 503A и 503B. 503A содержит требования к изготовлению в аптеках, 503B – к аутсорсинговому производству. Фармацевтическое инспектирование центров выявило ряд нарушений: несоответствие помещений изготовления требованиям санитарных норм, несоблюдение технологий изготовления, условий хранения фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, изготовленных препаратов, неправильную маркировку. На сайте FDA доступны более 1000 актов инспекций и отзывов продукции [19].

В ФРГ качество экстемпоральных лекарственных средств контролируется Центральной лабораторией (Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker) и самими аптеками, а составы и технология прописей приведены в Кодексе лекарственных средств и новых рецептур, который обновляется дважды в год. Согласно федеральному статистическому изданию ABDA за 2021 год немецкими производственными аптеками было изготовлено более 13 миллионов лекарственных средств. Среди них более 8 тысяч составов подвергнуты анализу в Центральной лаборатории [20].

В Республике Беларусь изготовление лекарственных средств осуществляется в соответствии с Государственной Фармакопеей и Надлежащей аптечной практикой. Согласно Постановлению Министерства Здравоохранения «Об утверждении инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках», все экстемпоральные лекарственные препараты подвергаются органолептическому и письменному контролю, выборочно – физическому и химическому контролю. Аккредитованные испытательные лаборатории осуществляют отбор образцов и анализ экстемпоральных средств, а лаборатории территориальных центров гигиены и эпидемиологии осуществляют их микробиологический контроль [21]. В случае выявле-

ния некачественного лекарственного препарата на основании Протокола испытательной лаборатории и в соответствии с Инструкцией Министерства Здравоохранения «О случаях и порядке инспектирования аптечного изготовления лекарственных средств на предмет соответствия требованиям Надлежащей аптечной практики и требованиям Государственной Фармакопеи» аптеки подвергаются инспектированию для выявления причин неправильного изготовления и их устранения. Инспекционная комиссия осуществляет осмотр помещений, оборудования, изучает документацию и записи, связанные с экстермпоральным изготовлением, проводит опрос работников и наблюдает за процессом изготовления лекарственных препаратов [22].

Ошибки, допущенные при аптечном изготовлении и приведшие к отпуску некачественного лекарственного средства и неблагоприятным последствиям у потребителей, должны быть предметом репортирования. В системе здравоохранения США функционируют программы репортирования FDA и ISMP [23, 24]. Сообщения от потребителей, фармацевтического и медицинского персонала в рамках этих программ позволяют отслеживать ошибки, устанавливать причины и предупреждать их в будущем. Например, в июне 2022 г. ISMP опубликовал оповещение для сотрудников аптек и госпиталей о возможном риске неправильного дозирования суспензии баклофена под двумя торговыми марками и дозировками 25 мг/5 мл и 5 мг/5 мл [25].

Надлежащая практика фармаконадзора Республики Беларусь предусматривает репортирование о нежелательных реакциях при применении лекарственных средств и является источником получения информации о побочных эффектах терапии. Сообщения от медицинского персонала и потребителей могут стать основой для выявления фармацевтической ошибки, а значит и усиления контроля качества в сфере экстермпорального изготовления.

### Заключение

Описанные в статье семь случаев фармацевтических ошибок показывают, насколько ответственной работой по изготовлению лекарственных средств в аптеках. Привлечение внимания к этой теме во время обучения будущих провизоров и фармацевтов позволит сформировать ответственное отношение к аптечному изготовлению. Предупреждающие мероприятия, в том числе

надлежащая организация экстермпорального изготовления, контроль качества лекарственных препаратов, повышение квалификации персонала, должны стать основными в предотвращении фармацевтических ошибок.

### Литература

1. Федосеев, Г. Б. Врачебные ошибки, их характер, причины возникновения, последствия и пути предупреждения / Г. Б. Федосеев // *Терапия*. 2018. № 5. С. 109–115. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2018.5.109-115>
2. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England [Electronic resource] / R. A. Elliott [et al.]. Mode of access: <https://www.bpsassessment.com/wp-content/uploads/2020/06/1.-Prevalence-and-economic-burden-of-medication-errors-in-the-NHS-in-England-1.pdf>. Date of access: 16.11.2022.
3. Аносов, И. С. Изучение факторов, влияющих на фармацевтическую безопасность при отпуске лекарственных препаратов / И. С. Аносов // *Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов. Сер. Медицина*. 2013. № S6. С. 10–12.
4. Da Silva, B. A. The alarming reality of medication error: a patient case and review of Pennsylvania and National data / B. A. da Silva, M. Krishnamurthy // *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect*. 2016 Sep. Vol. 6, N 4. 31758.
5. Moll, D. Warnung: verunreinigte Glucose-Mischung aus Kölner Apotheke [Electronic resource] / D. Moll // *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2019. Mode of access: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/09/24-09-2019/warnung-verunreinigte-glucose-mischung-aus-koelner-apotheke>. Date of access: 16.11.2022.
6. Moll, D. Polizei erklärt Hintergründe: Toxische Verunreinigung in Kölner Apotheke [Electronic resource] / D. Moll // *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2019. Mode of access: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/09/24-09-2019/polizei-erklart-hintergruende-toxische-verunreinigung-in-koelner-apotheke>. Date of access: 16.11.2022.
7. Multistate Outbreak of Fungal Meningitis and Other Infections [Electronic resource] / Centers for Disease Control and Prevention. Mode of access: <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html>. Date of access: 16.11.2022.
8. New England Compounding Center Pharmacist Sentenced for Role in Nationwide Fungal Meningitis Outbreak [Electronic resource] / U.S. Food and drug administration. Mode of access: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/press-releases/january-31-2018-new-england-compounding-center-pharmacist-sentenced-role-nationwide-fungal>. Date of access: 16.11.2022.
9. Registered Outsourcing Facilities [Electronic resource] / U.S. Food and drug administration. Mode of access: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/registered-outsourcing-facilities>. Date of access: 16.11.2022.
10. Мараховский, К. Ю. Междисциплинарная характеристика редких форм энтеропатии новорожденных [Электронный ресурс] / К. Ю. Мараховский, Т. В. Гнедько // *Педиатрия. Восточ. Европа*. 2015. № 1. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23376861>. Дата доступа: 16.11.2022.
11. Mutmaßlicher Rezepturfehler: Dreijähriges Kind tot [Electronic resource] // *Apotheke Adhoc*. 2019. Mode of

- access: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/apothekenpraxis/mutmasslicher-rezepturfehler-dreijaehriges-kind-tot/>. Date of access: 16.11.2022.
12. Death Due to Pharmacy Compounding Error Reinforces Need for Safety Focus [Electronic resource] // ISMP. 2017. Mode of access: <https://www.ismp.org/resources/death-due-pharmacy-compounding-error-reinforces-need-safety-focus>. Date of access: 16.11.2022.
  13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства баклофен [Электронный ресурс] // Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Режим доступа: [https://rceth.by/NDfiles/instr/2107\\_96\\_01\\_06\\_11\\_16\\_s.pdf](https://rceth.by/NDfiles/instr/2107_96_01_06_11_16_s.pdf). Дата доступа: 25.10.2022.
  14. 6000 EuroStrafwegenRezepturfehler [Electronic resource] // Apotheke Adhoc. 2014. Mode of access: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/panorama/falschedosierungsangaben-6000-euro-straefe-fuer-apothekerinnen/>. Date of access: 16.11.2022.
  15. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)» [Электронный ресурс] / Н. Г. Мокрышева [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 3. Режим доступа: <https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/12787/9897>. Дата доступа: 18.11.2022. doi: org/10.14341/omet12787
  16. Iatrogenic Cushing Syndrome in a Child with Congenital Adrenal Hyperplasia: Erroneous Compounding of Hydrocortisone / J. E. Barillas [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018 Jan. Vol. 103, N 1. P. 7–11.
  17. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children / U. Neumann [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2017 Aug. Vol. 177, N 2. P. 239–242.
  18. Tragischer Rezepturfehler: BGH hebt PTA-Urteil auf [Electronic resource] // Apotheke Adhoc. 2020. Mode of access: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pta-live/tragischer-rezepturfehler-bgh-hebt-pta-urteil-auf/>. Date of access: 18.11.2022.
  19. Compounding: Inspections, Recalls, and other Actions [Electronic resource] / U.S. food and drug administration. Mode of access: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/compounding-inspections-recalls-and-other-actions>. Date of access: 18.11.2022.
  20. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten [Electronic resource] / Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. 2021. Mode of access: [https://www.abda.de/fileadmin/user\\_upload/assets/ZDF/ZDF21/ABDA\\_ZDF\\_2021\\_Broschuere.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/ZDF21/ABDA_ZDF_2021_Broschuere.pdf). Date of access: 18.11.2022.
  21. Об утверждении инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 17 апр. 2015 г., № 49 : с изм. и доп. Режим доступа: <https://rceth.by/ru/Documents/Rcal>. Дата доступа: 18.11.2022.
  22. Об утверждении Инструкции о случаях и порядке инспектирования аптечного изготовления лекарственных средств на предмет соответствия требованиям Надлежащей аптечной практики и требованиям Государственной Фармакопеи [Электронный ресурс]: постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 17 апр. 2015 г., № 51 : с изм. и доп. Режим доступа: <https://rceth.by/ru/Documents/Rcal>. Дата доступа: 18.11.2022.
  23. MedWatch Forms for FDA Safety Reporting [Electronic resource] / U.S. Food and drug administration. Mode of access: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/medwatch-forms-fda-safety-reporting>. Date of access: 18.11.2022.
  24. Report an error [Electronic resource] / Institute for Safe Medication Practices. Mode of access: <https://www.ismp.org/report-medication-error>. Date of access: 18.11.2022.
  25. Different concentrations of oral liquid baclofen [Electronic resource] / Institute for Safe Medication Practices. Mode of access: <https://www.ismp.org/resources/different-concentrations-oral-liquid-baclofen>. Date of access: 10.09.2022.

Поступила 05.10.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

1. Fedoseev GB. Medical errors, their nature, causes, consequences, and ways to prevent them. *Terapiya*. 2018;(5):109-15. (In Russ.) doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2018.5.109-115>
2. Elliott RA, Camacho E, Campbell F, Jankovic D, James MMS, Kaltenthaler E, et al. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England. Available from: <https://www.bpsassessment.com/wp-content/uploads/2020/06/1.-Prevalence-and-economic-burden-of-medication-errors-in-the-NHS-in-England-1.pdf>. [Accessed 16th November 2022].
3. Anosov IS. Study of factors affecting pharmaceutical safety in the dispensing of drugs. *Vestn Ros Un-ta Druzhby Narodov Ser Meditsina*. 2013;(S6):10-2. (In Russ.)
4. Da Silva BA, Krishnamurthy M. The alarming reality of medication error: a patient case and review of Pennsylvania and National data. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2016 Sep;6(4):31758. doi: 10.3402/jchimp.v6.31758
5. Moll D. Warnung: verunreinigte Glucose-Mischung aus Kölner Apotheke. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2019. Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/09/24-09-2019/warnung-verunreinigte-glucose-mischung-aus-koelner-apotheke>. [Accessed 16th November 2022].
6. Moll D. Polizei erklärt Hintergründe: Toxische Verunreinigung in Kölner Apotheke. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2019. Available from: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/09/24-09-2019/polizei-erklaert-hintergruende-toxische-verunreinigung-in-koelner-apotheke>. [Accessed 16th November 2022].
7. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate Outbreak of Fungal Meningitis and Other Infections. Available from: <https://www.cdc.gov/hai/outbreaks/meningitis.html>. [Accessed 16th November 2022].
8. U.S. Food and drug administration. New England Compounding Center Pharmacist Sentenced for Role in Nationwide Fungal Meningitis Outbreak. Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/press-releases/january-31-2018-new-england-compounding-center-pharmacist-sentenced-role-nationwide-fungal>. [Accessed 16th November 2022].
9. U.S. Food and drug administration. Registered Outsourcing

- Facilities. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/registered-outsourcing-facilities>. [Accessed 16th November 2022].
10. Marakhovskiy KYu, Gnedko TV. Interdisciplinary characterization of rare forms of neonatal enteropathy. *Pediatrics Vostoch Evropa*. 2015;(1). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23376861>. [Accessed 16th November 2022]. (In Russ.)
  11. Mutmaßlicher Rezepturfehler: Dreijähriges Kind tot. Apotheke Adhoc. 2019. Available from: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/apothenpraxis/mutmasslicher-rezepturfehler-dreijaehriges-kind-tot/>. [Accessed 16th November 2022].
  12. Death Due to Pharmacy Compounding Error Reinforces Need for Safety Focus. ISMP. 2017. Available from: <https://www.ismp.org/resources/death-due-pharmacy-compounding-error-reinforces-need-safety-focus>. [Accessed 16th November 2022].
  13. Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavookhraneni. Instructions for medical use of the drug baclofen. Available from: [https://rceth.by/NDfiles/instr/2107\\_96\\_01\\_06\\_11\\_16\\_s.pdf](https://rceth.by/NDfiles/instr/2107_96_01_06_11_16_s.pdf). [Accessed 16th October 2022]. (In Russ.)
  14. 6000 EuroStrafwegenRezepturfehler. Apotheke Adhoc. 2014. Available from: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/panorama/falsche-dosierungsangaben-6000-euro-straefe-fuer-apothekerinnen/>. [Accessed 16th November 2022].
  15. Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, i dr. Clinical guidelines "Congenital adrenal cortical dysfunction (adrenogenital syndrome)". *Ozhirenie Metabolizm*. 2021;18(3). Available from: <https://www.omet-endojournals.ru/jour/article/view/12787/9897>. [Accessed 18th November 2022]. (In Russ.). doi: [org/10.14341/omet12787](https://doi.org/10.14341/omet12787)
  16. Barillas JE, Eichner D, Van Wagoner R, Speiser PW. Iatrogenic Cushing Syndrome in a Child with Congenital Adrenal Hyperplasia: Erroneous Compounding of Hydrocortisone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jan;103(1):7-11. doi: [10.1210/je.2017-01595](https://doi.org/10.1210/je.2017-01595)
  17. Neumann U, Bura D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol*. 2017 Aug;177(2):239-242. doi: [10.1530/EJE-17-0248](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0248)
  18. Tragischer Rezepturfehler: BGH hebt PTA-Urteil auf. Apotheke Adhoc. 2020. Available from: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pta-live/tragischer-rezepturfehler-bgh-hebt-pta-urteil-auf/>. [Accessed 18th November 2022].
  19. U.S. food and drug administration. Compounding: Inspections, Recalls, and other Actions. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/compounding-inspections-recalls-and-other-actions>. [Accessed 18th November 2022].
  20. 20. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände. Die Apotheke. Zahlen. Daten. Fakten. 2021. Available from: [https://www.abda.de/fileadmin/user\\_upload/assets/ZDF/ZDF21/ABDA\\_ZDF\\_2021\\_Broschuere.pdf](https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/ZDF21/ABDA_ZDF_2021_Broschuere.pdf). [Accessed 18th November 2022].
  21. On approval of instructions on the procedure and conditions of quality control of medicines manufactured in pharmacies: postanovlenie M-va zdavookhraneniya Resp. Belarus', 17 apr 2015 g, № 49: s izm i dop. Available from: <https://rceth.by/ru/Documents/Rcal>. [Accessed 18th November 2022]. (In Russ.)
  22. On approval of the Instruction on cases and procedures for inspection of pharmacy drug manufacturing for compliance with Good Pharmacy Practice and State Pharmacopoeia requirements: postanovlenie M-va zdavookhraneniya Resp Belarus', 17 apr 2015 g, № 51: s izm i dop. Available from: <https://rceth.by/ru/Documents/Rcal>. [Accessed 18th November 2022]. (In Russ.)
  23. U.S. Food and drug administration. MedWatch Forms for FDA Safety Reporting. Available from: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/medwatch-forms-fda-safety-reporting>. [Accessed 18th November 2022].
  24. Institute for Safe Medication Practices. Report an error. Available from: <https://www.ismp.org/report-medication-error>. [Accessed 18th November 2022].
  25. Institute for Safe Medication Practices. Different concentrations of oral liquid baclofen. Available from: <https://www.ismp.org/resources/different-concentrations-oral-liquid-baclofen>. [Accessed 18th November 2022].

Submitted 05.10.2022

Accepted 07.12.2022

#### Сведения об авторах:

С.С. Мальчёнкова – м.ф.н., ассистент кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет,

E-mail: [malchenkova.svetlana@yandex.by](mailto:malchenkova.svetlana@yandex.by) – Мальчёнкова Светлана Степановна;

Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет.

#### Information about authors:

S.S. Malchenkova – Master of Pharmaceutical Sciences, lecturer of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University,

E-mail: [ekaterinamikhnevich84@gmail.com](mailto:ekaterinamikhnevich84@gmail.com) – Svetlana S. Malchenkova;

N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University.



DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.18>

## **Обогащённая тромбоцитами плазма (PRP). Её классификация, получение и использование в медицине на современном этапе (обзор)**

**П.А. Ерашов<sup>1</sup>, В.Л. Денисенко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский областной клинический специализированный центр, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 18-28.

## **Platelet-rich plasma (PRP). Its classification, obtaining and current clinical application (review)**

**P.A. Erashov<sup>1</sup>, V.L. Denisenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):18-28.

---

### **Резюме.**

За более чем 30-летнюю историю использования обогащённой тромбоцитами плазмы (PRP) накоплено большое количество данных относительно эффективности её использования в различных областях медицины. Препараты PRP, несомненно, являются безопасными и эффективными стимуляторами регенерации тканей. Однако существует ряд противоречивых мнений относительно использования PRP. Это обусловлено значимыми различиями в методах её приготовления и подходах к клиническому применению.

Цель обзора – обобщение литературных данных относительно способов получения, состава, механизмов действия и областей применения различных препаратов PRP. Кроме того, мы попытались создать их унифицированную классификацию.

Материал и методы. Для получения необходимой информации нами был проведен обзор литературы (преимущественно обзоров) по данной теме.

Результаты. Основой действия различных разновидностей PRP является высвобождение биологически активных факторов из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов. Определённый вклад в действие PRP также вносят содержащиеся в некоторых её разновидностях лейкоциты и фибрин, а также прочие компоненты (например, гиалуроновая кислота). Активированная PRP обладает большей биологической активностью, по сравнению с неактивированной. Препараты PRP широко используются в области травматологии, косметологии и трихологии, хирургии и проктологии, гинекологии и урологии. В результате работы нами создана собственная синтетическая классификация препаратов PRP.

Заключение. Препараты PRP могут использоваться как безопасный и эффективный стимулятор регенерации повреждённых тканей. Различные типы PRP должны применяться в зависимости от корректируемой патологии. Необходимы дальнейшие исследования по расширению спектра показаний для PRP и по разработке методов получения препаратов PRP с заданными характеристиками.

*Ключевые слова:* обогащённая тромбоцитами плазма, PRP, PRF, факторы роста, стимуляция регенерации тканей.

### **Abstract.**

Platelet-rich plasma (PRP) has been used in medicine for more than 30 years. A large amount of data concerning the efficiency of its use in different fields of medicine were collected during this period. PRP-products are undoubtedly safe and effective tissue regeneration stimulants. But, nevertheless, there are certain controversies regarding PRP clinical application. This situation is caused by significant differences in methods of its preparation and approaches to its clinical use.

Objectives. To summarize the available literature data concerning the preparation methods, composition, mechanisms

of action and application fields of different PRP-products. We also made an attempt to create their unified classification. Material and methods. To get necessary information a review of literature data (mostly reviews) on this topic was made by us. Results. The action of different varieties of PRP is based on the release of bioactive substances from platelets'  $\alpha$ -granules. Additionally, some other components, such as leucocytes, fibrin and hyaluronic acid, may make a certain contribution to the PRP action. Activated PRP has a grater biological activity in comparison with the non-activated one. PRP-products are widely used in the field of traumatology, cosmetology and trichology, surgery and proctology, gynecology and urology. As a result of this work our own synthetic classification of PRP has been created by us.

Conclusions. PRP-products can be used as a safe and effective injured tissue regeneration stimulant. The use of different types of PRP should be based on the specificity of the pathology treated. To expand the range of indications for PRP and to develop preparation methods of PRP with specific characteristics further studies are needed.

*Keywords: platelet-reach plasma, PRP, PRF, growth factors, stimulation of tissue regeneration.*

## Введение

В последние годы появляется всё больше данных относительно эффективности использования PRP в различных областях медицины. Препараты PRP являются безопасными и эффективными стимуляторами регенерации тканей. Однако существует ряд противоречивых мнений относительно использования PRP. Это обусловлено значимыми различиями в её классификации, методах приготовления и подходах к клиническому применению.

Целью данного исследования было обобщение и анализ литературных данных относительно способов получения, состава, механизмов действия и областей применения различных препаратов PRP. Также, на основании анализа обзоров, рассматривающих проблемы классификации препаратов PRP, мы попытались создать свою синтетическую классификацию препаратов обогащённой тромбоцитами плазмы.

## Материал и методы

Исследование проводилось на основании обзора литературы. При этом изучались англо- и русскоязычные публикации, согласно заявленной тематике. Основным источником поиска информации была база данных PubMed. Преимущество отдавалось обзорным статьям. Также рассматривались рандомизированные клинические и экспериментальные исследования. Основная часть рассматриваемых статей была опубликована в период с 2016 по 2022 гг.

## Результаты

Немного истории. С момента открытия тромбоцитов в 1882 году известным итальянским учё-

ным Giulio Bizzozero прошло уже более 140 лет. Однако изучение их строения и функций продолжается до сих пор [1]. На сегодняшний день установлено, что маленькие безъядерные «кровяные пластинки» имеют сложное строение и многочисленные важные функции, далеко не ограничивающиеся гемостазом. Тромбоциты участвуют в иммунных реакциях и регуляции воспаления, стимулируют неоангиогенез, рост и регенерацию тканей. Кроме того, они влияют на противоопухолевую защиту и метастазирование опухолей. Изменение количества и функции тромбоцитов существенно влияет на гомеостаз и приводит к развитию заболеваний [1-3].

Учитывая наличие в тромбоцитах множества биологических стимуляторов роста тканей, учёные не могли оставить без внимания возможность использования этих клеток для стимуляции регенерации. Пионером в медицинском применении обогащённой тромбоцитами плазмы стал David Knighton. Ещё в 1986 году он опубликовал свой труд по успешному использованию «аутологичных тромбоцитарных факторов заживления ран» (PDWHF) при лечении хронических язв кожи различной этиологии [4].

**Определение PRP.** Нормальное количество тромбоцитов в крови составляет от  $150 \times 10^9/\text{л}$  до  $400 \times 10^9/\text{л}$ . Обогащённой тромбоцитами плазмой (platelet-reach plasma) или PRP можно назвать любой аутологичный препарат крови, в котором тромбоциты содержатся в большей концентрации, чем в цельной крови того же пациента. В зависимости от методики получения, PRP может также содержать или не содержать лейкоциты, фибрин и другие компоненты [5].

**Механизм действия PRP.** Обогащённая тромбоцитами плазма является дешёвым, эффек-

тивным и безопасным стимулятором регенерации тканей [6, 7]. Чем же обусловлен такой эффект? Жидкая часть PRP содержит белки, углеводы, витамины, макро- и микроэлементы. Однако её эффекты, в основном, обусловлены продуктами секреции тромбоцитов. Помимо органелл, в цитоплазме тромбоцитов имеется большое количество гранул, содержащих более 300 различных биологически активных веществ. Выделяют 3 типа секреторных гранул тромбоцитов: плотные гранулы (или  $\gamma$ -гранулы),  $\alpha$ -гранулы и лизосомы. Содержимое лизосом, в основном, представлено различными ферментами (кислыми гидролазами). Плотные гранулы тромбоцитов содержат катехоламины, серотонин, АДФ, АТФ и кальций, участвующие в активации каскада тромбообразования.

Однако наиболее распространённым видом гранул тромбоцитов являются различные субпопуляции  $\alpha$ -гранул. Они содержат интерлейкины и хемокины (например, IL-1  $\beta$ , IL-8, MIP-1-2-3,  $\beta$ -тромбоглобулин, NAP, тромбоцитарный фактор 4, RANTES), молекулы адгезии (P-селектин), и многочисленные факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподоб-

ный фактор роста-1 (IGF-1), трансформирующий фактор роста  $\beta$ -1 (TGF $\beta$ -1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), а также многие другие биологически активные молекулы [1, 7-11]. Эффекты основных факторов роста представлены в таблице.

После активации тромбоцитов различными химическими или физическими факторами, под действием которых повышается концентрация внутриклеточного кальция,  $\alpha$ -гранулы сливаются с цитоплазматической мембраной, и их содержимое высвобождается, оказывая свои биологические эффекты [1, 7-12].

Гемостатическая функция тромбоцитов, в том числе опосредованная факторами свёртывания из  $\alpha$ -гранул, обеспечивает образование тромба и непрерывность сосудистой стенки. Тромбоцитарные хемотаксические медиаторы обеспечивают иммунную функцию, привлекая нейтрофилы и макрофаги, а позже – лимфоциты. Активированная хлоридом кальция PRP может подавлять размножение бактерий, включая метициллинрезистентный золотистый стафилококк (MRSA) [12].

Таблица 1 – Биологическая роль основных факторов роста, содержащихся в PRP [11]

Название	Аббревиатура	Биологическая роль
Тромбоцитарный фактор роста	PDGF	Увеличивает образование коллагена, стимулирует пролиферацию костных клеток, хемотаксис и пролиферацию фибробластов, активирует макрофаги
Фактор роста эндотелия сосудов	VEGF	Триггер ангиогенеза, хемотаксиса макрофагов и нейтрофилов, миграции и митозов эндотелиальных клеток; увеличивает проницаемость кровеносных сосудов
Трансформирующий фактор роста- $\beta$	TGF $\beta$	Увеличивает продукцию коллагена I типа, стимулирует ангиогенез и хемотаксис иммунных клеток, ингибирует образование остеокластов и резорбцию кости
Эпидермальный фактор роста	EGF	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток, повышает секрецию цитокинов мезенхимальными и эпителиальными клетками
Инсулиноподобный фактор роста	IGF	Активирует рост и дифференцировку клеток, стимулирует синтез коллагена и мобилизует клетки из костей, эндотелия, эпителия и других тканей
Основной фактор роста фибробластов	bFGF	Активирует рост, пролиферацию и дифференцировку хондроцитов и остеобластов, стимулирует пролиферацию мезенхимальных клеток
Фактор роста гепатоцитов	HGF	Секретируемый мезенхимальными клетками HGF стимулирует митогенез, подвижность клеток и заполнение ими межклеточного матрикса
Фактор роста фибробластов	FGF	Регулирует клеточную пролиферацию, выживание, миграцию и дифференцировку
Инсулиноподобный фактор роста-1	IGF-1	Благодаря избирательному анаболическому эффекту, этот гормон играет ключевую роль в клеточном росте

Под действием факторов роста в область травмы мигрируют и размножаются там фибробласты, клетки эндотелия и эпителиальные клетки. В результате происходит образование внеклеточного матрикса, рост новых сосудов, созревание и ремоделирование соединительной ткани. Противовоспалительный эффект оказывают такие медиаторы  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, как HGF, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, VEGF и EGF. Модуляция воспаления в сторону его уменьшения оказывает также и обезболивающий эффект [9, 11, 12].

**Методы получения и активации PRP.** За последние 35 лет разработано множество систем и методов получения PRP. Они отличаются по количеству изымаемой цельной крови, типу используемого антикоагулянта, количеству процедур концентрации тромбоцитов, скорости и продолжительности центрифугирования крови, клеточному и структурному составу полученной обогащённой тромбоцитами плазмы, способу активации тромбоцитов [5-7, 13].

В целом, процедура получения PRP состоит из следующих этапов:

- Забор крови у пациента в ёмкость с антикоагулянтом (или без него).
- Центрифугирование крови.
- Выделение плазмы с высокой концентрацией тромбоцитов.
- Активация тромбоцитов (необязательный этап).

Полученный препарат доставляется в целевую область путём инъекции или аппликации [13].

Для забора крови могут использоваться специальные коммерческие наборы для PRP либо стандартные пробирки и шприцы с антикоагулянтом. Коммерческие наборы удобны. Помимо вакуумной пробирки с антикоагулянтом, они обычно включают шприцы для забора плазмы и иглы для её введения. Использование коммерческих наборов значительно экономит время. За одну процедуру центрифугирования удаётся получить PRP с заданными характеристиками. Недостатками коммерческих наборов являются относительно высокая стоимость и небольшой объём получаемого препарата [12, 13].

Описано множество методик забора крови у пациента для получения PRP. При этом количество изымаемой цельной крови варьирует от 3,5 до 250 мл [7, 14].

В качестве антикоагулянта может использоваться натрия цитрат, EDTA, гепарин натрия или гепарин лития, а также комплексные консерванты [5, 7, 14, 15]. При получении обогащённого тромбоцитами фибрина (PRF) антикоагулянт не используется.

Центрифугирование, как правило, проводится в 1 или 2 этапа. Его целью является удаление эритроцитов и концентрирование тромбоцитов. Различные авторы использовали силу центробежного вращения от  $100\times g$  до  $3731\times g$ . При двухэтапном центрифугировании после первого этапа из пробирки удаляется слой плазмы с тромбоцитами и/или лейкоцитами. Затем проводится повторное центрифугирование полученного препарата. Центробежная сила второго центрифугирования обычно больше, чем первого. После удаления из пробирки бедного тромбоцитами верхнего слоя плазмы (PPP) получается PRP с концентрацией тромбоцитов в 2-18 раз превышающей их концентрацию в цельной крови. Время центрифугирования обычно варьирует от 5 до 20 минут [7, 14, 16].

Было отмечено, что слишком длительное или интенсивное центрифугирование снижает жизнеспособность тромбоцитов и способствует их преждевременной активации [7].

Активацией называется процесс дегрануляции тромбоцитов, приводящий к слиянию  $\alpha$ -гранул с мембраной клетки. При этом отмечается активация содержащихся в них секреторных белков путём присоединений гистонов и боковых цепей углеводов. Именно дегрануляция тромбоцитов запускает каскад их биологических эффектов (стимулирующих, регенераторных, противовоспалительных, антимикробных и др.). Естественный процесс активации тромбоцитов запускается в повреждённых тканях при контакте тромбоцитов с коллагеном или тромбином в присутствии ионов кальция [1, 7].

Для активации тромбоцитов в PRP могут использоваться как химические, так и физические факторы. Например, добавление к PRP коллагена, батроксобина, хлорида кальция и/или тромбина, циклы «замораживание-размораживание», воздействие лазером, электрическим полем, ультразвуком или полихроматическим светом. Дегрануляция тромбоцитов начинается в течение первых минут после активации и продолжается до 1 часа. [7, 9, 10, 14, 17, 18].

**Факторы, влияющие на содержание тромбоцитов и факторов роста в препарате PRP.**

Состав и биологическая активность полученного препарата PRP зависят от ряда методологических и биологических факторов [7, 19-21]:

- Гематокрит. У пациентов с гемодилюцией снижено содержание клеток на мл крови, в том числе, и тромбоцитов.

- Количество тромбоцитов в исходной крови.

- Медикаментозное лечение. У пациентов на «антитромбоцитарной» терапии, несмотря на нормальное содержание тромбоцитов в крови, наблюдается нарушение их агрегации и дегрануляции. Такой эффект на тромбоциты оказывают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), пиоглитазон, обратимые ингибиторы циклооксигеназы и кортикостероиды.

- Температура. Оптимальной для приготовления PRP считается температура от 12°C до 24°C.

- Выбор системы для приготовления PRP. Использование пробирок с сепарирующим гелем может приводить к абсорбции части тромбоцитов и лейкоцитов.

- Выбор антикоагулянта. Антикоагулянты могут влиять на жизнеспособность и активацию тромбоцитов.

- Область забора крови. В крови, полученной из центральной или периферической вены, содержится больше тромбоцитов, чем в артериальной крови.

- Диаметр используемой иглы. Применение для забора крови игл с диаметром  $\geq 22G$  позволяет лучше сохранить жизнеспособность тромбоцитов.

- Сила и длительность центрифугирования. Наибольший выход тромбоцитов с сохранением их жизнеспособности получается при центрифугировании на 1500-4000 об. в мин. ( $150-1000 \times g$ ) в течение 5-15 минут.

**Противопоказания к PRP.** Процедура использования препаратов PRP является безопасной и эффективной. Однако в ряде случаев следует с осторожностью отнестись к её назначению. Противопоказаниями к PRP являются: тромбоцитопения, синдром дисфункции тромбоцитов, спетицемиа, гипофибриногенемия, анемия, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, изменения кожи в области введения препарата, использование кортикостероидов (в течение 2 недель до процедуры) или

НПВП (в течение 48 до процедуры), а также активные и недавно перенесенные инфекции [21].

**Классификация PRP.** За более чем 30 лет использования PRP было предложено множество различных её классификаций [10]. Ни одна из них не является совершенной. Присутствие в препарате эритроцитов негативно сказывается на его активности [10, 11]. Исходя из того, что ключевую роль в эффективности PRP играют такие факторы, как концентрация тромбоцитов, наличие или отсутствие других клеток крови (например, лейкоцитов) или белков (например, фибрина), а также активация тромбоцитов (повышающая их биологическую активность), можно представить следующую классификацию препаратов PRP [10, 21-24].

По составу основных компонентов:

- Чистая обогащённая тромбоцитами плазма (P-PRP); содержит только плазму и тромбоциты в высокой концентрации.

- Лейкоцитарная PRP (L-PRP); содержит плазму с повышенной концентрацией тромбоцитов и лейкоциты (концентрация лейкоцитов может быть выше или ниже, чем в цельной крови).

- Обогащённый тромбоцитами фибрин (PRF); желеобразный препарат, готовится без антикоагулянта, содержит плазму и фибрин с высокой концентрацией тромбоцитов.

- Фибрин, обогащённый тромбоцитами и лейкоцитами (L-PRF); желеобразный препарат, содержит плазму и фибрин с высокой концентрацией тромбоцитов и лейкоцитов.

- Комбинированные препараты (например, содержащие гиалуроновую кислоту, стволовые клетки костного мозга или соединительной ткани, а также другие биологически активные компоненты).

По количеству тромбоцитов в препарате:

- С низкой концентрацией тромбоцитов (концентрация тромбоцитов от базовой до  $750 \times 10^9/л$ ), PRP LC.

- Со средней концентрацией тромбоцитов (от  $750 \times 10^9/л$  до  $1\ 200 \times 10^9/л$ ), PRP MC.

- С высокой концентрацией тромбоцитов ( $\geq 1\ 200 \times 10^9/л$ ), PRP HC.

Активация PRP:

- Неактивированная PRP (NA PRP).

- Активированная PRP (A PRP).

По количеству лейкоцитов в препарате:

- С концентрацией лейкоцитов ниже нормальной ( $< 4 \times 10^9/л$ ), LL-PRP.

– С концентрацией лейкоцитов в пределах нормы ( $4-9 \times 10^9/\text{л}$ ), ML-PRP.

– С концентрацией лейкоцитов выше нормальной ( $>9 \times 10^9/\text{л}$ ), HL-PRP.

По источнику получения тромбоцитов:

– Аутологичная PRP (aPRP), получаемая из крови пациента.

– Аллогенная PRP (alPRP), получаемая из крови донора.

Например, согласно данной классификации, активированная аутологичная лейкоцитарная PRP с высокой концентрацией тромбоцитов и низкой концентрацией лейкоцитов будет кодироваться как A LL-aPRP HC.

**Области применения PRP.** Обогащённая тромбоцитами плазма нашла широкое применение в различных областях медицины. Преимуществами использования препаратов PRP являются: простота получения, низкая стоимость, высокая доказанная эффективность, а также отсутствие рисков, связанных с иммунными реакциями, передачей инфекций и использованием стволовых клеток [7, 10, 12, 14, 15, 25].

Рассмотрим основные современные направления использования препаратов PRP.

**Травматология и ортопедия.** PRP обладает выраженным противовоспалительным, обезболивающим и прорегенераторным и антиапоптотическим действием, стимулирует рост и миграцию фибробластов и остеобластов. Поэтому она широко используется для лечения последствий травм опорно-двигательного аппарата и дистрофических изменений в суставах. Многочисленными исследованиями доказана эффективность PRP при патellarной тендинопатии, остеоартрозе (ОА) коленного сустава, латеральном эпикондилите, повреждении ротаторной манжеты плеча, травмах сухожилий и мышц различной локализации [21, 26, 27]. Кроме того, PRP успешно проявила себя в восстановлении дефектов костей, в том числе посредством улучшения приживления костных трансплантатов [28].

При лечении ОА предпочтительным является использование P-PRP и LL-PRP. Обогащённая тромбоцитами плазма оказывает противовоспалительный и обезболивающий эффект, стимулирует регенерацию хондроцитов [29, 30]. Внутрисуставные инъекции PRP превосходят по эффективности внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты и кортикостероидов [31].

NA PRP эффективнее стволовых клеток жировой ткани (ASC) стимулирует регенерацию

костей [32]. При тендинопатиях, а также при повреждении мышц и связок различной локализации L-PRP и P-PRP обладают сравнимой эффективностью. По некоторым данным использование L-PRP даже является предпочтительным [33, 34]. Также в экспериментальных и клинических исследованиях было доказано, что A PRP более эффективно, чем NA PRP, стимулирует пролиферацию фибробластов и остеобластов. Наличие фибриновой сети в обогащённом тромбоцитами фибрине (PRF) ускоряет создание межклеточного матрикса [35, 36]. Лечение обычно проводится посредством локальных инъекций или интраоперационной аппликации препарата [37].

**Косметология и трихология.** На протяжении многих лет PRP успешно применяется для лечения алопеции различного генеза. Инъекции PRP в область волосистой части головы значительно снижают скорость выпадения волос, увеличивают их густоту и толщину. При этом эффективность препарата пропорциональна концентрации тромбоцитов. PRP волосистой части головы является лечением выбора после трансплантации волосяных лукович [38, 39, 40]. В косметологии PRP в виде различных препаратов (обычно P-PRP или PRF) успешно используется для общего увлажнения и омоложения кожи, для лечения акне и рубцов [12, 13].

**Общая хирургия и проктология.** Аутологичная и аллогенная PRP продемонстрировали свою эффективность в лечении хронических язв нижних конечностей различной этиологии [41]. В эксперименте было доказано положительное влияние внутримышечных инъекций P-PRP и L-PRP на неоангиогенез при моделировании ишемии нижних конечностей [42]. Немаловажную роль в заживлении ран играет и бактериостатический эффект PRP, более выраженный у HL-PRP [12, 43]. Последнее время появляется всё больше данных относительно того, что обогащённая тромбоцитами плазма (особенно A PRP) улучшает интеграцию в ткани различных биологических и синтетических трансплантатов [44].

В проктологической практике PRP успешно применяется для ускорения заживления послеоперационных ран после лечения анальной трещины и эпителиального копчикового хода [45].

**Урология и гинекология.** Обогащённая тромбоцитами плазма непрерывно находит всё новые области применения в гинекологии и урологии. В гинекологической практике, помимо коррекции проблем, связанных с возрастной атрофией

кожи и слизистых половых органов, PRP успешно применяется для лечения крауроза вульвы, слабости мышц тазового дна, опущения стенок влагалища, воспалительных заболеваний половой сферы. Перспективным направлением является применение PRP в области вспомогательной репродукции. PRP-терапия может проводиться изолированно либо в комбинации с лазерной или хирургической коррекцией [46]. Основной областью применения PRP в урологии является лечение эректильной дисфункции [7, 47].

**Неврология.** За счёт противовоспалительного и обезболивающего эффектов препараты PRP позволяют эффективно лечить хроническую нейропатическую боль. Это действие обеспечивается модуляцией местного воспаления, стимуляцией регенерации повреждённых тканей и ингибированием выработки ноцицептивных медиаторов [48].

Препараты PRP стимулируют регенерацию повреждённых аксонов нервных клеток [49]. Экспериментальные исследования на мышах показали, что раннее введение (в течение 24 часов после травмы) аллогенной PRP в область повреждённого спинного мозга значительно увеличивает скорость и качество его регенерации с восстановлением активных координированных движений [50].

**Стоматология и челюстно-лицевая хирургия.** Было установлено положительное влияние PRP и PRF на заживление ран после экстракции зуба мудрости [51]. PRP улучшает регенерацию пульпы зубов [52]. Изучаются перспективные направления использования PRP для улучшения интеграции зубных протезов [53].

## Заключение

За последние 3 десятилетия накоплено большое количество информации относительно эффектов тромбоцитарных факторов роста. Непрерывно расширяется спектр областей успешного применения различных разновидностей PRP. Однако в вопросе медицинского использования обогащённой тромбоцитами плазмы остаётся немало противоречий. Они, в основном, связаны со следующими моментами:

– Унификация классификации PRP. На сегодняшний день существует множество сильно отличающихся классификаций PRP. В нашей статье мы привели свою собственную, синтетическую, а потому максимально полную классификацию.

– Большие различия в методах получения

препаратов PRP. Это приводит к значимым различиям состава PRP и, несомненно, влияет на эффективность препарата. Определённая эффективность имеется у PRP с любой концентрацией тромбоцитов. Однако она особенно значима при концентрации тромбоцитов  $\geq 1000\ 000$  на мл.

– Различия в способах доставки PRP. Большую важность играет доза введённого препарата и способ введения. Основными способами доставки PRP являются аппликация и инъекция, в том числе стереотаксическая. Введение PRP посредством аппликации характерно для его интраоперационного использования.

– Правильный выбор препарата. P-PRP может использоваться с любой целью, в то время как использование L-PRP и L-PRF предпочтительно для стимуляции заживления ран и восстановления связочного аппарата. P-PRF позволяет производить своеобразное биоармирование тканей, вследствие чего широко используется в косметологии для омоложения кожи. Несмотря на постепенную активацию неактивированных тромбоцитов в тканях, большей биологической активностью обладает A PRP.

Перспективными направлениями работы являются:

– Разработка дешёвых и эффективных методов получения продуктов PRP с заданными характеристиками.

– Использование PRP в регенеративной и репродуктивной медицине.

– Дальнейшее изучение влияния PRP на эффективность интеграции в ткани биологических, биосинтетических и синтетических протезов.

– Расширение количества областей применения препаратов PRP (например, интервенционная кардиология, неврология и нейрохирургия).

## Литература

1. Golebiewska, E. M. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond / E. M. Golebiewska, A. W. Poole // *Blood Rev.* 2015 May. Vol. 29, N 3. P. 153–162.
2. Thon, J. N. Platelets: production, morphology and ultrastructure / J. N. Thon, J. E. Italiano // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012. N 210. P. 3–22.
3. Holinstat, M. Normal platelet function / M. Holinstat // *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun. Vol. 36, N 2. P. 195–198.
4. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF) / D. R. Knighton [et al.] // *Ann. Surg.* 1986 Sep. Vol. 204, N 3. P. 322–330.
5. Classification systems for platelet-rich plasma / L. A. Rossi [et al.] // *Bone Joint J.* 2019 Aug. Vol. 101-B, N 8. P. 891–896.

6. Characterization and Comparison of 5 Platelet-Rich Plasma Preparations in a Single-Donor Model / J. Magalon [et al.] // *Arthroscopy*. 2014 May. Vol. 30, N 5. P. 629–638.
7. Platelet-rich autologous plasma: what is it and for what? / V. L. Medvedev [et al.] // *Urology Herald*. 2020. Vol. 8, N 2. P. 67–77.
8. Cohn, C. S. Autologous platelet-rich plasma: evidence for clinical use / C. S. Cohn, E. Lockhart // *Curr Opin Hematol*. 2015 Nov. Vol. 22, N 6. P. 527–532.
9. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma / F. Mussano [et al.] // *Platelets*. 2016 Jul. Vol. 27, N 5. P. 467–471.
10. Dohan Ehrenfest, D. M. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) / D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, T. Albrektsson // *Trends Biotechnol*. 2009 Mar. Vol. 27, N 3. P. 158–167.
11. The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review / R. G. dos Santos [et al.] // *Cytokine*. 2021 Aug. Vol. 144. 155560.
12. Orive, G. Platelet-rich therapies as an emerging platform for regenerative medicine / G. Orive, E. Anitua // *Expert Opin Biol. Ther.* 2021 Dec. Vol. 21, N 12. P. 1603–1608.
13. Samadi, P. The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review / P. Samadi, M. Sheykhasan, H. M. Khoshinani // *Aesthetic Plast. Surg.* 2019 Jun. Vol. 43, N 3. P. 803–814.
14. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems / G. C. Leitner [et al.] // *Vox Sang*. 2006 Aug. Vol. 91, N 2. P. 135–139.
15. Gupta, S. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy / S. Gupta, A. Paliczak, D. Delgad // *Expert Rev. Hematol*. 2021 Jan. Vol. 14, N 1. P. 97–108.
16. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF / E. Kobayashi [et al.] // *Clin. Oral. Investig.* 2016 Dec. Vol. 20, N 9. P. 2353–2360.
17. Irmak, G. Sustained release of growth factors from photoactivated platelet rich plasma (PRP) / G. Irmak, T. T. Demirtaş, M. Gümüşderelioğlu // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2020 Mar. Vol. 148. P. 67–76.
18. Platelet-rich plasma stimulated by pulse electric fields: Platelet activation, procoagulant markers, growth factor release and cell proliferation / A. L. Frelinger [et al.] // *Platelets*. 2016. Vol. 27, N 2. P. 128–135.
19. Arora, G. Platelet-rich plasma-Where do we stand today? A critical narrative review and analysis / G. Arora, S. Arora // *Dermatol. Ther.* 2021 Jan. Vol. 34, N 1. e14343.
20. Shin, H.-S. Optimisation of a double-centrifugation method for preparation of canine platelet-rich plasma / H.-S. Shin, H.-M. Woo, B.-J. Kang // *BMC Vet. Res.* 2017 Jun. 26. Vol. 13, N 1. P. 198.
21. Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications / L. F. Marques // *Platelets*. 2015. Vol. 26, N 2. P. 101–113.
22. Classification and coding of platelet-rich plasma derived from New Zealand white rabbits for tissue engineering and regenerative medicine applications / K. Sharun [et al.] // *Expert Opin Biol. Ther.* 2021 Nov. Vol. 21, N 11. P. 1473–1482.
23. DeLong, J. M. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System / J. M. DeLong, R. P. Russell, A. D. Mazzocca // *Arthroscopy*. 2012 Jul. Vol. 28, N 7. P. 998–1009.
24. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Autologous Non-Activated Platelet-Rich Plasma (A-PRP) and Activated Platelet-Rich Plasma (AA-PRP) in Plastic Surgery: Wound Healing and Hair Regrowth Evaluation / P. Gentile [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020 Jan. Vol. 21, N 2. P. 431.
25. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 / P. Everts [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020 Oct. – Vol. 21, N 20. – 7794.
26. Comparison of the effects of autologous and allogeneic purified platelet-rich plasma on cartilage damage in a rabbit model of knee osteoarthritis / L. Wang [et al.] // *Front Surg.* 2022 Jul. Vol. 9. 911468.
27. Clinical efficacy of platelet-rich plasma as adjuvant therapy in patients undergoing arthroscopic repair of meniscal injury / Y. Wang [et al.] // *J. Int. Med. Res.* 2020 Sep. Vol. 48, N 9. 300060520955059.
28. Sheean, A. J. Platelet-Rich Plasma: Fundamentals and Clinical Applications / A. J. Sheean, A. W. Anz, J. P. Bradley // *Arthroscopy*. 2021 Sep. Vol. 37, N 9. P. 2732–2734.
29. Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: double blind, randomized comparative study / B. Ghai [et al.] // *Braz. J. Anesthesiol.* 2019 Sep-Oct. Vol. 69, N 5. P. 439–447.
30. Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration / Z. Xu [et al.] // *Sci Rep*. 2017 Mar. Vol. 7. 43301.
31. O’Connell, B. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis / B. O’Connell, N. M. Wragg, S. L. Wilson // *Cell. Tissue Res.* 2019 May. Vol. 376, N 2. P. 143–152.
32. The effect of combination therapy on critical-size bone defects using non-activated platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells / W. Jeong [et al.] // *Childs Nerv. Syst.* 2020 Jan. Vol. 36, N 1. P. 145–151.
33. Mehrabania, D. Platelet rich plasma in treatment of musculoskeletal pathologies / D. Mehrabania, J. Seghatchiane, J. P. Acker // *Transfus. Apher. Sci.* 2019 Dec. Vol. 58, N 6. 102675.
34. Platelet-rich plasma in muscle healing / P. Borrione [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2010 Oct. Vol. 89, N 10. P. 854–861.
35. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of diseases associated with orthopedic injuries / J. Fang [et al.] // *Tissue Eng. Part. B. Rev.* 2020 Dec. Vol. 26, N 6. P. 571–585.
36. Effects of Activated and Nonactivated Platelet-Rich Plasma on Proliferation of Human Osteoblasts In Vitro / J. Slapnicka [et al.] // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2008 Feb. Vol. 66, N 2. P. 297–301.
37. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: A meta-analysis / C. Wang [et al.] // *PLoS One*. 2019 Jul. Vol. 14, N 7. e0220392.
38. Gentile, P. Autologous Activated Platelet-Rich Plasma (AAPRP) and Non-activated (A-PRP) in Hair Growth: a retrospective, blinded, randomized evaluation in Androgenetic Alopecia / P. Gentile, S. Garcovich // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020 Mar. Vol. 20, N 3. P. 327–337.
39. Efficacy of platelet-rich plasma in androgenetic alopecia patients / G. Butt [et al.] // *J. Cosmet. Dermatol.* 2019 Aug. Vol. 18, N 4. P. 996–1001.
40. A Randomized Blinded Retrospective Study: the combined use of Micro-needling Technique, Low-Level Laser Therapy and Autologous NonActivated Platelet-Rich Plasma improves Hair ReGrowth in patients with Androgenic Alopecia / P. Gentile [et al.] // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020 Sep. Vol. 20,



- N 9. P. 1099–1109.
41. Plasma Therapies for Diabetic Foot Ulcer Treatment: The Allogeneic Approach / M. Mastrogiacomo [et al.] // *Front Bioeng. Biotechnol.* 2022 May. Vol. 10. 869408.
  42. Regenerative effect of platelet-rich plasma in the murine ischemic limbs / R. S. Stilhano [et al.] // *Life Sci.* 2021 Nov. Vol. 284. 119934.
  43. An evaluation of the bacteriostatic effect of platelet-rich plasma / O. J. Smith [et al.] // *Int. Wound. J.* 2021 Aug. Vol. 18, N 4. P. 448–456.
  44. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study / B. Hersant [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018 May. Vol. 71, N 5. P. 681–690.
  45. Effect of platelet-rich plasma on healing in laser pilonidoplasty for pilonidal sinus disease / F. Kurt [et al.] // *Laser. Med. Sci.* 2021 Jul. Vol. 36, N 5. P. 1015–1021.
  46. Dawood, A. S. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice / A. S. Dawood, H. A. Salem // *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2018 Jun. Vol. 45, N 2. P. 67–74.
  47. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double- Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial / E. Poullos [et al.] // *J. Sex. Med.* 2021 May. Vol. 18, N 5. – P. 926–935.
  48. Kuffler, D. P. Platelet-Rich Plasma and the Elimination of Neuropathic Pain / D. P. Kuffler // *Mol. Neurobiol.* 2013 Oct. Vol. 48, N 2. P. 315–332.
  49. Wang, S. Evaluation of Platelet-Rich Plasma Therapy for Peripheral Nerve Regeneration: A Critical Review of Literature / S. Wang, X. Liu, Y. Wang // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2022 Mar. Vol. 10. 808248.
  50. Platelet rich plasma: Effective treatment for repairing of spinal cord injury in rat / R. Salarinia [et al.] // *Acta. Orthop. Traumatol. Turc.* 2017 May. Vol. 51, N 3. P. 254–257.
  51. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth / E. Bailey [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020 Jul. Vol. 7, N 7. CD004345.
  52. Platelet rich plasma and dentine effect on sheep dental pulp cells regeneration/revitalization ability (in vitro) / M. Altaii [et al.] // *Aust. Dent. J.* 2017 Mar. Vol. 62, N 1. P. 39–46.
  53. Long-Term Influence of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Dental Implants after Maxillary Augmentation: Retrospective Clinical and Radiological Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial / S. Attia [et al.] // *J. Clin. Med.* 2020 Jan. Vol. 9, N 2. P. 355.

Поступила 22.09.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

1. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 2015 May;29(3):153-62. doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003
2. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(210):3-22. doi: 10.1007/978-3-642-29423-5\_1
3. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun;36(2):195-198. doi: 10.1007/s10555-017-9677-x
4. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986 Sep;204(3):322-30. doi: 10.1097/0000658-198609000-00011
5. Rossi LA, Murray IR, Chu CR, Muschler GF, Rodeo SA, Piuze NS. Classification systems for platelet-rich plasma. *Bone Joint J.* 2019 Aug;101-B(8):891-896. doi: 10.1302/0301-620X.101B8.BJJ-2019-0037.R1
6. Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraudo L, Aboudou H, Veran J, et al. Characterization and Comparison of 5 Platelet-Rich Plasma Preparations in a Single-Donor Model. *Arthroscopy.* 2014 May;30(5):629-38. doi: 10.1016/j.arthro.2014.02.020
7. Medvedev VL, Kogan MI, Mihailov IV, Lepetunov SN. Platelet-rich autologous plasma: what is it and for what? *Urology Herald.* 2020;8(2):67-77. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77
8. Cohn CS, Lockhart E. Autologous platelet-rich plasma: evidence for clinical use. *Curr Opin Hematol.* 2015 Nov;22(6):527-32. doi: 10.1097/MOH.0000000000000183
9. Mussano F, Genova T, Munaron L, Petrillo S, Erovigni F, Carossa S. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets.* 2016 Jul;27(5):467-71. doi: 10.3109/09537104.2016.1143922
10. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar;27(3):158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009
11. Dos Santos RG, Silva Santos G, Alkass N, Chiesa TL, Azzini GO, da Fonseca LF, et al. The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review. *Cytokine.* 2021 Aug;144:155560. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155560
12. Orive G, Anitua E. Platelet-rich therapies as an emerging platform for regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther.* 2021 Dec;21(12):1603-1608. doi: 10.1080/14712598.2021.1936495
13. Samadi P, Sheykhhasan M, Khoshinani HM. The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2019 Jun;43(3):803-814. doi: 10.1007/s00266-018-1293-9
14. Leitner GC, Gruber R, Neumüller J, Wagner A, Kloimstein P, Höcker P, Körmöczy GF, et al. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.* 2006 Aug;91(2):135-9. doi: 10.1111/j.1423-0410.2006.00815.x
15. Gupta S, Paliczak A, Delgad D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol.* 2021 Jan;14(1):97-108. doi: 10.1080/17474086.2021.1860002
16. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016 Dec;20(9):2353-2360. doi: 10.1007/s00784-016-1719-1
17. Irmak G, Demirtaş TT, Gümüşderelioğlu M. Sustained release of growth factors from photoactivated platelet rich plasma (PRP). *Eur J Pharm Biopharm.* 2020 Mar;148:67-76. doi: 10.1016/j.ejpb.2019.11.011
18. Frelinger AL, Torres AS, Caiafa A, Morton CA, Berny-Lang MA, Gerrits AJ, et al. Platelet-rich plasma stimulated by pulse electric fields: Platelet activation, procoagulant

- markers, growth factor release and cell proliferation. *Platelets*. 2016;27(2):128-35. doi: 10.3109/09537104.2015.1048214
19. Arora G, Arora S. Platelet-rich plasma-Where do we stand today? A critical narrative review and analysis. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14343. doi: 10.1111/dth.14343
  20. Shin H-S, H Woo -M, Kang B-J. Optimisation of a double-centrifugation method for preparation of canine platelet-rich plasma. *BMC Vet Res*. 2017 Jun;13(1):198. doi: 10.1186/s12917-017-1123-3
  21. Marques LF, Stessuk T, Cherici Camargo IC, Sabe Junior N, dos Santos L, Ribeiro-Paes JT. Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications. *Platelets*. 2015;26(2):101-13. doi: 10.3109/09537104.2014.881991
  22. Sharun K, Pawde AM, Manjusha KM, Banu SA, Kalaiselvan E, Kumar R, et al. Classification and coding of platelet-rich plasma derived from New Zealand white rabbits for tissue engineering and regenerative medicine applications. *Expert Opin Biol Ther*. 2021 Nov;21(11):1473-1482. doi: 10.1080/14712598.2021.195509
  23. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthroscopy*. 2012 Jul;28(7):998-1009. doi: 10.1016/j.arthro.2012.04.148
  24. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Dionisi L, Pizzicannella J, Kothari A, et al. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Autologous Non-Activated Platelet-Rich Plasma (A-PRP) and Activated Platelet-Rich Plasma (AA-PRP) in Plastic Surgery: Wound Healing and Hair Regrowth Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan;21(2):431. doi: 10.3390/ijms21020431
  25. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct;21(20):7794. doi: 10.3390/ijms21207794
  26. Wang L, Zhao L, Shen L, Fang Q, Yang Z, Wang R, et al. Comparison of the effects of autologous and allogeneic purified platelet-rich plasma on cartilage damage in a rabbit model of knee osteoarthritis. *Front Surg*. 2022 Jul;9:911468. doi: 10.3389/fsurg.2022.911468
  27. Wang Y, Yao C, Yang Z, Guo W. Clinical efficacy of platelet-rich plasma as adjuvant therapy in patients undergoing arthroscopic repair of meniscal injury. *J Int Med Res*. 2020 Sep;48(9):300060520955059. doi: 10.1177/0300060520955059
  28. Sheean AJ, Anz AW, Bradley JP. Platelet-Rich Plasma: Fundamentals and Clinical Applications. *Arthroscopy*. 2021 Sep;37(9):2732-2734. doi: 10.1016/j.arthro.2021.07.003
  29. Ghai B, Gupta Vasudha, Jain A, Goel N, Chouhan D, Yatinder Kumar Batra. Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: double blind, randomized comparative study. *Braz J Anesthesiol*. 2019 Sep-Oct;69(5):439-447. doi: 10.1016/j.bjan.2019.06.003
  30. Xu Z, Yin W, Zhang Y, Qi X, Chen Y, Xie X, et al. Comparative evaluation of leukocyte- and platelet-rich plasma and pure platelet-rich plasma for cartilage regeneration. *Sci Rep*. 2017 Mar;7:43301. doi: 10.1038/srep43301
  31. O'Connell B, Wragg NM, Wilson SL. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res*. 2019 May;376(2):143-152. doi: 10.1007/s00441-019-02996-x
  32. Jeong W, Kim YS, Roh TS, Kang EH, Jung BK, Yun IS. The effect of combination therapy on critical-size bone defects using non-activated platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells. *Childs Nerv Syst*. 2020 Jan;36(1):145-151. doi: 10.1007/s00381-019-04109-z
  33. Mehrabania D, Seghatchiane J, Acker JP. Platelet rich plasma in treatment of musculoskeletal pathologies. *Transfus Apher Sci*. 2019 Dec;58(6):102675. doi: 10.1016/j.transci.2019.102675
  34. Borriore P, Di Gianfrancesco A, Pereira MT, Pigozzi F. Platelet-rich plasma in muscle healing. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Oct;89(10):854-61. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181f1c1c7
  35. Fang J, Wang X, Jiang W, Zhu Y, Hu Y, Zhao Y, Song X, et al. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of diseases associated with orthopedic injuries. *Tissue Eng Part B Rev*. 2020 Dec;26(6):571-585. doi: 10.1089/ten.TEB.2019.0292
  36. Slapnicka J, Fassmann A, Strasak L, Augustin P, Vanek J. Effects of Activated and Nonactivated Platelet-Rich Plasma on Proliferation of Human Osteoblasts In Vitro. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Feb;66(2):297-301. doi: 10.1016/j.joms.2007.05.022
  37. Wang C, Xu M, Guo W, Wang Y, Zhao S, Zhong L. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: A meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Jul;14(7):e0220392. doi: 10.1371/journal.pone.0220392
  38. Gentile P, Garcovich S. Autologous Activated Platelet-Rich Plasma (AAPRP) and Non-activated (A-PRP) in Hair Growth: a retrospective, blinded, randomized evaluation in Androgenetic Alopecia. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Mar;20(3):327-337. doi: 10.1080/14712598.2020.1724951
  39. Butt G, Hussain I, Ahmed FJ, Choudhery MS. Efficacy of platelet-rich plasma in androgenetic alopecia patients. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug;18(4):996-1001. doi: 10.1111/jocd.12810
  40. Gentile P, Dionisi L, Pizzicannella J, de Angelis B, de Fazio D, Garcovich S. A Randomized Blinded Retrospective Study: the combined use of Micro-needling Technique, Low-Level Laser Therapy and Autologous NonActivated Platelet-Rich Plasma improves Hair ReGrowth in patients with Androgenic Alopecia. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Sep;20(9):1099-1109. doi: 10.1080/14712598.2020.1797676
  41. Mastrogiacomo M, Nardini M, Collina MC, Di Campli C, Filaci G, Cancedda R, et al. Plasma Therapies for Diabetic Foot Ulcer Treatment: The Allogeneic Approach. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022 May;10:869408. doi: 10.3389/fbioe.2022.869408
  42. Stilhano RS, Andrade Denapoli PM, Gallo CC, Samoto VY, McNeill Ingham SJ, Abdalla RJ, et al. Regenerative effect of platelet-rich plasma in the murine ischemic limbs. *Life Sci*. 2021 Nov;284:119934. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119934
  43. Smith OJ, Wicaksana A, Davidson D, Spratt D, Mosahebi A. An evaluation of the bacteriostatic effect of platelet-rich plasma. *Int Wound J*. 2021 Aug;18(4):448-456. doi: 10.1111/iwj.13545
  44. Hersant B, Bouhassira J, SidAhmed-Mezi M, Vidal L, Keophiphath M, Chheangsun B, et al. Should platelet-rich plasma be activated in fat grafts? An animal study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 May;71(5):681-690. doi: 10.1016/j.bjps.2018.01.005
  45. Kurt F, Sözen S, Hakan Kanat B, Kutluer N, Sakalli O, Gençtürk M, et al. Effect of platelet-rich plasma on healing in laser pilonidoplasty for pilonidal sinus disease. *Lasers Med Sci*. 2021 Jul;36(5):1015-1021. doi: 10.1007/s10103-020-03137-5
  46. Dawood AS, Salem HA. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An

- appraisal of theory and practice. Clin Exp Reprod Med. 2018 Jun;45(2):67-74. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.67
47. Poullos E, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Kotsiris D, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double- Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. J Sex Med. 2021 May;18(5):926-935. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.008
48. Kuffler DP. Platelet-Rich Plasma and the Elimination of Neuropathic Pain. Mol Neurobiol. 2013 Oct;48(2):315-32. doi: 10.1007/s12035-013-8494-7
49. Wang S, Liu X, Wang Y. Evaluation of Platelet-Rich Plasma Therapy for Peripheral Nerve Regeneration: A Critical Review of Literature. Front Bioeng Biotechnol. 2022 Mar;10:808248. doi: 10.3389/fbioe.2022.808248
50. Salarinia R, Sadeghnia HR, Alamdari DH, Hoseini SJ, Mafinezhad A, Hosseini M. Platelet rich plasma: Effective treatment for repairing of spinal cord injury in rat. Acta Orthop Traumatol Turc. 2017 May;51(3):254-257. doi: 10.1016/j.aott.2017.02.009
51. Bailey E, Kashbour W, Shah N, Worthington HV, Renton TF, Coulthard P. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul;7(7):CD004345. doi: 10.1002/14651858.CD004345
52. Altaii M, Kaidonis X, Koblar S, Cathro P, Richards L. Platelet rich plasma and dentine effect on sheep dental pulp cells regeneration/revitalization ability (in vitro). Aust Dent J. 2017 Mar;62(1):39-46. doi: 10.1111/adj.12426
53. Attia S, Narberhaus C, Schaaf H, Streckbein P, Pons-Kühnemann J, Schmitt C, et al. Long-Term Influence of Platelet-Rich Plasma (PRP) on Dental Implants after Maxillary Augmentation: Retrospective Clinical and Radiological Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. J Clin Med. 2020 Jan;9(2):355. doi: 10.3390/jcm9020355

*Submitted 22.09.2022*

*Accepted 07.12.2022*

#### **Сведения об авторах:**

П.А. Ерашов – ассистент кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

E-mail: [generalsurgeryvsmu@mail.ru](mailto:generalsurgeryvsmu@mail.ru) – Ерашов Павел Александрович;

В.Л. Денисенко – д.м.н., доцент, главный врач Витебского областного клинического специализированного центра.

#### **Information about authors:**

P.A. Erashov – lecturer of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

E-mail: [generalsurgeryvsmu@mail.ru](mailto:generalsurgeryvsmu@mail.ru) – Pavel A. Erashov;

V.L. Denisenko – Doctor of Medical Sciences, associate professor, chief physician of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.29>

## Характеристика экзосом и их потенциал для использования в диагностике и иммунотерапии онкологических заболеваний

Ю.В. Савич, Я.И. Исайкина, М.А. Новикова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 29-37.

## Characteristic of exosomes and their potential for the use in the diagnosing and immunotherapy of oncological diseases

Y.V. Savich, Ya.I. Isaikina, M.A. Novikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology & Immunology, Borovlyany, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):29-37.

---

### Резюме.

Межклеточные взаимосвязи лежат в основе физиологических и патологических биохимических процессов в организме, и исследование внеклеточных везикул, в частности экзосом, позволило расшифровать механизм обмена информацией между клетками. Функциональные свойства экзосом в настоящее время активно изучаются, что открывает широкие перспективы по их использованию в клинической практике. Многочисленные исследования доказали пригодность экзосом к адресной доставке лекарственных средств, что может быть использовано в таргетной терапии, а воспроизводимость генетического материала материнской клетки открывает возможности для разработки новых подходов к диагностике онкологических заболеваний и контролю за их лечением. Доклинические и клинические исследования экзосом, выделенных из иммунных клеток, подтверждают их иммуномодуляторный потенциал и перспективность применения в противоопухолевой иммунотерапии.

*Ключевые слова:* экзосомы (Exo), терапевтическое применение, онкология, опухолевые экзосомы, иммунотерапия, таргетная терапия.

### Abstract.

Intercellular relationships are the basis of the physiological and pathological biochemical processes in the organism, and recent advances in exosome (Exo) research helped to reveal the mechanism of intercellular exchange of information. Furthermore, the functional properties of extracellular vesicles are being actively investigated nowadays, this opens up great perspectives for their using in clinical practice. Numerous investigations demonstrated the applicability of exosomes for targeted drug delivery. Exosomes play an important role in cancer and they contain the genetic material not only of normal cells of the organism, but also of tumor cells. Therefore, the analysis of exosomes from peripheral blood may be more efficient and specific for the non-invasive diagnosing of cancer. Moreover, exosomes from immune cells possess the immunomodulating activity and can be used in antitumor immunotherapy.

*Keywords:* exosomes (Exo), therapeutic use, oncology, tumor's exosomes, immunotherapy, targeted therapy.

---

### Введение

Началом изучения внеклеточных везикул можно считать 40 годы XX века, когда Chargaff Е. и West R., исследуя зависимость свёртывае-

мости плазмы крови от скорости центрифугирования, доказали, что тромбоцитами выделяется фактор свёртывания крови тромбопластин [1]. Спустя 20 лет, в 1960-х годах, Вульф при помощи электронной микроскопии впервые показал,

что плазма крови содержит мельчайшие частицы, которые можно выделить ультрацентрифугированием. Эти частицы были богаты фосфолипидами и обладали коагуляционными свойствами, близкими к свойствам тромбоцитарного фактора III, поэтому и были названы «тромбоцитарной пылью». Так как супернатант «тромбоцитарной пыли» после ультрацентрифугирования не содержал тромбоцитарный фактор III, то было выдвинуто предположение, что именно наличие в крови данных частиц активируют тромбоциты, которые приобретают физиологическую активность [2]. Андерсон в 1969 году в своих работах показал, что данные мельчайшие частицы присутствуют в хрящевой матрице эпифизарной пластинки верхней части большеберцовой кости мыши и предположил, что они выделяются из хондроцитов и играют определенную роль в иницировании кальцификации в эпифизе кости [3]. В начале 70-х годов появляются работы, в которых описывается передача сигналов между клетками с помощью мембранных компонентов [4, 5]. В дальнейшем такие частицы удалось выделить из плазмы крови теленка [6]. А в 2011 году был предложен общий термин «внеклеточные везикулы» [7].

Термин «внеклеточные везикулы» (ВВ) объединяет все мембранно-ограниченные внеклеточные структуры, и в настоящее время они вызывают интерес в связи с их участием в различных биологических процессах: межклеточное взаимодействие во время эмбрионального развития, подавление роста опухоли, ускорение регенерации, приживление трансплантата, иммунные реакции, клеточная адгезия и др. [8].

### **Характеристика и состав внеклеточных структур. Экзосомы**

ВВ – это микроскопические пузырьки, которые в зависимости от их величины, биогенеза, выполняемых функции и способа образования, классифицируют как экзосомы (Ехo), микровезикулы и апоптотические тельца (табл.) [9-11].

Для представления реального размера внеклеточных везикул, их сравнительно охарактеризовали следующим образом: Ехo имеют одинаковые размеры с вирусами, микровезикулы – с бактериями и белками, а апоптотические тельца – с активированными тромбоцитами крови (рис. 1).

Апоптотические тельца представляют собой фрагменты клеток после апоптоза, которые в дальнейшем фагоцитируются тканевыми макрофагами. Микровезикулы образуются в результате «отпочковывания» фрагментов цитоплазмы клеток. Процесс образования самых мелких внеклеточных везикулы – экзосом представляет собой впячивание плазматической мембраны клетки с образованием пузырьков в полость, так называемой эндосомы, где они накапливаются и созревают, а после слияния эндосомы с мембраной клетки выталкиваются наружу. Основной функцией ВВ является перенос информации и межклеточная коммуникация. Однако, секреция ВВ является не только биологическим процессом, характерным для всех клеток, но и следствием их старения. Неблагоприятные факторы (тепловой шок, высокая температура, низкое значение рН среды), воздействующие на организм, провоцируют ускорение секреции ВВ [12].

Наибольший научный интерес сегодня представляют экзосомы – мембранные бислойные

Таблица – Сравнительная характеристика внеклеточных везикул

	Экзосома	Микровезикула	Апоптотические тельца
Размер	20-150 нм	100-1000 нм	1000-5000 нм
Механизм образования	Путем экзоцитоза из многовезикулярных эндосом	Путем почкования на плазматической мембране	В ходе апоптоза для «упаковки» содержимого клетки
Способ изоляции <i>in vitro</i>	Ультрацентрифугирование при 100.000 – 200.000g	Центрифугирование при 18.000 – 20.000g	Центрифугирование при 1.200 – 10.000g или ультрацентрифугирование при 100.000g
Клеточные источники	Все клетки организма	Все клетки организма	Все клетки организма
Биомаркеры	Белки Alix, TSG101 ESCRT, трансмембранные белки: CD63, CD81, CD9	Интегрины, селектины, маркер внешней клеточной мембраны – фосфатидилсерин	ДНК, гистоны, цельные органеллы, маркер внешней мембраны клетки – фосфатидилсерин

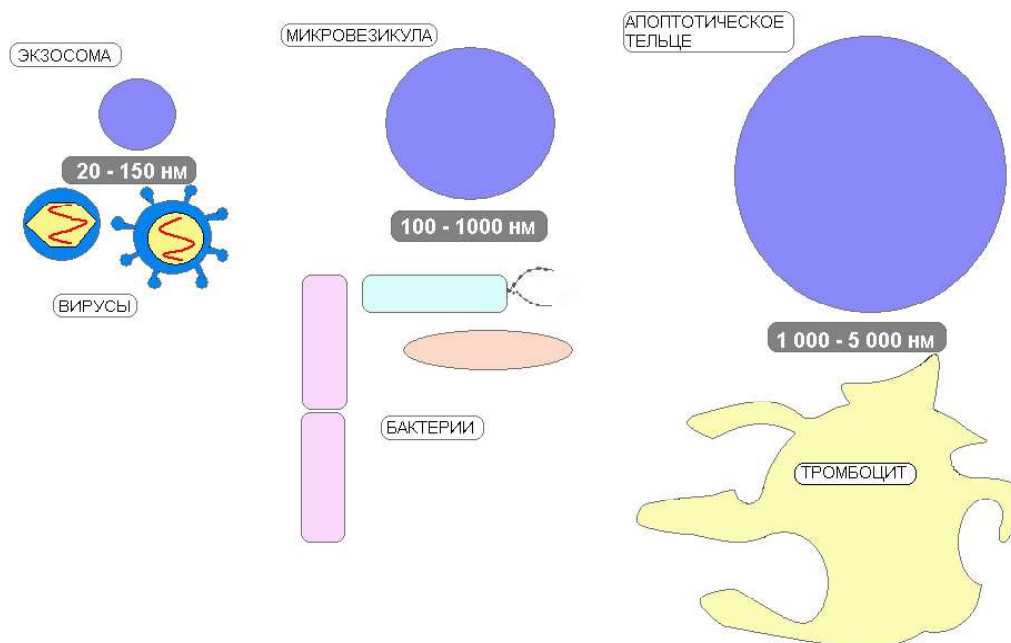


Рисунок 1 – Размер внеклеточных везикул

структуры диаметром 20-150 нм, секретируемые как стволовыми, так и дифференцированными клетками. Набор компонентов экзосом напрямую зависит от микроокружения и клетки, которая их секретирует, и характеризуется разнообразием белков (более 4000), липидов (более 190), мРНК (более 1600) и микроРНК (более 750) [13]. Липидный состав мембраны Ехо представлен сфингомиелином, фосфатидилэтаноламином, фосфатидилсерином, холестерином, насыщенными жирными кислотами, церамидом и его производными. Углеводный состав – наличием маннозы, сиаловой кислоты и сложных гликанов [14]. Экзосомальные белки являются маркерами для характеристики выделенных из биологических жидкостей организма ВВ. Белковый состав экзосом функционально разнообразен и в настоящее время его принято делить на нетканеспецифичные: белки цитоскелета (актин и тубулин); мембранные белки тетраспанины (CD9, CD63, CD81 и CD82); транспортные белки (аннексины – регулируют процессы слияния мембран, Rab35 – управление везикулярным движением, Rab27b – устанавливает позицию состыковки Ехо с плазматической мембраной); флотиллины (Flot); белки адгезии интегрины (ITGA, ITGB); белки биосинтеза Ехо (TSG101 и Alix); белки теплового шока (Hsp70, Hsp90) и сигнальной трансдукции (лактадгерин); белки комплекса гистосовместимости МНС I и др., а также тканеспецифичные,

которые свидетельствуют о принадлежности Ехо к определенной клетке либо ткани. Так, например, белок МНС II характерен для Ехо из В-лимфоцитов или ДК клеток; белок HER-2 присутствует только в Ехо из ткани рака молочной железы [15] и другие белки, характерные для различных раковых клеточных линий [16, 17]. Изучение состава компонентов Ехо имеет важное значение для получения представлений о их функционировании в межклеточных коммуникациях и влиянии на различные физиологические и патологические процессы.

Ехо секретируются всеми типами клеток, но в качестве источника биологического материала для получения Ехо наиболее часто используют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), выделенные из костного мозга (КМ), пуповинной крови (ПК), жировой ткани, индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Описано получение Ехо из клеток-предшественников нервной ткани, кардиомиоцитов, а также зрелых клеток организма: макрофагов, гранулоцитов и Т-лимфоцитов [18]. Ехо можно получить не только из клеточных культур, но и из биологических жидкостей организма: слюны, слез, выделений из носа, пота, мочи, спинномозговой жидкости, семенной жидкости, лимфы, околоплодных вод, молозива и грудного молока, плазмы и сыворотки крови, межклеточной жидкости печени. Важно отметить, что присутствие Ехо в различных жид-

костях организма можно использовать как биомаркеры при мониторинге и диагностике заболеваний, в том числе и онкологических [19, 20].

В настоящее время в клинической практике все больше используется клеточная терапия с применением МСК, которые секретируют широкий спектр активных молекул: факторов роста, цитокинов, хемокинов. Именно паракринный механизм лежит в основе воздействия МСК на различные клетки организма при введении пациенту. Благодаря своим выраженным иммуномодулирующим и противовоспалительным свойствам МСК все чаще применяется для проведения клеточной иммуносупрессивной терапии при таком осложнении аллогенной трансплантации как реакция «трансплантат против хозяина», апластической анемии, аутоиммунных заболеваниях. Но существуют причины, ограничивающие диапазон применения клеток. Так, наличие гематоэнцефалического барьера снижает эффективность их использования для лечения патологий головного мозга. Кроме того, несмотря на гипоиммуногенность при введении пациенту аллогенных МСК в некоторых случаях может развиваться иммунная реакция [21]. В то же время, МСК являются самым продуктивным источником формирования Ехо, которые сохраняют иммуномодулирующие эффекты клетки-донора, обеспечивают передачу активных биомолекул окружающим клеткам и горизонтальный перенос генетической информации [22]. Эти свойства Ехо, изолированных из МСК, делают их потенциальными кандидатами для использования в иммунотерапии различных патологий и для разработки новых методов иммунотерапии онкологических заболеваний. Более того, Ехо могут применяться для адресной доставки лекарственных средств (ЛС) и биомолекул [23].

Рост исследований функциональных свойств экзосом и отсутствие унифицированных протоколов по их выделению требуют установления минимальных критериев для подтверждения принадлежности получаемого продукта к Ехо. Это тем более актуально с началом клинических испытаний по применению ВВ, из которых более 280 зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.go. Поэтому Международное сообщество по изучению ВВ (ISEV) в 2018 году установило минимальный набор биохимических, биофизических и функциональных стандартов, которые характеризуют Ехо. Было предложено для подтверждения наличия в изоляте Ехо обязательное присутствие 2 типов не тканеспецифических белков: трансмембранных,

подтверждающих присутствие мембраны (тетраспанины, интегрины или молекулы клеточной адгезии и др.), и цитозольных (Alix, Flot 1/2, Hsc70, Hsp84, актин, тубулин и др.) [24]. Есть данные, что универсальными маркерными белками Ехо являются лишь CD81, Alix и HSC70, тогда как другие маркеры (CD63, CD9, TSG101, Syntenin-1, Flot-1) встречались лишь в 2/3 Ехо.

Перспектива использования Ехо в диагностике и лечении онкологических заболеваний требует применения дополнительных методов по улучшению эффективности везикул. Методы генной инженерии (трансфекция), культивирования клеток с факторами роста, воздействия неблагоприятных факторов (облучение, тепловой или холодовой шок, гипоксия, изменения оптимальной рН среды) позволяют увеличить количество Ехо и повысить их качество (рис. 2).

Было доказано, что культивирование МСК плаценты человека в условиях 3% гипоксии способствовало трехкратному повышению образования Ехо [25]. Рентгеновское облучение МСК увеличивало содержание белков в Ехо до 80% и тем самым способствовало передаче информации необлученным клеткам [26]. Ехо тучных клеток, культивированных в условиях оксидативного стресса, имели повышенное содержание мРНК и способствовали выживаемости других клеток, на которые воздействовал оксидативный стресс [27]. Трансфекция Ехо методом электропорации использовалась для введения малых гетерологических интерферирующих РНК (siRNA) и обеспечивала эффективную и полную доставку этих молекул в мононуклеарные клетки крови (моноциты и лимфоциты). В клетках-реципиентах такая доставка приводила к подавлению экспрессии гена MAPK-1, мутация которого может формировать различные формы рака [28]. Культивирование МСК с фактором роста тромбоцитов увеличивало количество Ехо, содержащих тромбопоэтин, и усиливало ангиогенную активность клеток [29]. Присутствие в среде культивирования интерферона- $\alpha$  способствовало образованию Ехо с противовоспалительной активностью, а добавление бактериального липополисахарида – Ехо с сильно выраженной противобактериальной и секреторной активностью [30, 31].

В последние годы для борьбы с онкологическими заболеваниями были разработаны липосомы – синтетические молекулы для доставки противоопухолевых препаратов. С одной стороны, они представляют перспективу для борьбы со



Рисунок 2 – Методы повышения терапевтического эффекта экзосом: ЛС – лекарственное средство

злокачественными новообразованиями, с другой стороны, возникают проблемы при их применении, связанные со снижением эффективности терапии. Причинами неудач использования липосом в доклинических исследованиях являлись органоспецифическая токсичность, медикаментозная аллергия, различные психогенные реакции, развитие резистентности, короткое время жизни [32]. Поэтому был разработан способ доставки ЛС непосредственно в очаг опухоли с использованием Ехо, так как они характеризуются низкой токсичностью, длительным временем жизни, отсутствием аллергических и иммунных реакций, то есть их применение не вызывает побочных явлений у пациентов в процессе лечения [33].

Существует несколько способов «упаковки» ЛС в Ехо МСК (рис. 2). Так, Ехо, выделенные из МСК костного мозга (МСК-Ехо), инкубируют с необходимым ЛС, липофильные свойства которого позволяют препарату пассивно проникать внутрь Ехо [33]. Второй способ – это поглощение МСК химиотерапевтических препаратов, присутствующих в сверхвысокой концентрации в среде культивирования, и «запаковывание» ЛС в Ехо внутри клетки [34]. Третий – трансфекция или генетическая модификация Ехо с помощью электропорации, позволяющая включать в Ехо необходимые последовательности ДНК, РНК и синтезированные белки [28]. В настоящее время методы загрузки ЛС в Ехо активно разрабаты-

ваются во всем мире. Доказана высокая эффективность насыщения Ехо, выделенных из макрофагов, при совместной инкубации Ехо и ЛС в присутствии детергента сапонины, вызывающего пермеабиллизацию или при обработке смеси ультразвуком, или при экструзии под давлением [35].

Существует ряд подтверждений положительного эффекта доставки препаратов Ехо при лечении онкологических заболеваний. Так, применение цитостатического противоопухолевого препарата «Паклитаксел» ограничено в связи с повышенной частотой вызываемых им побочных реакций. «Упаковывание» данного ЛС в Ехо снижает частоту нежелательных побочных эффектов. Стоит подчеркнуть, что «Паклитаксел» в МСК-Ехо вызывает гибель клеток линии рака поджелудочной железы человека СРРАС-1. Вторым примером является химиотерапия препаратом «Куркумин», загрузка которого в Ехо увеличивала стабильность ЛС, доступность и хорошую растворимость в организме [36].

#### **Диагностика и противоопухолевая иммунотерапия с применением экзосом**

Наибольшую значимость представляет оценка эффективности использования экзосом в онкологии. Более 100 клинических исследований зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.go с применением Ехо для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Так как Ехо



секретируются в кровотоке как нормальными, так и раковыми клетками, и ДНК опухолевых Ехо несет те же генетические мутации, что и сами клетки опухоли, то анализ ДНК выделенных из периферической крови Ехо может помочь в диагностике злокачественных новообразований, а также выявить возможные генетические мутации в здоровой клетке [37]. Известно, что Ехо могут не только подавлять опухолевый рост, но и ускорять его с последующим участием в метастазировании. Такой способностью обладают Ехо опухолевых клеток, несущих молекулы металлопротеаз ADAM-10, ADAM-17, которые повышают инвазивность или Ехо, содержащие интегрины (фибронектин) и способствующие адгезии опухолевых клеток и их метастазированию. Более того, опухолевые Ехо посредством переноса онкопротеинов способны менять структуру стромальных клеток, способствуя созданию ниш для пролиферации раковых клеток, активируя ангиогенез [38, 39].

Онкологические заболевания плохо поддаются лечению в связи с их способностью маскироваться от иммунных клеток. Цель противоопухолевой иммунотерапии – стимуляция активности цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и установление стойкого иммунитета против раковых клеток. При обеспечении постоянной передачи сигналов от CD4+ Т-клеток к CD8+ Т-клеткам и поддержании активности CD8+ Т-клеток можно оптимизировать иммунный ответ ЦТЛ, который активирует взаимодействие FasL/Fas, что приводит к апоптозу клетки-мишени, тем самым повышая противоопухолевый иммунитет [40,41].

Благодаря функции молекулярного переноса, экзосомы способны регулировать иммунный ответ, стимулируя либо подавляя иммунную систему. Доставляя к клеткам-мишеням биомолекулы, они влияют на их фенотип и функцию иммунной системы в целом. Опухолевые клетки секретируют намного больше экзосом, чем нормальные здоровые клетки, и опухолевые Ехо вызывают иммуносупрессивный эффект: угнетают активацию ЦТЛ, создают иммунную толерантность, уклоняются от иммунного ответа, усиливают производство иммуносупрессивных цитокинов (ИЛ-10, TGFβ, ИЛ-4, простагландин Е и др). Противоположный эффект вызывают экзосомы из дендритных и лимфоидных клеток, которые активируют ЦТЛ и естественные киллерные клетки [13, 42].

Таким образом, Ехо в иммунотерапии могут использоваться в качестве эффективных противо-

раковых вакцин, тем самым иметь огромный потенциал в процессах разработки новых терапевтических стратегий диагностики, контроля и лечения онкологических заболеваний [42].

## Заключение

Функциональные свойства внеклеточных везикул, в частности экзосом, в настоящее время активно изучаются, что открывает широкие перспективы по их использованию в клинической практике. Несмотря на отсутствие универсальных методов выделения и идентификации экзосом, многочисленные исследования доказали их пригодность к адресной доставке лекарственных средств, что может быть использовано в таргетной терапии. Полная воспроизводимость ДНК материнской клетки открывает огромный потенциал для разработки новых подходов к диагностике онкологических заболеваний и контролю за их лечением. Доклинические и клинические исследования экзосом, выделенных из иммунных клеток, подтверждают их иммунотерапевтический потенциал и перспективность применения в противоопухолевой иммунотерапии.

## Литература

1. Chargaff, E. The biological significance of the thromboplastic protein of blood / E. Chargaff, R. West // *J. Biol. Chem.* 1946 Nov. Vol. 166, N 1. P. 189–197.
2. Wolf, P. The nature and significance of platelet products in human plasma / P. Wolf // *Br. J. Haematol.* 1967 May. Vol. 13, N 3. P. 269–288.
3. Anderson, H. C. Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage / H. C. Anderson // *J. Cell. Biol.* 1969 Apr. Vol. 41, N 1. P. 59–72.
4. Michalke, W. Communication between cells of different type / W. Michalke, W. R. Loewenstein // *Nature.* 1971 Jul. Vol. 232, N 5306. P. 121–122.
5. Espey, L. L. Exchange of cytoplasm between cells of the membrana granulosa in rabbit ovarian follicles / L. L. Espey, R. H. Stutts // *Biol. Reprod.* 1972 Feb. Vol. 6, N 1. P. 168–175.
6. Dalton, A. J. Microvesicles and vesicles of multivesicular bodies versus “virus-like” particles / A. J. Dalton // *J. Natl. Cancer Inst.* 1975 May. Vol. 54, N 5. P. 1137–1148.
7. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles / B. Gyorgy [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* 2011 Aug. Vol. 68, N 16. P. 2667–2688.
8. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles / E. van der Pol [et al.] // *Pharmacol. Rev.* 2012 Jul. Vol. 64, N 3. P. 676–705.
9. Kalra, H. Focus on Extracellular Vesicles: Introducing the Next Small Big Thing / H. Kalra, G. Drummen, S. Mathivanan // *Int. J. Mol. Sci.* 2016 Feb. Vol. 17, N 2. P. 170.
10. Théry, C. Membrane vesicles as conveyors of immune responses / C. Théry, M. Ostrowski, E. Segura // *Nat. Rev.*

- Immunol. 2009 Aug. Vol. 9, N 8. P. 581-593.
11. Сравнительный анализ методов выделения внеклеточных микровезикул из культуральной среды / Т. А. Штамм [и др.] // Биомед. химия. 2018. Т. 64, № 1. С. 23–30.
  12. Raposo, G. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends / G. Raposo, W. Stoorvogel // J. Cell. Biol. 2013 Feb. Vol. 200, N 4. P. 373–383.
  13. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential / Y. Zhang [et al.] // Cell. Biosci. 2019 Feb. Vol. 9, N 1. P. 19–37.
  14. Colombo, M. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles / M. Colombo, G. Raposo, C. Thery // Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 2014. Vol. 30. P. 255–289.
  15. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes / S. Keller [et al.] // Cancer Lett. 2009 Jun. Vol. 278, N 1. P. 73–81.
  16. Focus on Extracellular Vesicles: Physiological Role and Signaling Properties of Extracellular Membrane Vesicles / N. Iraci [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2016 Feb. Vol. 17, N 2. P. 171.
  17. Mathivanan, S. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication / S. Mathivanan, H. Ji, R. J. Simpson // J. Proteomics. 2010 Sep. Vol. 73, N 10. P. 1907–1920.
  18. Великонивцев, Ф. С. Терапия внеклеточными везикулами: возможности, механизмы и перспективы применения / Ф. С. Великонивцев, А. С. Головкин // Рос. кардиол. журн. 2020. Т. 25, № 10. С. 221–231.
  19. Экзосома как элемент регуляторной системы организма [Электронный ресурс] / А. А. Абрамов [и др.] // Импульс жизни. Режим доступа: <https://lifeimpulse.com/news/ekzosomy-kak-element-regulyatornoy-sistemy-organizma/?ysclid=182soyr4ej516457452>. Дата доступа: 08.11.2022.
  20. Джагаров, Д. Э. Экзосомы – бутылочная почта организма [Электронный ресурс] / Д. Э. Джагаров // Химия и жизнь. 2013. № 6. Режим доступа: [https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_biblioteka/432105/Ekzosomy\\_butylochnaya\\_pochta\\_organizma](https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/432105/Ekzosomy_butylochnaya_pochta_organizma). Дата доступа: 08.11.2022.
  21. Immunogenicity of pluripotent stem cells and their derivatives / P. E. de Almeida [et al.] // Circ. Res. 2013 Feb. Vol. 112, N 3. P. 549–561.
  22. Lai, R. C. Mesenchymal Stem Cell Exosomes / R. C. Lai, R. W. Yeo, S. K. Lim // Semin. Cell Dev. Biol. 2015 Apr. Vol. 40. P. 82–88.
  23. Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles / N. Heldring [et al.] // Hum. Gene Ther. 2015 Aug. Vol. 26, N 8. P. 506–517.
  24. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines / C. Théry [et al.] // J. Extracell. Vesicles. 2018 Nov. Vol. 7, N 1. 1535750.
  25. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis / C. Salomon [et al.] // PLoS One. 2013 Jul. Vol. 8, N 7. e68451.
  26. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect / S. Xu [et al.] // RNA Biol. 2015. Vol. 12, N 12. P. 1355–1363.
  27. Exosomes communicate protective messages during oxidative stress; possible role of exosomal shuttle RNA / M. Eldh [et al.] // PLoS One. 2010 Dec. Vol. 5, N 12. e15353.
  28. Lasser, C. Exosomes in diagnostic and therapeutic applications: biomarker, vaccine and RNA interference delivery vehicle / C. Lasser // Exp. Opin Biol. Ther. 2015 Jan. Vol. 15, N 1. P. 103–117.
  29. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential / T. Lopatina [et al.] // Cell. Commun. Signal. 2014 Apr. Vol. 12. P. 26.
  30. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN- $\alpha$ -induced antiviral activity / J. Li [et al.] // Nat. Immunol. 2013 Aug. Vol. 14, N 8. P. 793–803.
  31. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b / D. Ti [et al.] // J. Transl. Med. 2015 Sep. Vol. 13. P. 308.
  32. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / S. Hong [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2015 May. Vol. 141, N 5. P. 909–921.
  33. Batrakova, E. V. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery / E. V. Batrakova, M. S. Kim // J. Control Release. 2015 Dec. Vol. 219. P. 396–405.
  34. A New Approach for Loading Anticancer Drugs Into Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Mimetics for Cancer Therapy / S. Kalimuthu [et al.] // Front Pharmacol. 2018 Sep. Vol. 9. 1116.
  35. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson’s disease therapy / M. J. Haney [et al.] // J. Controlled. Release. 2015 Jun. Vol. 207. P. 18–30.
  36. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes / D. Sun [et al.] // Mol. Ther. 2010 Sep. Vol. 18, N 9. P. 1606–1614.
  37. The Biodistribution and Immune Suppressive Effects of Breast Cancer-Derived Exosomes / S. W. Wen [et al.] // Cancer Res. 2016 Dec. Vol. 76, N 23. P. 6816–6827.
  38. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer / M. P. Bebelman [et al.] // Pharmacol. Ther. 2018 Aug. Vol. 188. P. 1–11.
  39. Exosomes increased angiogenesis in papillary thyroid cancer microenvironment / F. Wu [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. 2019 May. Vol. 26, N 5. P. 525–538.
  40. Zhang, L. Metabolic Control of CD8(+) T Cell Fate Decisions and Antitumor Immunity / L. Zhang, P. Romero // Trends Mol. Med. 2018 Jan. Vol. 24, N 1. P. 30–48.
  41. Glycosyl-phosphatidylinositol anchored interleukin-2 expressed on tumor-derived exosomes induces antitumor immune response in vitro / J. Zhang [et al.] // Tumori. 2010 May-Jun. Vol. 96, N 3. P. 452–459.
  42. Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment / Z. Xu [et al.] // Mol. Cancer. 2020 Nov. Vol. 19, N 1. P. 160.

Поступила 21.09.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

- Chargaff E, West R. The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J Biol Chem.* 1946 Nov;166(1):189-97. doi:10.1016/s0021-9258(17)34997-9
- Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol.* 1967 May;13(3):269-88. doi: 10.1111/j.1365-2141.1967.tb08741.x
- Anderson HC. Vesicles associated with calcification in the matrix of epiphyseal cartilage. *J Cell Biol.* 1969 Apr;41(1):59-72. doi: 10.1083/jcb.41.1.59
- Michalke W, Loewenstein WR. Communication between cells of different type. *Nature.* 1971 Jul 9;232(5306):121-2. doi: 10.1038/232121b0
- Espey LL, Stutts RH. Exchange of cytoplasm between cells of the membrana granulosa in rabbit ovarian follicles. *Biol Reprod.* 1972 Feb;6(1):168-75. doi: 10.1093/biolreprod/6.1.168
- Dalton AJ. Microvesicles and vesicles of multivesicular bodies versus "virus-like" particles. *J Natl Cancer Inst.* 1975 May;54(5):1137-48. doi: 10.1093/jnci/54.5.1137
- György B, Szabó TG, Pásztói M, Pál Z, Misják P, Aradi B, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci.* 2011 Aug;68(16):2667-88. doi: 10.1007/s00018-011-0689-3
- van der Pol E, Böing AN, Harrison P, Sturk A, Nieuwland R. Classification, functions, and clinical relevance of extracellular vesicles. *Pharmacol Rev.* 2012 Jul;64(3):676-705. doi: 10.1124/pr.112.005983
- Kalra H, Drummen G, Mathivanan S. Focus on Extracellular Vesicles: Introducing the Next Small Big Thing. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb;17(2):170. doi: 10.3390/ijms17020170
- Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2009 Aug;9(8):581-93. doi: 10.1038/nri2567
- Shtam TA, Samsonov RB, Volnitskiy AV, Kamyshinskiy RA, Verlov NA, Knyazeva MS, i dr. Comparative analysis of methods of extracellular microvesicle isolation from culture medium. *Biomed Khimiya.* 2018;64(1):23-30. (In Russ.) doi: 10.18097/PBMC20186401023
- Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013 Feb 18;200(4):373-83. doi: 10.1083/jcb.201211138
- Zhang Y, Liu Y, Liu H, Tang WH. Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell Biosci.* 2019 Feb;9(1):19-37. doi:10.1186/s13578-019-0282-2
- Colombo M, Raposo G, Thery C. Biogenesis, secretion, and intercellular interactions of exosomes and other extracellular vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014;30:255-89. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122326
- Keller S, König A-K, Marmé F, Runz S, Wolterink S, Koensgen D, et al. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes. *Cancer Lett.* 2009 Jun;278(1):73-81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028
- Iraci N, Leonardi T, Gessler F, Vega B, Pluchino S. Focus on Extracellular Vesicles: Physiological Role and Signaling Properties of Extracellular Membrane Vesicles. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 6;17(2):171. doi: 10.3390/ijms17020171
- Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J Proteomics.* 2010 Sep;73(10):1907-20. doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.006
- Velikonitvsev FS, Golovkin AS. Extracellular Vesicle Therapy: Opportunities, Mechanisms, and Prospects of Application. *Ros Kardiol Zhurn.* 2020;25(1):221-31. doi:10.15829/1560-4071-2020-408 (In Russ.)
- Abramov AA, Pospelov VI, Koritskiy AV, Rummyantsev SA, Rummyantsev AG. Exosome as an element of an organism's regulatory system. *Impul's Zhizni.* Available from: <https://lifeimpulse.com/news/ekzosomy-kak-element-regulyatornoy-sistemy-organizma/?ysclid=182soyp4ej516457452>. [Accessed 08th November 2022]. (In Russ.)
- Dzhagarov DE. Exosomes are the body's bottle mail. *Khimiya Zhizni.* 2013;(6). Available from: [https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya\\_biblioteka/432105/Ekzosomy\\_butylochnaya\\_pochta\\_organizma](https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/432105/Ekzosomy_butylochnaya_pochta_organizma). [Accessed 08th November 2022]. (In Russ.)
- de Almeida PE, Ransohoff JD, Nahid A, Joseph C Wu. Immunogenicity of pluripotent stem cells and their derivatives. *Circ Res.* 2013 Feb;112(3):549-61. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.249243.
- Lai RC, Yeo RW, Lim SK. Mesenchymal Stem Cell Exosomes. *Semin Cell Dev Biol.* 2015 Apr;40:82-8. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.03.001
- Heldring N, Mäger I, Wood MJA, Le Blanc K, Andaloussi SEL. Therapeutic potential of multipotent mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles. *Hum Gene Ther.* 2015 Aug;26(8):506-17. doi: 10.1089/hum.2015.072
- Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *J Extracell Vesicles.* 2018 Nov;7(1):1535750. doi: 10.1080/20013078.2018.1535750
- Salomon C, Ryan J, Sobrevia L, Kobayashi M, Ashman K, Mitchell M, et al. Exosomal signaling during hypoxia mediates microvascular endothelial cell migration and vasculogenesis. *PLoS One.* 2013 Jul;8(7):e68451. doi: 10.1371/journal.pone.0068451
- Xu S, Wang J, Ding N, Hu W, Zhang X, Wang B, et al. Exosome-mediated microRNA transfer plays a role in radiation-induced bystander effect. *RNA Biol.* 2015;12(12):1355-63. doi: 10.1080/15476286.2015.1100795
- Eldh M, Ekström K, Valadi H, Sjöstrand M, Olsson B, Jernås M, et al. Exosomes communicate protective messages during oxidative stress; possible role of exosomal shuttle RNA. *PLoS One.* 2010 Dec 17;5(12):e15353. doi: 10.1371/journal.pone.0015353
- Lasser C. Exosomes in diagnostic and therapeutic applications: biomarker, vaccine and RNA interference delivery vehicle. *Expert Opin Biol Ther.* 2015 Jan;15(1):103-17. doi: 10.1517/14712598.2015.977250
- Lopatina T, Bruno S, Tetta C, Kalinina N, Porta M, Camussi G. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Commun Signal.* 2014 Apr;12:26. doi: 10.1186/1478-811X-12-26
- Li J, Liu K, Liu Y, Xu Y, Zhang F, Yang H, et al. Exosomes mediate the cell-to-cell transmission of IFN- $\alpha$  induced antiviral activity. *Nat Immunol.* 2013 Aug;14(8):793-803. doi: 10.1038/ni.2647
- Ti D, Hao H, Tong C, Liu J, Dong L, Zheng J, et al. LPS-preconditioned mesenchymal stromal cells modify macrophage polarization for resolution of chronic inflammation via exosome-shuttled let-7b. *J Transl Med.* 2015 Sep;13:308. doi:

- 10.1186/s12967-015-0642-6
32. Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 May;141(5):909-21. doi: 10.1007/s00432-014-1862-5
  33. Batrakova EV, Kim MS. Using exosomes, naturally-equipped nanocarriers, for drug delivery. *J Control Release*. 2015 Dec;219:396-405. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.07.030
  34. Kalimuthu S, Gangadaran P, Rajendran RL, Zhu L, Oh JM, Won Lee H, et al. A New Approach for Loading Anticancer Drugs Into Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Mimetics for Cancer Therapy. *Front Pharmacol*. 2018 Sep;9:1116. doi: 10.3389/fphar.2018.01116
  35. Haney MJ, Klyachko NL, Zhao Y, Gupta R, Plotnikova EG, He Z, et al. Exosomes as drug delivery vehicles for Parkinson's disease therapy. *J Control Release*. 2015 Jun;207:18-30. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.03.033
  36. Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, et al. A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol Ther*. 2010 Sep;18(9):1606-14. doi: 10.1038/mt.2010.105
  37. Wen SW, Sceneay J, Lima LG, Wong CSF, Becker M, Krumeich S, et al. The Biodistribution and Immune Suppressive Effects of Breast Cancer-Derived Exosomes. *Cancer Res*. 2016 Dec;76(23):6816-6827. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0868
  38. Bebelman MP, Smit MJ, Pegtel DM, Baglio SR. Biogenesis and function of extracellular vesicles in cancer. *Pharmacol Ther*. 2018 Aug;188:1-11. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.02.013
  39. Wu F, Li F, Lin X, Xu F, Cui R-R, Zhong J-Y, et al. Exosomes increased angiogenesis in papillary thyroid cancer microenvironment. *Endocr Relat Cancer*. 2019 May;26(5):525-538. doi: 10.1530/ERC-19-0008
  40. Zhang L, Romero P. Metabolic Control of CD8(+) T Cell Fate Decisions and Antitumor Immunity. *Trends Mol Med*. 2018 Jan;24(1):30-48. doi: 10.1016/j.molmed.2017.11.005
  41. Zhang J, Zhang Y, Luo C, Xia Y, Chen H, Wu X. Glycosylphosphatidylinositolanchored interleukin-2 expressed on tumor-derived exosomes induces antitumor immune response in vitro. *Tumori*. 2010 May-Jun;96(3):452-9. doi: 10.1177/030089161009600313
  42. Xu Z, Zeng S, Gong Z, Yan Y. Exosome-based immunotherapy: a promising approach for cancer treatment. *Mol Cancer*. 2020 Nov;19(1):160. doi: 10.1186/s12943-020-01278-3

*Submitted 21.09.2022*

*Accepted 07.12.2022*

#### **Сведения об авторах:**

Ю.В. Савич – младший научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,

E-mail: jul.pehota@yandex.ru – Савич Юлия Валерьевна;

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

М.А. Новикова – научный сотрудник, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

#### **Information about authors:**

Y.V. Savich – associate officer, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology & Immunology,

E-mail: jul.pehota@yandex.ru – Yuliya V. Savich;

Y.I. Isaikina – Candidate of Biological Sciences, head of the laboratory, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology & Immunology;

M.A. Novikova – research officer, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology & Immunology.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.38>

## **Ассоциации генетических вариантов генов и вирусной ДНК/РНК при раке печени и толстого кишечника**

**О.Е. Кузнецов<sup>1</sup>, В.М. Цыркунов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 38-46.

## **Associations of genetic variants of genes and viral DNA/RNA in liver and colon cancer**

**A.E. Kuzniatsou<sup>1</sup>, V.M. Tsyrukunov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):38-46.

---

### **Резюме.**

Цель – установить ассоциации генетических вариантов генов и вирусной ДНК/РНК при раке печени и раке толстого кишечника (РТК).

Материал и методы. Материал для исследования: образцы ткани и крови лиц с морфологически установленным диагнозом РТК и РП (n=130). Возраст обследуемых – 61,8±13,7 года. Выполнено молекулярно-биологическое исследование обнаружения ДНК/РНК генома вирусов и исследование генов BRCA1/2 и hMSH2. Контрольная группа – образцы крови 80 здоровых лиц с отсутствием новообразования и инфекций. Статистическая обработка – пакет программ SPSS. Результаты. Количество мутаций генов BRCA1/2 и hMSH2 в образцах крови у лиц с РТК составило 2,04%, при частоте изменений в гене hMSH2 – 4,17%, что ниже частоты детектируемых мутаций в этих же генах в образцах опухолевой ткани (p=0,003). Частота мутаций в генах BRCA1 и hMSH2 в популяции – 1,25%. Мутации генов BRCA 1/2 у женщин показали их зависимость при РТК с геном hMSH2 (p<0,05). Количество мутаций при РП составило 6,13% для образцов тканей и 0,85% для крови (p=0,004). Удельный вес носительства вирусной ДНК/РНК при РП – 9,1%, при РТК – 6,6%.

Заключение. Мутации гена BRCA1/2 и hMSH2 у лиц с РТК в крови и в образцах тканей позволяют предположить наследственную природу опухоли. Наличие мутаций в генах BRCA 1/2 у женщин следует рассматривать как риск развития РТК: встречаемость при РП коррелирует с изменениями в экзонах 6 и 12 гена hMSH2. Наличие мутаций гена hMSH2 (экзон 6, 12) при РП в группе 61,4±3,4 года и 61,7±3,07 года, следует рассматривать как риск развития РП. Ассоциации мутаций генов с вирусами позволяют заключить, что высокий онкогенный потенциал несут ВПЧ, ЦМВ, ВГП 1/2, HHV6, HBV и HCV.

*Ключевые слова:* рак печени, рак толстого кишечника, вирусы, мутации.

### **Abstract.**

Objectives. To establish the associations of genetic variants of genes and viral DNA/RNA in liver cancer (LC) and colorectal cancer (CRC).

Material and methods. Tissue and blood samples of individuals with morphologically diagnosed CRC and LC (n=130) served as the material for the study. The age of the examined persons was 61.8±13.7 years. A molecular biological study of the detection of DNA/RNA of the virus genome and a study of the BRCA1/2 and hMSH2 genes were performed. The control group was represented by blood samples of 80 healthy individuals with no neoplasms and infections. Statistical processing – SPSS software package.

Results. The number of mutations in the BRCA1/2 and hMSH2 genes in blood samples from patients with CRC was 2.04%, while the frequency of changes in the hMSH2 gene was 4.17%, which is lower than that of detected mutations in the same genes in tumor tissue samples ( $p=0.003$ ). The frequency of mutations in the BRCA1 and hMSH2 genes in the population was 1.25%. Mutations of the BRCA 1/2 genes in women showed their dependence on the hMSH2 gene ( $p<0.05$ ) in CRC. The number of mutations in LC made up 6.13% for tissue samples and 0.85% for the blood ( $p=0.004$ ). The share of viral DNA/RNA carriage in LC was 9.1%, in CRC it made up 6.6%.

Conclusions. Mutations in the BRCA1/2 and hMSH2 genes in individuals with CRC in the blood and tissue samples enable us to suggest a hereditary nature of the tumor. The presence of mutations in the BRCA 1/2 genes in women should be considered as a risk factor of developing CRC: the occurrence in LC correlates with changes in exons 6 and 12 of the hMSH2 gene. The presence of mutations in the hMSH2 gene (exon 6, 12) in LC in the group of patients aged  $61.4\pm 3.4$  years and  $61.7\pm 3.07$  years should be considered as a risk factor of developing LC. Associations of gene mutations with viruses allow us to conclude that HPV, CMV, HSV 1/2, HHV6, HBV and HCV have a high oncogenic potential.

*Keywords: liver cancer, colon cancer, viruses, mutations.*

## Введение

В структуре онкологической заболеваемости рак толстого кишечника (РТК) и рак печени (РП) занимают одно из ведущих мест. Наша страна входит в группу стран с невысокими уровнями онкозаболеваемости, но за последнее десятилетие заболеваемость РТК увеличилась в три раза, а около 35% случаев РП диагностируется на III и IV стадиях [1-3].

До недавнего времени единственной наследственной формой считался колоректальный рак (КРР), составляющий 1-3% всех опухолей толстого кишечника (ТК). К развитию КРР приводят герминальные мутации в генах, у носителей которых риск развития рака составляет 70-84%. Однако в значительном количестве семейных случаев не имеется мутаций в «критичных» генах, что позволяет предположить существование герминальных мутаций в других генах. Сегодня уже известно несколько наследственных синдромов с предрасположенностью к опухолям, которые дополняют уже известные наследственные формы: синдромы Линча, Ли-Фраумени, Пейтца-Егерса и другие [4-9].

Основные методы определения молекулярно-биологических маркеров в онкологии основаны на двух подходах: на оценке изменений на геномном (по наличию мутантного гена) или на белковом уровнях (по экспрессии мутантного белка).

Цель исследования – установить ассоциации генетических вариантов генов и вирусной ДНК/РНК при раке печени и раке толстого кишечника.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе Института биохимии биологически активных соединений

НАН Беларуси и Гродненского государственного медицинского университета.

Материалом для исследования были образцы ткани и крови лиц белорусской этнопринадлежности с морфологически установленным РТК и РП (время установления диагноза от 6 мес. до 13 лет). В соответствии с Международной гистологической классификацией образцы ткани опухоли ( $n=130$ , 106 клинических случаев) при РТК были представлены: С18 – рак ободочной кишки, С19 – рак ректосигмоидного соединения, С20 – рак прямой кишки ( $n=68$ ), включая 8,5% ( $n=11$ ) случаев метастазов РТК в легкое, в лимфатические узлы брюшной полости, в печень. Образцы ткани РП (С22,  $n=62$ ) представлены гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) [10].

Пациенты были прооперированы по клиническим показаниям в онкологическом диспансере. Патоморфологический материал исследован в областном клиническом патологоанатомическом бюро. Кровь для исследования ( $n=129$ ) была взята в период нахождения пациентов на лечении в стационаре в соответствии с действующими клиническими протоколами.

Возраст обследуемых на момент постановки диагноза составил 29-87 лет (Me –  $61,8\pm 13,7$ ), женщин 40,8% ( $n=53$ ), мужчин – 59,2% ( $n=77$ ).

Выполнено 520 исследований детекции ДНК/РНК генома следующих вирусов: Эпштейна-Барр (ВЭБ, HHV4), гепатита В (ВГВ/HBV), гепатита С (ВГС/HCV), папилломы человека (ВПЧ/HPV), цитомегаловирус (ЦМВ/CMV), простого герпеса 1/2 типа (ВПГ 1/2; HSV 1/2) и герпеса 6 типа (HHV6).

Молекулярно-биологическое исследование генов BRCA1 (экзон 2, экзон 5, экзон 11, экзон 20), BRCA2 (экзон 11) и MSH2 (экзон 1-16) выполнено в 129 случаях (анализ 1077 детекций).

Выделение ДНК/РНК (ПЦР) из образцов ткани проводилось согласно инструкциям производителя: тест-система «Applied Biosystems» (США), «MagneSil Genomic, Fixed System» (Promega, США) (США), «QIAamp DNA Blood Mini Kit», Qiagen (Германия). Геномную ДНК/РНК из образцов крови выделяли при помощи наборов «ДНК/РНК Сорб В» (Россия) в соответствии с инструкцией. Амплификация экзонов генов проведена при помощи наборов Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль) для детекции гена BRCA (exon 5, exon 2 – 185delAG), exon 11 – 4145delA, exon 20 – 5382insC в гене BRCA1; exon 11 – 6174delT в гене BRCA2) и детекции экзонов гена hMSH2 (MLPA Tests: HNPCC - deletion/duplication – Diagnosis of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC), Pronto Diagnostics Ltd. (Израиль). Для определения изменений в экзонах гена hMSH2 использован оригинальный набор реагентов на основе разработанных отечественных праймеров [11, 12].

Амплификация ДНК/РНК вирусов выполнена по заданному протоколу в автоматическом режиме на амплификаторе-термоциклере «RotorGene» (Германия), тест-системы «Amplisens» (Россия), дополнительный контроль количественных и качественных характеристик ДНК/РНК – на спектрофотометре «BioPhotometer Plus» (Eppendorf, Германия).

Группа контрольных исследований представлена образцами крови 80 практически здоровых лиц с отсутствием злокачественного новообразования и вирусных инфекций на момент обследования, среди которых было 50 мужчин (62,5%) и 30 женщин (37,5%), среднего возраста 56,5±8,3 года.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди респондентов контрольной группы ( $n=80$ ), у которых не было родственников с онкопатологией, встречаемость мутаций генов (BRCA1, BRCA2, hMSH2) составила 1,25% для BRCA 1 экзон 20 (женщина, 47 лет, сельский житель) и 1,25% для hMSH2 экзон 11 (женщина, 52 года, городской житель). Мутаций экзонов гена BRCA2 в контроле не обнаружено.

Встречаемость мутаций в экзонах генов в образцах тканей и крови лиц с установленным диагнозом РТК представлена в таблице 1.

Общее количество мутаций в образцах тканей при РТК составило 86/7,98% от общего количества исследований ( $n=1077$ ).

В процессе оценки 432 исследований по 1-16 экзону гена hMSH2 в образцах тканей при РТК показано, что встречаемость мутаций составила 78/18,05%. Как видно из таблицы 1, количество изменений в гене hMSH2 варьировало: наибольшее в экзоне 9 гена hMSH2 (17/63%), далее экзон 6 (14/51,9%), экзон 8 (10/37%), экзон 1 и экзон 11 (по 8/29,6%), экзон 2 (6/22,2%), экзон 3 и экзон 10 (по 4/14,8%), экзон 14 (2/7,4%), экзон 12 (1/3,7%). В других исследуемых экзонах гена изменений не обнаружено.

В образцах ткани пациентов с установленным диагнозом РТК мутации гена BRCA 1 и BRCA 2 детектированы с частотой от 0,77% (BRCA 1: экзон 5, экзон 11) до 1,55% (BRCA 1: экзон 2, экзон 20; BRCA 2: экзон 11) и только у лиц женского пола ( $n=8$ ). Удельный вес детектируемых мутаций, от всех исследуемых образцов лиц с диагнозом РТК составил 1,24% от общего количества исследований ( $n=645$ ), или 28,5% – от исследуемых образцов у лиц женского пола с диагнозом РТК ( $n=28$ ).

Общее количество мутаций в образцах крови при РТК составило 22/2,04% от общего количества исследований ( $n=1077$ ).

Оценивая встречаемость генетических изменений в образцах крови у лиц с установленным диагнозом РТК показано, что детектируемость мутаций составила 18/4,17% в экзонах гена hMSH2. Как видно из таблицы 1, количество изменений в гене составило: экзон 11 гена hMSH2 (8/29,63%), экзон 6 (4/14,81%), экзон 10 (3/11,11%), экзон 1, экзон 8 и экзон 12 (по 1/3,7%). В других исследуемых экзонах гена hMSH2 изменений не обнаружено. Параллельное исследование «in vitro» по определению экзонов гена hMSH2 с применением отечественных праймеров показало 100% соответствие наших результатов с данными при использовании коммерческих наборов.

Детектированные в крови мутации гена hMSH2 присутствовали и в образцах тканей, в то же время количество изменений в гене hMSH2 в образцах тканей при РТК было выше, чем в крови: 86/7,98% и 22/2,04% ( $p < 0,05$ ).

При проведении анализа встречаемости исследованных мутаций в опухолевой ткани по эк-

Таблица 1 – Частота выявления мутаций генов BRCA 1/2 и MSH2 в образцах ткани и крови при РТК (абс./%)

Исследуемый ген, экзон	n	Мутации, ткань		Мутации, кровь	
		количество	удельный вес, %	количество	удельный вес, %
BRCA 1 экзон 5	129	1*	0,77	0**	0,00
BRCA экзон 2	129	2*	1,55	0**	0,00
BRCA 1 экзон 20	129	2*	1,55	2**	1,55
BRCA 1 экзон 11	129	1*	0,77	1**	0,78
BRCA 2 экзон 11	129	2*	1,55	1**	0,78
MSH2, экзон 1	27	8	29,6	1	3,70
MSH2, экзон 2	27	6	22,2	0	0,00
MSH2, экзон 3	27	4	14,8	0	0,00
MSH2, экзон 4	27	0	0,0	0	0,00
MSH2, экзон 5	27	0	0,0	0	0,00
MSH2, экзон 6	27	14	51,9	4	14,81
MSH2, экзон 7	27	4	14,8	0	0,00
MSH2, экзон 8	27	10	37,0	1	3,70
MSH2, экзон 9	27	17	63,0	0	0,00
MSH2, экзон 10	27	4	14,8	3	11,11
MSH2, экзон 11	27	8	29,6	8	29,63
MSH2, экзон 12	27	1	3,7	1	3,70
MSH2, экзон 13	27	0	0,0	0	0,00
MSH2, экзон 14	27	2	7,4	0	0,00
MSH2, экзон 15	27	0	0,0	0	0,00
MSH2, экзон 16	27	0	0,0	0	0,00

Примечание: \* – образцы тканей лиц женского пола (n=28 – лица женского пола, от общего количества исследуемых образцов).

зонам гена hMSH2 (разведочный и корреляционный анализ) установлено, что компонента экзона 10, экзона 11 и экзона 12 гена hMSH2 с выявленной мутационной характеристикой в крови (вероятностная наследственная природа изменений) обеспечивает варьирование в ткани:

– экзоны 11 и 3 ( $r_s=0,414362$ ;  $p<0,05$ ), экзоны 11 и 6 ( $r_s=0,462949$ ;  $p<0,05$ ), экзоны 11 и 10 ( $r_s=0,414362$ ;  $p<0,05$ );

– экзоны 10 и 6 ( $r_s=0,401859$ ;  $p<0,05$ ), экзоны 10 и 12 ( $r_s=0,470270$ ;  $p<0,05$ );

– экзоны 12 и 14 ( $r_s=0,693375$ ;  $p<0,05$ ).

Анализ обнаруженных мутаций в ткани показал, что компонента экзона 1, 2, 3, 6, 7, 8 и 9 гена hMSH2 (вероятностная спонтанная и/или индуцированная природа генетических изменений) обеспечивает варьирование в ткани:

– экзона 1 с экзонами 3 ( $r_s=0,642685$ ;  $p<0,05$ ) и экзонами 7 ( $r_s=0,414362$ ;  $r_s=0,529414$   $p<0,05$ );

– экзона 6 с экзонами 7, экзонами 8 и экзонами 9 ( $r_s=0,401859$ ;  $r_s=0,585568$ ;  $r_s=0,488921$ ;  $p<0,05$ );

– экзона 8 с экзонами 6 и 9 ( $r_s=0,585568$ ;  $r_s=0,429412$   $p<0,05$ ).

Во всех случаях анализа образцов опухолевой ткани как главной компонента выделен экзон 6 гена hMSH2 (мощность – 0,921). Анализ множественной регрессии предсказанного значения возраста вероятного развития РТК при носительстве мутации гена hMSH2 (экзон 6) установлен для возраста  $58,5\pm 3,7$  года ( $-95,0\%$  ИС=50,7 года,  $+95,0\%$  ИС=66,3 года,  $t=15,538$ ,  $p=0,00001$ ).

В образцах ткани пациентов с установленным диагнозом РТК мутации гена BRCA 1 и BRCA 2 детектированы с частотой от 0,78% до 1,55% и только у 4-х лиц женского пола (табл. 1). Удельный вес детектируемых мутаций, от всех исследуемых образцов лиц с диагнозом РТК составил 0,62% от общего количества исследований (n=645), или 14,24% от исследуемых образцов у лиц женского пола с диагнозом РТК (n=28).

Мутации гена BRCA 1 и BRCA 2 в крови женщин детектированы в 4/3,1% случаях от всех исследуемых образцов лиц с диагнозом РТК.

При оценке встречаемости мутаций генов BRCA 1/2 среди женщин при РТК установлены значимые ранговые корреляции с экзонами гена



hMSH2: экзон 11 гена BRCA 2 и экзон 5 гена BRCA 1 ( $r_s=0,704714$ ;  $p<0,05$ ), экзон 2 гена BRCA 1 ( $r_s=0,493197$ ;  $p<0,05$ ) и экзоны 14 гена hMSH2 и экзон 2 гена BRCA 1 ( $r_s=0,460$ ;  $r_s=0,461$   $p<0,05$ ).

Значение мутации гена как главной компоненты у женщин с РТК распределена по мощности: 1-я мощность (0,932) – экзон 11 гена BRCA 2; 2-я (0,627) – экзон 5 гена BRCA 1; 3-я (0,295) – экзон 2 гена BRCA 1.

Встречаемость мутаций в экзонах генов в образцах ткани и крови лиц с установленным диагнозом РПЯ представлена в таблице 2.

Общее количество мутаций в образцах при РП составило 58/6,13% в образцах опухолевой ткани и 8/0,85% в образцах крови, от общего количества ( $p=0,004$ ).

Встречаемость генетических изменений в гене hMSH2 по 1-16 экзону гена составила 52/15,48% в образцах тканей при РП. Как видно из таблицы 2, количество изменений в гене варьировало: наибольшее в экзоне 9 гена hMSH2 (11/52,38%), экзоне 1 (10/47,62%), экзоне 6 (6/28,57%), экзоне 8 (5/23,81%), экзоне

2 (4/19,05%), экзонах 1 и 11 (по 8/29,6%), экзоне 2 (6/22,2%), экзонах 4, 12 и 16 (по 3/14,29%), экзонах 7 и 14 (по 2/9,52%), экзонах 3, 5 и 10 (по 1/4,76%).

Детектируемость мутаций в гене hMSH2 в образцах крови у лиц с РП составила 6/1,79%. Одновременное присутствие мутации гена hMSH2 в образцах крови и опухолевой ткани у пациентов позволяет предположить наследственный механизм возникновения РП.

В образцах опухолевой ткани и крови пациентов с диагнозом РП мутации гена BRCA 1 и BRCA 2 детектированы с частотой 0,63% в ткани и 0,21% в крови от числа всех исследуемых образцов ( $n=946$ ). Анализ удельного веса изменений в гене среди лиц женского пола с этим диагнозом показал, что на образцы ткани приходится 6/24,0% случаев, крови – 2/8,0% от 25 женщин ( $p<0,05$ ).

Встречаемость мутаций генов BRCA 1/2 среди лиц женского пола имела значимые ранговые корреляции при РП с экзонами гена hMSH2:

– экзон 5 ген BRCA1 и экзон 11 гена BRCA2 ( $r_s=0,704179$ ;  $p<0,05$ );

Таблица 2 – Частота выявления мутаций генов BRCA 1/2 и MSH2 в образцах ткани и крови у лиц с РП (абс./%)

Исследуемый ген, экзон	n	Мутации, ткань		Мутации, кровь	
		количество	удельный вес, %	количество	удельный вес, %
BRCA 1 экзон 5	122	1*	0,82	1*	0,82
BRCA 1 экзон 2	122	1*	0,82	1*	0,82
BRCA 1 экзон 20	122	2*	1,64	0*	0,00
BRCA 1 экзон 11	122	0*	0,00	0*	0,00
BRCA 2 экзон 11	122	2*	1,64	0*	0,00
MSH2, экзон 1	21	10	47,62	1	4,76
MSH2, экзон 2	21	4	19,05	0	0,00
MSH2, экзон 3	21	1	4,76	0	0,00
MSH2, экзон 4	21	3	14,29	0	0,00
MSH2, экзон 5	21	1	4,76	0	0,00
MSH2, экзон 6	21	6	28,57	1	4,76
MSH2, экзон 7	21	2	9,52	0	0,00
MSH2, экзон 8	21	5	23,81	0	0,00
MSH2, экзон 9	21	11	52,38	3	14,29
MSH2, экзон 10	21	1	4,76	0	0,00
MSH2, экзон 11	21	0	0,00	0	0,00
MSH2, экзон 12	21	3	14,29	1	4,76
MSH2, экзон 13	21	0	0,00	0	0,00
MSH2, экзон 14	21	2	9,52	0	0,00
MSH2, экзон 15	21	0	0,00	0	0,00
MSH2, экзон 16	21	3	14,29	0	0,00
Всего	946	58	6,13	8	0,85

Примечание: \* – образцы тканей лиц женского пола ( $n=25$  – лица женского пола, от общего количества исследуемых образцов).

– экзон 20 гена BRCA1 и экзон 10 гена hMSH2 ( $r_s=0,689202$ ;  $p<0,05$ ), экзон 6 гена hMSH2 ( $r_s=0,512989$ ;  $p<0,05$ ) и экзон 14 гена hMSH2 ( $r_s=0,447368$ ;  $p<0,05$ );

– экзон 5 гена BRCA1 и экзон 11 гена BRCA2 ( $r_s=0,704181$ ;  $p<0,05$ );

– экзон 2 гена BRCA1 и экзон 11 гена BRCA2 ( $r_s=0,704178$ ;  $p<0,05$ ).

По результатам исследования мутаций в ткани и крови по экзонам генов hMSH2, BRCA1 и BRCA2 (разведочный и корреляционный анализы) установлено, что компонента экзона 6 и 12 гена hMSH2 и экзона 5 гена BRCA1 с выявленной мутационной характеристикой в крови (вероятностной наследственной, вероятностной спонтанной и/или индуцированной) обеспечивает варьирование следующих изменений в ткани:

– экзон 8 гена hMSH2 и экзон 11 гена BRCA2 ( $r_s=0,580381$ ;  $p<0,05$ ), экзон 9 гена hMSH2 ( $r_s=0,533002$ ;  $p<0,05$ );

– экзон 1 гена hMSH2 и экзон 11 гена hMSH2 ( $r_s=0,508747$ ;  $p<0,05$ );

– экзон 3 гена hMSH2 и экзон 12 гена hMSH2 ( $r_s=0,547723$ ;  $p<0,05$ );

– экзон 10 hMSH2 и экзон 12 гена hMSH2 ( $r_s=0,547723$ ;  $p<0,05$ ), экзон 14 гена hMSH2 ( $r_s=0,689202$ ;  $p<0,05$ );

– экзон 6 гена hMSH2 и экзон 2 гена hMSH2 ( $r_s=0,766965$ ;  $p<0,05$ ), экзон 10 гена hMSH2

( $r_s=0,689202$ ;  $p<0,05$ ), экзон 12 гена hMSH2 ( $r_s=0,645497$ ;  $p<0,05$ ), экзон 14 гена hMSH2 ( $r_s=0,794719$ ;  $p<0,05$ ).

Во всех случаях анализа (факторный) как главная компонента выделено изменение в экзонах 6 ( $F=0,82977$ ,  $p<0,05$ ) и 12 гена hMSH2 ( $F=0,73855$ ,  $p<0,05$ ). Анализ множественной регрессии предсказанного значения возраста вероятного развития РП при носительстве мутации установлен для гена hMSH2: экзон 6 –  $61,4 \pm 3,4$  года ( $-95,0\%$  ИС= $54,2$  года,  $+95,0\%$  ИС= $68,5$  лет,  $t=18,034$ ,  $p=0,00001$ ), экзон 12 –  $61,7 \pm 3,07$  лет ( $-95,0\%$  ИС= $55,3$  года,  $+95,0\%$  ИС= $68,1$  год,  $t=20,077$ ,  $p=0,0001$ ).

Встречаемость ДНК/РНК вирусов в образцах тканей лиц с установленным диагнозом РТК и РП представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, при РТК обнаружены следующие ДНК/РНК вирусов: ВПГ 1/2 типов –  $86,8\%$ , HHV6 –  $25\%$ , ВЭБ –  $19,1\%$ , ЦМВ –  $10,3\%$ , HCV –  $4,4\%$ , HBV –  $2,94\%$ . При РП выделение вирусной ДНК/РНК составило: ВПГ 1/2 –  $56,1\%$ , ЦМВ –  $17,1\%$ , HCV –  $17,1\%$ , HHV6 –  $24,4\%$ , HBV –  $4,9\%$ , ВПЧ –  $4,1\%$ , ВЭБ –  $2,4\%$ . Микст-персистирование вирусов в тканях опухолей (более одного ДНК/РНК в одном образце) было представлено сочетаниями:

– при РП ( $n=11$ ): 2 случая у мужчин (ЦМВ и HHV6); 1 случай у женщины (ЦМВ и HCV); 1 случай у мужчины (ВПГ 1/2 типа + HCV + HHV6);

Таблица 3 – Частота выявления ДНК/РНК вирусов в образцах ткани при раке толстого кишечника и раке печени, абс./%

Патология и локализация	Общее число	Женский		Мужской	
		n	%	n	%
<i>Рак толстого кишечника</i>					
ВПЧ (HPV)	68	0	0	0	0
ВПГ 1/2 типов	68	48	70,6	11	16,2
ЦМВ	68	4	5,9	3	4,4
ВЭБ	68	3	4,4	10	14,7
HBV	68	1	1,5	1	1,5
HCV	68	0	0	3	4,4
HHV6	68	3	4,4	14	20,6
<i>Рак печени</i>					
ВПЧ	41	0	0	2	4,9
ВПГ 1/2 типов	41	15	36,6	8	19,5
ЦМВ	41	2	4,9	5	12,2
ВЭБ	41	1	2,4	0	0
HBV	41	1	2,4	1	2,4
HCV	41	1	2,4	6	14,6
HHV6 (ВПГ6)	41	1	2,4	9	21,9

2 случая у женщин (ВПГ 1/2 типа и ННВ6); 1 случай у мужчины (НСV и ННВ6); 1 случай у мужчины (НВV и ВЭБ); 2 случая у мужчины (ВПГ1/2 типа и ЦМВ); 1 случай у женщины (ЦМВ + НCV + ННВ6);

– при РТК (n=8): по 1 случаю у мужчин (ВЭБ + ННВ6; ВПГ1/2 типа + ВЭБ; ВПГ1/2 типа + ННВ6; НCV + ННВ6); 3 случая комбинации ЦМВ+ВЭБ (2 мужчины, 1 женщина); 1 случай у мужчины ЦМВ+ВЭБ+ННВ6.

Удельный вес комбинированного носительства вирусной ДНК/РНК при РП – 11/9,1%, при РТК – 8/6,6%.

Между оцененными генетическими изменениями в опухолевой ткани и образцах крови лиц с РТК и РП установлен ряд достоверных зависимостей с ДНК и РНК вирусов. В частности, при РТК корреляционные связи и зависимости у вирусов показаны при следующих генетических изменениях:

– при носительстве мутаций гена BRCA 1 экзон 5: ВПГ 1/2 типов ( $r_s=0,265025$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве мутаций гена BRCA 1 экзон 2: ВПЧ 16/18 типов ( $r_s=0,702038$ ;  $p<0,05$ ), ВПЧ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) типов ( $r_s=0,485507$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве мутаций гена BRCA 1 экзон 20: ННВ6/ВПГ6 типа ( $r_s=0,292141$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве мутаций гена BRCA 2 экзон 11: ВПЧ 16/18 типов ( $r_s=0,702038$ ;  $p<0,05$ ); ВПЧ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) типов ( $r_s=0,486501$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве мутаций гена hMSH 2 экзон 10: НВV ( $r_s=0,470270$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве ВЭБ: ЦМВ ( $r_s=0,454234$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве ННВ6/ВПГ 6 типа: НCV ( $r_s=0,419270$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве НCV: ВПЧ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) типов ( $r_s=0,327592$ ;  $p<0,05$ ).

При РП достоверные корреляционные связи и зависимости у вирусов показаны при следующих генетических изменениях:

– при носительстве мутаций гена BRCA 1 экзон 5: ВПГ 1/2 типов ( $r_s=0,291969$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве мутаций гена BRCA 1 экзон 2: ЦМВ ( $r_s=0,291969$ ;  $p<0,05$ ), НВV ( $r_s=0,261354$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве мутаций гена BRCA 2 экзон 11: ВПЧ 16/18 типов ( $r_s=0,702038$ ;  $p<0,05$ ); ВПЧ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) типов ( $r_s=0,486501$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве ВЭБ: НВV ( $r_s=0,281184$ ;  $p<0,05$ );

– при носительстве мутаций гена hMSH 2 экзон 9: НCV ( $r_s=0,391965$ ;  $p<0,05$ ).

## Заключение

Среди лиц здоровой популяции частота мутаций в генах BRCA1 и hMSH2 составила 1,25%, в отличие от гена BRCA2, в котором изменения не детектировались.

Общее количество мутаций генов BRCA1, BRCA2, hMSH2 в образцах крови у лиц с диагнозом РТК составило 2,04% при частоте изменений в гене hMSH2 (экзон 1-16) – 4,17%, что значительно ниже частоты детектируемых мутаций в этих же генах в образцах опухолевой ткани – 7,98% ( $p=0,003$ ) при частоте генетических изменений в гене hMSH2 (экзон 1-16), равной 18,05% ( $p=0,001$ ).

Факт обнаружения мутаций гена BRCA1/2 и hMSH2 у лиц с установленным диагнозом РТК одновременно в крови и в образцах тканей позволяет предположить возможное наследственное происхождение опухоли. Высказанное предположение подтвердили результаты разведочного и корреляционного анализа мутаций в ткани по экзонам гена hMSH2. Во всех случаях как главная компонента выделен экзон 6 гена hMSH2 (мощность – 0,921). Анализ множественной регрессии предсказанного значения возраста вероятного развития РТК при носительстве мутации гена hMSH2 (экзон 6) установлен для возраста  $58,5\pm 3,7$  года ( $p=0,00001$ ).

Анализ встречаемости мутаций генов BRCA 1/2 среди женщин показал их зависимость при РТК с экзонами гена hMSH2 ( $p<0,05$ ). Наличие мутаций в генах BRCA 1/2 (экзон 11 гена BRCA 2, экзон 5 гена BRCA 1, экзон 2 гена BRCA 1) у женщин следует рассматривать как потенциальный риск развития РТК.

Общее количество мутаций при РП составило 6,13% для образцов опухолевых тканей и 0,85% для образцов крови ( $p=0,004$ ). Встречаемость мутаций генов BRCA 1/2 среди лиц женского пола при РП коррелировала с изменениями в экзонах 6 и 12 гена hMSH2 и гена BRCA1 (экзон 5),  $p<0,05$ .

Наличие мутаций в гене hMSH2 при РП в возрастной группе  $61,4\pm 3,4$  года (экзон 6) и группе  $61,7\pm 3,07$  года (экзон 12), следует рассматривать как потенциальный риск развития РП.

Несмотря на важную роль наследственного фактора в формировании РТК и РП, остается открытым вопрос возрастающего количества мутаций (спонтанные, индуцированные или спорадические) под действием модифицируемых факторов риска, к которым относятся вирусные агенты.

Установленные ассоциации мутаций исследованных генов в крови и ткани опухолей с различными вирусами позволяют заключить, что наиболее высокий онкогенный потенциал несут в себе ВПЧ, ЦМВ, ВВП 1/2, HHV6, HBV и HCV, что, несомненно, необходимо дальше исследовать. На сегодняшний день можно однозначно признать, что вирусы являются значимым фактором риска развития РТК и РП в связи с их способностью перепрограммирования генома клетки за счет своего генетического потенциала.

Основные механизмы, приводящие к более высокому риску развития РТК и РП, до сих пор неясны, в связи с чем необходимы дальнейшие меры по профилактике и тщательному клинико-лабораторному мониторингу, включая скрининг на маркеры потенциально онкогенных вирусов.

Применение набора реагентов для детекции экзонов гена hMSH2 на основе разработанных отечественных праймеров показало высокую информативность результатов и их соответствие результатам исследования коммерческим наборам реагентов.

## Литература

1. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010-2019 гг. / А. Е.

## References

1. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA, Ipatiy TB; Polyakov SL, red. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2010-2019. Minsk, RB: RNPTsOMR im NN Aleksandrova; 2020. 298 p. (In Russ.)
2. International Agency for Research of Cancer. Cancer Today. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020>. [Accessed 08th December 2022].
3. Anwanwan D, Singh SK, Singh S, Saikam V, Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020 Jan;1873(1):188314. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188314
4. Blair VR. Familial Gastric Cancer: Genetics, Diagnosis and Management. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012 Jan;21(1):35-56. doi: 10.1016/j.soc.2011.09.003

- Океанов [и др. ] ; под ред. С. Л. Полякова. Минск : РНИЦОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. 298 с.
2. Cancer Today [Electronic resource] / International Agency for Research of Cancer. Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020>. Date of access: 08.12.2022.
3. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches / D. Anwanwan [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2020 Jan. Vol. 1873, N 1. 188314.
4. Blair, V. R. Familial Gastric Cancer: Genetics, Diagnosis and Management / V. R. Blair // *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. 2012 Jan. Vol. 21, N 1. P. 35–56.
5. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands / L. G. Capelle [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010 Feb. Vol. 138, N 2. P. 487–492.
6. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53 / J. M. Varley [et al.] // *J. Med. Genet*. 1995 Dec. Vol. 32, N 12. P. 942–945.
7. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome / M. G. F. van Lier [et al.] // *Gut*. 2011 Feb. Vol. 60, N 2. P. 141–147.
8. Ulvik, R. J. The liver in haemochromatosis / R. J. Ulvik // *Trace. Elem. Med. Biol*. 2015. Vol. 31. P. 219–224.
9. Kamihara, J. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome / J. Kamihara, H. Q. Rana, J. E. Garber // *Hum. Mutat*. 2014 Jun. Vol. 35, N 6. P. 654–662.
10. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance / I. C. Talbot [et al.] // *Histopathology*. 1981 Mar. Vol. 5, N 2. P. 141–163.
11. Способ и набор для определения мутаций в гене hMSH2 в образце биологического материала человека : заявка Респ. Беларусь : МПК G 01 N 33/48 / О. Е. Кузнецов, О. В. Горчакова ; заявитель Кузнецов О. Е., Горчакова О. В. № а20210332 ; заявл. 29.11.21, Афіц. бюл.
12. Горчакова, О. В. Метод выявления мутаций в гене hMLH1 при опухолях кишечника / О. В. Горчакова, О. Е. Кузнецов // *Мед. новости*. 2019. № 2. С. 76–79.

Поступила 08.11.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

5. Capelle LG, Van Grieken NCT, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):487-92. doi: 10.1053/j.gastro.2009.10.051
6. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker KJ, Teare MD, Santibanez-Koref MF, et al. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet*. 1995 Dec;32(12):942-5. doi: 10.1136/jmg.32.12.942
7. Van Lier MGF, Westerman AM, Wagner A, Looman CWN, Wilson JHP, de Rooij FWM, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut*. 2011 Feb;60(2):141-7. doi: 10.1136/gut.2010.223750
8. Ulvik RJ. The liver in haemochromatosis. *Trace Elem Med Biol*. 2015;31:219-24. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.08.005

9. Kamihara J, Rana HQ, Garber JE. Germline TP53 mutations and the changing landscape of Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2014 Jun;35(6):654-62. doi: 10.1002/humu.22559
10. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology.* 1981 Mar;5(2):141-63. doi: 10.1111/j.1365-2559.1981.tb01774.x
11. Kuznetsov OE, Gorchakova OV. Method and kit for determination of mutations in the hMSH2 gene in a sample of human biological material: zayavka Resp Belarus': MPK G 01 N 33/48. № a20210332; zayavl 29.11.21, Afits byul. (In Russ.)
12. Gorchakova OV, Kuznetsov OE. A method for detecting mutations in the hMLH1 gene in intestinal tumors. *Med Novosti.* 2019;(2):76-9. (In Russ.)

*Submitted 08.11.2022*

*Accepted 07.12.2022*

**Сведения об авторах:**

О.Е. Кузнецов – к.б.н., доцент, директор Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>,

E-mail: [olegkuznetsov@inbox.ru](mailto:olegkuznetsov@inbox.ru) – Кузнецов Олег Евгеньевич;

В.М. Цыркунов – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-9366-6789>.

**Information about authors:**

A.E. Kuzniatsou – Candidate of Biological Sciences, associate professor, director of the Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>,  
E-mail: [olegkuznetsov@inbox.ru](mailto:olegkuznetsov@inbox.ru) – Aleh E. Kuzniatsou;

V.M. Tsyrukunov – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9366-6789>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.47>

## **Влияние фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа на эффективность трансплантации мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной периферической нейропатии**

**А.-М.В. Ерофеева**

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 47-56.

## **The impact of pharmacological blocking of type 1 cannabinoid receptors on the effectiveness of mesenchymal stem cell transplantation in experimental peripheral neuropathy**

**A.-M.V. Yerofeyeva**

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

Vestnik VGMU. 2022;21(6):47-56.

---

### **Резюме.**

Цель – изучить влияние фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB<sub>1</sub>) мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) либо мягких тканей области аксотомии седалищного нерва крыс на эффективность локальной клеточной трансплантации в эксперименте.

Материал и методы. Модель периферической нейропатии формировали у крыс Wistar (n=57) путём аксотомии седалищного нерва на уровне верхней трети бедра левой задней лапы. Осуществлена фармакологическая блокада CB<sub>1</sub> рецепторов МСК ЖТ крыс либо мягких тканей их конечностей в области хирургического вмешательства с последующей трансплантацией суспензии клеток в дозе 1x10<sup>6</sup> клеток/кг в область аксотомии седалищного нерва. Проведена оценка ноцицептивных реакций крыс на механический и термический стимулы в динамике, а также осуществлен детальный анализ походки с помощью установки CatWalk XT.

Результаты. Фармакологическая блокада CB<sub>1</sub> рецепторов мягких тканей области перерезки седалищного нерва крыс не оказала модулирующего действия на антиноцицептивные эффекты МСК ЖТ и вызванные последними изменения исследуемых параметров походки. Вместе с тем, блокада CB<sub>1</sub> рецепторов самих МСК ЖТ приводила к ускорению развития анальгетического эффекта трансплантации стволовых клеток, но при этом снижала его эффективность на более поздних сроках наблюдения и в целом сокращала его продолжительность.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об участии CB<sub>1</sub> рецепторов, расположенных на МСК ЖТ, в развитии их антиноцицептивных эффектов при локальной трансплантации в область повреждения периферического нерва. Для более полного раскрытия механизмов реализации эффектов МСК ЖТ через CB<sub>1</sub> рецепторы необходимы дальнейшие исследования.

*Ключевые слова:* мезенхимальные стволовые клетки, нейропатическая боль, седалищный нерв, каннабиноидные рецепторы, функциональный седалищный индекс, анализ походки, гипералгезия.

### **Abstract.**

Objectives. To study the impact of pharmacological blockade of type 1 cannabinoid receptors (CB<sub>1</sub>) located on adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSCs) or perineural tissue in the area of sciatic nerve axotomy on anti-nociceptive actions of local stem cell transplantation in experiment.

Material and methods. Neuropathic pain was induced in Wistar rats (n=57) by the full sciatic nerve axotomy in the left hind paw. Pharmacological blockade of CB<sub>1</sub> receptors was done on ADMSCs in rats or their hind paw tissues in the surgery area and then stem cells were transplanted at a dose of 1x10<sup>6</sup> cells/kg to the site of sciatic nerve axotomy.

Nociceptive responses to mechanical and thermal stimuli were assessed in dynamics, as well as detailed gait analysis was made with the help of CatWalk XT.

Results. It has been found that blocking of CB<sub>1</sub> receptors of perineural tissues did not affect nociceptive reactions to mechanical and thermal stimuli and gait parameters compared to ADMSCs transplantation only. Nevertheless blockade of CB<sub>1</sub> receptors on ADMSCs led to a more rapid development of the analgesic effect after stem cell transplantation, but at the same time, at the later stages of the experiment, the anti-nociceptive efficacy of ADMSCs was reduced and lasted for less time.

Conclusions. The obtained results testify to the involvement of CB<sub>1</sub> receptors located on ADMSCs in anti-nociceptive actions after their transplantation to the area of peripheral nerve injury. For a better disclosure of the mechanisms of ADMSCs actions through CB<sub>1</sub> receptors further investigations are needed.

Keywords: mesenchymal stem cells, neuropathic pain, sciatic nerve, cannabinoid receptors, sciatic functional index, gait analysis, hyperalgesia.

## Введение

Периферические neuropатии представляют собой обширную группу болевых синдромов, вызванных структурными либо функциональными нарушениями звеньев периферической нервной системы различной этиологии [1, 2]. Данная нозология охватывает 7-20% взрослого населения, в том числе до 10% случаев связаны с травматическим повреждением периферических нервов [1, 3]. Несмотря на успехи в разработке и применении способов как системного, так и локального фармакологического купирования боли при периферической neuropатии [2, 4, 5], клеточная терапия данных состояний также представляется перспективным подходом к улучшению качества жизни данной категории пациентов. В качестве наиболее подходящей популяции клеток для локальной трансплантации на сегодняшний день все чаще рассматривают мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК ЖТ). Помимо известных противовоспалительных, антиапоптотических и репаративных свойств, в ряде недавних исследований показана способность МСК ЖТ (при их трансплантации в зону повреждения) купировать болевые ощущения [6, 7]. В частности, ранее нами выявлен выраженный антиноцицептивный эффект однократного локального введения МСК ЖТ в зону травмы Ахиллова сухожилия, а также в область аксотомии седалищного нерва крыс [8-10]. В то же время, механизмы развития и поддержания антиноцицептивного эффекта МСК ЖТ в зоне повреждений периферических нервов остаются до сих пор неясными. Вероятное участие компонентов эндоканнабиноидной системы в реализации эффектов МСК ЖТ обусловлено тем, что присутствие каннабиноидных рецепторов 1 и 2 типа (CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub>) на поверхности данных клеток опосредует их миграцию к источнику эндоканнабиноидов, а

также способствует увеличению выживаемости. Кроме того, стимуляция CB<sub>1</sub> и CB<sub>2</sub> рецепторов при neuropатической боли оказывает существенное анальгетическое действие [11].

В связи с вышеизложенным, целью данной работы явилось изучение влияния фармакологической блокады каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB<sub>1</sub>) мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани либо периневральных тканей на эффективность клеточной трансплантации в область перерезки седалищного нерва крыс.

## Материал и методы

Исследование проведено на 57 половозрелых крысах-самцах стока Wistar с массой 200-220 г. Животных содержали в виварии ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» со свободным доступом к воде и пище. Методом рандомизации животных разделили на следующие группы: I – крысы с моделью периферической neuropатии (НП) без лечения (n=10); II – крысы с НП и трансплантацией МСК ЖТ (n=10); III – крысы с НП и трансплантацией МСК ЖТ после введения антагониста CB<sub>1</sub> рецепторов (n=10); IV – крысы с НП и трансплантацией МСК ЖТ, преинкубированных с антагонистом CB<sub>1</sub> рецепторов (n=9); V – крысы с ложной операцией (n=8); VI – крысы с НП и введением антагониста CB<sub>1</sub> рецепторов (n=5); VII – интактные крысы с введением антагониста CB<sub>1</sub> рецепторов (n=5). Протокол экспериментов одобрен Комиссией по биоэтике при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» (протокол № 1 от 02.02.2022 г.).

Хирургические манипуляции. Модель НП формировали путём аксотомии седалищного нерва на уровне верхней трети бедра левой задней конечности [10]. Предварительно животных вводили в общий наркоз (тиопентал натрия, 50 мг/кг,

внутривенно) с местной анестезией (лидокаина гидрохлорид (Борисовский завод медицинских препаратов, Беларусь), 0,1 мл, внутримышечно). После хирургического вмешательства животных размещали в индивидуальные клетки до полного выхода из наркоза. В случае ложной операции соответствующей группе животных формировали доступ к участку седалищного нерва без перерезки либо лигирования.

**Трансплантация МСК ЖТ.** Предварительно, МСК ЖТ выделяли из жировой ткани интактных крыс и культивировали до 3-го пассажа согласно ранее изложенной методике [10]. Во всех группах аллогенную трансплантацию МСК ЖТ проводили на 7-е сутки после хирургического вмешательства. Суспензию клеток, разведенную в физиологическом растворе в концентрации  $1 \times 10^6$  клеток/мл, вводили внутримышечно путём обкалывания по периметру места хирургического вмешательства в дозе  $1 \times 10^6$  клеток/кг.

**Модуляция  $SV_1$  рецепторов.** Фармакологическую блокаду  $SV_1$  рецепторов МСК ЖТ осуществляли путём преинкубирования с антагонистом AM251 (Sigma Aldrich, Германия) в течение 24 ч при концентрации  $10 \mu\text{M}$ . Блокаду  $SV_1$  рецепторов периневральных тканей осуществляли путём внутримышечного введения AM251 в область хирургического вмешательства в дозе 100 мкг/животное. В данном случае введение антагониста проводили за 30 мин до трансплантации МСК ЖТ.

**Оценка ноцицептивных реакций.** Ноцицептивную чувствительность в ответ на механическую и термическую стимуляцию оценивали путём измерения порога ноцицептивной реакции (ПНР) и латентного периода ноцицептивной реакции (ЛПНР) соответственно [12]. Экспериментальных животных тестировали на алгезиметрах «Рэндалла-Селитто» и «Hot-plate» (Panlab, Испания). Измерения проводили трехкратно с интервалом 5-7 мин на 0, 7, 14, 21, 28, 60 и 90-е сутки исследования. В случае введения антагониста AM251 на фоне НП ноцицептивные реакции измеряли до, а также через 30 мин после инъекции AM251.

**Оценка параметров походки.** Дополнительно, болевые ощущения оценивали на основании анализа параметров походки с использованием аппаратно-программного комплекса CatWalk XT версии 10.6 (Noldus, Голландия). До начала исследования экспериментальных животных адаптировали к прибору для исключения артефактов. Запись пробежек осуществляли в темном вентилируемом помещении при низком уровне шума.

Каждое животное тестировали до получения трех адекватных пробежек. Измерения проводили параллельно алгометрии.

В качестве исследуемых параметров походки выбраны ключевые статические параметры, характеризующие размеры отпечатков (длина – Print Length, ширина – Print Width, площадь – Print Area, площадь максимального контакта отпечатка – Max Contact Area), параметры интенсивности отпечатков (максимальная и средняя интенсивность отпечатка – Max and Mean Intensity), динамические параметры (длительность фазы опоры лапы – Stand Duration, длительность фазы переноса лапы – Swing Duration, рабочий цикл лапы – Duty Cycle), а также функциональный седалищный индекс (ФСИ - SFI), который признается одним из ключевых показателей нарушения моторной функции седалищного нерва [13]. Данные параметры отражают степень тонических болевых ощущений (аллодинии) при произвольном передвижении травмированного экспериментального животного, а также косвенно демонстрируют функциональное состояние седалищного нерва, что ранее показано в ряде исследований нейропатической боли [14, 15]. Для исключения влияния скорости пробежек и массы тела животных исследуемые параметры походки, кроме ФСИ, представлены в процентах от контралатеральной задней конечности.

**Статистическая обработка данных.** Обработку данных выполняли с использованием пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Полученные данные проверяли на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка. Для оценки отличий применяли дисперсионный анализ повторных измерений с последующими апостериорными сравнениями методом наименьшей значимой разницы (НЗР). При сравнении групп с малым количеством животных ( $n=5$ ) до и после введения AM251 применяли критерий Уилкоксона. Для выявления взаимосвязей показателей ноцицептивных реакций и исследуемых параметров походки использовали коэффициент корреляции Спирмена. Вывод о статистической значимости отличий делали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

**Изменения ноцицептивных реакций.** После моделирования НП наблюдали развитие механической и термической гипералгезии к 7-м суткам исследования (рис. 1а, б).



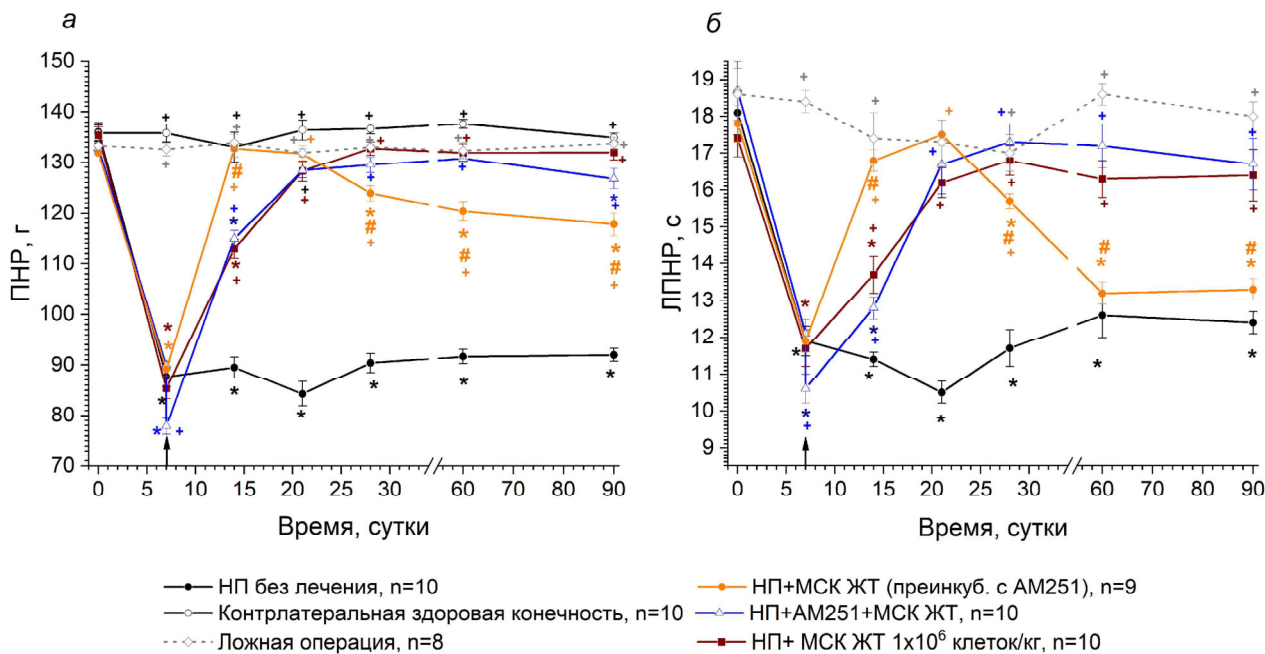


Рисунок 1 – Изменения ноцицептивных реакций на механический (а) и термический (б) стимулы у крыс после моделирования нейропатии (НП), аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) и фармакологической блокады СВ1 рецепторов антагонистом АМ251.

Стрелкой обозначено время трансплантации; \* –  $p < 0,05$  к значениям до моделирования НП; # –  $p < 0,05$  к группе НП+МСК ЖТ; + –  $p < 0,05$  к группе НП без лечения

В частности, в случае нейропатии без лечения отмечено снижение ПНР ипсилатеральной конечности на 35,5% (с  $136,0 \pm 1,9$  г до  $87,7 \pm 2,0$  г,  $p < 0,001$ ) (рис. 1а), показатель ЛПНР снизился на 34,3% (с  $18,1 \pm 0,6$  с до  $11,9 \pm 0,4$  с) (рис. 1б). Указанные изменения сохранялись по 90-е сутки включительно. В группе ложнооперированных животных не отмечено статистически значимых отличий исследуемых показателей ( $p > 0,05$ ) (рис. 1а, б). Аллогенная трансплантация МСК ЖТ в дозе  $1 \times 10^6$  клеток/кг приводила к полному устранению механической и термической гипералгезии к 14-м суткам после трансплантации (21-е сутки исследования) ( $p > 0,05$  по сравнению со значениями до моделирования НП,  $p > 0,001$  по сравнению с НП без лечения), и данный эффект сохранялся по 90-е сутки включительно (рис. 1а, б) [10].

Локальное внутримышечное введение АМ251 intactным крысам в дозе 100 мкг/животное не повлияло на показатели ПНР и ЛПНР (рис. 2а, б). В свою очередь, у крыс с НП фармакологическая блокада СВ<sub>1</sub> рецепторов приводила к снижению на 13,8% ( $p < 0,05$ ), ЛПНР – на 12,2% ( $p < 0,05$ ) относительно значений на 7-е сутки до введения антагониста (рис. 2а, б).

При внутримышечном введении АМ251 за 30 мин до трансплантации МСК ЖТ динамика изменения ПНР не отличалась от таковой в случае введения только МСК ЖТ ( $p > 0,05$ ) (рис 1, а), аналогичная картина наблюдалась и при измерении ЛПНР (рис. 1б). В то же время, предварительное инкубирование МСК ЖТ с  $10 \mu\text{M}$  АМ251 приводило к восстановлению ПНР до исходных значений уже к 7-м суткам после трансплантации (до  $132,7 \pm 1,6$  г,  $p > 0,05$  по сравнению со значениями до моделирования НП,  $p > 0,001$  по сравнению с НП без лечения). С 28-х суток после моделирования НП и далее отмечали выраженное снижение ПНР относительно группы с трансплантацией МСК ЖТ без дополнительных воздействий ( $p < 0,05$  по сравнению со значениями до моделирования НП). К 60-м суткам в данной группе наблюдали снижение ЛПНР до показателей НП без лечения ( $p > 0,05$  по сравнению с НП без лечения). Тенденция к снижению ПНР и ЛПНР сохранялась по 90-е сутки включительно. (рис. 1а, б).

**Изменения параметров походки.** На 7-е сутки после моделирования периферической НП наблюдали снижение длительности контакта ипсилатеральной конечности с поверхностью на 9,8%

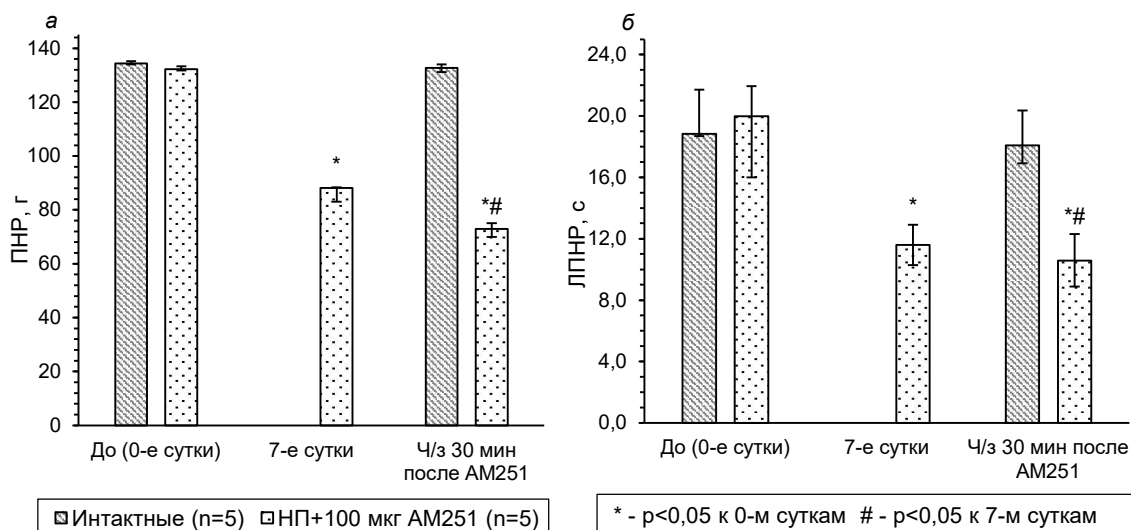


Рисунок 2 – Изменения ноцицептивных реакций на механический (а) и термический (б) стимулы у интактных крыс и после моделирования нейропатии (НП) через 30 минут после введения антагониста AM251 в дозе 100 мкг/животное

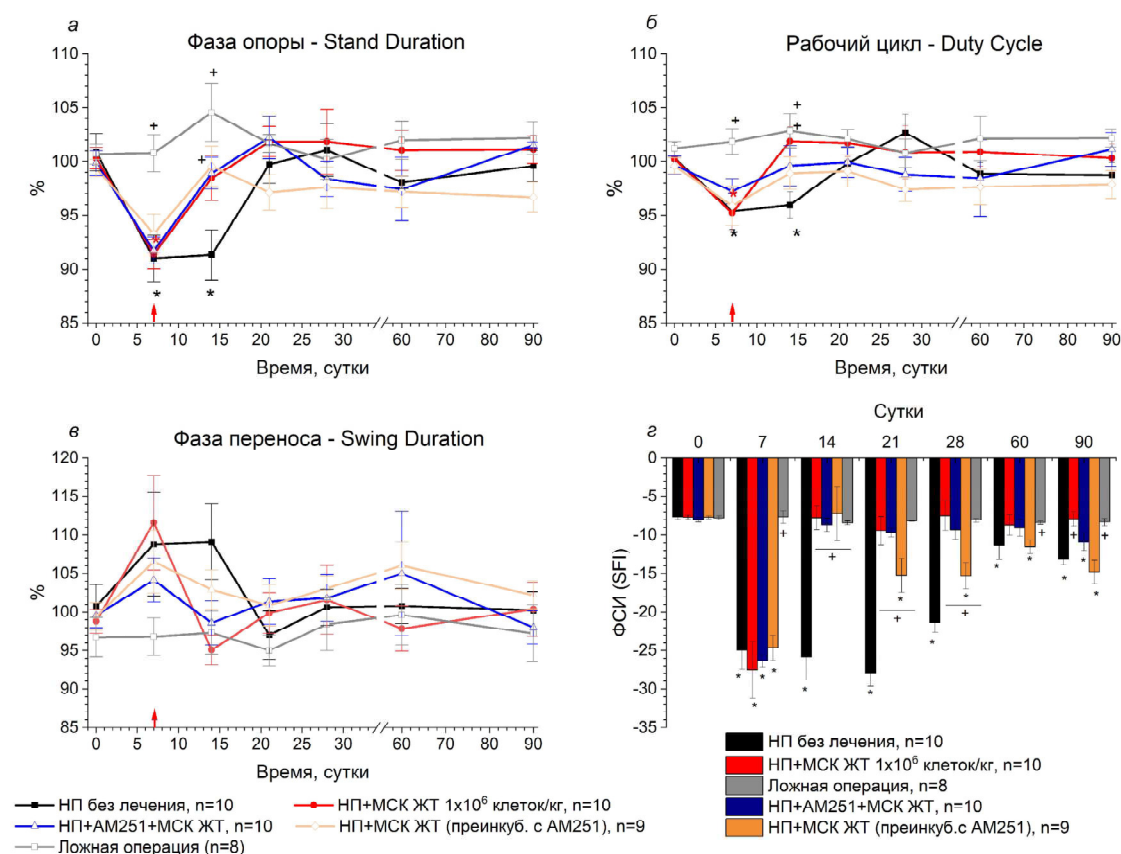


Рисунок 3 – Изменения динамических параметров походки (а, б, в), а также функционального сидящего индекса (ФСИ) (г) у крыс после моделирования нейропатии (НП), аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) и фармакологической блокады СВ<sub>1</sub> рецепторов антагонистом AM251. Стрелкой обозначено время трансплантации; \* – p<0,05 к значениям до моделирования НП; + – p<0,05 к группе НП без лечения

( $p < 0,05$ ) и ее рабочего цикла (на 4,9%,  $p < 0,05$ ), а также выраженное снижение ФСИ на 229,9% (рис. 3а, б, г).

Вместе с тем, не обнаружено статистически значимых отличий в длительности переноса конечности ( $p > 0,05$ ) (рис. 3в). К 21-м суткам после операции у крыс с НП без лечения отмечено восстановление исходной длительности опоры лапы и рабочего цикла ( $p > 0,05$ ). С 28-х суток исследования отмечено прогрессирующее снижение длины отпечатка травмированной конечности (на 14,2%,  $p < 0,05$ ), ширины отпечатка (на 17,1%,  $p < 0,001$ ), общей площади отпечатка (на 20,9%  $p < 0,005$ ) и площади максимального контакта (на 21,4%,  $p < 0,05$ ), а также максимальной интенсивности (на 16,5%,  $p < 0,005$ ) и средней интенсивности отпечатка (на 7,8%,  $p < 0,05$  по сравнению со значениями до моделирования НП) (рис. 4а-г). Указанные изменения сохранялись по 90-е сутки включительно.

Аллогенная трансплантация МСК ЖТ приводила к восстановлению длительности опоры ипсилатеральной конечности, ее рабочего цикла и ФСИ к 7-м суткам после трансплантации (рис. 3а, б, г) и вместе с тем, блокировала нарушения параметров площади и интенсивности отпечатков ипсилатеральной конечности на более поздних сроках исследования (рис. 4а-е).

Локальное внутримышечное введение АМ251 до инъекции МСК ЖТ не повлияло на динамику изменения исследуемых параметров походки экспериментальных животных относительно трансплантации только МСК ЖТ (рис. 3а-г, рис. 4а-е). Инъекция А251 интактным животным также не повлияла на исследуемые параметры походки (табл.).

Однако трансплантация преинкубированных с АМ251 МСК ЖТ приводила к значимому ухудшению ФСИ с 21-х суток исследования (на 98,1%

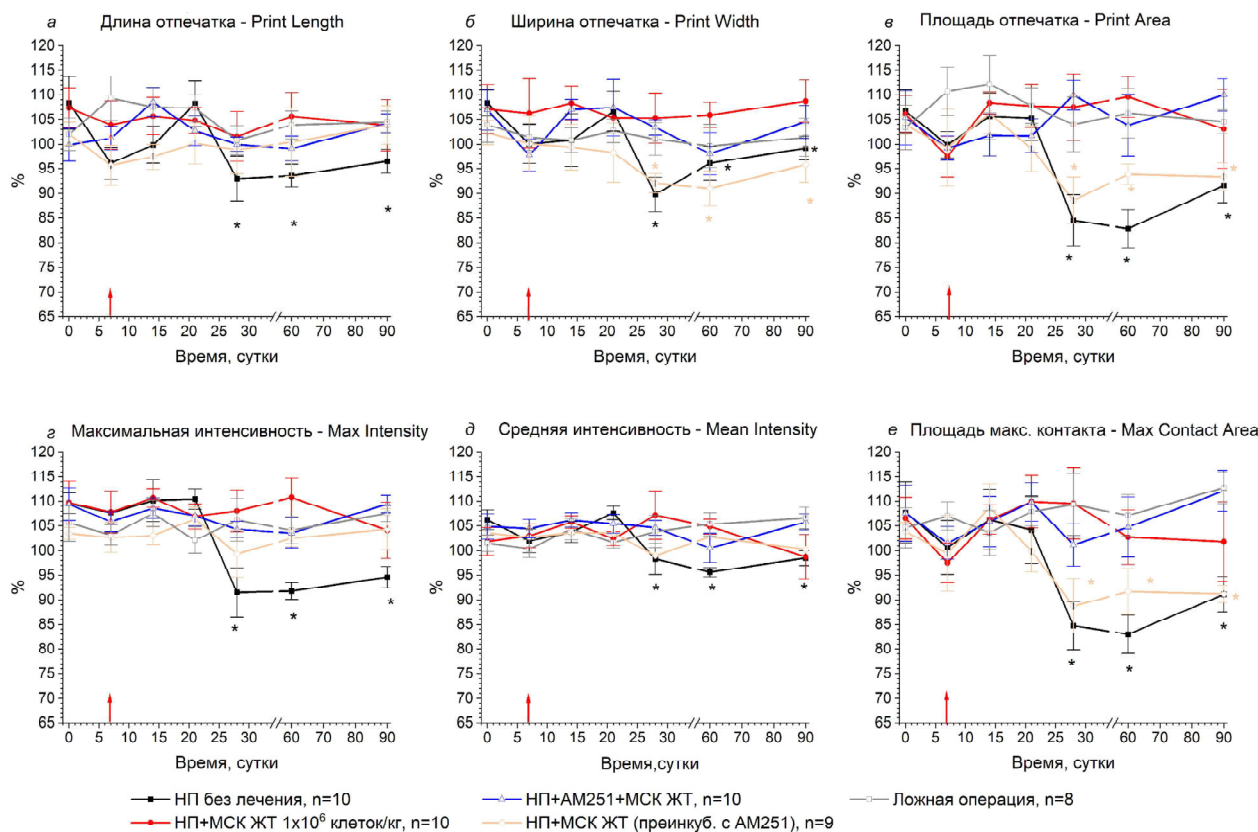


Рисунок 4 – Изменения длины и ширины отпечатка (а, б), площади отпечатка (в, е), а также параметров интенсивности (г, д) у крыс после моделирования нейропатии (НП), аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани (МСК ЖТ) и фармакологической блокады СВ<sub>1</sub> рецепторов антагонистом АМ251. Стрелкой обозначено время трансплантации; \* –  $p < 0,05$  к значениям до моделирования НП; + –  $p < 0,05$  к группе НП без лечения

Таблица – Изменения параметров походки у интактных крыс и крыс после моделирования нейропатии (НП) через 30 минут после введения антагониста АМ251 в дозе 100 мкг/животное

Параметр	Интактные (n=5)		НП+АМ251 (n=5)		
	До (0-е сутки)	Через 30 мин после АМ251	До (0-е сутки)	7-е сутки	Через 30 мин после АМ251
Фаза опоры – Stand Duration	99,8 [99,1;101,4]	99,2 [95,4;101,0]	99,5 [99,2;100,3]	92,3 [87,3;93,5]*	92,0 [87,5;93,3]*
Фаза переноса – Swing Duration	101,4 [99,3;104,1]	99,8 [98,1;104,9]	99,8 [96,4;104,2]	110,4 [100,0;118,2]	103,9 [96,9;107,4]
Рабочий цикл – Duty Cycle	99,4 [98,8;100,0]	99,1 [97,5;101,6]	98,8 [98,6;100,3]	84,4 [83,1;89,8]*	83,6 [77,9;93,2]*
ФСИ - SFI	-8,1 [-8,3;-8,0]	-8,0 [-8,5;-7,5]	-7,2 [-8,1;-7,0]	-25,7 [-29,1;-22,8]*	-20,3 [-23,3;-18,5]*
Длина отпечатка – Print Length	99,9 [98,4;102,5]	107,9 [101,8;113,4]	103,8 [101,1;104,7]	98,3 [97,7;100,3]	102,5 [95,3;104,6]
Ширина отпечатка – Print Width	100,2 [98,1;106,9]	100,4 [96,6;102,5]	103,7 [101,3;106,4]	100,0 [91,3;101,3]	97,5 [91,6;98,2]
Площадь отпечатка – Print Area	98,4 [91,7;104,4]	117,0 [96,0;128,5]	107,6 [104,0;107,8]	95,9 [89,2;122,0]	105,5 [103,3;116,0]
Макс. интенсивность – Max Intensity	98,4 [93,5;103,7]	107,9 [98,4;115,7]	105,6 [105,0;107,1]	99,2 [93,0;109,9]	105,7 [96,7;106,9]
Средняя интенсивность – Mean Intensity	99,6 [97,1;101,4]	99,9 [94,6;105,1]	102,5 [100,7;106,0]	101,9 [99,6;110,5]	102,9 [96,7;105,2]
Площадь макс. Kontakta – Max Contact Area	97,8 [89,0;100,2]	110,0 [88,1;127,2]	103,1 [98,7;104,9]	95,7 [88,0;124,6]	113,1 [96,0;114,2]

Примечание: значения параметров, кроме функционального седалищного индекса (ФСИ), представлены в процентах от контралатеральной здоровой конечности (медиана, 25 и 75-й перцентили); \* –  $p < 0,05$  к 0-м суткам.

относительно значений до моделирования НП) (рис. 3г), а также ширины и площади отпечатка (на 10,0% и 14,7% соответственно,  $p < 0,01$ ), начиная с 28-х суток исследования и далее до конца исследования (рис. 4б, в). С 60-х суток и далее не наблюдалось статистически значимых различий ФСИ между данной группой и НП без лечения ( $p > 0,05$ ). В то же время, в данной группе не отмечено изменений параметров интенсивности (рис. 4г, д), что, вероятно, указывает на неполную отмену протекторных эффектов МСК ЖТ под влиянием АМ251.

### Обсуждение

Механизмы антиноцицептивных эффектов МСК ЖТ до сих пор не полностью раскрыты. По

известным на сегодняшний день исследованиям, обезболивающие эффекты МСК связаны прежде всего с секрецией противовоспалительных цитокинов, а также рядом факторов роста [6-8]. В данном исследовании продемонстрировано участие  $SV_1$  рецепторов, расположенных на МСК ЖТ, в реализации обезболивающего действия при трансплантации в зону аксотомии седалищного нерва крыс. Блокада  $SV_1$  рецепторов не только ускоряла восстановление ноцицептивной чувствительности на механический и термический стимулы, но в то же время сокращала длительность антиноцицептивного действия МСК ЖТ (рис. 1а, б). Согласно данным литературы, это первое исследование, отражающее участие компонентов эндоканнабиноидной системы в развитии антиноцицептивных эффектов ствольных

клеток при их локальном введении в область повреждения нервной ткани. Однако объяснить стимулирующее на начальном этапе действие блокады  $CB_1$  рецепторов МСК ЖТ, как и сокращение длительности их антиноцицептивного эффекта, на сегодняшний день не представляется возможным ввиду недостатка исследований по данной тематике, в связи с чем определено требуются дальнейшие исследования.

Для оценки степени болевых ощущений после моделирования периферической нейропатии исследовали как ноцицептивные реакции в ответ на внешние стимулы (механический и термический), так и анализировали изменения показателей походки травмированной конечности при произвольной ходьбе. При сравнении полученных показателей, в случае НП без лечения сильная положительная связь обнаружена между среднegrupповыми значениями ПНР и ФСИ ( $R=0,93$ ,  $p<0,005$ ), а также между ЛПНР и ФСИ ( $R=0,96$ ,  $p<0,001$ ). В отношении других изучаемых параметров походки статистически значимых корреляций с ПНР и ЛПНР ( $p>0,05$ ) не выявлено. Несмотря на отсутствие корреляционных взаимосвязей показателей тестов на ноцицептивные реакции с рядом регистрируемых параметров походки, их параллельная регистрация представляется целесообразной, так как позволяет получать более полную информацию об изменениях болевой чувствительности. В данном исследовании нарушения параметров площади и интенсивности наступали значительно позже механической и термической гипералгезии (с 28-х суток после моделирования НП), что, вероятно, связано в большей степени с нарастающей аллодинией и дегенерацией дистальных участков поврежденного седалищного нерва, чем с усилением гипералгезии. Исследуемые динамические параметры восстанавливались уже к 21-м суткам после моделирования НП, что является проявлением адаптации экспериментальных животных к поврежденной конечности. Динамика изменения ФСИ, сходная с показателями ноцицептивных тестов, отражает нарастающую степень болезненности травмированной конечности как при первичном, так и при максимальном контакте лапы с поверхностью. Однако наблюдаемая у нелеченых животных тенденция к восстановлению ФСИ на поздних сроках исследования в сочетании со все еще низкими значениями ПНР и ЛПНР скорее отражает адаптивное поведение экспериментальных животных к многократной ходьбе на уста-

новке CatWalk, нежели свидетельствует об ослаблении болевых ощущений.

## Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что фармакологическая блокада  $CB_1$  рецепторов МСК ЖТ, с одной стороны, приводит к ускорению развития их анальгезирующего действия после трансплантации (в зону перерезки седалищного нерва крысы), но, с другой стороны, снижает их эффективность в более позднем периоде и в целом сокращает продолжительность антиноцицептивного эффекта. Для более подробного выяснения участия  $CB_1$  рецепторов в развитии антиноцицептивного действия МСК ЖТ в настоящее время ведутся дальнейшие исследования.

**Этические аспекты.** *Одобрение комитета по этике. Исследование одобрено комиссией по биоэтике при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», протокол № 1 от 2 февраля 2022 г.*

**Благодарности.** *Автор выражает благодарность научному руководителю, к.б.н. Молчановой Алле Юрьевне за консультативную помощь в подготовке рукописи статьи, а также ведущему научному сотруднику Института биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, к.б.н. Пинчуку Сергею Владимировичу за помощь в выделении и подготовке мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани к трансплантации.*

**Ethical aspects.** *The approval of the Ethics Committee. The study has been approved by the Commission on Bioethics at the State Scientific Institution "Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus", minutes No.1 dated February 2, 2022.*

**Acknowledgements.** *The author expresses her deep gratitude to the scientific advisor, Candidate of Biological Sciences Molchanova A.Yu. for advisory assistance in preparation the manuscript of this article, as well as to the leading research officer of the Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Candidate of Biological Sciences Pinchuk S.V. for his assistance in isolating and preparing mesenchymal stem cells of the adipose tissue for transplantation.*

## Литература

1. Bouhassira, D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology / D. Bouhassira // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2019 Jan-Feb. Vol. 175, N 1/2. P. 16–25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
2. Alles, S. R. A. Etiology and pharmacology of neuropathic pain / S. R. A. Alles, P. A. Smith // *Pharmacol. Rev.* 2018 Apr. Vol. 70, N 2. P. 315–347. doi: 10.1124/pr.117.014399
3. Smith, B. H. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors / B. H. Smith, H. L. Hébert, A. Veluchamy // *Pain*. 2020 Sep. Vol. 161, suppl. 1. P. S127–S137. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001824
4. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms / K. Meacham [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* 2017 Jun. Vol. 21, N 6. P. 28. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5
5. Sommer, C. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence / C. Sommer, G. Cruccu // *J. Pain Symptom Manage.* 2017 Mar. Vol. 53, N 3. P. 614–629. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.015
6. Stem cell therapy in pain medicine / Y. H. Han [et al.] // *Korean J. Pain*. 2019 Oct. Vol. 32, N 4. P. 245–255. doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245
7. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity / Y. Zhou [et al.] // *J. Clin. Med.* 2019 Jul. Vol. 8, N 7. P. 1025. doi: 10.3390/jcm8071025
8. Anti-inflammatory and anti-nociceptive actions of systemically or locally treated adipose-derived mesenchymal stem cells in experimental inflammatory model / T. Mert [et al.] // *Inflammation*. 2015. Vol. 38, N 3. P. 1302–1310. doi: 10.1007/s10753-014-0101-1
9. Влияние аллогенной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на ноцицептивную чувствительность и репаративные процессы при экспериментальной травме Ахиллова сухожилия у крыс / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // *Докл. Нац. акад. наук Беларуси*. 2020. Т. 64, № 5. С. 574–582. doi: 10.29235/1561-8323-2020-64-5-574-582
10. Оценка антиноцицептивного действия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной периферической нейропатической боли / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // *Новости хирургии*. 2021. Т. 29, № 5. С. 527–534. doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.527
11. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults / M. Mücke [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018 Mar. Vol. 3, N 3. CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2
12. Deuis, J. R. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents / J. R. Deuis, L. S. Dvorakova, I. Vetter // *Front. Mol. Neurosci.* 2017 Sep. Vol. 10. P. 284. doi: 10.3389/fnmol.2017.00284
13. Bain, J. R. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat / J. R. Bain, S. E. Mackinnon, R. T. Hunter // *Plast. Reconstr. Surg.* 1989 Jan. Vol. 83, N 1. P. 129–138. doi: 10.1097/00006534-198901000-00024
14. Validity and reliability of the CatWalk system as a static and dynamic gait analysis tool for the assessment of functional nerve recovery in small animal models / E. A. Kappos [et al.] // *Brain Behav.* 2017 May. Vol. 7, N 7. e00723. doi: 10.1002/brb3.723
15. Detection of subtle neurological alterations by the Catwalk XT gait analysis system / Y.-J. Chen [et al.] // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014 Apr. Vol. 11. P. 62. doi: 10.1186/1743-0003-11-62

Поступила 19.09.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

1. Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):16-25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.09.016
2. Alles SRA, Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain. *Pharmacol Rev.* 2018 Apr;70(2):315-347. doi: 10.1124/pr.117.014399
3. Smith BH, Hébert HL, Veluc A. Neuropathic pain in the community: prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020 Sep;161 Suppl 1:S127-S137. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001824
4. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra D, Haroutounian S. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep.* 2017 Jun;21(6):28. doi: 10.1007/s11916-017-0629-5
5. Sommer C, Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: applying the evidence. *J Pain Symptom Manage.* 2017 Mar;53(3):614-629. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.015
6. Han YH, Kim KH, Abdi S, Kim TK. Stem cell therapy in pain medicine. *Korean J Pain.* 2019 Oct;32(4):245-255. doi: 10.3344/kjp.2019.32.4.245
7. Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, Ochiya T. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J Clin Med.* 2019 Jul;8(7):1025. doi: 10.3390/jcm8071025
8. Mert T, Kurt AH, Arslan M, Çelik A, Tugtag B, Akkurt A. Anti-inflammatory and anti-nociceptive actions of systemically or locally treated adipose-derived mesenchymal stem cells in experimental inflammatory model. *Inflammation.* 2015;38(3):1302-10. doi: 10.1007/s10753-014-0101-1
9. Erofeeva A-MV, Zhavoronok IP, Antipova OA, Ryzhkovskaya EL, Kuznetsova TE, Vasilevich IB, i dr. Effect of allogeneic adipose tissue mesenchymal stem cell transplantation on nociceptive sensitivity and reparative processes in experimental Achilles tendon injury in rats. *Dokl Nats Akad Nauk Belarusi.* 2020;64(5):574-82. doi: 10.29235/1561-8323-2020-64-5-574-582. (In Russ.)
10. Erofeeva A-MV, Zhavoronok IP, Antipova OA, Schastnaya NI, Semenik IA, Ryabtseva SN, i dr. Evaluation of antinociceptive action of adipose tissue mesenchymal stem cells in experimental peripheral neuropathic pain. *Novosti Khirurgii.* 2021;29(5):527-34. doi: 10.18484/2305-0047.2021.5.527. (In Russ.)
11. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Häuser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar;3(3):CD012182. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2

12. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017 Sep;10:284. doi: 10.3389/fnmol.2017.00284
13. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter RT. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 1989 Jan;83(1):129-38. doi: 10.1097/00006534-198901000-00024
14. Kappos EA, Sieber PK, Engels PE, Mariolo AV, D'Arpa S, Schaefer DJ, et al. Validity and reliability of the CatWalk system as a static and dynamic gait analysis tool for the assessment of functional nerve recovery in small animal models. *Brain Behav.* 2017 May;7(7):e00723. doi: 10.1002/brb3.723
15. Chen Y-J, Cheng F-C, Sheu M-L, Su H-L, Chen C-J, Sheehan J, et al. Detection of subtle neurological alterations by the Catwalk XT gait analysis system. *J Neuroeng Rehabil.* 2014 Apr;11:62. doi: 10.1186/1743-0003-11-62

*Submitted 19.09.2022*

*Accepted 07.12.2022*

**Сведения об авторах:**

А.-М.В. Ерофеева – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории модуляции функций организма, Институт физиологии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>,  
E-mail: amyerofeyeva@zoho.eu – Ерофеева Анна-Мария Вадимовна.

**Information about authors:**

A.-M.V. Yerofeyeva – postgraduate, associate research officer, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9407-9295>,  
E-mail: amyerofeyeva@zoho.eu – Anna-Maria V. Yerofeyeva.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.57>

## Определение объёма кровопотери у кардиохирургических пациентов гравиметрическим методом и методом гемоглобинового баланса

М.С. Курашов, А.В. Марочков, П.А. Воронков

Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 57-63.

## Determining the volume of blood loss in cardiac patients by means of the hemoglobin balance and gravimetric methods

M.S. Kurashov, A.V. Marochkov, P.A. Voronkov

Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):57-63.

---

### Резюме.

Цель – сравнительный анализ определения объёма кровопотери у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, методом гемоглобинового баланса и гравиметрическим методом.

Материал и методы. Проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование по определению объёма интраоперационной и периоперационной (в течение 18-20 часов после операции) кровопотери у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, методом гемоглобинового баланса и гравиметрическим методом. Была сформирована группа из 30 пациентов. Оценка объёма кровопотери проводилась двумя методами каждому пациенту.

Результаты. Время искусственного кровообращения (ИК) составило 120,0 мин (105,0; 133,0), время ишемии миокарда – 97,5 мин (74,0; 109,0). Объём циркулирующей крови (ОЦК), рассчитанный по формуле Надлера, составил 5050,8 (4597,1; 5663,3) мл. Интраоперационная кровопотеря во время кардиохирургических операций на открытом сердце с ИК, рассчитанная методом гемоглобинового баланса, составила 1357,9 мл (1202,5; 1756,0) или 26,9% от ОЦК; рассчитанная гравиметрическим методом – 1015,5 мл (896,0; 1115,0) или 20,1% от ОЦК ( $p < 0,0002$ ).

Периоперационная кровопотеря у пациентов при расчете методом гемоглобинового баланса составила 1554,4 мл (1375,8; 1922,4) или 30,8% от ОЦК; при расчете гравиметрическим методом она была равна 1360,5 мл (1249,0; 1446,0) или 26,9% от ОЦК ( $p < 0,01$ ).

Заключение. Интраоперационная кровопотеря, рассчитанная по методу гемоглобинового баланса, превышает кровопотерю, измеренную гравиметрически, на 25,2%.

Объём периоперационной кровопотери, рассчитанный по методу гемоглобинового баланса, превышает объём кровопотери, измеренный гравиметрическим методом, на 12,5%.

*Ключевые слова:* кровопотеря в кардиохирургии, операция на сердце, оценка объёма кровопотери, сравнение объёма кровопотери, метод гемоглобинового баланса, гравиметрический метод.

### Abstract.

Objectives. To make a comparative analysis of determining the blood loss volume in patients, who have undergone open heart surgery by means of the hemoglobin balance and the gravimetric methods.

Material and methods. A prospective non-randomized cohort study was conducted to determine the volume of intraoperative and perioperative (within 18-20 hours after surgery) blood loss in patients who had undergone cardiac surgery using the hemoglobin balance and gravimetric methods. A group of 30 patients was formed. The volume of blood loss was assessed by two methods in each patient.

Results. The volume of circulating blood was calculated according to the Nadler formula. It made up 5050.8 (4597.1; 5663.3) ml.



Intraoperative blood loss during cardiosurgery on an open heart with extracorporeal circulation (EC), calculated by the hemoglobin balance method, was 1357.9 ml (1202.5; 1756.0) or 26.9% of the total blood volume (TBV); calculated by the gravimetric method – 1015.5 ml (896.0; 1115.0) or 20.1% of the TBV ( $p < 0.0002$ ).

Perioperative blood loss in patients when calculated by the hemoglobin balance method was 1554.4 ml (1375.8; 1922.4) or 30.8% of the TBV; when calculated by the gravimetric method, it was equal to 1360.5 ml (1249.0; 1446.0) or 26.9% of the TBV ( $p < 0.01$ ).

Conclusions. Intraoperative blood loss calculated using the hemoglobin balance method exceeds blood loss measured gravimetrically by 25.2%.

The volume of perioperative blood loss calculated by the method of hemoglobin balance exceeds the volume of blood loss measured by the gravimetric method by 12.5%.

*Keywords: blood loss in cardiac surgery, heart surgery, assessment of blood loss volume, comparison of blood loss volume, hemoglobin balance method, gravimetric method.*

## Введение

Количество кардиохирургических вмешательств в мире неуклонно растёт, и составляют от 200 до 1000 операций на миллион [1, 2].

Операции на открытом сердце характеризуются высокой степенью травматичности, необходимостью подключения аппарата искусственного кровообращения (АИК) к магистральным сосудам, длительным периодом остановки сердца, а также значительным объёмом кровопотери.

Объём кровопотери, связанный с операцией, является существенным фактором негативного прогноза. Ряд исследований с определением объёма кровопотери характеризуют кровопотерю до 500 мл (0,5-10% объёма циркулирующей крови (ОЦК)) как малую, до 1 л (10-20% ОЦК) как среднюю, от 1 до 2 л (20-41% ОЦК) как большую, от 2 до 3,5 л (41-70% ОЦК) как массивную [3].

В настоящее время предложены различные методы и формулы определения объёма кровопотери: прямые (колориметрический, гравиметрический, объёмный) и непрямые, такие как клинические, лабораторные, аппаратные, лучевые, расчётные (метод Мура, метод гемоглобинового баланса) и индикаторные [3].

Необходимо отметить, что кровопотеря является неотъемлемой частью кардиохирургической операции, способствующей развитию осложнений как во время оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде. Ввиду этого определение потерянного объёма циркулирующей крови жизненно необходимо [4].

При введении в базу данных PubMed запросов «blood loss cardiac surgery» найдено 27494 публикации с 1947 года, «blood loss cardiac surgery hemoglobin balance» найдена 41 публикация с 1974 года, «blood loss cardiac surgery gravimetric

method» – 4 публикации с 1986 года, при запросе «comparison of blood loss cardiac surgery hemoglobin balance and gravimetric method» публикаций нами не найдено. Ввиду отсутствия исследований, посвященных сравнительному анализу метода гемоглобинового баланса с гравиметрическим методом, данная тема представляется нам актуальной.

Целью настоящего исследования является сравнительный анализ определения объёма кровопотери у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, методом гемоглобинового баланса и гравиметрическим методом.

## Материал и методы

Проведено проспективное нерандомизированное когортное исследование по определению объёма кровопотери у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, методом гемоглобинового баланса и гравиметрическим методом.

Была сформирована группа из 30 пациентов. Возраст пациентов составил от 42 до 74 (64,8 (54,9; 70,9)) лет, распределение по полу: мужчин – 22 (73,33%), женщин – 8 (26,67%), рост – 175,5 (164,0; 178,0) см, масса тела – 83,0 (73,0; 90,0) кг, ИМТ – 27,9 (24,3; 30,9).

Показаниями к проведению кардиохирургических вмешательств были: стенозы коронарных артерий, тяжелый стеноз или тяжелая недостаточность на клапанном аппарате сердца.

Пациенты страдали сопутствующей патологией: сахарный диабет 2-го типа, язвенная болезнь желудка и ДПК, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, варикозная болезнь нижних конечностей.

Были выполнены следующие операции:

АКШ – 22 пациентам, клапанная коррекция – 1 пациенту, АКШ с клапанной коррекцией – 5 пациентам, АКШ с операцией на аорте и клапанной коррекцией – 2 пациентам.

Критериями включения в исследования являлось: возраст старше 18 лет, наличие показаний к оперативному вмешательству на открытом сердце с применением искусственного кровообращения (ИК).

Критериями исключения являлись: оперативные вмешательства на работающем сердце без ИК, рестернотомия в первые 24 часа после операции, расслаивающая аневризма аорты, предоперационный уровень гемоглобина ниже 100 г/л, тромбоцитопения менее  $150 \times 10^9$  г/л).

Для анестезиологического обеспечения использовалась многокомпонентная сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).

Во время операции проводился расширенный мониторинг гемодинамики, включающий: инвазивное и неинвазивное АД, мониторинг ЦВД, BIS-мониторирование, мониторинг нервно-мышечного блока (НМБ), контроль оксигенации, термометрии, диуреза.

Для проведения ИК использовался аппарат Terumo Advanced Perfusion System 1 с интегрированным оксигенатором Medtronic Affinity Fusion с биопокрытием Balance.

После отключения АИК и окончания операции все пациенты переводились в палату отделения анестезиологии и реанимации для продолжения лечения. Послеоперационная терапия включала профилактику венозных тромбозов. Проводился лабораторный контроль показателей крови, пациентам с низким уровнем гемоглобина (менее 80-90 г/л) назначалась трансфузия компонентов аллогенной крови.

Все учитываемые данные вносились в протокол учёта периоперационной кровопотери (табл.).

Расчёт периоперационной кровопотери методом гемоглобинового баланса производился в течение 18 часов после окончания операции.

Необходимыми условиями для выполнения расчёта по методу гемоглобинового баланса являлись: отсутствие выраженных нарушений гемодинамики, отсутствие титрования инотропных и вазопрессорных препаратов, уровень лактата менее 2 ммоль/л, восстановление ОЦК по показателям инвазивной гемодинамики, диурез более 0,5-1 мл/кг в час.

Расчёт методом гемоглобинового баланса производился следующим образом:

Определялся объём циркулирующей крови (ОЦК, мл) в зависимости от роста (h, м), массы тела (W, кг) и пола пациента по формуле Надлера [5]:

$$\text{ОЦК} = k_1 \times h^3 + k_2 \times W + k_3$$

мужчины:  $k_1 - 0,3669, k_2 - 0,03219, k_3 - 0,6041$ ;

женщины:  $k_1 - 0,3561, k_2 - 0,03308, k_3 - 0,1833$

Рассчитывалось количество гемоглобина (Hb, г/л) в общем анализе крови у пациента непосредственно перед операцией (Hb<sub>1</sub>) и через 24 часа после начала операции (Hb<sub>2</sub>).

Рассчитывалось количество (в граммах) потерянного гемоглобина (Hb<sub>потерянный</sub>) с учётом ОЦК пациента. При расчёте учитывалось количество гемоглобина, которое потребовалось для компенсации кровопотери посредством гемотрансфузий (Hb<sub>3</sub>), при расчёте исходили из того, что 1 стандартная доза эритроцитарной массы содержит  $50 \pm 2$  г гемоглобина.

$$\text{Hb}_{\text{потерянный}} = \text{ОЦК} \times (\text{Hb}_1 - \text{Hb}_2) \times 0.001 + \text{Hb}_3$$

Таблица – Протокол учёта периоперационной кровопотери

Протокол учёта периоперационной кровопотери		КХО / ОАР ЦССХ	
№ истории болезни		Возраст	
ФИО пациента			
Название операции			
Рост (м)		Вес (кг)	ИМТ
Длительность ИК, мин		Длительность ишемии, мин	
Вес сухих салфеток, грамм			
Вес «использованных» салфеток, грамм			
Объём крови в медицинском аспираторе, мл			
Отделяемое по дренажам через 24 часа, мл			

Рассчитывался объём потерянного Hb (в мл) по формуле:

$$\text{Объём потерянного Hb} = 1000 \times \frac{\text{Hb}_{\text{потерянный}}}{\text{Hb}_1}$$

Гравиметрический метод оценки интраоперационной кровопотери включал в себя оценку объема кровопотери путем расчета разницы массы взвешенных хирургических материалов (салфеток, тампонов, шариков) до и после операции. Объем кровопотери в данном случае рассчитывался как разность массы пропитанных кровью и сухих материалов, при этом принималось за константу, что 1 мл крови равен 1 г [6].

Отработанный хирургический материал собирался в полиэтиленовый пакет для исключения испарения жидкости на протяжении всего оперативного лечения.

Весы, используемые для оценки результатов, прошли метрологическую проверку.

В понятие интраоперационной кровопотери, измеренной гравиметрически ( $V_{\text{гравиметрич.}}$ ), включалось 3 компонента: объём кровопотери, полученный с отработанного хирургического материала, объём крови, собранной в медицинский аспиратор, и объём перфузата, оставшийся в контуре АИК.

$$V_{\text{интраоперационная}} = V_{\text{хирургич.}} + V_{\text{мед.аспиратор}} + V_{\text{АИК}}$$

Периоперационная кровопотеря ( $V_{\text{периоперационная}}$ ), измеренная гравиметрическим методом, определялась как сумма общей интраоперационной кровопотери и послеоперационной кровопотери по дренажам за 1 сутки после операции, ввиду наибольшей концентрации крови в отделяемой жидкости.

$$V_{\text{периоперационная}} = V_{\text{интраоперационная}} + V_{\text{дренаж 1 сутки}}$$

Таким образом, в настоящем исследовании нами рассчитаны объёмы операционной и периоперационной кровопотери (интраоперационная и кровопотеря по дренажу в течение 18 часов после операции).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk Test). Данные представляли в виде медианы (Me) и квартилей (LQ; UQ). Статистическую значимость различий результатов двух методов оценки кровопотери определяли по кри-

терию Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всем пациентам проведены успешные кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения с использованием полной срединной стернотомии как стандартного кардиохирургического доступа.

Время искусственного кровообращения составило 120,0 мин (105,0; 133,0), время ишемии миокарда – 97,5 мин (74,0; 109,0).

Объём циркулирующей крови у пациентов, рассчитанный по формуле Надлера, составил 5050,8 (4597,1; 5663,3) мл.

Нами установлено, что после операции контур АИК содержал 400 мл перфузата.

Объём периоперационной кровопотери (интраоперационная и кровопотеря по дренажу в течение 18 часов после операции), измеренной методом гемоглобинового баланса, составил 1554,4 мл (1375,8; 1922,4) или 30,8% от ОЦК.

Периоперационная кровопотеря, измеренная гравиметрическим методом, за первые сутки составила 1360,5 мл (1249,0; 1446,0) или 26,9% от ОЦК.

При сравнении полученных результатов по критерию Вилкоксона полученные объёмы периоперационной кровопотери отличаются достоверно ( $p < 0,01$ ).

Объём отделяемого по дренажам в течение первых 24 часов от начала операции составил 350,0 мл (290,0; 400,0).

Количество гемоглобина в отделяемой жидкости составило 26,1 г.

Интраоперационная кровопотеря, измеренная методом гемоглобинового баланса, представлена как разница между объёмом периоперационной кровопотери и количеством гемоглобина в дренаже, составила 1357,9 мл (1202,5; 1756,0) или 26,9% от ОЦК.

Интраоперационная кровопотеря, полученная гравиметрически, составила 1015,5 мл (896,0; 1115,0) или 20,1% от ОЦК.

При сравнении полученных результатов по критерию Вилкоксона полученные объёмы интраоперационной кровопотери отличаются достоверно ( $p < 0,0002$ ).

Таким образом, анализ кровопотери в интраоперационном и ближайшем (24 часа) послеоперационном периодах показал, что рассчитанные

по методу гемоглобинового баланса и гравиметрическим методом объёмы кровопотери статистически значимо отличаются друг от друга.

### Обсуждение

Послеоперационное кровотечение является распространенным явлением в кардиохирургической практике [7]. На сегодня нет четкого стандартизированного метода оценки кровопотери во время операции, применение которого позволит избежать развития жизнеугрожающих осложнений [8]. Исследования объёма кровопотери при кардиохирургических операциях методом гемоглобинового баланса немногочисленны, а их данные противоречивы. Оценка исследовательских работ по данной теме в базе данных PubMed показала, что средний объем периоперационной кровопотери у кардиохирургического пациента составляет от 650 до 1800 мл и зависит от вида операции [9-11]. Изучение объёма кровопотери Трековой Н.А. и соавторами показало, что объём интраоперационной кровопотери составляет от 700 до 1597 мл [12]. Однако авторы сообщения не указали метод оценки кровопотери. М. Нельсон и соавторы представили в своей работе данные кровопотери у кардиохирургических пациентов, при этом анализ объема крови выполняли с помощью анализатора объема крови и радиофармацевтического препарата. Ими было установлено, что объём кровопотери составлял от 1530 до 2570 мл [13]. В представленной Андрущук В.В. и соавторами научной статье имеются данные, что общая кровопотеря в первые сутки после кардиохирургических операций составляет от 900 до 1500 мл [14]. Согласно данным Бодякова К.В. и соавторов, кровопотеря после операций на открытом сердце с ИК составляет от 880 до 1730 мл. При этом кровопотеря оценивалась методом гемоглобинового баланса [15].

Наш анализ периоперационной кровопотери выявил повышение результатов кровопотери при расчёте методом гемоглобинового баланса по сравнению с гравиметрическим методом.

Расчёт методом гемоглобинового баланса требует знания определённых величин: роста, массы тела, пола, дооперационного и послеоперационного уровня гемоглобина. Результаты измерения объёма кровопотери методом гемоглобинового баланса выше, чем результаты, полученные гравиметрическим методом. На трудности оценки влияет уровень гемоглобина крови

непосредственно после кровопотери или переливания аллогенной крови в течение первых суток. Особенностью применения метода гемоглобинового баланса является условие эффективного восстановления ОЦК в послеоперационном периоде, что определяется косвенными методами (диурез более 0,5-1 мл/кг в час, отсутствие вазопрессорной и инотропной поддержки, стабильные показатели гемодинамики).

При использовании гравиметрического метода для определения объёма кровопотери количество затраченного времени значительно превышает время, необходимое для расчёта методом гемоглобинового баланса. Особенностью применения метода является необходимость взвешивания большого количества послеоперационного белья с биологическим материалом, оценка объёма крови в аспираторе и определение точного объёма перфузата с кровью в контуре ИК, измерения длительны, громоздки.

Объём кровопотери, полученный нами, сопоставим с результатами оценки кровопотери, которая опубликована в научных журналах.

Оценка научной базы данных показала, что работы, посвященные определению и сравнению объёма кровопотери у кардиохирургических пациентов, немногочисленны, что делает необходимым дальнейшее исследование данной проблемы.

### Заключение

1. Интраоперационная кровопотеря во время кардиохирургических операций на открытом сердце с ИК, рассчитанная методом гемоглобинового баланса, составила 1357,9 мл (1202,5; 1756,0) или 26,9% от ОЦК; рассчитанная гравиметрическим методом – 1015,5 мл (896,0; 1115,0) или 20,1% от ОЦК ( $p < 0,0002$ ).

2. Периоперационная кровопотеря у пациентов при расчете методом гемоглобинового баланса составляет 1554,4 мл (1375,8; 1922,4) или 30,8% от ОЦК; при расчете гравиметрическим методом равна 1360,5 мл (1249,0; 1446,0) или 26,9% от ОЦК ( $p < 0,01$ ).

3. Интраоперационная кровопотеря, рассчитанная по методу гемоглобинового баланса, превышает кровопотерю, измеренную гравиметрически, на 25,2%.

4. Объём периоперационной кровопотери, рассчитанный по методу гемоглобинового баланса, превышает объём кровопотери, измеренный гравиметрическим методом, на 12,5%.

**Благодарность.** *Выражаем благодарность анонимным рецензентам за время, посвященное нашей научной статье.*

**Acknowledgements.** *The authors express their gratitude to the anonymous reviewers for the time dedicated to their scientific article.*

## Литература

- Global cardiac surgery: Access to cardiac surgical care around the world / D. Vervoort [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2020 Mar. Vol. 159, N 3. P. 987–996.
- Global Unmet Needs in Cardiac Surgery / P. Zilla [et al.] // Glob. Heart. 2018 Dec. Vol. 13, N 4. P. 293–303.
- Богдан, В. Г. Проблема острой кровопотери в хирургии. Сообщение 2. Способы определения объема и степени тяжести кровопотери / В. Г. Богдан, Ю. М. Гаин // Воен. медицина. 2007. № 1. С. 46–50.
- Купряшов, А. А. Бережное отношение к крови больного как приоритетная стратегия в кардиохирургии / А. А. Купряшов, О. В. Самуилова, Д. Ш. Самуилова // Гематология и трансфузиология. 2021. Т. 66, № 3. С. 395–416.
- Nadler, S. B. Prediction of blood volume in normal human adults / S. B. Nadler, J. H. Hidalgo, T. Bloch // Surgery. 1962 Feb. Vol. 51, N 2. P. 224–232.
- Брюсов, П. Г. Гемотранфузионная терапия при кровопотере / П. Г. Брюсов // Румянцев, А. Г. Клиническая трансфузиология / А. Г. Румянцев, В. А. Аграненко. Москва : ГЭОТАР-МЕД, 1997. С. 197–213.
- Кардиохирургия. Справочник. Диагностика, хирургическая тактика, периоперационное ведение / Ю. П. Островский [и др.] ; под ред. Ю. П. Островского. Москва : Мед. лит., 2014. 497 с.
- Межевикина, В. М. Интраоперационные методы оценки кровопотери. Обзор литературы / В. М. Межевикина, В. В. Лазарев, Ю. В. Жиркова // Рос. вестн. дет. хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12, № 3. С. 371–381.
- Canadyova, J. Re-exploration for bleeding of tamponade after cardiac operation / J. Canadyova, D. Zmeco, A. Mocracek // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2012 Jun. Vol. 14, N 6. P. 704–707.
- Continuous flow cell-saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery / G. Djaiani [et al.] // Circulation. 2007 Oct. Vol. 116, N 17. P. 1888–1895.
- Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on- versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial / G. Niranjani [et al.] // Eur J. Cardiothorac. Surg. 2006 Aug. Vol. 30, N 2. P. 271–277.
- Современные технологии сохранения крови больного и снижения использования донорской крови при операциях на восходящей аорте и дуге аорты / Н. А. Трекова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60, № 5. С. 20–26.
- 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.
- Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с новообразованиями основных локализаций и сопутствующей ишемической болезнью сердца при симультанном подходе / В. В. Андрушук [и др.] // Кардиология в Беларуси. 2021. Т. 13, № 1. С. 40–53.
- Особенности применения трансексамоновой кислоты у пациентов при кардиохирургических вмешательствах / К. В. Бодяков [и др.] // Новости хирургии. 2021. Т. 29, № 5. С. 590–597.

*Поступила 15.11.2022 г.*

*Принята в печать 07.12.2022 г.*

## References

- Vervoort D, Meuris B, Meyns B, Verbrugghe P. Global cardiac surgery: Access to cardiac surgical care around the world. J Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Mar;159(3):987-96. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.04.039
- Zilla P, Yacoub M, Zühlke L, Beyersdorf F, Sliwa K, Khubulava G, et al. Global Unmet Needs in Cardiac Surgery. Glob Heart. 2018 Dec;13(4):293-303. doi: 10.1016/j.ghheart.2018.08.002
- Bogdan VG, Gain YuM. The problem of acute blood loss in surgery. Message 2. Methods to determine the volume and severity of blood loss. Voен Medicina. 2007;(1):46-50. (In Russ.)
- Kupryashov AA, Samuilova OV, Samuilova DSh. Patient blood care as a priority strategy in cardiac surgery. Gematologija Transfuziologija. 2021;66(3):395-416. doi: 10.35754/0234-5730-2021-66-3-395-416. (In Russ.)
- Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. Surgery. 1962 Feb;51(2):224-32.
- Bryusov PG. Hemotransfusion therapy for blood loss. V: Rumjancev AG, Agranenko VA. Klinicheskaja transfuziologija. Moscow, RF: GJeOTAR-MED; 1997. P. 197-213. (In Russ.)
- Ostrovskiy YuP, Valentyukevich AV, Zhigalkovich AS, Kolyadko MG; Ostrovskiy YuP, red. Kardiohirurgija. Cardiac Surgery. Handbook. Diagnosis, surgical tactics, and perioperative management. Moscow, RF: Med lit; 2014. 497 p. (In Russ.)
- Mezhevikina VM, Lazarev VV, Zhirkova YuV. Intraoperative methods of blood loss assessment. Literature review. Ros Vestn Det Hirurgii Anesteziiologii Reanimatologii. 2022;12(3):371-81. doi: 10.17816/psaic991. (In Russ.)
- Canadyova J, Zmeco D, Mocracek A. Re-exploration for bleeding of tamponade after cardiac operation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012 Jun;14(6):704-7. doi: 10.1093/icvts/ivs087
- Djaiani G, Fedorko L, Borger MA, Green R, Carroll J, Marcon M, et al. Continuous flow cell-saver reduces cognitive decline in elderly patients after coronary bypass surgery. Circulation. 2007 Oct;116(17):188-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698001

11. Niranjana G, Asimakopoulos G, Karagounis A, Cockerill G, Thompson M, Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on- versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Aug;30(2):271-7. doi: 10.1016/j.ejcts.2006.04.042
12. Trekova NA, Charchyan ER, Akselrod BA, Seleznev MN, Guskov DA, Solovyeva IN. Modern techniques for preserving patient blood and reducing the use of donor blood in operations on the ascending aorta and aortic arch. *Anesteziologija Reanimatologija.* 2015;60(5):20-6. (In Russ.)
13. Nelson M, Green J, Spiess B, Kasirajan V, Nicolato P, Liu Hangcheng, et al. Measurement of Blood Loss in Cardiac Surgery: Still Too Much. *Ann Thorac Surg.* 2018 Apr;105(4):1176-1181. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.023
14. Andrushchuk VV, Ostrovskiy YuP, Shestakova LG, Kurganovich SA, Gevorkyan TT, Kurushko TV, i dr. Long-term results of surgical treatment of patients with neoplasms of the main localizations and concomitant coronary heart disease using a simultaneous approach. *Kardiologija Belarusi.* 2021;13(1):40-53. doi: 10.34883/PI.2021.13.1.004. (In Russ.)
15. Bodyakov KV, Marochkov AV, Kulik AS, Dudko VA, Lipnitskiy AL. Peculiarities of tranexamic acid use in patients undergoing cardiac surgery. *Novosti Hirurgii.* 2021;29(5):590-97. (In Russ.)

*Submitted 15.11.2022*

*Accepted 07.12.2022*

#### **Сведения об авторах:**

М.С. Курашов – врач-кардиохирург отделения кардиохирургии Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-8983-2513>,

E-mail: kurashov.m@gmail.com – Курашов Михаил Сергеевич;

А.В. Марочков – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

П.А. Воронков – врач-кардиохирург отделения кардиохирургии Центра сердечно-сосудистой хирургии, Могилёвская областная клиническая больница.

#### **Information about authors:**

M.S. Kurashov – cardiac surgeon of the cardiac surgery department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>,

E-mail: kurashov.m@gmail.com – Mikhail S. Kurashov;

A.V. Marochkov – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator of the department of anesthesiology and intensive care, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

P.A. Voronkov – cardiac surgeon of the cardiac surgery department of the Cardiovascular Surgery Center, Mogilev Regional Clinical Hospital.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.64>

## Оценка клинической эффективности биопластического материала Коллост при лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы

Е.Л. Ставчиков, И.В. Зиновкин, А.В. Марочков

Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 64-70.

## The evaluation of clinical efficacy of bioplastic Collost material in the treatment of chronic wounds in patients with diabetic foot syndrome

E.L. Stavchikov, I.V. Zinovkin, A.V. Marochkov

Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):64-70.

---

### Резюме.

Цель – оценить клиническую эффективность применения биопластического коллагенового материала Коллост при лечении хронических ран у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС).

Материал и методы. В исследовании приняло участие 35 пациентов с СДС, имеющих хронические раны на нижних конечностях на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа. Пациенты с СДС в группе сравнения получали стандартное лечение. В основной группе стандартное лечение было дополнено местным применением коллагенового биоматериала Коллост в форме мембраны разных размеров в зависимости от площади раневой поверхности. Мобильным приложением Wound Analysis (США) оценивали количественную характеристику раневой поверхности. Результаты. На 28-е сутки лечения значимая разница между группами ( $p < 0,05$ ) установлена в отношении уменьшения общей площади раны с  $3,32 \text{ см}^2$  до  $1,45 \text{ см}^2$  (в 2,29 раза) в основной группе и в группе сравнения с  $3,87 \text{ см}^2$  до  $2,89 \text{ см}^2$  (в 1,34 раза). Полная эпителизация раны наблюдалась к 28 суткам наблюдалась в 8 случаях (22,8%), в том числе в основной группе 6 случаев (35,3%), и у 2 пациентов из группы сравнения (11,1%). Площадь раны с гнойно-фибриновым налётом после проведенного лечения в основной группе уменьшилась ( $p < 0,05$ ) с  $1,73 \text{ см}^2$  до  $0,42 \text{ см}^2$  (в 4,12 раза), в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) – с  $2,02 \text{ см}^2$  до  $0,64 \text{ см}^2$  (в 3,15 раза). Площадь грануляционной ткани в основной группе уменьшилась ( $p > 0,05$ ) с  $1,59 \text{ см}^2$  до  $1,03 \text{ см}^2$  (в 1,54 раза) за счёт случаев полной эпителизации раневых поверхностей, в группе сравнения увеличилась ( $p > 0,05$ ) с  $1,85 \text{ см}^2$  до  $2,25 \text{ см}^2$  (в 1,21 раза). Заключение. Использование коллагенового биоматериала Коллост у пациентов с СДС на 28 сутки лечения приводит к более значимому сокращению общей площади хронических ран в 2,29 раза, уменьшению площади гнойно-фибринового налёта в 4,12 раза, увеличению частоты случаев полной эпителизации раны – в 3 раза. Применение коллагенсодержащих биоматериалов в комплексном лечении пациентов с СДС оказывает положительное влияние на динамику раневого процесса в хронических ранах.

*Ключевые слова:* синдром диабетической стопы, хроническая рана, Коллост.

### Abstract.

Objectives. To evaluate the clinical effectiveness of the use of bioplastic collagenous material Collost in the treatment of chronic wounds in patients with diabetic foot syndrome (DFS).

Material and methods. The study involved 35 patients with DFS having chronic wounds on the lower extremities accompanied by type 2 diabetes mellitus. Patients with DFS in the comparison group received standard treatment. In the main group, standard treatment was supplemented with local application of Collost collagen biomaterial in the form of a membrane of different size depending on the area of the wound surface. The mobile Wound Analysis application (USA) evaluated the quantitative characteristics of the wound surface.

Results. On the 28th day of treatment, a significant difference between the groups ( $p < 0.05$ ) was established with regard to the reduction of the total area of the wound from 3.32 cm<sup>2</sup> to 1.45 cm<sup>2</sup> (2.29 times) in the main group and in the comparison group from 3.87 cm<sup>2</sup> to 2.89 cm<sup>2</sup> (1.34 times). Complete epithelialization of the wound was observed by the 28th day in 8 cases (22.8%), including 6 cases in the main group (35.3%) and 2 patients from the comparison group (11.1%). The area of the wound with purulent fibrin plaque after administered treatment in the main group decreased ( $p < 0.05$ ) from 1.73 cm<sup>2</sup> to 0.42 cm<sup>2</sup> (4.12 times), in the comparison group – from 2.02 cm<sup>2</sup> to 0.64 cm<sup>2</sup> (3.15 times). The area of granulation tissue in the main group decreased ( $p > 0.05$ ) from 1.59 cm<sup>2</sup> to 1.03 cm<sup>2</sup> (1.54 times) due to the cases of complete epithelialization of wound surfaces, in the comparison group it increased ( $p > 0.05$ ) from 1.85 cm<sup>2</sup> to 2.25 cm<sup>2</sup> (1.21 times).

Conclusions. The use of Collost collagen biomaterial in patients with DFS after 28 days of treatment leads to a more significant reduction 2.29 times in the total area of the wound surface of chronic wounds, 4.12 times decrease in the area of purulent-fibrin plaque, a three-fold increase in the frequency of cases of complete epithelialization of the wound. The use of collagen containing biomaterials in the complex treatment of patients with DFS exerts a positive effect on the dynamics of the wound process in chronic wounds.

*Keywords: diabetic foot syndrome, chronic wound, Collost.*

## Введение

На сегодняшний день СД является одной из актуальных проблем медицины наряду с сердечно-сосудистой или онкологической патологией, входит в приоритетные программы национальных систем здравоохранения всех стран мира. По данным Международной Диабетической Федерации (IDF) число больных с СД ежегодно увеличивается на 5-7% [1].

СДС – тяжёлое осложнение СД, которое проявляется патологическими изменениями периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, а также поражением костно-суставного аппарата стопы с развитием язвенно-некротических процессов на нижних конечностях [2].

Из нетравматических причин выполнения ампутаций более 50% приходится на гнойно-некротические изменения мягких тканей на нижних конечностях на фоне СДС, летальность после которых достигает 28-40%, а пятилетняя выживаемость составляет 25-40% [3].

В числе актуальных вопросов хирургии СДС – это лечение трофических дефектов мягких тканей, что обусловлено следующими проблемными вопросами: неоднозначностью патогенеза трофических язв, их склонностью к рецидивированию и увеличению площади поражения, сложностью и длительностью лечения, ухудшением качества жизни пациентов и их ближайшего окружения, а также большими экономическими затратами на лечение в учреждениях здравоохранения [4].

В настоящее время используются такие методы лечения СДС, как применение аналогов кожи, вакуумная терапия ран, гипербарическая оксиге-

нация, использование интерактивных перевязочных средств, а также применение биоматериалов, полученных из тканей. В тканевой инженерии биоматериалы играют важную роль в качестве временного биокаркаса для восстановления, регенерации и заживления раневых дефектов [5].

Применение клеточной терапии при лечении хронических ран в настоящее время является активной областью исследований. Для клеточной терапии используются мультипотентные взрослые стволовые клетки, которые обладают большим пролиферативным эффектом, способны дифференцироваться в различные типы клеток и продуцировать различные цитокины и факторы роста, необходимые для регенерации и заживления ран [6].

Поиск препаратов, имплантируемых интраоперационно, полностью биодеградирующих, гипоаллергенных, обладающих хорошим эффектом стимуляции регенерации и репарации, активно осуществляется во всем мире. Эти биоматериалы синтезируют из аллотрансплантатов трушной ткани, плаценты, подслизистой оболочки тонкой кишки или водорослей [7].

Доказано, что при использовании биоматериалов ускоряется заживление ран и наблюдается быстрее заживление раны по сравнению со стандартными методиками лечения дефектов мягких тканей. Исследование, проведенное Zheng с соавторами, показало, что использование криоконсервированного микроамниона в качестве биоматериала на мышцах с СД ускоряет заживление ран благодаря повышенной регенерации факторов роста и образования новых мелких сосудов. Эти биоматериалы выполняют функцию кожного каркаса, тем самым обеспечивается вы-



сокая биосовместимость для достижения заживления раневых поверхностей [8].

Проведенные в разных странах исследования показали, что при СД коллаген становится гликозилированным, поэтому, несмотря на повышенную экспрессию генов коллагена типа I, продукция полнофункционального коллагена в ранах уменьшается. В ответ на ишемию при СДС снижается миграция и пролиферация фибробластов, что также способствует уменьшению выработки коллагена. Именно поэтому наряду с основными методами лечения важным способом лечения можно считать применение коллагенсодержащих препаратов у пациентов с различными хроническими ранами [9].

При внедрении в область хронической раны нативного коллагена стимулируется привлечение фибробластов и макрофагов, обеспечивая тем самым основу для направленной миграции клеточных компонентов раневого ложа. В результате в раневой зоне активируется образование фибробластов, происходит процесс ангионеогенеза и активирование лимфоцитов и макрофагов, участвующих в регуляции регенерации. В итоге нативный коллаген поэтапно рассасывается и замещается собственной соединительной тканью. Таким образом, нативный коллаген является своеобразной матрицей для образования собственной полноценной ткани [10].

Примерами нативного коллагена являются такие зарубежные препараты, как Integra (Integra LifeSciences Corporation, США), Apligraf (Organogenesis Inc., США) – коллагеновый матрикс кожи свиньи, и биоматериал Коллост (ООО «Биофармахолдинг», Российская Федерация) – коллаген I типа дермы крупного рогатого скота [11].

В базах данных PubMed в последние 10 лет за период 2013-2022 гг. при поиске с введением ключевых слов «Integra» или «Apligraf» суммарно зарегистрировано 1272 публикации. При поиске с введением ключевого слова «Collost» за период 2013-2022 гг. зарегистрировано всего 10 публикаций. Несомненно, значимость и эффективность биопластического материала в лечении хронических ран подтверждается многими зарубежными исследованиями [12, 13], однако в русскоязычной литературе имеются немногочисленные данные об экспериментально-клиническом обосновании использования биопластического коллагенового материала в лечении труднозаживающих хронических ран, что является в настоящее время актуальным и экономически важным аспектом в лечении пациентов с СДС в мире.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность применения биопластического коллагенового материала Коллост при лечении хронических ран у пациентов с СДС.

## Материал и методы

В исследовании приняло участие 35 пациентов с СДС, имеющих хронические раны на нижних конечностях на фоне СД 2 типа. Наша работа одобрена комитетом по этике УЗ «Могилевская областная клиническая больница». У каждого пациента взято информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись: возраст (18-90 лет); незаживающая не менее 4 недель рана на фоне СД 2-го типа; степень поражения мягких тканей стопы по классификации Wagner – II-III.

Критерии исключения из группы исследования: пациенты с СДС, где степень поражения мягких тканей по Wagner – I, IV, V; рана, которая образовалась менее 4 недель; наличие заболеваний сердца, легких, печени, почек и надпочечников в стадии декомпенсации.

Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии УЗ «Могилевская областная клиническая больница» в период с 2019 по 2022 годы. Были сформированы основная группа и группа сравнения. В основную группу вошли 17 пациентов: 9 мужчин (53%) и 8 женщин (47%). Возраст пациентов составил от 38 до 90 лет (59,5 (47,75; 62,0)). Масса тела пациентов составила 87,2 (78,2; 92,5) кг, рост – 178,3 (171,2; 183,1) см, индекс массы тела (ИМТ) – 22,98 (22,47; 25,82) кг/м<sup>2</sup>.

В группу сравнения вошли 18 пациентов: 10 мужчин (55,5%) и 8 женщин (44,5%). Возраст пациентов составил от 40 до 88 лет (57,5 (45,05; 63,4)). Масса тела пациентов составила 85,4 (76,8; 91,6) кг, рост – 179,2 (172,3; 184,7) см, ИМТ – 23,08 (22,35; 26,02) кг/м<sup>2</sup>.

Группы пациентов статистически значимо не отличались по полу, возрасту, массе тела, росту и ИМТ ( $p > 0,05$ ).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили рентгенографию поражённого сегмента стопы гнойно-некротическим процессом в двух проекциях, бактериологическое исследование гнойного отделяемого из раны с целью определения чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам, производили

оценку состояния гемодинамики на магистральных артериях нижних конечностей (ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, при необходимости выполнялась брюшная аортография, ангиография нижних конечностей), а также лабораторное обследование, включающее определение уровня гликированного гемоглобина, общий анализ крови, а также биохимические показатели.

Пациентам с СДС в группе сравнения выполнялись ежедневные перевязки, проводилась профилактика ангиопатии и полинейропатии, антибиотикотерапия согласно посеву чувствительности и резистентности, по показаниям выполнялась некрэктомия, проводили разгрузку нижней конечности, регенерацию тканей стимулировали физиотерапевтическим лечением. В основной группе стандартное лечение было дополнено местным применением коллагенового биоматериала Коллост в форме мембраны разных размеров в зависимости от площади раневой поверхности в соответствии с инструкцией медицинского изделия [11].

Для определения площади поражения мягких тканей нижних конечностей использовали мобильное приложение Wound Analysis (США) (рис. 1, рис. 2). Данное приложение позволяет оценить количественную характеристику размеров раневой поверхности, общую площадь раны, площадь гнойно-фибринового налёта на ране, площадь грануляционной ткани в области раневого дефекта.

Размер хронической раны в основной группе до начала лечения составил от 1,9 до 17,4 см<sup>2</sup> (3,32 (2,09; 7,26 см<sup>2</sup>)), в группе сравнения составил от 2,1 до 19,8 см<sup>2</sup> (3,87 (2,48; 7,9 см<sup>2</sup>)). Статистических различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Количественная характеристика хронической раны проводилась на первые сутки с момента поступления пациента в стационар и на 28-е сутки после проведённого лечения.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программ Microsoft Excel 2021, Statistica 7.0 и IBM SPSS Statistics 22. Соответствие данных закону нормального распределения определяли по критерию Шапиро-Уилкса. Данные представлены в виде медианы и квартилей (распределение, отличное от нормального по всем данным). Для сравнения независимых переменных применяли критерии t-тест Стьюдента (исследование двух групп количественных признаков) или Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному признаку использовали критерий  $\chi^2$ . Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На 28-е сутки лечения значимая разница между группами ( $p < 0,05$ ) установлена в отношении уменьшения общей площади раны с 3,32 см<sup>2</sup> до 1,45 см<sup>2</sup> (в 2,29 раза) в основной группе и в группе сравнения с 3,87 см<sup>2</sup> до 2,89 см<sup>2</sup> (в 1,34

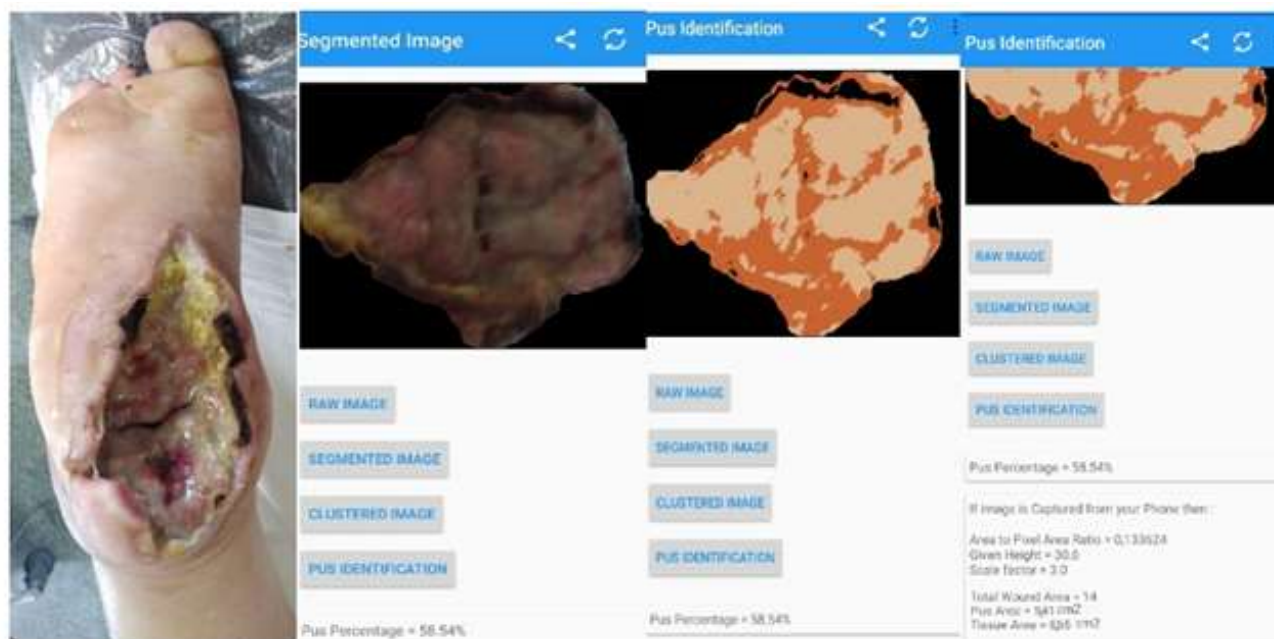


Рисунок 1 – Оценка раны в мобильном приложении Wound Analysis до лечения

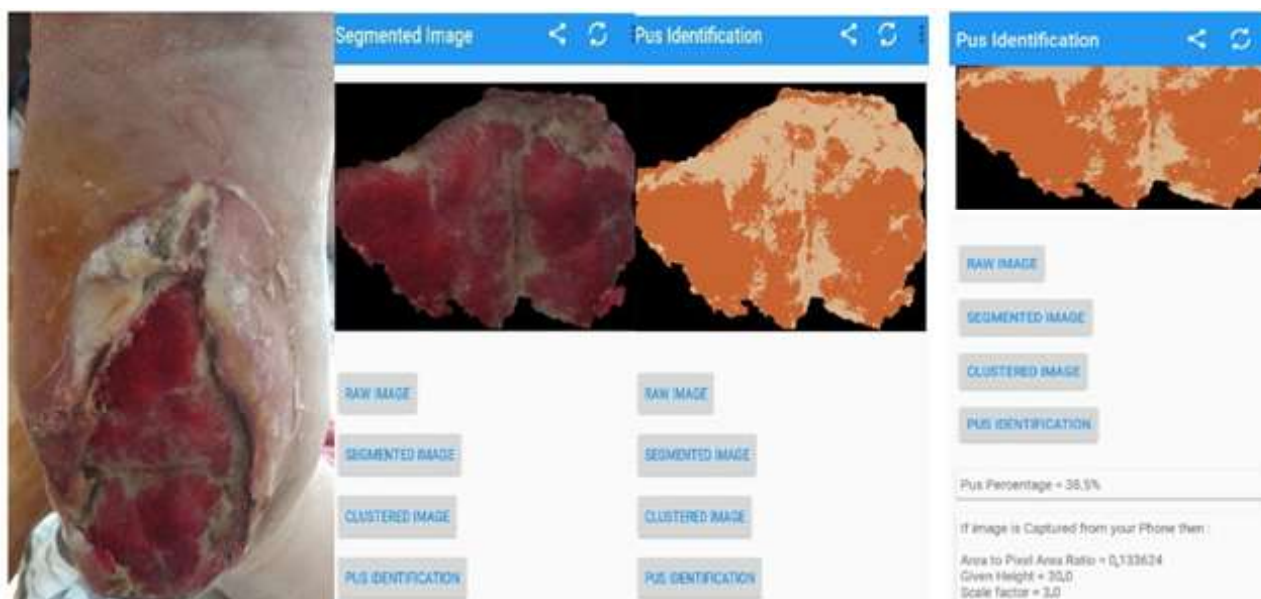


Рисунок 2 – Оценка раны в мобильном приложении Wound Analysis после лечения



Рисунок 3 – Случай полной эпителизации хронической раны на 28 сутки после лечения в основной группе

раза). Полная эпителизация раны наблюдалась к 28 суткам в 8 случаях (22,8%), в том числе в основной группе 6 случаев (35,3%), и у 2 пациентов из группы сравнения (11,1%) (рис. 3).

Площадь раны с гнойно-фибриновым налётом после проведенного лечения на 28 сутки в основной группе уменьшилась ( $p < 0,05$ ) с  $1,73 \text{ см}^2$  до  $0,42 \text{ см}^2$  (в 4,12 раза), в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) – с  $2,02 \text{ см}^2$  до  $0,64 \text{ см}^2$  (в 3,15 раза). Площадь грануляционной ткани в основной группе

уменьшилась ( $p > 0,05$ ) с  $1,59 \text{ см}^2$  до  $1,03 \text{ см}^2$  (в 1,54 раза) за счёт случаев полной эпителизации раневых поверхностей, в группе сравнения увеличилась ( $p > 0,05$ ) с  $1,85 \text{ см}^2$  до  $2,25 \text{ см}^2$  (в 1,21 раза) (рис. 4).

В ходе исследования установлено, что дополнительное назначение к стандартному лечению биоматериала Коллост привело к более выраженному регрессу размеров хронической раны при СДС.

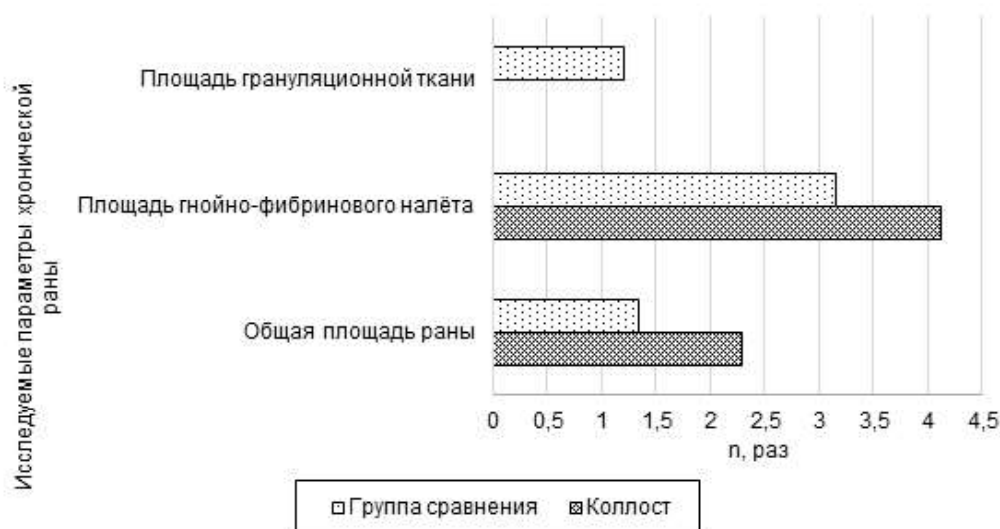


Рисунок 4 – Исследуемые количественные параметры хронической раны

Важно отметить, что побочных или нежелательных явлений на фоне лечения с применением коллагенового биоматериала зарегистрировано ни в одном случае не было. Случаев рецидивирования хронических ран при СДС в ходе исследования выявлено не было. Полученные данные доказывают эффективность местного лечения с использованием коллагенового биоматериала в комплексе со стандартными методами лечения пациентов с хроническими ранами с СДС.

### Заключение

Имплантация коллагенового биоматериала Коллост у пациентов с СДС на 28 сутки лечения приводит к более значимому уменьшению общей площади хронической раны в 2,29 раза, уменьшению площади гнойно-фибринового налёта в 4,12 раза, увеличению частоты случаев полной эпителизации хронической раны – в 3 раза.

Применение коллагенсодержащих биоматериалов в комплексном лечении пациентов с СДС оказывает положительное влияние на динамику раневого процесса в хронических ранах.

### Литература

1. Абдуллаев, Р. Н. Новое направление в лечении диабетической стопы / Р. Н. Абдуллаев, М. А. Абдуллаева // Rehealth journal [Электронный ресурс]. 2022. № 2. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-napravlenie-v-lechenii-diabeticheskoy-stopy>. Дата доступа: 22.11.2022.
2. Рогова, Н. В. Обзор российских и международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с синдромом диабетической стопы / Н. В. Рогова // Вестн. Волгоград.

3. Троицкая, Н. И. Комплексный подход к прогнозированию развития синдрома диабетической стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров // Клини. и эксперим. хирургия. Журн. им. акад. Б. В. Петровского. 2022. Т. 36, № 2. – С. 46–53.
4. Синдром диабетической стопы. Стационарзамещающая методика на основе fast track-хирургии / К. А. Корейба [и др.] // Амбулатор. хирургия. 2019. № 1/2. С. 72–79.
5. Naomi, R. Cellulose/Collagen Dressings for Diabetic Foot Ulcer: A Review / R. Naomi, M. B. Fauzi // Pharmaceutics. 2020 Sep. Vol. 12, N 9. P. 881.
6. Клинический случай успешного применения кондиционированной клеточной среды для лечения хронической раны ампутационной культы / А. И. Черепанин [и др.] // Клини. практика. 2022. Т. 13, № 1. С. 92–98.
7. Biomaterials for Promoting Wound Healing in Diabetes / J. Liu [et al.] // J. Tissue Sci. Eng. 2017. Vol. 8, N 1. P. 193–196.
8. Topical administration of cryopreserved living micronized amnion accelerates wound healing in diabetic mice by modulating local microenvironment / Y. Zheng [et al.] // Biomaterials. 2017 Jan. Vol. 113. P. 56–67.
9. Силина, Е. В. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы / Е. В. Силина, В. А. Ступин, Р. Б. Габитов // Клини. медицина. 2018. Т. 96, № 2. С. 106–115.
10. Cellular response to a novel fetal acellular collagen matrix: implications for tissue regeneration / R. C. Rennert [et al.] // Int. J. Biomater. 2013. Vol. 2013. 527957.
11. Биопластический коллагеновый материал «Коллост» при лечении ожоговой травмы / Л. И. Будкевич [и др.] // Соврем. технологии в медицине. 2020. Т. 12, № 1. С. 92–97.
12. Zawani, M. Injectable Hydrogels for Chronic Skin Wound Management: A Concise Review / M. Zawani, M. B. Fauzi // Biomedicines. 2021 May. Vol. 9, N 5. P. 527.
13. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment / V. R. Driver [et al.] // Wound. Repair. Regen. 2015 Nov-Dec. Vol. 23, N 6. P. 891–900.

Поступила 22.09.2022 г.  
Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

1. Abdullaev RN, Abdullaeva MA. A new direction in the treatment of diabetic foot. *Re-health J.* 2022(2). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-napravlenie-v-lechenii-diabeticheskoy-stopoy>. [Accessed 22th November 2022]. (In Russ.)
2. Rogova NV. Review of Russian and International Clinical Guidelines for the Management of Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Vestn Volgograd Gos Med Un-ta.* 2022;19(2):177-83. (In Russ.)
3. Troitskaya NI, Shapovalov KG, Mudrov VA. A comprehensive approach to predicting the development of diabetic foot syndrome. *Klin Eksperim Khirurgiya. Zhurn im akad BV Petrovskogo.* 2022;3(2):46-53. (In Russ.)
4. Koreyba KA, Minabutdinov AR, Tueshev LM, Nuretdinov AR, Lukin PS. Diabetic foot syndrome. Inpatient replacement technique based on fast track surgery. *Ambulator Khirurgiya.* 2019;(1-2)72-79. doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-72-79. (In Russ.)
5. Naomi R, Fauzi MB. Cellulose/Collagen Dressings for Diabetic Foot Ulcer: A Review. *Pharmaceutics.* 2020 Sep;12(9):881. doi: 10.3390/pharmaceutics12090881
6. Cherepanin AI, Pavlova OV, Kalsin VA, Konoplyannikov MA, Kucherova ON, Baldin VL, i dr. Clinical case of successful application of conditioned cell medium for the treatment of a chronic wound of an amputation stump. *Klin Praktika.* 2022;13(1):92-8. (In Russ.)
7. Liu J, Zheng H, Dai X, Sun S, Machens H-G, Schilling AF. Biomaterials for Promoting Wound Healing in Diabetes. *J Tissue Sci Eng.* 2017;8(1):193-6. doi: 10.4172/2157-7552.1000193
8. Zheng Y, Ji S, Wu H, Tian S, Zhang Y, Wang L, et al. Topical administration of cryopreserved living micronized amnion accelerates wound healing in diabetic mice by modulating local microenvironment. *Biomaterials.* 2017 Jan;113:56-67. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.031
9. Silina EV, Stupin VA, Gabitov RB. The role of collagen in chronic wound healing mechanisms in diabetic foot syndrome. *Klin Meditsina.* 2018;96(2):106-15. (In Russ.)
10. Rennert RC, Sorkin M, Garg RK, Januszyk M, Gurtner GC. Cellular response to a novel fetal acellular collagen matrix: implications for tissue regeneration. *Int J Biomater.* 2013;2013:527957. doi: 10.1155/2013/527957
11. Budkevich LI, Mirzoyan GV, Gabitov RB, Brazol MA, Salisty PV, Chikinev YuV, i dr. Bioplastic collagen material "Collost" in the treatment of burn injury. *Sovrem Tekhnologii Meditsine.* 2020;12(1):92-7. (In Russ.)
12. Zawani M, Fauzi MB. Injectable Hydrogels for Chronic Skin Wound Management: A Concise Review. *Biomedicines.* 2021 May;9(5):527. doi: 10.3390/biomedicines9050527
13. Driver VR, Lavery LA, Reyzelman AM, Dutra TG, Dove CR, Kotsis SV, et al. A clinical trial of Integra Template for diabetic foot ulcer treatment. *Wound Repair Regen.* 2015 Nov-Dec;23(6):891-900. doi: 10.1111/wrr.12357

Submitted 22.09.2022

Accepted 07.12.2022

### Сведения об авторах:

Е.Л. Ставчиков – врач-хирург отделения гнойной хирургии, Могилевская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>,

E-mail: stavchikov3@yandex.ru – Ставчиков Евгений Леонидович;

И.В. Зиновкин – заведующий отделением гнойной хирургии, Могилевская областная клиническая больница;

А.В. Марочков – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий научно-практическим отделом, Могилевская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

### Information about authors:

E.L. Stavchikov – surgeon of the department of purulent surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-5147-5274>,

E-mail: stavchikov3@yandex.ru – Evgeny L. Stavchikov;

I.V. Zinovkin – head of the department of purulent surgery, Mogilev Regional Clinical Hospital;

A.V. Marochkov – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator, head of the Practical-Scientific Division, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.71>

## Непосредственные результаты применения персонифицированной химиоиммунотерапии у пациентов с ABC-подтипом диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы

О.А. Каленик, Н.Е. Конопля, П.Д. Демешко

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 71-77.

## Short-term results of personalized chemoimmunotherapy use in patients with ABC-subtype of diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma

V.A. Kalenik, N.E. Konoplya, P.D. Dziameshka

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

Vestnik VGMU. 2022;21(6):71-77.

---

### Резюме.

Цель – разработать персонифицированный метод иммунохимиотерапии у пациентов с ABC-подтипом диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ) на основе оценки степени метаболического ответа после 2 курсов R-СНОР и чередования режимов химиотерапии второй линии и оценить его непосредственные результаты.

Материал и методы. В проспективное нерандомизированное исследование включено 69 пациента с ABC-подтипом ДВКЛ, получавших лечение в период 2020-2022 г. На первом этапе всем пациентам проводилось 2 курса химиоиммунотерапии по схеме R-СНОР+интерлейкин-2 (ИЛ-2) с последующим выполнением позитронно-эмиссионной томографии (ФДГ-ПЭТ/КТ). При наличии полного метаболического ответа (ПМО) проводили еще 2-4 курса R-СНОР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении ПМО проведено еще 2 курса R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-ДНАР+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении ПМО проведено еще 2 курса R-ДНАР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 чередующихся курса иммунохимиотерапии по схемам R-ICE+IL-2, R-GEMOX+IL-2 с выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ и последующим динамическим наблюдением и определением индивидуальной тактики лечения мультидисциплинарным консилиумом.

Результаты. После проведения 2 курсов R-СНОР+ИЛ-2 ПМО был достигнут у 45 (65,2%) человек, 24 (34,8%) пациента ПМО не продемонстрировали. Из их числа после проведения 2 курсов R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 ПМО зафиксирован у 10 (41,7%) пациентов. Из 14 не ответивших на терапию человек после проведения 2 курсов R-ДНАР+ИЛ-2 ПМО был получен еще в 8 случаях. У остальных 6 пациентов было проведено 2 чередующихся курса R-ICE+IL-2 и R-GEMOX+IL-2, ПМО констатирован у 2 человек, у 4 добиться полного ответа на терапию не удалось. Таким образом, после окончания лечения согласно разработанному подходу частота ПМО составила 94,2%.

Заключение. Применение разработанного алгоритма лечения пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ является эффективным подходом к персонифицированной терапии и характеризуется удовлетворительными непосредственными результатами.

*Ключевые слова:* диффузная В-крупноклеточная лимфома, ABC-подтип, R-СНОР, персонифицированная терапия.

### Abstract.

Objectives. To develop a personalized method of immunochemotherapy in patients with ABC-subtype of diffuse B-cell lymphoma (DBCL) based on the assessment of metabolic response after two courses of R-СНОР and alternation of the first- and second-line chemotherapy regimens and to evaluate its short-term results.

**Material and methods.** A prospective, non-randomized study included 69 patients with ABC-subtype of DBCL treated from 2020 to 2022. At the first stage, all patients received two courses according to R-CHOP+interleukin-2 (IL-2) scheme, followed by positron emission tomography (FDG-PET/CT). In the presence of a complete metabolic response (CMR), another 2-4 courses of R-CHOP + IL-2 were performed with subsequent dynamic monitoring. In the absence of CMR, 2 courses of R-DA-EPOCH+IL-2 were given followed by FDG-PET/CT. If CMR was achieved, 2 more courses of R-DA-EPOCH+IL-2 followed by dynamic monitoring were performed. In the absence of CMR, 2 courses of R-DHAP+IL-2 followed by FDG-PET/CT were performed. When CMR was achieved, 2 more courses of R-DHAP+IL-2 were given, followed by dynamic monitoring. In the absence of CMR, two alternating courses of immunochemotherapy according to R-ICE+IL-2, R-GEMOX+IL-2 schemes were conducted with FDG-PET/CT, followed by dynamic monitoring and choosing individual tactics of treatment by the multidisciplinary council.

**Results.** After 2 courses of R-CHOP+IL-2, CMR was achieved in 45 (65.2%) patients, 24 (34.8%) patients showed no CMR. Of these patients, 10 (41.7%) had CMR after two courses of R-DA-EPOCH+IL-2. Of the 14 persons who did not respond to therapy, 8 more cases had CMR after 2 courses of R-DHAP+IL-2. The other 6 patients underwent two courses of alternating R-ICE+IL-2 and R-GEMOX+IL-2, CMR was detected in 2 patients, in 4 patients full response to therapy could not be achieved. Thus, after provided treatment according to the developed approach, the rate of CMR made up 94.2%.

**Conclusions.** The developed treatment algorithm of patients with ABC-subtype of DBCL is an effective approach to personalized therapy and is characterized by satisfactory short-term results.

*Key words:* diffuse B-cell lymphoma, ABC-subtype, R-CHOP, personalized therapy.

## Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее распространенным типом агрессивной лимфомы и составляет одну треть всех В-клеточных неходжкинских лимфом.

Стандартная терапия первой линии в настоящее время включает анти-CD20 моноклональное антитело ритуксимаб плюс химиотерапия с включением циклофосфида, доксорубина, винкристина и преднизолона (схема R-CHOP) [1]. Однако, несмотря на то, что у 50% пациентов наблюдается долгосрочный контроль заболевания, у приблизительно 30% пациентов с достигнутой ремиссией в конечном итоге развивается возврат заболевания, характеризующийся неудовлетворительными отдаленными результатами [2].

На сегодняшний день в ряде исследований предпринимались попытки улучшить результаты лечения путем изучения альтернативных схем терапии, в частности замены ритуксимаба на анти-CD20 антитело II типа обинтузумаб [3], добавления к схеме R-CHOP леналидомида [4], однако ни одно из них не продемонстрировало клинически значимого улучшения отдаленных результатов.

Вместе с тем, ДВКЛ является гетерогенным заболеванием с рядом молекулярно-генетических подтипов, наличие которых существенно влияет на терапевтический ответ и прогноз. В частности, профилирование экспрессии генов выявило два различных молекулярных подтипа ДВКЛ: подтип, подобный В-клеткам зародышевого цен-

тра (GCB), и подтип, подобный активированным В-клеткам (ABC) [5]. Считается, что эти подтипы возникают на разных стадиях лимфоидной дифференцировки (клетки происхождения) и имеют различные онкогенные механизмы, при этом подтип ABC имеет худший прогноз (3-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 40-50% по сравнению с 75% при подтипе GCB [6, 7]).

Кроме этого, при проведении первой линии терапии ДВКЛ критичным является проведение оценки метаболического ответа на лечение уже после 2-4 курсов химиотерапии, поскольку при неполном раннем метаболическом ответе частота излечения после проведения полного курса R-CHOP резко снижается [8].

Целью настоящего исследования было разработать персонализированный метод иммунохимиотерапии у пациентов с ABC-подтипом ДВКЛ на основе оценки степени метаболического ответа после 2 курсов R-CHOP и раннего перехода на чередование режимов химиотерапии второй линии и оценить его непосредственные результаты.

## Материал и методы

**Характеристика пациентов.** В проспективное нерандомизированное исследование включено 69 пациента с ДВКЛ, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2020-2022 гг. Критериями включения в исследования были: возраст старше 18 лет;

ABC-подтип впервые выявленной диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы; показатель общего состояния пациента по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) от 0 до 3 баллов; ожидаемая продолжительность жизни  $\geq 3$ -х месяцев; способность соблюдать требования протокола исследования.

В исследование не включались пациенты с наличием реаранжировки гена MYC и поражением центральной нервной системы.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Алгоритм лечения согласно протоколу.

На первом этапе всем пациентам проводилось 2 курса химиоиммунотерапии по схеме R-СНОР+интерлейкин-2 (ИЛ-2) с последующим выполнением позитронно-эмиссионной томографии с 2-[18F]-фтор-2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ-ПЭТ/КТ). При наличии полного метаболического ответа (ПМО) у пациентов с I-II стадией заболевания проводили еще 2 курса R-СНОР+ИЛ-2, при III-IV стадии – 4 курса R-СНОР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа проведено еще 2 курса R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 курса R-ДНАР+ИЛ-2 с последующим выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ. При достижении полного метаболического ответа проведено еще 2 курса R-ДНАР+ИЛ-2 с последующим динамическим наблюдением.

При отсутствии ПМО проводилось 2 чередующихся курса иммунохимиотерапии по схемам R-ICE+IL-2, R-GEMOX+IL-2 с выполнением ФДГ-ПЭТ/КТ и последующим динамическим

наблюдением и определением индивидуальной тактики лечения мультидисциплинарным консилиумом.

Интервал между курсами составлял 21 день. Алгоритм лечения представлен на рисунке.

Характеристика схем иммунохимиотерапии.

R-СНОР+ИЛ-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1-й день; винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг) внутривенно струйно, 2-й день; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин, 2-й день; доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 60 мин, 2-й день; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> во 2, 3, 4 и 5-й дни внутрь; интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R-DA-ЕРОСН+ИЛ-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно; этопозид 50 мг/м<sup>2</sup>/сутки в/в 96 часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; винкристин 0,4 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенная 96-часовая инфузия, 2, 3, 4, 5-й дни; доксорубин 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки внутривенно 96-часовая инфузия, 1, 2, 3, 4-й дни; циклофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 20-30 мин, 5-й день после завершения непрерывной инфузии; преднизолон 60 мг/м<sup>2</sup> внутрь, 1-5-й дни; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – начиная с 6-го дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов более  $5 \times 10^9$ /л; интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R-ДНАР+ИЛ-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; дексаметазон 40 мг внутривенно или внутрь 2, 3, 4, 5-й дни; цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 2-й день 24-часовая инфузия с пред- и постгидратацией; цитарабин по 2000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 3-й день 3-часовая инфузия с интервалом 12 часов (2 введения, суммарная доза 4000 мг/м<sup>2</sup>); интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R-GEMOX+IL-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 30-минутная инфузия 2-й день;

Таблица – Общая характеристика пациентов

Показатели	Значение
Число пациентов	69
Пол (мужской/женский)	26/43
Возраст (лет), абс.,(%):	
Медиана (разброс значений)	53 (21-79)
$\geq 60$ лет, абс.,(%):	30 (43,5)
Стадия заболевания, абс., (%):	
I-II	14 (20,2)
III-IV	55 (79,7)



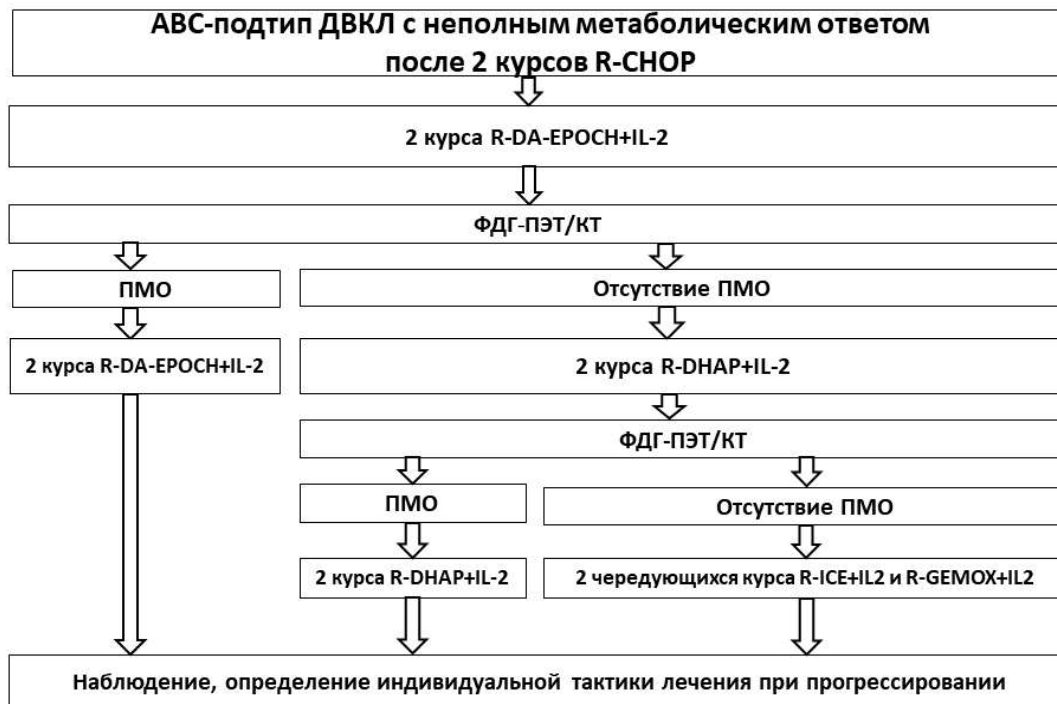


Рисунок – Алгоритм лечения

оксалиплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенная 2-часовая инфузия, 2-й день; интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

R- ICE+IL-2: ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й день; этопозид 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 60-минутная инфузия, 2, 3, 4-й дни; ифосфамид 5 г/м<sup>2</sup> и местно 5 г/м<sup>2</sup> смесь в одном флаконе, внутривенная 24-часовая инфузия, 3-й день с пред- и постгидратацией; карбоплатин AUC 5 внутривенно в течение 30 мин, 2-й день. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор с 6-го по 12-й дни. Интервал между курсами 14 дней; интерлейкин-2 3 млн. МЕ 1-3 дни подкожно.

Оценка метаболического ответа по результатам ФДГ-ПЭТ/КТ осуществлялась на основании критериев шкалы Довиль [9], полным метаболическим ответом считали только категории Довиль 1-2, при наличии категорий 3-5 случаи интерпретировались как неполный метаболический ответ.

Конечной точкой исследования являлась оценка токсичности терапии, частота достижения полного метаболического ответа по окончании лечения. Побочными эффектами считались любые изменения состояния пациента, независимо от того, были ли они непосредственно связаны или не имели связи с использованными лекарственными средствами. Тяжесть каждой реакции оценивалась в соответствии с критериями оцен-

ки общей токсичности Национального института рака v.5 (CTCAE).

## Результаты

После проведения 2 курсов R-CHOP+ИЛ-2 ПМО был достигнут у 45 (65,2%) человек, 24 (34,8%) пациента полного ответа не продемонстрировали и получили лечение согласно разработанному алгоритму.

Из их числа после проведения 2 курсов R-DA-EPOCH+ИЛ-2 ПМО зафиксирован у 10 (41,7%) пациентов. Из 14 не ответивших на терапию человек после проведения 2 курсов R-DHAP+ИЛ-2 ПМО был получен еще в 8 случаях. У остальных 6 пациентов, которым было проведено 2 чередующихся курса R-ICE+ИЛ-2 и R-GEMOX+ИЛ-2, ПМО констатирован у 2 человек, у 4 добиться полного ответа на терапию не удалось. Таким образом, после окончания лечения согласно разработанному подходу частота ПМО составила 94,2%.

При оценке токсичности после полного курса R-CHOP+ИЛ-2 наиболее частыми побочными эффектами были гематологическая токсичность и инфекционные процессы. Гематологическая токсичность при этом была приемлемой. Нейтропении III-IV степени выраженности имели место

в 7,1%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 0,6%. Тромбоцитопении относились к I-II степени тяжести и составили 3,1%. Частота случаев инфекционных осложнений, относимых к III-IV степени тяжести, составила 1,4%. Следует, однако, отметить, что фебрильные нейтропении не были зарегистрированы ни в одном случае. Тошнота и рвота наблюдались редко, были умеренно выраженными в связи с использованием премедикации анти-Н2-антагонистами.

В подгруппе пациентов, которым было проведено 4 курса R-DA-EPOCH+ИЛ-2, наиболее частыми побочными эффектами были гематологическая токсичность и стоматит. Нейтропении III-IV степени выраженности имели место в 16,8%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 4,2%. Тромбоцитопении относились к I-II степени тяжести и составили 4,2%. Частота периферической нейропатии составила 8,4%. Стоматиты встречались у 12,6% пациентов.

Частота развития токсичности III-IV степени тяжести после проведения 4 курсов R-DHAP+ИЛ-2 наиболее частым побочным эффектом была гематологическая токсичность. Нейтропении III-IV степени выраженности имели место в 21,4%. Частота развития анемии аналогичной степени тяжести составила соответственно 14,2%. Тромбоцитопении относились к I-II степени тяжести и составили 14,2%. Частота стоматитов составила у 12,6%. У одного пациента зафиксирован Herpes zoster, что потребовало увеличить интервал между курсами до 28 дней.

В подгруппе пациентов, которым было проведено 2 чередующихся курса иммунохимиотерапии по схемам R-ICE+ИЛ-2 и R-GEMOX+ИЛ-2, нейтропении III-IV степени выраженности имели место в 16,6%. Случаев анемии и тромбоцитопении III-IV степени выраженности зафиксировано не было. Частота периферической нейропатии составила 33,3%. Стоматиты встречались у 16,6% пациентов.

### Обсуждение

Диффузные В-крупноклеточные лимфомы представляют собой гетерогенно группу агрессивно протекающих лимфопролиферативных новообразований, некоторые молекулярно-генетические характеристики которых значимо влияют на эффективность лечения.

Еще в 2000 г. на основании изучения экспрессии генов в лимфомах были выделены два основных подтипа ДВКЛ: лимфома из В-клеток герминального центра (лимфома, развившаяся из лимфоцитов зародышевых центров, т.е. на ранних стадиях лимфопозеза, GCB-подтип) и лимфома из активированных В-клеток (лимфома, развившаяся из лимфоцитов на поздних стадиях лимфопозеза, ABC-подтип). Выживаемость пациентов при ABC-подтипе была значительно ниже, чем при GCB-подтипе [10]. Последующие исследования подтвердили высокую прогностическую значимость определения подтипов GCB и ABC: 5-летняя выживаемость пациентов при GCB-подтипе составляет 74-76%, а при ABC-подтипе – 34-46% [11].

Данный факт определяет продолжающиеся попытки улучшить результаты лечения в данной подгруппе, однако результаты их остаются противоречивыми. В частности, по данным недавно опубликованных результатов многоцентрового исследования III фазы ROBUST, изучавшем эффективность комбинации R-CHOP+леналидомид по сравнению с R-CHOP+плацебо, применение леналидомида не улучшило отдаленные результаты – 2-летняя выживаемость без прогрессирования составила соответственно 67% и 64% ( $p=0,29$ ) [4]. Сходные результаты продемонстрированы и в других работах, посвященных добавлению к схеме R-CHOP различных лекарственных средств, в частности бортезомиба (исследование PYRAMID) [12], ибрутиниба (исследование RHOENIX) [13]. Таким образом, при ABC-подтипе ДВКЛ попытки интенсификации режима R-CHOP путем сокращения интервала времени между курсами или включением в этот режим других цитостатиков, а также использование высокоагрессивных режимов первой линии химиотерапии не повысили эффективность лечения в сравнении с классическим режимом R-CHOP. Кроме этого, ни одно из исследований не учитывало ответ на терапию в процессе лечения, что исключало возможность смены схемы лечения.

Разработанный нами алгоритм лечения основан на ранней (уже после 2 курсов) оценке метаболического ответа на режим R-CHOP, дополненный введением ИЛ-2, и при отсутствии ПМО переход на чередующиеся режимы второй линии химиотерапии (также с добавлением ИЛ-2) под контролем этапной ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела. Применение данного подхода позволило получить ПМО после

окончания лечения у 94,2%, что, однако, требует проведения дальнейшего анализа влияния данного факта на отдаленные результаты.

Что касается токсичности лечения, то наибольшая частота нежелательных явлений имела место у пациентов, получивших лечение по схемам R-DA-EPOCH+ИЛ-2 и R-DHAP+ИЛ-2.

Еще одной особенностью данного исследования явилось то, что мы не включали в исследуемую группу пациентов с реаранжировкой гена MYC. Состояние гена MYC в опухоли является независимым прогностическим фактором при любом подтипе лимфомы, в частности при ABC-подтипе и реаранжировке гена MYC 5-летняя выживаемость составляет всего 53% [14]. В случае, если имеется и реаранжировка генов BCL-2, и BCL-6 (так называемые double-hit и triple-hit лимфомы), 5-летний рубеж переживает только 18% заболевших [15], что может свидетельствовать о первичной резистентности к схеме R-CHOP и необходимости применения интенсивных режимов химиотерапии.

### Заключение

Разработанный метод персонализированной химиоиммунотерапии у пациентов с ABC-подтипом диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы, основанный на ранней оценке ответа на терапию по данным ФДГ-ПЭТ/КТ и чередовании режимов химиотерапии второй линии, позволил достигнуть частоты ПМО у 92,4% пациентов.

*Работа выполнена в рамках задания 03.15 «Разработать и внедрить метод персонализированного лечения пациентов, страдающих диффузной В-крупноклеточной лимфомой, на основе определения молекулярно-генетического подтипа опухоли» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Онкологические заболевания».*

*Sources of research financing: The research was performed within the frames of the task 03.15 “To elaborate and implement a method of personalized treatment of patients, suffering from diffuse B-cell lymphoma on the basis of determining molecular genetic subtype of the tumor” of the State Research Program (GPN) “New methods of providing medical aid” of the subprogram “Oncological diseases”.*

### Литература

1. Sehn, L. H. Diffuse Large B-Cell Lymphoma / L. H. Sehn, G. Salles / N. Engl. J. Med. 2021 Mar. Vol. 384, N 9. P. 842–858.
2. Late relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy / Y. Wang [et al.] // J. Clin. Oncol. 2019 Jul. Vol. 37. P. 1819–1827.
3. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma / U. Vitolo [et al.] // J. Clin. Oncol. 2017 Nov. Vol. 35, N 31. P. 3529–3537.
4. ROBUST: A Phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma / G. S. Nowakowski [et al.] // J. Clin. Oncol. 2021 Apr. Vol. 39, N 12. P. 1317–1328.
5. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma / A. Rosenwald [et al.] // N. Engl. J. Med. 2002 Jun. Vol. 346, N 25. P. 1937–1947.
6. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas / G. Lenz [et al.] // N. Engl. J. Med. 2008 Nov. Vol. 359, N 22. P. 2313–2323.
7. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies / D. W. Scott [et al.] // J. Clin. Oncol. 2015 Sep. Vol. 33, N 26. P. 2848–2856.
8. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients / J. J. Eertink [et al.] // Blood Adv. 2021 May. Vol. 5, N 9. P. 2375–2384.
9. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL2017) / A. Younes [et al.] // Ann. Oncol. 2017 Jul. Vol. 28, N 7. P. 1436–1447.
10. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling / A. A. Alizadeh [et al.] // Nature. 2000 Feb. Vol. 403, N 6769. P. 503–511.
11. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes / B. Chapuy [et al.] // Nature. 2018 May. Vol. 24, N 5. P. 679–690.
12. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma / J. P. Leonard [et al.] // J. Clin. Oncol. 2017 Nov. Vol. 35, N 31. P. 3538–3546.
13. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma / A. Younes [et al.] // J. Clin. Oncol. 2019 May. Vol. 37, N 15. P. 1285–1295.
14. Diffuse large B-cell lymphoma-review / R. Singh [et al.] // J. Med. Sci. 2018. Vol. 38, N 4. P. 137–143.
15. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures / S. Hu [et al.] // Blood. 2013 May. Vol. 121, N 20. P. 4021–4031.

Поступила 29.08.2022 г.

Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

- Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar;384(9):842-858. doi: 10.1056/NEJMra2027612
- Wang Y, Farooq U, Link BK, Larson MC, King RL, Maurer MJ, et al. Late relapses in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019 Jul;37(21):1819-1827. doi: 10.1200/JCO.19.00014
- Vitolo U, Trněný M, Belada D, Burke JM, Carella AM, Chua N, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Nov;35(31):3529-3537. doi: 10.1200/JCO.2017.73.3402
- Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, et al. ROBUST: A Phase III study of lenalidomide plus R-CHOP versus placebo plus R-CHOP in previously untreated patients with ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 20;39(12):1317-1328. doi: 10.1200/JCO.20.01366
- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002 Jun;346(25):1937-47. doi: 10.1056/NEJMoa012914
- Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2008 Nov;359(22):2313-23. doi: 10.1056/NEJMoa0802885
- Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol.* 2015 Sep;33(26):2848-56. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2383
- Eertink JJ, Burggraaff CN, Heymans MW, Dührsen U, Hüttmann A, Schmitz C, et al. Optimal timing and criteria of interim PET in DLBCL: a comparative study of 1692 patients. *Blood Adv.* 2021 May 11;5(9):2375-2384. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004467
- Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECL2017). *Ann Oncol.* 2017 Jul;28(7):1436-1447. doi: 10.1093/annonc/mdx097
- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000 Feb;403(6769):503-11. doi: 10.1038/35000501
- Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd R, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med.* 2018 May;24(5):679-690. doi: 10.1038/s41591-018-0016-8
- Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, Tulpule A, Flinn IW, Kolevska T, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Nov;35(31):3538-3546. doi: 10.1200/JCO.2017.73.2784
- Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 May;37(15):1285-1295. doi: 10.1200/JCO.18.02403
- Singh R, Dubey AP, Rathore A, Kapoor R, Sharma D, Singh NK, et al. Diffuse large B-cell lymphoma-review. *J Med Sci.* 2018;38(4):137-43.
- Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures. *Blood.* 2013 May;121(20):4021-31. doi: 10.1182/blood-2012-10-460063

Submitted 29.08.2022

Accepted 07.12.2022

### Сведения об авторах:

О.А. Каленик – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>;

Н.Е. Конопля – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>;

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

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Демешко Павел Дмитриевич.

### Information about authors:

V.A. Kalenik – Candidate of Medical Sciences, leading research officer of the photodynamic therapy and hyperthermia laboratory with chemotherapy group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0001-8629-2830>;

N.E. Konoplya – Doctor of Medical Sciences, professor, principal research officer of the photodynamic therapy and hyperthermia laboratory with chemotherapy group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>;

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

E-mail: pdemeshko@icloud.com – Pavel D. Dziameshka.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.78>

## Влияние терминальной почечной недостаточности на состав нативных липопротеиновых комплексов крови мужчин и женщин

А.Т. Щастный, А.С. Осочук, С.С. Осочук, А.Ф. Марцинкевич

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 78-84.

## The influence of end-stage kidney failure on the composition of native blood lipoprotein complexes in men and women

A.T. Shchastniy, A.S. Osochuk, S.S. Osochuk, A.F. Martsinkevich

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

Vestnik VGMU. 2022;21(6):78-84.

---

### Резюме.

Цель – определить влияние терминальной почечной недостаточности на биохимический состав липопротеиновых комплексов крови.

Материал и методы. Работа выполняется в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина, 2020 – 2025 годы», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по заданию 3.37 № госрегистрации 20220305. Исследуемую группу пациентов сформировали 15 мужчин (36-60 лет) и 15 женщин (36-55 лет) с терминальной стадией хронической болезни почек, контрольную – 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Проводилось выделение липопротеиновых комплексов (ЛПК) методом последовательного ультрацентрифугирования на препаративной ультрацентрифуге, определение количества белка в нативных ЛПК по методу Лоури, холестерина и триацилглицеридов биохимическим методом, пропротеинконвертазы субтилизин кексин 9 (PCSK9) методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Результаты. У лиц с терминальной почечной недостаточностью отсутствуют характерные для здоровых людей гендерные отличия, заключающиеся в более низком содержании ХС и белка ЛПОНП и ЛПНП у женщин по сравнению с мужчинами. В крови пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) уровень ТГ ЛПОНП выше, чем у контрольной группы, а количество ХС и белка ЛПОНП увеличено по сравнению со здоровыми женщинами. Количество ТГ ЛПНП в крови у исследуемой группы выше в сравнении с контролем, а белка ЛПНП увеличено, в сравнении с женщинами контрольной группы.

Заключение. У пациентов с ХПН развиваются проатерогенные изменения ЛТС крови и нивелируются характерные для здоровых лиц гендерные отличия как результат роста содержания ХС ЛПОНП, белка ЛПОНП и ЛПНП у женщин. При ХПН не изменяется количество PCSK9.

*Ключевые слова:* ХПН, липопротеиновые комплексы, холестерин, белок, PCSK9.

### Abstract.

Objectives. To determine the effect of end-stage renal failure on the biochemical composition of blood lipoprotein complexes.

Material and methods. The work is carried out within the frames of the State Research Program «Translational Medicine, 2020 - 2025», subprogram 4.2 «Fundamental Aspects of Medical Science» on task 3.37, State Registration Number 20220305. The study group of patients was composed of 15 men (36-60 years old) and 16 women (36-55 years old) with the end-stage chronic kidney disease, the control group consisted of 15 healthy men and women of the same age. Lipoprotein complexes (LPC) were isolated by sequential ultracentrifugation on the preparative ultracentrifuge, the amount of protein in native LPC was determined by the Lowry method, cholesterol and triacylglycerides – by a biochemical method, proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) – by enzyme immunoassay in blood serum.

Results. There are no gender differences characteristic of healthy subjects in the individuals of the study group. In patients with chronic renal failure (CRF), the level of VLDL TG is higher than that in the control group, and cholesterol and VLDL protein are increased compared to healthy women. The amount of LDL TG in the study group is higher compared to the control group, and the amount of LDL protein is increased in comparison with women in the control group.

Conclusion. CRF possesses a proatherogenic effect and eliminates gender differences characteristic of healthy individuals, and it also has a stronger effect on women, increasing the content of total VLDL cholesterol and VLDL and LDL protein. CRF does not affect the amount of PCSK9.

*Keywords: CRF, lipoprotein complexes, cholesterol, protein, PCSK9.*

## Введение

Многочисленные исследования состава и функциональной активности липидтранспортной системы (ЛТС) крови у пациентов с терминальной почечной недостаточностью указывают на проатерогенные изменения и высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) пациентов с терминальной почечной недостаточностью значительно изменяется белковый состав, и снижается активность элиминации холестерина (ХС) из них. Однако в настоящее время отсутствует единая точка зрения на описываемые в научной литературе противоречивые сведения об изменениях состава ЛПВП и их роли в прогрессировании почечной недостаточности и состоянии после пересадки почки [1]. В работе Helena Kastarinen и соавторов указывается на связь тяжести почечной недостаточности с элиминацией из кровотока липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), при этом авторы указывают на то, что продукция апо-В не связана с тяжестью повреждения почек [2], что противоречит известным механизмам рецепторно-опосредованного захвата ЛПНП посредством апо-В100/Е рецепторов и свидетельствует о наличии иных механизмов не свойственных нормальному состоянию. Baohai Shao и соавторы считают, что уровень ХС ЛПВП не отражает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при терминальной почечной недостаточности и который определяется, с их точки зрения, в первую очередь 4 белками параоксоназами 1 и 3 (PON1, PON3), апо-А1 и лецитин-холестерол-ацилтрансферазой (ЛХАТ) [3]. Вместе с тем существует и противоположная точка зрения, указывающая на то, что дислиппротеинемии (ДЛП) и поражение почек не связано с активностью PON [4]. Имеются указания на то, что мутации в апо-А-I, апо-Е и ЛХАТ связаны с развитием почечного повреждения [5]. Shoji T и

соавторы указывают на снижение активности печеночной триглицеридлипазы (ПТГЛ) и ЛХАТ у пациентов с уреимией [6]. Hideki Kimura и соавторы пишут о связанной с мужским полом мутации гена D442G кодирующего структуру белка, переносящего эфиры холестерина (БПЭХС) приводящую к снижению его содержания у пациентов, находящихся на гемодиализе [7]. Кроме того, в популяционном исследовании показано, что эта мутация является предиктором высокого риска атеросклероза у мужчин [8]. Reade V и соавторами опубликованы данные о том, что у пациентов с уреимией содержание БПЭХС снижено по сравнению со здоровыми людьми [9], однако это может быть обусловлено возрастными отличиями [7]. Отмечено, что женские половые гормоны могут влиять на различия в содержании БПЭХС у мужчин и женщин [10]. Так же описаны и иные мутации данного белка. В частности, в 2000 году Agerholm-Larsen B и соавторами описана, мутация гена I405V являющаяся фактором риска ишемической болезни сердца у белых женщин [11].

С нашей точки зрения может быть несколько причин получения противоречивых данных. Так, ряд исследователей изучают состояние ЛТС крови с использованием клинических методов диагностики ДЛП включающие в себя осаждение апо-В-содержащих ЛПК солями магния и последующего математического расчёта содержания ТГ и ХС ЛПК [12, 13]. Данный метод не позволяет судить в полной мере о нативной структуре ЛПК крови. Ряд исследователей не учитывают возрастные и гендерные особенности обследуемых пациентов или пользуются клиническими классификаторами без учета возрастных физиологических классификаций [14, 15].

В связи с вышеизложенным, целью нашей работы было исследование состава нативных ЛПК крови, выделенных с использованием препаративного ультрацентрифугирования у мужчин и женщин второго периода зрелого возраста, на-

ходившихся на гемодиализе в связи терминальной почечной недостаточностью.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели формировались группы пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, находившихся на заместительной почечной терапии (2 – перитонеальный диализ, 26 – гемодиализ). Среди причин хронической почечной недостаточности 3/4 составлял хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз, 1/4 – сахарный диабет с исходом в нефропатию, поликистоз, гипертоническая болезнь с поражением почек. Анализ полученных результатов не выявил статистически значимого влияния этиологии заболевания на исследуемые показатели. В группу обследуемых пациентов включены 15 женщин второго периода зрелого возраста [16] (36-55 лет) и 15 мужчин второго периода зрелого возраста (36-60 лет). В контрольную группу включены по 15 здоровых мужчин и 15 здоровых женщин того же возраста. Материал для исследований забирали в «Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии». Кровь лиц группы сравнения отбирали в утренние часы натощак в вакутайнеры с ЭДТА. Кровь пациентов отбирали перед операционным вмешательством по поводу трансплантации почки. Плазму крови замораживали в жидком азоте и хранили до обработки в морозильной камере при температуре -200С. Липопротеиновые комплексы выделяли методом последовательного ультрацентрифугирования на препаративной ультрацентрифуге Beckman Optima LE80K (США) с использованием ротора 50.4Ti [17]. Количество белка в нативных ЛПК определяли по Лоури [18], количество холестерина и триацилглицеридов определяли с использованием биохимических наборов ООО «Арвитмедикл» (Республика Беларусь). Количество пропротеинконвертазы субтилизин кексин 9 (PCSK9) определяли с использованием иммуноферментного набора фирмы Elabscience (КНР).

Обработка и статистический анализ данных выполнен при помощи пакета прикладных программ R version 4.0.5 (2021-03-31).

Распределение исследуемых признаков оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка, и при условии соответствия гауссовскому распределению для сравнения использовались методы параметрической статистики, при несо-

ответствии – непараметрические методы. Парное сравнение осуществляли на основании критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Множественное сравнение выполняли при помощи ANOVA (в случае гетерогенности дисперсий исследуемых признаков применяли поправку Уэлча) или Н-критерия Краскела-Уоллиса. Анализ post hoc выполняли согласно критерию Тьюки или Н-критерию Краскела-Уоллиса в модификации Данна с поправкой на множественные сравнения по методу Бенджамини-Йекутиели.

Анализ повторных измерений проводился при помощи линейных моделей со смешанными эффектами [19]. Оценка значимости отличий между уровнями фактора (период и пол) проводилась путем построения контрастов линейной модели [20].

### Результаты и обсуждение

Оценка исследуемых показателей у здоровых мужчин и женщин выявила, что содержание ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП в крови у женщин были статистически значимо ниже, чем у мужчин (табл.,  $p=0,013$ ,  $p=0,048$  соответственно), а содержание ХС ЛПВП было выше, чем у мужчин с ошибкой 7,2% ( $p=0,072$ ). Полученные данные в основном согласуются с опубликованными в научных работах сведениях о гендерных различиях ЛТС здоровых людей [21, 22]. Отсутствие выраженных отличий по ХС ЛПВП может быть обусловлено описанным в литературе [26] снижением уровня тестостерона у мужчин данной возрастной группы, содержание которого имеет значительную обратную корреляционную связь с ХС ЛПВП [23]. Помимо указанного, выявлено что у здоровых мужчин по сравнению со здоровыми женщинами, содержание белка ЛПОНП и белка ЛПНП было статистически значимо выше ( $p<0,001$  и  $p=0,0076$  соответственно). Известно, что разница белкового состава ЛПК может оказывать существенное влияние на их внутрисосудистую трансформацию и элиминацию из кровотока [24]. Выявленные отличия свидетельствуют о разнице в функционировании ЛПК крови у здоровых мужчин и женщин, однако для понимания в чем состоит эта разница, необходимы дополнительные исследования основных апопротеинов.

Оценка ЛТС пациентов с хронической почечной недостаточностью не выявила гендерных отличий. В связи с выявленными особенностями строения ЛПК крови здоровых людей, дальней-

Таблица – Основные показатели липидтранспортной системы крови

	Здоровые		Пациенты
	мужчины	женщины	
ХС ЛПОНП мМ/л	0,24±0,16	0,12±0,08*	0.37±0.28**
ТГ ЛПОНП, мМ/л	0,25±0,18		0.53±0.38***
Белок ЛПОНП, мкг/мл	мужчины	женщины	250.48±182.11**
	137,57±86,30	84,87±46,18*	
ХС ЛПНП, мМ/л	мужчины	женщины	1,37±0,60
	1,44±0,48	1,10±0,43*	
ТГ ЛПНП, мМ/л	0.11±0.06		0,18±0,08***
Белок ЛПНП, Мкг/мл	мужчины	женщины	531,20±202,00**
	493.95±159.29	356.92±83.53*	
ХС ЛПВП, мМ/л	мужчины	женщины	0,55±0,24
	0,47±0,12	0,56±0,14 <sup>Δ</sup>	
	0,51±0,14		
ТГ ЛПВП, мМ/л	0,04±0,04		0,06±0,04
Белок ВП, Мкг/мл	663,76±200,80		662,74±181,13
РССК9 нг/мл	29,23±6,49		29,81±5,66

Примечание: \* – статистически значимо по сравнению с мужчинами, \*\* – статистически значимо по сравнению с женщинами; \*\*\* – статистически значимо по сравнению с контролем, Δ –  $p > 0,05$ , но  $< 0,1$  по сравнению с мужчинами.

шие сравнения проводили с учетом гендерных отличий. Сравнение содержания ХС, ТГ и белка ЛПОНП показал, что у пациентов с терминальной стадией ХПН их содержание было статистически значимо выше, чем у здоровых людей (ТГ и белок -  $p < 0,001$ ). Количество ХС и белка ЛПОНП было увеличено лишь по сравнению со здоровыми женщинами ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном влиянии ХПН на ЛТС женщин по показателю холестерина и белка ЛПОНП. Выявленные изменения могут обуславливаться описанными в литературных источниках изменениями гормонального фона пациентов с уремией [25]. Рост содержания ТГ вероятнее всего обусловлен описанным в литературе снижением активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы [6] обусловленный изменением белкового состава ЛПК крови.

Оценка изменений в составе ЛПНП показала, что количество ХС не имело статистически значимых отличий, в то время как количество ТГ ЛПНП статистически значимо увеличивалось у пациентов с ХПН ( $p < 0,001$ ), при этом, количество белка было статистически значимо выше у пациентов с ХПН ( $p = 0,0052$ ) по сравнению со здоровыми женщинами. Выявленные изменения также свидетельствуют о снижении активности печеночной триглицеридлипазы и модификации белковой компоненты ЛПК, способной оказать

существенное влияние на активность липолитических ферментов крови и, таким образом обусловить рост содержания ТГ в составе ЛПНП и ЛПОНП.

Исследование количества РССК9 не выявило статистически значимых отличий, что косвенно свидетельствует о сохранности рецепторно-опосредованного захвата ЛПНП.

### Заключение

Таким образом, исходя из представленного материала можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов с ХПН наблюдаются проатерогенные сдвиги заключающиеся в увеличении содержания ТГ ЛПОНП и ЛПНП.

2. У женщин с ХПН увеличивается содержание ХС и белка ЛПОНП, а также белка ЛПНП, что нивелирует гендерные отличия в содержании ХС ЛПНП, поднимая его до уровня, не отличающегося от такового у мужчин.

3. У пациентов с ХПН не изменяется количество РССК9 в крови.

*Работа выполняется в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина, 2020 – 2025 годы», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» по заданию 3.37 № госрегистрации 20220305.*



*Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents. The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPNI) "Translational medicine", subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science", task 3.37 "To study the condition of lipid transport and immune systems of patients with kidney transplantation and to substantiate the approaches to their correction", State Registration No. 20220305 dated 16.03.2022. The authors didn't get any financial support on the part of medicines producing companies.*

### Литература

- Current Understanding of the Relationship of HDL Composition, Structure and Function to Their Cardioprotective Properties in Chronic Kidney Disease / G Marsche [et al.] // *Biomolecules*. 2020 Sep. Vol. 10, N 9. P. 1348.
- Low-density lipoprotein clearance in patients with chronic renal failure / H. Kastarinen [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009 Jul. Vol. 24, N 7. P. 2131–2135.
- Altered HDL proteome predicts incident CVD in chronic kidney disease patients / B. Shao [et al.] // *J. Lipid Res*. 2021. Vol. 62. 100135.
- Low high-density lipoprotein cholesterol is not responsible for decreased paraoxonase activity in chronic renal failure / É. Varga [et al.] // *Kidney Blood Press. Res*. 2012. Vol. 35, N 4. P. 265–272.
- Strazzella, A. High-Density Lipoproteins and the Kidney / A. Strazzella, A. Ossoli, L. Calabresi // *Cells*. 2021 Mar. Vol. 10, N 4. P. 764.
- Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients / T. Shoji [et al.] // *Kidney Int*. 1992 Jun. Vol. 41, N 6. P. 1653–1661.
- Cholesteryl ester transfer protein as a protective factor against vascular disease in hemodialysis patients / H. Kimura [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. 2001 Jul. Vol. 38, N 1. P. 70–76.
- Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels / S. Zhong [et al.] // *J. Clin. Invest*. 1996 Jun. Vol. 97, N 12. P. 2917–2923.
- Neutral-lipid transfers and cholesteryl ester transfer protein in hemodialyzed patients / V. Reade [et al.] // *Am. J. Nephrol*. 1996. Vol. 16, N 5. P. 394–401.
- Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum / A. Iglesias [et al.] // *Clin. Biochem*. 1994 Feb. Vol. 27, N 1. P. 63–68.
- Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene / B. Agerholm-Larsen [et al.] // *Circulation*. 2000 Apr. Vol. 101, N 16. P. 1907–1912.
- Is there a relationship between small, dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in dialysis patients? / D. Sönmez [et al.] // *Clin. Lab*. 2014. Vol. 60, N 9. P. 1431–1437.
- Evaluation of five methods for determining low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients(1) / E. Bairaktari [et al.] // *Clin. Biochem*. 2001 Nov. Vol. 34, N 8. P. 593–602.
- Association between PCSK9 Levels and Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in a Population of Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients / E. Dounousi [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2021 Jul. 677012.
- Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Persons With CKD / A. Bajaj [et al.] // *Am. J. Kidney Dis*. 2019 Jun. Vol. 73, N 6. P. 827–836.
- Бунак, В. В. Выделение этапов онтогенеза и хронологические границы возрастных периодов / В. В. Бунак // *Совет. педагогика*. 1965. № 11. С. 105–119.
- Perkins, E. G. Analysis of lipids and lipoproteins / E. G. Perkins, F. T. Lindgren. American Oil Chemists' Society, Champaign III, 1975.
- Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem*. 1951 Nov. Vol. 193, N 1. P. 265–275.
- Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4 / D. Bates [et al.] // *J. Stat. Software*. 2015. Vol. 67, N 1. P. 1–48.
- Searle, S. R. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means / S. R. Searle, F. M. Speed, G. A. Milliken // *Am. Stat*. 1980 Nov. Vol. 34, N 4. P. 216–221.
- Serum cholesterol and triglyceride reference ranges of twenty lipoprotein subclasses for healthy Japanese men and women / N. Furusyo [et al.] // *Atherosclerosis*. 2013 Dec. Vol. 231, N 2. P. 238–245.
- Carlson, L. A. Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 1. Studies in healthy men and women / L. A. Carlson, M. Ericsson // *Atherosclerosis*. 1975 May-Jun. Vol. 21, N 3. P. 417–433.
- Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women / J. Semmens [et al.] // *Metabolism*. 1983 May. Vol. 32, N 5. P. 428–432.
- Metabolism of apolipoprotein A-II containing triglyceride rich ApoB lipoproteins in humans / N. K. Desai [et al.] // *Atherosclerosis*. 2015 Aug. Vol. 241, N 2. P. 326–333.
- Palmer, B. F. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease / B. F. Palmer, D. J. Clegg // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2017 Mar. Vol. 18, N 1. P. 117–130.
- Handelsman, D. J. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan / D. J. Handelsman, K. Sikaris, L. P. Ly // *Ann. Clin. Biochem*. 2016 May. Vol. 53, pt. 3. P. 377–384.

Поступила 18.10.2022 г.  
Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

- Marsche G, Heine GH, Stadler JT, Holzer M. Current Understanding of the Relationship of HDL Composition, Structure and Function to Their Cardioprotective Properties in Chronic Kidney Disease. *Biomolecules*. 2020 Sep;10(9):1348. doi: 10.3390/biom10091348
- Kastarinen H, Hörkkö S, Kauma H, Karjalainen A, Savolainen MJ, Kesäniemi YA. Low-density lipoprotein clearance in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jul;24(7):2131-5. doi: 10.1093/ndt/gfp026
- Shao B, Mathew AV, Thornock C, Pennathur S. Altered HDL proteome predicts incident CVD in chronic kidney disease patients. *J Lipid Res*. 2021;62:100135. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100135
- Varga É, Seres I, Harangi M, Kárpáti I, Koncsos P, Sztanek F, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol is not responsible for decreased paraoxonase activity in chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(4):265-72. doi: 10.1159/000334650
- Strazzella A, Ossoli A, Calabresi L. High-Density Lipoproteins and the Kidney. *Cells*. 2021 Mar;10(4):764. doi: 10.3390/cells10040764
- Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M, Morii H. Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int*. 1992 Jun;41(6):1653-61. doi: 10.1038/ki.1992.238
- Kimura H, Miyazaki R, Suzuki S, Gejyo F, Yoshida H. Cholesteryl ester transfer protein as a protective factor against vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jul;38(1):70-6. doi: 10.1053/ajkd.2001.25196
- Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, Tall AR. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest*. 1996 Jun;97(12):2917-23. doi: 10.1172/JCI118751
- Reade V, Mezdoor H, Reade R, Kandoussi M, Dracon M, Fruchart JC, et al. Neutral-lipid transfers and cholesteryl ester transfer protein in hemodialyzed patients. *Am J Nephrol*. 1996;16(5):394-401. doi: 10.1159/000169031
- A Iglesias, Montelongo A, Herrera E, Lasunción MA. Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum. *Clin Biochem*. 1994 Feb;27(1):63-8. doi: 10.1016/0009-9120(94)90013-2
- Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A. Elevated HDL cholesterol is a risk factor for ischemic heart disease in white women when caused by a common mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene. *Circulation*. 2000 Apr;101(16):1907-12. doi: 10.1161/01.cir.101.16.1907
- Sönmez D, Fidan Y, Ozcan O, Azak A, Seneş M, Duranay M, et al. Is there a relationship between small, dense LDL and lipoprotein-associated phospholipase A2 mass in dialysis patients? *Clin Lab*. 2014;60(9):1431-7.
- Bairaktari E, Elisaf M, Tzallas C, Karabina SA, Tselepis AD, Siamopoulos KC, et al. Evaluation of five methods for determining low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients(1). *Clin Biochem*. 2001 Nov;34(8):593-602. doi: 10.1016/s0009-9120(01)00274-0
- Dounousi E, Tellis C, Pavlaku P, Duni A, Liakopoulos V, Mark PB, et al. Association between PCSK9 Levels and Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in a Population of Nondialysis Chronic Kidney Disease Patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Jul;2021:6677012. doi: 10.1155/2021/6677012
- Bajaj A, Xie D, Cedillo-Couvert E, Charleston J, Chen J, Deo R, et al. Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Persons With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2019 Jun;73(6):827-836. doi: 10.1053/ajkd.2018.11.010
- Bunak VV. Allocation of stages of ontogenesis and chronological boundaries of age periods. *Sovet Pedagogika*. 1965;(11):105-19. (In Russ.)
- Perkins EG, Lindgren FT. Analysis of lipids and lipoproteins. American Oil Chemists' Society, Champaign III; 1975.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951 Nov;193(1):265-75.
- Bates D, Machler M, Bolker B, Walker SJ. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Software*. 2015;67(1):1-48. doi: 10.18637/jss.v067.i01
- Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *Am Stat*. 1980 Nov;34(4):216-21. doi: 10.2307/2684063
- Furusyo N, Ai M, Okazaki M, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, et al. Serum cholesterol and triglyceride reference ranges of twenty lipoprotein subclasses for healthy Japanese men and women. *Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):238-45. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.008
- Carlson LA, Ericsson M. Quantitative and qualitative serum lipoprotein analysis. Part 1. Studies in healthy men and women. *Atherosclerosis*. 1975 May-Jun;21(3):417-433.
- Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JR. Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. *Metabolism*. 1983 May;32(5):428-32. doi: 10.1016/0026-0495(83)90002-1
- Desai NK, Ooi EM, Mitchell PD, Furtado J, Sacks FM. Metabolism of apolipoprotein A-II containing triglyceride rich ApoB lipoproteins in humans. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):326-33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.013
- Palmer BF, Clegg DJ. Gonadal dysfunction in chronic kidney disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):117-130. doi: 10.1007/s11154-016-9385-9
- Handelsman DJ, Sikaris K, Ly LP. Estimating age-specific trends in circulating testosterone and sex hormone-binding globulin in males and females across the lifespan. *Ann Clin Biochem*. 2016 May;53(Pt 3):377-84. doi: 10.1177/0004563215610589

Submitted 18.10.2022

Accepted 07.12.2022

**Сведения об авторах:**

А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>;

А.С. Осочук – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,

E-mail: [aos19950207@gmail.com](mailto:aos19950207@gmail.com) – Осочук Александр Сергеевич;

С.С. Осочук – д.м.н., профессор, заведующий НИЛ, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>;

А.Ф. Марцинкевич – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.

**Information about authors:**

A.T. Shchastnyy – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2796-4240>.

A.S. Osochuk – postgraduate of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5942-3601>,

E-mail: [aos19950207@gmail.com](mailto:aos19950207@gmail.com) – Alexander S. Osochuk.

S.S. Osochuk – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the research laboratory, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2074-3832>.

A.F. Martsinkevich – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of General & Clinical Biochemistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3655-4489>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.85>

## Факторы риска развития рецидивов туберкулёза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя

А.Л. Левянкova, А.М. Будрицкий

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

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 85-91.

## Risk factors for the relapses development of respiratory organs tuberculosis with a drug-resistant pathogen form

A.L. Levyankova, A.M. Budritsky

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

Vestnik VGMU. 2022;21(6):85-91.

---

### Резюме.

Цель – выявление возрастных, половых и социальных факторов риска развития рецидивов туберкулёза органов дыхания (ТОД) с лекарственно-устойчивой (ЛУ) формой возбудителя.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ 190 медицинских карт стационарных пациентов с рецидивами туберкулеза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя, находившихся на лечении в УЗ «Богусhevская областная туберкулёзная больница» с 2015 по 2020 гг. Проанализированы такие показатели, как возраст, пол и социальные факторы риска, способствующие развитию ЛУ ТОД.

Дизайн исследования. Случай – контроль.

Результаты. Среди данных медицинских карт мужчин было 172, что составило 90,5%, женщин – 18 (9,5%). Возраст пациентов-мужчин, страдавших рецидивами ТОД, от 40 до 59 лет, тогда как женщины чаще выявлялись в возрасте 30-39. Лица из сельской местности болели чаще, чем городские жители.

Анализ образовательного уровня показал, что рецидив ТОД чаще встречался у лиц, имеющих среднее и общесреднее образование, и составил 65,8% от всей выборки. Из них 64% мужчин не состояли ни в зарегистрированном, ни в гражданском браке. Среди женщин данный показатель составил 66,6%.

Индекс массы тела (ИМТ) пациентов ниже нормы (<18,5) имели 39,5% исследуемых. Нормальный ИМТ (18,5- <25) зарегистрирован у 55,2% и 5,3% пациентов имели избыточный вес. В структуре клинических форм рецидивов туберкулеза легких преобладали инфильтративные формы (79,5%), диссеминированный туберкулёз встречался в 11,5% случаев, тогда как фиброзно-кавернозный туберкулёз был выявлен только 4,7%.

Заключение. Таким образом, наибольшее влияние на риск развития рецидивов ТОД с лекарственно-устойчивой формой возбудителя оказывают отсутствие работы и семьи, низкий образовательный уровень, проживание в местах с неразвитой инфраструктурой и наличием вредных факторов в окружающей среде; значимость же влияния возраста, профессии, а также нутритивного статуса несколько ниже.

*Ключевые слова:* туберкулёз, микобактерия туберкулеза, лекарственная устойчивость, рецидив, социально-экономические факторы, нутритивный статус.

### Abstract.

Objectives. To analyze the significance of age, sex, social and medical risk factors for the relapses development of respiratory tuberculosis with a drug-resistant form of the causative agent.

Material and methods. A retrospective analysis of 190 medical cards of inpatients over the past 5 years treated in the health care institution “Bogushevskaya Regional Tuberculosis Hospital” was carried out. Such indicators as age, sex, social and medical risk factors influencing the development of respiratory tuberculosis were analyzed.

Results. Among these medical histories there were 172 of male patients, which made up 90.5%, and 18 of female patients (9.5%). The age of male patients suffering from recurrent respiratory tuberculosis (RT) was from 40 to 59 years, while that of women more frequently averaged from 30 to 39. People from rural areas had tuberculosis more often compared to urban residents.

The analysis of the educational level showed that RT relapse was more common in those who had secondary and general secondary education and accounted for 65.8% of the entire sample. Among them 64% of persons were neither in registered nor in civil marriage. In women this index made up 66.6%.

The body mass index (BMI) of patients was below the norm (<18.5) in 39.5% of the subjects studied. Normal BMI (18.5- <25) was registered in 55.2% and 5.3% of the patients were obese.

Infiltrative forms dominated in the clinical structure of pulmonary tuberculosis relapses (79.5%), disseminated tuberculosis occurred in 11.5% of cases, while fibrous-cavernous tuberculosis was revealed only in 4.7% of patients.

Conclusions. Thus, the greatest impact on the risk of developing relapses of RT with a drug-resistant form of the causative agent is exerted by the lack of work and family, low educational level and residence in places with underdeveloped infrastructure and the presence of harmful factors in the environment; the significance of the influence of age, profession, as well as nutritional status is slightly lower.

*Keywords: tuberculosis, tuberculosis mycobacterium, drug resistance, relapse, socio-economic factors, nutritional status.*

## Введение

Туберкулез (ТБ) – широко распространенное в мире инфекционное заболевание, вызываемое микобактериями из группы *Mycobacterium tuberculosis complex* [1]. Кроме того, туберкулез является одной из наиболее важных инфекционных причин смертности среди взрослого населения (второе место после смерти от ВИЧ/СПИД) [2]. Уровень смертности обусловлен наличием остро прогрессирующих форм туберкулеза, а также лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МБТ). Еще одной проблемой является рост рецидивов заболевания, в том числе с лекарственно-устойчивой формой возбудителя.

В Республике Беларусь в последние 5 лет отмечается тенденция к снижению заболеваемости туберкулезом. Так, в 2015 году заболеваемость туберкулезом составляла 32,0 на 100 тысяч населения, в 2016 – 27,6; в 2017 – 23,6 на 100 тысяч населения, в 2018 году продолжилась тенденция к снижению – 16,9 на 100 тысяч населения. В 2019 году данный показатель составил 18,3, а в 2020 – 12,4 на 100 тысяч населения. Анализируя показатель заболеваемости по Витебской области, можно также увидеть тенденцию к снижению заболеваемости: 2015 год – 28,0 на 100 тысяч населения; 2016 – 22,7; 2017 – 21,4; 2018 – 19,2; 2019 – 15,0, что меньше республиканского показателя; 2020 – 12,3. Однако показатель рецидивов заболевания остается стабильно высоким и варьирует в пределах 5,2-6,2 на 100 тысяч населения, в 2018 году по Витебской области наблюдался прирост показателя с 5,6 до 6,2 (+10,6%). В 2020 году дан-

ный показатель снизился до 5,3 на 100 тысяч населения.

Анализируя статистические данные за 2015-2020 гг., можно сделать вывод, что показатель рецидивов туберкулеза органов дыхания остается нестабильной величиной, которая отрицательно влияет на уровень заболевания в целом. Изучение влияния факторов риска на развитие рецидивов ТОД остается актуальным до настоящего времени.

Известно, что механизмом развития рецидивов туберкулеза органов дыхания является эндогенная реактивация или экзогенная суперинфекция [3]. Эндогенная реактивация подразумевает реактивацию остаточных посттуберкулезных изменений, сформировавшихся в результате впервые перенесенного туберкулеза органов дыхания, тогда как для экзогенной суперинфекции характерно повторное заражение новыми штаммами микобактерии туберкулеза. Существуют хорошо изученные факторы риска, снижающие неспецифическую и специфическую защиту организма, связанные с развитием рецидивов туберкулеза органов дыхания [3]. К медицинским факторам риска можно отнести хронические неспецифические заболевания легких, внегоспитальные повторные пневмонии, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет), наличие иммуносупрессивного заболевания (ВИЧ-инфекция), перенесенный плеврит в молодом возрасте, пневмокониозы, прием гормональных, цитостатических, иммуносупрессивных лекарственных препаратов, кахексию. Со стороны органов пищеварения – это язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит; мочевыделительной системы – терми-

нальные стадии заболеваний почек, онкологические заболевания; ревматоидный артрит. Большую роль в развитии рецидивов играет несоблюдение режима лечения, наличие полостей распада в легочной ткани, множественная лекарственная устойчивость МБТ [3]. Не стоит упускать на второй план и наличие экзогенных факторов риска, таких как: смена климатогеографических воздействий окружающей среды, перегревание, переохлаждение, прямое воздействие солнечных лучей [4]. К социальным относятся такие факторы как: хронический алкоголизм, наркомания, отсутствие постоянного места жительства, пребывание в исправительных колониях, наличие в государстве беженцев и мигрантов. Значение же социально-демографических, клинических и поведенческих детерминант все еще не ясно. Целью нашей работы явился анализ значимости возраста, пола и социальных факторов риска в развитии рецидивов туберкулеза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя.

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 190 историй стационарных пациентов с рецидивами туберкулеза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя, находившихся на лечении в УЗ «Богушевская областная туберкулезная больница» за период с 2015 по 2020 год. Проанализированы такие показатели, как возраст, пол и социальные факторы риска, влияющие на развитие рецидивов туберкулеза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя.

### Результаты и обсуждение

Среди проанализированных историй стационарных пациентов лиц мужского пола было 172,

что составило 90,5%, женщин – 18 (9,5%). То есть риск возникновения рецидива туберкулеза органов дыхания у мужчин почти в 10 раз выше, чем у женщин, что может быть связано с их низким социальным статусом, курением, злоупотреблением алкоголем или более частым нахождением в местах лишения свободы, а также с выбором профессии с более вредными условиями труда. Также лица мужского пола менее устойчивы к стрессовым ситуациям и недостаточно внимания уделяют своему здоровью.

Возрастная структура также различается между мужчинами и женщинами. Возраст пациентов-мужчин с рецидивами туберкулеза органов дыхания составил от 40 до 59 лет, у женщин возрастной показатель колебался в пределах от 30 до 49 лет (табл. 1). Все пациенты данной возрастной категории являлись лицами трудоспособного возраста, которые могут нуждаться в оформлении листка нетрудоспособности. Следовательно, государство затрачивает большие ресурсы на содержание данных пациентов, а именно: полное социальное обеспечение в специализированном стационаре и оплата листка нетрудоспособности.

Проведенный анализ места жительства пациентов с ТОД показал, что лица из сельской местности болели чаще, чем городские жители. В нашей выборке 63,7% составило сельское население, где 90,1% были лица мужского пола, тогда как городских жителей было 36,3%, из них – 91,3% мужчин. Исходя из этого, можно предположить, что условия проживания в сельской местности, удаленность места жительства от медицинской организации, а также несвоевременное диагностирование туберкулеза в связи с нехваткой специалистов или непостоянное диспансерное наблюдение пациентов может увеличивать риск развития рецидивов туберкулеза органов дыхания.

При анализе места проживания пациентов обнаружено, что большая часть страдавших от

Таблица 1 – Возрастная структура госпитализированных пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя

Возраст:	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
18-29	8 (4,6%)	0 (0%)
30-39	28 (16,3%)	10 (55,6%)
40-49	46 (26,7%)	5 (27,9%)
50-59	57 (33,1%)	1 (5,5%)
60-69	30 (17,4%)	1(5,5%)
>70	3 (1,9%)	1(5,5%)

рецидивов лекарственно-устойчивой формы туберкулёза – это пациенты из Орши и Оршанского района (27 случаев), Витебска и Витебского района (26 случаев), а также Полоцка и Полоцкого районов (23 случая). За ними следуют Сенненский район, Дубровинский и Чашницкий районы (рис.). В остальных районах Витебской области за последние пять лет встречались единичные случаи рецидивов. Можно предположить, что это связано с большей численностью населения в данных районах, а также с наличием в г. Орше Республиканской туберкулезной больницы, в которой находятся заключенные с активным туберкулезным процессом; с наличием основных источников загрязнения воздуха в Полоцком районе: «Полоцк-Стекловолокно», Полоцкая ТЭЦ, «Сузорье», хлебный и молочный комбинаты, промышленная зона города Новополоцка. По оценке экологов, неоднократно при мониторинге содержание оксида азота и диоксида азота (NO<sub>2</sub>) его значение превышало норму в 1,7 раза. Известно,

что у людей, подвергшихся воздействию высоких концентраций диоксида азота, чаще наблюдаются заболевания органов дыхания.

В настоящее время установлено, что у неработающих лиц трудоспособного возраста риск развития рецидива туберкулёза органов дыхания выше, чем у остального населения [5]. В нашей выборке доля лиц трудоспособного возраста, но не имеющих работы среди мужчин и женщин составила 37,9%. Среди работающего населения рецидивы чаще встречались у пациентов таких профессий, как: животноводы, трактористы, каменщики, где получение специального образования не требуется. Среди мужчин определённую долю (14,5%) занимали лица со стойкой утратой трудоспособности (табл. 2). Можно предположить, что неработающие пациенты постоянно находятся в хроническом стрессе в связи с отсутствием заработка и качественного питания, что снижает защитные реакции организма для борьбы с развитием эндогенной реактивации или

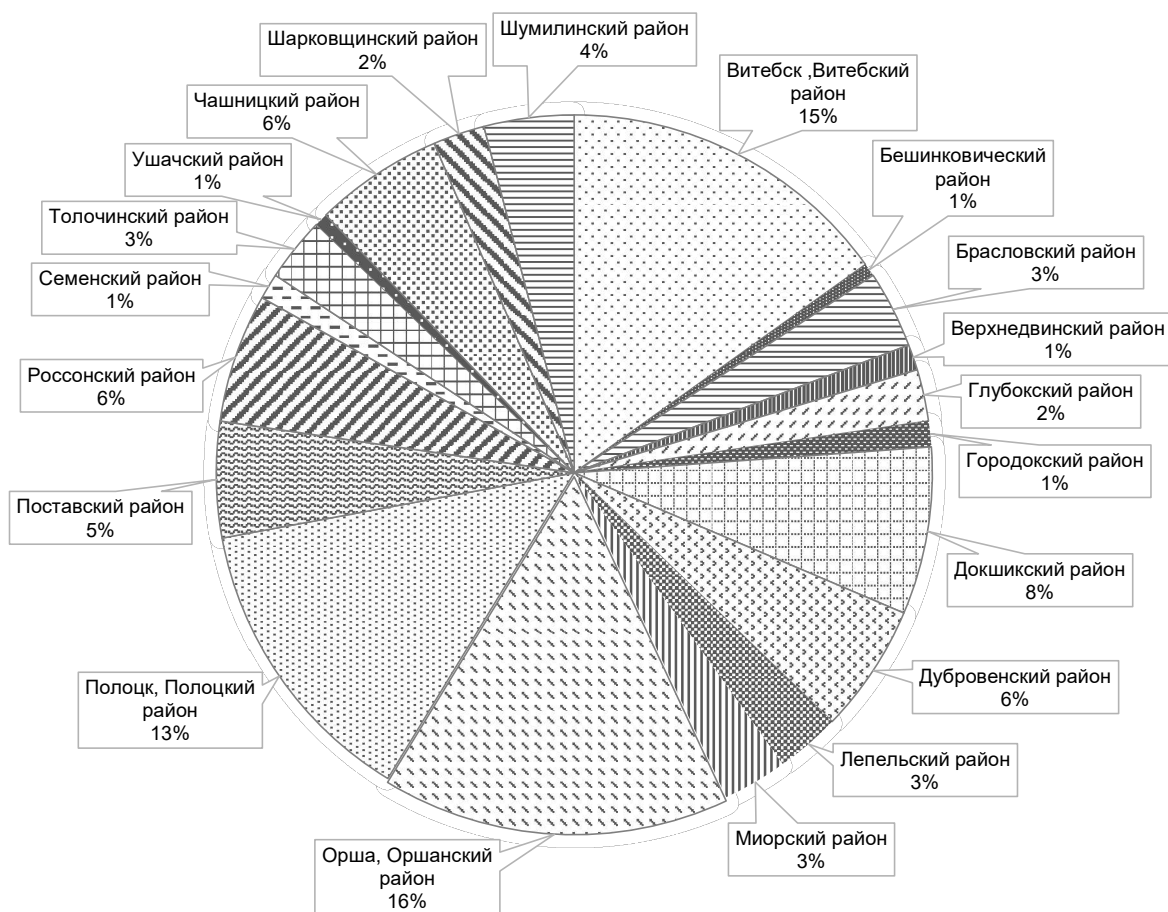


Рисунок – Количество случаев рецидивов туберкулёза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя по районам Витебской области за 2015-2020 год

суперинфекции, что подтверждается литературными данными [6], а также способствует снижению приверженности к лечению, нарушению режима и, как следствие, формированию больших остаточных изменений в легких после окончания терапии, что является источником эндогенной реактивации заболевания.

Анализ образовательного уровня показал, что 71% среди госпитализированных пациентов с рецидивом туберкулёза органов дыхания имели только среднее и общесреднее образование. Следовательно, пациенты, имевшие среднее профессиональное, специальное и высшее образование, были менее подвержены повторному заражению туберкулёзом. Возможно, это связано с наличием постоянного места работы по специальности и финансовой стабильности (табл. 3).

Результаты исследования показали, что важным показателем для развития рецидива туберкулёза являлся семейный статус: так, доля лиц, не состоящих ни в зарегистрированном, ни в гражданском браке, среди пациентов разного пола с рецидивом ТОД составила 72%. У лиц, состоявших в зарегистрированном браке, напротив, риск

выявления рецидива ТОД был ниже (табл. 4). Можно предположить, что семейные отношения имеют большое значение для здоровья населения и благоприятный морально-психологический климат семьи положительно сказывается на здоровье ее членов.

Исследование нутритивного статуса – еще один показатель, требующий тщательного рассмотрения. Нутритивный статус – это характеристика состояния организма в связи с балансом потребления и расхода нутриентов [7]. Нарушения нутритивного статуса наблюдаются у 20-60% пациентов с туберкулёзом, находящихся в стационаре. Доказано влияние таких нарушений на заболеваемость, летальность, длительность пребывания в стационаре и стоимость лечения [7]. Вместе с тем в Беларуси и других странах вопросам нутритивной поддержки и адекватного питания пациентов уделяется недостаточно внимания [7, 8]. Простейшими и наиболее доступными маркерами нарушений нутритивного статуса являются масса тела и индекс массы тела [8].

Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле [9] использовался нами в качестве косвенного

Таблица 2 – Социальная структура госпитализированных пациентов с рецидивом туберкулёза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя

Социальная структура лиц исследуемых групп	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Рабочие	54 (31,4%)	9 (50%)
Служащие	1 (0,6%)	1 (5,6%)
Пенсионеры	27 (15,7%)	0 (0%)
Инвалиды	25 (14,5%)	1 (5,6%)
Неработающие лица трудоспособного возраста	65 (37,8%)	7 (38,8%)

Таблица 3 – Образовательный уровень госпитализированных пациентов с рецидивом туберкулёза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя

Образовательный уровень лиц исследуемых групп	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Общее среднее	68 (39,5%)	9 (50%)
Среднее	57 (33,2%)	1 (5,56%)
Среднее профессиональное	30 (17,4%)	6 (33,32%)
Среднее специальное	16 (9,3%)	1 (5,56%)
Высшее	1 (0,6%)	1 (5,56%)

Таблица 4 – Семейный статус госпитализированных пациентов с рецидивом туберкулёза органов дыхания с лекарственно-устойчивой формой возбудителя

Семейный статус	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
Есть семья	48 (28%)	5 (27,7%)
Нет семьи	110 (64%)	12 (66,6%)
Разведен/на	14 (8%)	1 (5,7%)



индикатора состояния питания для изучения его связи с рецидивами у пациентов с туберкулезом легких. ИМТ – это величина, позволяющая оценить степень соответствия массы человека и его роста. [9]. Для расчёта ИМТ мы использовали формулу:  $I=m/h^2$ , где  $m$  – это масса тела пациента,  $h^2$  – рост пациента в квадрате. При анализе ИМТ доля пациентов с ИМТ <18,5 составила 39,5% от всей выборки. Все эти пациенты имели распространённый процесс в легких и распад ткани. Доля пациентов с нормальным ИМТ (18,5 – <25) составила 55,2%, то есть половина исследуемых и 5,3% пациентов имели избыточный вес. Исходя из данных, можно предположить, что большой значимости снижения индекса массы тела в реактивации туберкулеза органов дыхания нет. Хотя по данным многолетних популяционных исследований, проведенных в ряде стран мира с развитой экономикой (Норвегия, США, Финляндия, Гонконг), была выявлена однотипная зависимость заболеваемости туберкулеза органов дыхания от величины ИМТ: снижение примерно в 2 раза на каждые 5 ед. ИМТ, несмотря на разный уровень заболеваемости [10].

Установлено, что наличие деструкции обуславливает более тяжелое течение туберкулезного процесса и приводит к большим остаточным изменениям после клинического излечения, которые впоследствии станут источником реинфекции. На фиброзно-кавернозный туберкулёз, который является хронической формой и считается источником лекарственно-устойчивой формы возбудителя, в нашей выборке пришлось 4,7%. Хотя есть публикации, указывающие на то, что рецидивы туберкулеза органов дыхания чаще всего наблюдаются при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких и казеозной пневмонии [11]. В нашем исследовании большая часть пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания имели инфильтративную форму заболевания (79,5%), что соответствует показателям ряда авторов, изучающих данную форму заболевания; диссеминированный туберкулёз встречался в 11,5% случаев. Остальные 4,3% – это туберкуломы и казеозная пневмония. Фаза распада регистрировалась у 92 пациентов, что составило 48,4% случаев из всей выборки.

Лица, находящиеся в местах лишения свободы, подвержены влиянию различных факторов риска развития рецидивов ТОД, ведущими из которых являются длительное пребывание в пенитенциарной системе, нахождение в экстре-

мальных условиях и наличие сопутствующих заболеваний [12]. В нашем исследовании 190 пациентов (из них 75 мужчин, что составило 43,6%) находились ранее в местах лишения свободы, причём неоднократно и более 2-х лет. Среди женского населения их было только 2, что составило 11,1% от числа лиц женского пола.

При анализе историй стационарных пациентов было выявлено, что почти 90% выборки страдали алкогольной зависимостью и 100% являлись курящими. Пациенты, злоупотребляющие алкоголем, входят в один из социальных факторов риска развития туберкулезной инфекции. У лиц, страдающих алкоголизмом, риск развития деструктивных форм значительно выше, чем у других пациентов, а также эффективность лечения данной категории пациентов всегда ниже.

## Заключение

Таким образом, наибольшее влияние на развитие рецидивов туберкулеза органов дыхания с лекарственно – устойчивой формой возбудителя оказывает отсутствие работы и семьи, низкий образовательный уровень, проживание в местах с неразвитой инфраструктурой; значимость же влияния возраста, профессии, а также нутритивного статуса значительно ниже. Степень риска каждого из перечисленных факторов необходимо учитывать при разработке селективного подхода к организации выявления туберкулеза среди населения наряду с медико-биологическими и эпидемиологическими факторами риска.

## Литература

1. Осипов, Ю. С. Туберкулёз / Ю. С. Осипов // Большая российская энциклопедия : в 35 т. Т. 32 : Телевизионная башня – Улан-Батор / отв. ред. С. Л. Кравец. Москва, 2016. Т. 32. С. 384–387.
2. Будрицкий, А. М. Особенности структуры клинических форм, современных методов диагностики и исходов лечения туберкулёза в Витебской области / А. М. Будрицкий, А. Л. Левяноква // Вестн. ВГМУ. 2019. Т. 18, № 3. С. 68–74.
3. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / А. С. Аллилуев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т. 98, № 11. С. 21–26.
4. Рецидивы туберкулеза в Республике Мордовия / Н. А. Рогожина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 5. С. 134–135.
5. Алексеев, С. Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких - эпидемиологические и экономические проблемы [Электронный ресурс] / С. Н. Алексеев, Н. Н. Дробот // Соврем. проблемы науки и образования. 2019. № 2. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/>

view?id=28739. Дата доступа: 28.11.2022.

6. Александровский, Ю. А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю. А. Александровский, В. П. Чехонин. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 249 с.
7. Диетическая терапия больных туберкулезом : метод. рек. / В. А. Тутельян [и др.]. Москва, 2006. 32 с.
8. Лейдерман, И. Н. Нутритивная поддержка в отделении реабилитации и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы : учеб.-метод. пособие / И. Н. Лейдерман, О. Г. Сивков. Москва, 2010. 28 с.
9. Клиническое значение лечебно-диетической коррекции белково-энергетической недостаточности у детей, подростков и взрослых, больных туберкулезом органов ды-

хания / В. А. Аксенова [и др.] // Пульмонология. 2010. № 3. С. 73–78.

10. Шайхова, Г. И. Роль питания при туберкулезе лёгких / Г. И. Шайхова, Л. А. Азимов // Мед. новости. 2020. № 5. С. 22–26.
11. Recurrent tuberculosis after successful treatment in an urban in China / X. Shen [et al.] // Tuberculosis (Edinb). 2017 Mar. Vol. 103. P. 97–104.
12. Кривонос, П. С. Туберкулез в пенитенциарных учреждениях Республики Беларусь / П. С. Кривонос, А. Ф. Гриневич, И. В. Рагулина // III Конгресс Национальной Ассоциации фтизиатров : сб. тез. Санкт-Петербург, 2014. С. 173–174.

*Поступила 15.06.2022 г.*

*Принята в печать 07.12.2022 г.*

## References

1. Osipov YuS. Tuberculosis. V: Kravets SL, red. Bol'shaya rossiiskaya entsiklopediya: v 35 t. T 32: Televizionnaya bashnya – Ulan-Bator. Moscow, RF; 2016. T 32. P. 384-7. (In Russ.)
2. Budritskiy AM, Levyankova AL. Peculiarities of the structure of clinical forms, modern methods of diagnosis and outcomes of TB treatment in Vitebsk region. Vestn VGMU. 2019;18(3):68-74. (In Russ.)
3. Alliluev AS, Filinyuk OV, Shnyder EE, Golubchikov PN, Amichba DE. Risk Factors for Recurrence of Multidrug-Resistant Tuberculosis. Tuberkulez Bolezni Legkikh. 2020;98(11):21-6. (In Russ.)
4. Rogozhina NA, Ivanovicheva NS, Lyamina EL, Maksimova SA. Tuberculosis relapses in the Republic of Mordovia. Tuberkulez Bolezni Legkikh. 2011;88(5):134-5. (In Russ.)
5. Alekseenko SN, Drobot NN. Early recurrence of pulmonary tuberculosis - epidemiological and economic issues. Sovrem Problemy Nauki Obrazovaniya. 2019;(2). Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28739>. [Accessed 28th November 2022]. (In Russ.)
6. Aleksandrovskiy YuA, Chekhonin VP. Clinical immunology of borderline mental disorders. Moscow, RF: GEOTAR-

Media; 2005. 249 p. (In Russ.)

7. Tutelyan AV, Kaganov BS, Pogozheva AV, Sharafetdinov XX, Plotnikova OA, Derbeneva SA, i dr. Dietary therapy for tuberculosis patients: metod rek. Moscow, RF; 2006. 32 p. (In Russ.)
8. Leyderman IN, Sivkov OG. Nutritional support in the intensive care unit. Standard algorithms and protocols: ucheb-metod posobie. Moscow, RF; 2010. 28 p. (In Russ.)
9. Akseanova VA, Biron MG, Kornilova ZKh, Punga VV, Kordubaylo KA, Klevno NI, i dr. Clinical significance of therapeutic and dietary correction of protein-energy deficiency in children, adolescents and adults with respiratory tuberculosis. Pul'monologiya. 2010;(3):73-8. (In Russ.)
10. Shaykhova GI, Azimov LA. The role of nutrition in pulmonary tuberculosis. Med Novosti. 2020;(5):22-6. (In Russ.)
11. Shen X, Yang C, Wu J, Lin S, Gao X, Wu Z, et al. Recurrent tuberculosis after successful treatment in an urban in China. Tuberculosis (Edinb). 2017 Mar;103:97-104. doi: 10.1016/j.tube.2017.01.007
12. Krivonos PS, Grinevich AF, Ragulina IV. Tuberculosis in Penitentiary Institutions of the Republic of Belarus. V: III Kongress Natsional'noi Assotsiatsii ftiziatrov: sb tez. St Petersburg, RF; 2014. P. 173-4. (In Russ.)

*Submitted 15.06.2022*

*Accepted 07.12.2022*

## Сведения об авторах:

А.Л. Левянкova – ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6193-2600>,

E-mail: [phtisio@mail.ru](mailto:phtisio@mail.ru) – Левянкova Анна Леонидовна;

А.М. Будрицкий – к.м.н. доцент, зав. кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-8276-1625>.

## Information about authors:

A.L. Levyankova – lecturer of the Chair of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6193-2600>,

E-mail: [phtisio@mail.ru](mailto:phtisio@mail.ru) – Anna L. Levyankova;

A.M. Budritsky – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Phthisiopulmonology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8276-1625>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.92>

## Правомерен ли термин «психосоматические заболевания» по отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям?

Е.Г. Королева<sup>1</sup>, М.П. Мазалькова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Университет Моллоя, г. Нью-Йорк, США

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 92-98.

## Is the term “psychosomatic illnesses” correct in relation to cardiovascular diseases?

E.G. Koroleva<sup>1</sup>, M.P. Mazalkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Molloy University, New York, USA

Vestnik VGMU. 2022;21(6):92-98.

---

### Резюме.

Смертность от болезней сердечно-сосудистой системы остается в первых рядах во всем мире уже более 20 лет, и в особенности в последние годы. Более 16 % от всех смертельных исходов приходится на данные заболевания. Так в России – это самая распространенная причина смерти, на которую приходится 47% всех летальных исходов, от этих заболеваний умерли более 900 тысяч человек за последний год. Из всех сердечно-сосудистых заболеваний большая доля приходится на ишемическую болезнь сердца и артериальную гипертензию с ее осложнениями — инфарктами миокарда и инсультами.

Среди психосоматических расстройств сердечно-сосудистые заболевания являются самыми распространенными. При этом ими страдают преимущественно лица, склонные постоянно испытывать напряжение и отрицательные эмоции. У людей-«оптимистов» эти расстройства встречаются значительно реже.

В литературе можно встретить два полярных убеждения относительно психосоматики. Одни считают, что множество проблем со здоровьем связано с психическими проблемами, большая же часть уверены, что причиной физических нарушений в организме человека никакие негативные эмоции стать не могут.

*Ключевые слова:* соматика, психика, функциональные расстройства.

### Abstract.

Mortality from diseases of the cardiovascular system has been at the forefront throughout the world for more than 20 years, and especially during the recent years. More than 16% of all deaths are due to these diseases. So, in Russia – this is the most common cause of death, which accounts for 47% of all lethal outcomes, more than 900 thousand people died from these diseases. Out of all cardiovascular diseases, a larger proportion falls on coronary heart disease and arterial hypertension with its complications – myocardial infarctions and strokes.

Among psychosomatic disorders, cardiovascular diseases are the most common. Moreover, mainly people who tend to constantly experience tension and negative emotions suffer from them. In “optimistic” people, these disorders are much less common.

In the literature, two polar beliefs regarding psychosomatics can be found. Some believe that many health problems are associated with mental disorders, while the majority are sure that no negative emotions can be the cause of physical disorders in the human body.

*Key words:* somatics, psyche, functional disorders.

## Введение

Психосоматика – направление медицинских исследований, изучающее влияние психических факторов на возникновение и течение соматической патологии [1, 2].

Целями психосоматической науки является установление взаимовлияния психического на соматическое у человека и изучение всего комплекса проблем, возникающих с взаимовлиянием психики на соматические функции в организме [3, 4].

Психосоматические заболевания классифицируются на «большие» и «малые» психосоматические заболевания [5, 6].

К «большим» психосоматическим заболеваниям на международном уровне относят так называемую, «большую семерку»: сахарный диабет, бронхиальную астму, эссенциальную гипертонию, сердечно-сосудистые расстройства, язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта, нейродермит, ревматоидный артрит [7, 8].

Важно отметить, что наряду с соматическими жалобами у этих пациентов всегда присутствует необоснованно повышенная тревога за свое состояние [9, 10]. Также важно отметить, что при соматоформных заболеваниях речь всегда идет о наличии у пациента повышенной тревоги за своё здоровье [11, 12].

Платон так говорит об этом: «Величайшей ошибкой в лечении болезней является то, что есть врачи для тела и врачи для души, поскольку от них ускользают столь многие болезни; они никогда не видят целого. К целостности должны они обратить свои заботы, ибо там, где целое чувствует себя плохо, часть его не может быть здоровой» [13].

Уже в древней книге Иова (из Библии) можно найти представление о том, что здоровье тела неотделимо от здоровья души.

Сами вопросы соотношения соматического (телесного) и психического (душевного) являются одними из древнейших в философии, психологии, медицине.

А в 30-50-х годах 20 в. представители Чикагской школы психоаналитиков Ф.Александр и Ф.Данбар предложили теорию «профилями личности» для обоснования психосоматических взаимоотношений, которая утверждала, что бронхиальная астма – это тоска по материнской любви, гипертония – неудовлетворенная агрессия [14, 15].

Современные представления о механизмах развития психосоматического заболевания таковы. Они развиваются:

1 – при наличии врожденного или приобретенного дефекта органа или системы;

2 – ввиду дезорганизации в работе органа или системы в результате сильного или длительного аффекта (страха, тревоги, напряжения и т.д.);

3 – из-за привыкания к неправильному режиму нарушенной функции органа;

4 – в случае, когда органы являются средством символического выражения (например, при истерии «сердце остановилось от горя») [16-19].

## Патогенез психосоматических расстройств

Патогенез психосоматических расстройств чрезвычайно сложен и определяется:

1) неспецифической наследственной и врожденной отягощенностью соматическими нарушениями и дефектами;

2) наследственным предрасположением к психосоматическим расстройствам;

3) нейродинамическими сдвигами (нарушениями деятельности ЦНС);

4) личностными особенностями;

5) психическим и физическим состоянием во время действия психотравмирующих событий;

6) фоном неблагоприятных семейных и других социальных факторов;

7) особенностями психотравмирующих событий [20].

Если психологическая защита не блокирует определенное эмоциональное переживание, то происходит «соматизация», то есть поражаются определенные органы, в которых в дальнейшем (при длительном существовании этого эмоционального напряжения) могут формироваться деструктивно-морфологические изменения [21].

## Эпидемиология

Психосоматические расстройства имеют высокую распространенность среди населения, и особенно в высокоразвитых странах. Частота психосоматических расстройств колеблется от 0,5 до 50% среди населения, а среди пациентов общемедицинской практики – от 10 до 66,8% [9].

Статистика показывает, что 1/3 пациентов, получающих медицинскую помощь, первично страдают от эмоциональных расстройств. Среди контингента многопрофильных больниц психосоматические расстройства были выявлены в 53,6% случаев (Сидоров П.И., Новикова И.А., 2010).

## Функциональные сердечно-сосудистые нарушения

Могут ли заболевания сердечно-сосудистой системы быть психосоматическими?

Лиз Бурбо [34] считает, что любые проблемы с сердцем являются признаком того, что человек все принимает близко к сердцу, что его усилия и переживания выходят за пределы его эмоциональных возможностей. Сердечно-сосудистые болезни резко возрастают в своём числе в зависимости от условий современной жизни, которая постоянно требует от людей повышенных эмоциональных нагрузок. Наиболее лёгкими сердечно-сосудистыми симптомами, возникающими на фоне кратковременного эмоционального напряжения, являются: преходящая тахикардия, аритмия, артериальная гипертензия или гипотензия [22].

Еще в 1811 г. отмечалась возможность экстракардиального происхождения тахикардии: «Страх заставляет сердце биться крайне быстро и бурно». Так, неперенным признаком ипохондрических расстройств являются приступы сердцебиения не только при физическом напряжении, но и в покое.

Синдром вегетативной дистонии (СВД) – в медицине по-другому называется «сосудистой дистонией», «вегетососудистой дистонией», «нейроциркуляторной дистонией». Более точное описание он получил под названием «синдрома Да Косты», или «раздраженное сердце».

Эссенциальную гипертонию (гипертоническую болезнь (ГБ) уже длительное время считают болезнью центрального нейрогуморального, регулирующего давление аппарата.

Причиной гипертонической болезни чаще является сочетание нейрогенных и гуморальных факторов. Она развивается из-за усиления вазомоторных импульсов гладкой мускулатуры артерий или воздействия сосудосуживающих веществ в организме (например, вазопрессин, образующийся при воздействии почечного ренина при нарушениях почечного кровообращения) [23].

Кроме того, для развития заболевания обязательно должны быть дополнительные наследственные или другие соматические факторы.

В то же время, за внешним фасадом подчеркнутого самообладания, педантизма, подчеркнутыми честностью и искренностью, дружелюбием могут скрываться такие черты, как большая нере-

шительность, чувствительность, упрямство, постоянная неуверенность в себе. Именно эмоции в генезе данного заболевания выступают в качестве связующего звена между соматическим и психическим [24].

## Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

Различные средовые и личностные факторы приводят к злоупотреблению алкоголем и курением, что оказывает воздействие на поведение человека, порой в виде повышения пищевой потребности, что, в свою очередь, приводит к ожирению, что может способствовать развитию инфаркта [25].

Включенность этих пациентов в свою профессию столь сильна, что ни для чего иного времени у них просто не остается. Они одержимы манией работы. Это объясняется тем, что такие люди лучше себя чувствуют в мире профессии, ориентированной на социальный успех.

Возникает вопрос: почему потеря близкого человека, разрыв близких отношений, нередко может приводить к сердечным заболеваниям? Психологи предполагают, что сердце иногда превращается в символ близкого человека и на сердце переносятся все те чувства, которые не могут быть выражены открыто. Человек боится показать близкому человеку свое раздражение, недовольство и для того, чтобы уменьшить тоску, избежать депрессии, тиранит собственное сердце, вымещает раздражение на собственном сердце [26].

Американские ученые Мейер Фридман и Рей Розенман [22], исследовавшие особенности людей с ишемической болезнью сердца, обнаружили у них определенные особенности поведения. Сердечники часто принадлежат к так называемому типу «А». Самый высокий риск сердечных заболеваний считается у тех, у кого повышенное содержание холестерина в крови. А как считают психологи, поведение важнее холестерина. Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют о самой тесной корреляции между такими факторами, как тревога и депрессия, нарушениями сна и «реакциями соматизации» в риске развития ишемической болезни сердца [27, 28].

Была прослежена бесспорная зависимость между резким учащением стенокардии, инфаркта миокарда, случаями внезапной смерти и измене-

нием социального окружения индивида, напряженной профессиональной деятельностью, особенно у эмоционально неустойчивых личностей.

Тоскливость, депрессия отмечаются практически во всех случаях невротического состояния при инфаркте миокарда (Л. Г. Урсова, 1973).

### **Кардиофобический невроз**

Нередко некоторые психические симптомы, такие как страх, тревога, депрессия, принимают за соматическое проявление того или иного заболевания сердца [29]. В 20 в. «кардионевроз» становится одной из наиболее распространенных форм невроза внутренних органов. Число больных с функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы неуклонно возрастает и достигает уже 15% всех стационарируемых в кардиологические клиники.

Является убедительной иллюстрацией несомненного существования соматопсихических переключений и глубокой биологической связи между висцеральными и психическими проявлениями взаимовлияния соматических и психических симптомов друг на друга при психосоматических заболеваниях (М.И. Аствацатуров, 1934).

Степень и захваченность, особый характер жалоб этих больных на свое состояние выходит за рамки адекватной реакции личности на действительную сердечную катастрофу. Они громко стонут, причитают, жестикулируют, мечутся, катаются по полу, ставят то горчичники, то теплую грелку, то пузырь со льдом [30].

О психогенных расстройствах будет свидетельствовать отсутствие объективных признаков ишемической болезни сердца при обследовании. При этом характерным для них является то, что при приеме таких сосудистых препаратов, как, например, нитроглицерин, не происходит должного терапевтического эффекта, эффект наступает мгновенно или слишком поздно (через 30-40 мин), а не через 2-3 мин., как положено по механизму действия препарата.

Событие, которого больше всего боится пациент с кардиофобическим неврозом, – это инфаркт миокарда, который у таких больных развивается, кстати, не чаще, чем среди населения в целом.

### **Нарушения сердечного ритма**

Соматическое возбуждение и усиление сердцебиения, нарушения ритма, беспокойство могут

толковаться как фрагменты подавленной психофизической реакции.

Приступы часто возникают в периоды большого внутреннего напряжения. У пациентов приступы с аффективными расстройствами экстрасистолы могут появляться только по утрам или в соответствии с суточным колебанием аффекта и при приеме amitриптилина прекращаются, как и при эмоциональном подъеме [31,32].

### **Терапевтические подходы к пациентам с соматоформными сердечно-сосудистыми заболеваниями**

Важно ли для врача выяснить, вызвано заболевание у конкретного пациента психосоматическими причинами или нет? Зависит ли от этого тактика лечения?

Если заболевание расценено как психосоматическое, то здесь на первый план выходит работа с эмоциями пациента, психотерапия, возможно и назначение седативной терапии [33].

Нуждаются ли психосоматические пациенты в «особом» подходе и помощи других специалистов?

Такие пациенты требуют к себе не меньшего внимания, чем пациенты с истинным соматическим заболеванием, поскольку не исключен переход психосоматического расстройства в органическое. При необходимости нужно подключать других специалистов, например неврологов или психиатров, для исключения когнитивных или психических расстройств и назначения, при необходимости, адекватной медикаментозной терапии. В более лёгких случаях может помочь только психотерапевт [34].

По каким симптомам врач или сам пациент может понять, что заболевание носит психосоматический характер?

У таких пациентов, как правило, довольно большое количество жалоб, они их предъявляют слишком эмоционально, с активной жестикуляцией. Эти пациенты активно ходят по разным врачам, можно видеть довольно много осмотров в амбулаторной карте разными врачами, так как часто после исключения у них соматического заболевания по результатам объективных исследований одним врачом они приходят снова и снова к тому же или уже другому врачу, поскольку продолжают беспокоиться и искать у себя заболевание.

Какие рекомендации можно дать пациентам для профилактики сердечно-сосудистых заболе-

ваний, спровоцированных психосоматическими причинами?

Общие советы, как ни странно, достаточно банальны, но они действительно «работают»: здоровый сон, здоровое питание, физическая активность и контроль факторов риска – лучшие средства первичной профилактики. И, конечно, контроль эмоций, поиск подходящих для пациента средств расслабления и отвлечения от своих переживаний: хобби, медитация, спорт, огород, кому что больше нравится, главное в здоровом русле! [35].

### Заключение

1. Действительно могут наблюдаться психосоматические расстройства сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистые нарушения при невротических и псевдоневротических состояниях могут имитировать практически любое заболевание системы кровообращения (ревмокардит, инфаркт и т.п.).

2. Для их исключения необходимо проведение дифференциальной диагностики. Для функциональных расстройств будет характерно:

а) отсутствие объективных органических изменений сердечно-сосудистой системы при обследованиях и в анамнезе;

б) связь с психогенными расстройствами;

в) непостоянство и крайняя изменчивость жалоб пациента;

г) связь с аффективными колебаниями настроения.

### Литература

1. Psycho-somatic and Biopsychosocial Medicine: Body-Mind Relationship, Its Roots, and Current Challenges / L. Grassi [et al.] // Centered Approach to Recovery in Medicine. Integrating Psychiatry and Primary Care / eds.: L. Grassi, M. Riba, T. Wise. Springer, Cham, 2019. P. 19–36.
2. Nakao, M. Somatic manifestation of distress: clinical medicine, psychological, and public health perspectives / M. Nakao // Biopsychosoc. Med. 2017 Dec. Vol. 11. P. 33.
3. Вейн, А. М. Психосоматические отношения / А. М. Вейн // Заболевания вегетативной нервной системы / под ред. А. М. Вейна. Москва : Медицина, 1991. С. 374–384.
4. McEwen, B. S. The concept of allostasis in biology and biomedicine / B. S. McEwen, J. C. Wingfield // Horm. Behav. 2003 Jan. Vol. 43, N 1. P. 2–15.
5. Колесников, Д. Б. Современные взгляды на психосоматические заболевания / Д. Б. Колесников, С. И. Рапопорт, Л. А. Вознесенская // Клин. медицина. 2014. Т. 92, № 7. С. 12–18.
6. Королева, Е. Г. Психосоматика : учеб. пособие / Е. Г. Королева. Минск, 2007. 213 с.
7. Koh, K. B. Biological Mechanisms of Somatization / K. B. Koh // Stress and Somatic Symptoms. Springer, Cham, 2018. P. 95–103.
8. Figueira, M. L. From psychosomatic to psychological medicine: what's the future? / M. L. Figueira, S. Ouaknin // Curr. Opin. Psychiatry. 2008 Jul. Vol. 21, N 4. P. 412–416.
9. Бройтигам, В. Психосоматическая медицина / В. Бройтигам, П. Кристиан, М. Рад. Москва : Гэотар Медицина, 1999. 376 с.
10. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression / E. J. Sachar [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. 1973 Jan. Vol. 28, N 1. P. 19–24.
11. Основы психосоматики : учеб. пособие / А. А. Краснов [и др]. Санкт-Петербург : Изд. дом Санкт-Петербургского гос. ун-та, 2012. 112 с.
12. Van Houdenhove, B. Beyond dualism: the role of life stress in chronic pain / B. van Houdenhove, P. Luyten // Pain. 2005 Jan. Vol. 113, N 1/2. P. 238–239.
13. Урсова, Л. Г. Периодические и другие процессы в психосоматике / Л. Г. Урсова, В. В. Владимиров // Здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т. 14, № 1. С. 187–188.
14. Березанцев, А. Ю. Психосоматика и соматоформные расстройства / А. Ю. Березанцев. Москва : Информ. Технологии, 2001. 191 с.
15. Александр, Ф. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение / Ф. Александр. Москва : ЭКСМО-Пресс, 2002. 352 с.
16. Менделевич, В. Д. Неврология и психосоматическая медицина / В. Д. Менделевич, С. Л. Соловьева. Москва : МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
17. Березанцев, А. Ю. Соматопсихические и психосоматические расстройства: вопросы систематики и синдромологии (клинико-психологический аспект) [Электронный ресурс] / А. Ю. Березанцев // Мед. психология в России : электрон. науч. журн. 2011. № 1. Режим доступа: [http://www.medpsy.ru/mprj/archiv\\_global/2011\\_1\\_6/nomer/pomer14.php](http://www.medpsy.ru/mprj/archiv_global/2011_1_6/nomer/pomer14.php). Дата доступа: 29.11.2022.
18. Байкова, И. А. Психосоматические расстройства (классификация, клиника, диагностика и лечение) : метод. рекомендации / И. А. Байкова. Минск, 1999. 33 с.
19. Психосоматические расстройства в общей медицинской практике / Б. Любан-Площа [и др.]. Санкт-Петербург, 2000. 287 с.
20. Старшенбаум, Г. В. Психосоматика и психотерапия: исцеление души и тела / Г. В. Старшенбаум. Москва : Изд-во Ин-та психотерапии, 2005. 496 с.
21. Гиндикин, В. Я. Справочник: соматогенные и соматоформные психические расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение) / В. Я. Гиндикин. Москва : Триада-Х, 2000. 256 с.
22. Василенко, Т. Д. Внутренний телесный опыт при соматоформных расстройствах / Т. Д. Василенко, Ф. Ю. Мангушев // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч. конф., посвящ. 83-летию Курского гос. мед. ун-та : в 2 т. / под ред. В. А. Лазаренко. Курск, 2018. Т. 2. С. 227–230.
23. Захаржевский, В. Б. Физиологические аспекты невротической и психосоматической патологии: механизмы специфичности психовегетативного эффекта / В. Б. Захаржевский. Ленинград : Наука. Ленингр. отд-ние, 1990. 175 с.
24. Ранние структурно-функциональные нарушения левого

- желудочка у молодых лиц с артериальной гипертонией: роль инсулинорезистентности / Е. К. Шаварова [и др.] // Рос. кардиол. журн. 2020. Т. 25, № 3. С. 33–41.
25. Дюкова, Г. М. Конверсионные и соматоформные расстройства в общей медицинской практике / Г. М. Дюкова // Мед. совет. 2013. № 2-2. С. 50–59.
  26. Литвинцев, С. В. Некоторые проблемные и дискуссионные вопросы психосоматических соотношений и соматоформных расстройств с позиций клинической психиатрии / С. В. Литвинцев // Обзорение психиатрии и мед. психологии им. В. М. Бехтерева. 2018. № 3. С. 80–89.
  27. Положенцев, С. Д. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца (тип А) / С. Д. Положенцев, Д. А. Руднев. Ленинград : Наука. Ленингр. отд-ние, 1990. 171 с.
  28. Волков, В. С. Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда / В. С. Волков, З. Анталоци. Москва : Медицина, 1982. 232 с.
  29. Соколов, Е. И. Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы / Е. И. Соколова, В. П. Подчин, Е. В. Белова. Москва : Наука, 1980. 242 с.
  30. Соколов, Е. И. Эмоции и патология сердца / Е. И. Соколов, Е. В. Белова. Москва : Наука, 1983. 302 с.
  31. Поздняков, Ю. М. Функциональные болезни сердца – новые реалии / Ю. М. Поздняков, В. С. Волков // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2009. Т. 8, № 7. С. 95–101.
  32. Василенко, Т. Д. Особенности внутреннего телесного опыта при соматоформных расстройствах / Т. Д. Василенко, Ф. Ю. Мангушев // Мед. психология в России. 2018. Т. 10, № 1. С. 7.
  33. Тамбовцева, В. И. Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы у детей и подростков: современный взгляд на проблему / В. И. Тамбовцева // Дет. болезни сердца и сосудов. 2005. № 1. С. 18–22.
  34. Бурбо, Л. Твое тело говорит: люби себя! / Л. Бурбо. Москва : София, 2021. 320 с.
  35. Основы психосоматической медицины : разработ. к семинар. занятиям для студентов 6-го курса лечеб. и спортив. фак. / под ред. У. В. Лебедевой, Н. Г. Незнанова, Л. И. Вассермана. Санкт-Петербург : Изд-во СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 2008. 26 с.

*Поступила 20.09.2022 г.  
Принята в печать 07.12.2022 г.*

## References

1. Grassi L, Wise T, Cockburn D, Caruso R, Riba MB. Psychosomatic and Biopsychosocial Medicine: Body-Mind Relationship, Its Roots, and Current Challenges. In: Grassi L, Riba M, Wise T, eds. Centered Approach to Recovery in Medicine. Integrating Psychiatry and Primary Care. Springer, Cham; 2019. P. 19-36. doi:10.1007/978-3-319-74736-1\_2
2. Nakao M. Somatic manifestation of distress: clinical medicine, psychological, and public health perspectives. Biopsychosoc Med. 2017 Dec;11:33. doi: 10.1186/s13030-017-0119-3
3. Vejn AM. Psychosomatic relationships. V: Vein AM, red. Zabolovaniya vegetativnoi nervnoi sistemy. Moscow, RF: Meditsina; 1991. P. 374-84. (In Russ.)
4. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav. 2003 Jan;43(1):2-15. doi: 10.1016/s0018-506x(02)00024-7
5. Kolesnikov DB, Rapoport SI, Voznesenskaya LA. Current views on psychosomatic diseases. Klin Meditsina. 2014;92(7):12-8. (In Russ.)
6. Koroleva EG. Psychosomatics: ucheb posobie. Minsk, RB; 2007. 213 p. (In Russ.)
7. Koh KB. Biological Mechanisms of Somatization. In: Stress and Somatic Symptoms. Springer, Cham; 2018. P. 95-103. doi:10.1007/978-3-030-02783-4\_9
8. Figueira ML, Ouakinin S. From psychosomatic to psychological medicine: what's the future? Curr Opin Psychiatry. 2008 Jul;21(4):412-6. doi: 10.1097/YCO.0b013e328300c731
9. Broitigam V, Kristian P, Rad M. Psychosomatic medicine. Moscow, RF: Geotar Meditsina; 1999. 376 p. (In Russ.)
10. Sachar EJ, Hellman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. Arch Gen Psychiatry. 1973 Jan;28(1):19-24. doi: 10.1001/archpsyc.1973.01750310011002
11. Krasnov AA, Dyakonov IF, Zhirkov AM, Ovchinnikov BM. Basics of Psychosomatics: ucheb posobie. St. Petersburg: Izd dom Sankt-Peterburgskogo gos un-ta; 2012. 112 p. (In Russ.)
12. Van Houdenhove B, Luyten P. Beyond dualism: the role of life stress in chronic pain. Pain. 2005 Jan;113(1-2):238-9. doi: 10.1016/j.pain.2004.10.010
13. Ursova LG, Vladimirov VV. Periodic and other processes in psychosomatics. Zdorov'e Obrazovanie XXI veke. 2012;14(1):187-8. (In Russ.)
14. Berezantsev AYU. Psychosomatics and somatoform disorders. Moscow, RF: Inform tekhnologii; 2001. 191 p. (In Russ.)
15. Aleksandr F. Psychosomatic Medicine. Principles and practical application. Moscow, RF: EKSMO-Press; 2002. 352 p. (In Russ.)
16. Mendelevich VD, Solovyeva SL. Neurosology and psychosomatic medicine. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2002. 608 p. (In Russ.)
17. Berezantsev AYU. Somato-psychic and psychosomatic disorders: questions of systematics and syndromology (clinical and psychological aspect). Med Psikhologiya Rossii: elektron nauch zhurn. 2011;(1). Available from: [http://www.medpsy.ru/mpj/archiv\\_global/2011\\_1\\_6/nomer/nomer14.php](http://www.medpsy.ru/mpj/archiv_global/2011_1_6/nomer/nomer14.php) [Accessed 29th November 2022]. (In Russ.)
18. Baykova IA. Psychosomatic disorders (classification, clinic, diagnosis and treatment): metod rekomendatsii. Minsk, RB; 1999. 33 p. (In Russ.)
19. Lyuban-Plottsa B, Peldinger V, Kreger F, Lederakh-Khofman K. Psychosomatic disorders in general medical practice. St. Petersburg, RF; 2000. 287 p. (In Russ.)
20. Starshenbaum GV. Psychosomatics and Psychotherapy: Healing the Soul and Body. Moscow, RF: Izd-vo In-ta psikhoterapii; 2005. 496 p. (In Russ.)
21. Gindikin VYa. Handbook: somatogenic and somatoform mental disorders (clinic, differential diagnosis, treatment) Moscow, RF: Triada-Kh; 2000. 256 p. (In Russ.)
22. Vasilenko TD, Mangushev FYu. Internal bodily experience in somatoform disorders. V: Lazarenko VA, red. Universitetskaya nauka: vzglyad v budushchee: sb nauch tr po materialam Mezhdunar nauch konf, posvyashch 83-letiyu Kurskogo gos med un-ta: v 2 t. Kursk; 2018. T 2. R. 227-30. (In Russ.)
23. Zakharzhevskiy VB. Physiological aspects of neurotic and



- psychosomatic pathology: mechanisms of specificity of psycho-vegetative effects. Leningrad, RF: Nauka Leningr otd-nie; 1990. 175 p. (In Russ.)
24. Shavarova EK, Kobalava ZhD, Ezhova NE, Khomova IA, Bazdyreva EI. Early left ventricular structural and functional abnormalities in young individuals with arterial hypertension: role of insulin resistance. *Ros Kardiol Zhurn.* 2020;25(3):33-41. (In Russ.)
  25. Dyukova GM. Conversion and Somatoform Disorders in General Medical Practice. *Med Sovet.* 2013;(2-2):50-9. (In Russ.)
  26. Litvintsev SV. Some Problematic and Debatable Issues of Psychosomatic Relationships and Somatoform Disorders from the Perspective of Clinical Psychiatry. *Obozrenie Psikhatrii Med Psikhologii im VM Bekhtereva.* 2018;(3):80-9. (In Russ.)
  27. Polozhentsev SD, Rudnev DA. Behavioral risk factor for coronary heart disease (type A). Leningrad, RF: Nauka Leningr otd-nie; 1990. 171 p. (In Russ.)
  28. Volkov VS, Antalotsi Z. Rehabilitation of patients who had a myocardial infarction. Moscow, RF: Meditsina; 1982. 232 p. (In Russ.)
  29. Sokolov EI, Podachin VP, Belova EV. Emotional stress and cardiovascular reactions. Moscow, RF: Nauka; 1980. 242 p. (In Russ.)
  30. Sokolov EI, Belova EV. Emotions and Heart Pathology. Moscow, RF: Nauka; 1983. 302 p. (In Russ.)
  31. Pozdnyakov YuM, Volkov VS. Functional heart disease - new realities. *Kardiovaskulyar Terapiya Profilaktika.* 2009;8(7):95-101. (In Russ.)
  32. Vasilenko TD, Mangushev FYu. Peculiarities of internal body experience in somatoform disorders. *Med Psikhologiya Rossii.* 2018;10(1):7. (In Russ.)
  33. Tambovtseva VI. Functional disorders of the cardiovascular system in children and adolescents: a modern view of the problem. *Det Bolezni Serdtsa Ssosudov.* 2005;(1):18-22. (In Russ.)
  34. Burbo L. Your body says: love yourself! Moscow, RF: Sofiya; 2021. 320 p. (In Russ.)
  35. Lebedeva, UV, Neznanov NG, Vasserman LI, red. Basics of Psychosomatic Medicine: razrab k seminar zanyatiyam dlya studentov 6-go kursa lecheb i sportiv fak. St. Petersburg, RF: Izd-vo SPbGMU im akad IP Pavlova; 2008. 26 p. (In Russ.)

*Submitted 20.09.2022*

*Accepted 07.12.2022*

#### **Сведения об авторах:**

Е.Г. Королева – д.м.н., профессор кафедры психотерапии и клинической психологии, Гродненский государственный медицинский университет,

E-mail: elenakoroleva6@rambler.ru – Елена Григорьевна Королева;

М.П. Мазалькова – ассистент, Университет Моллоя, США.

#### **Information about authors:**

E.G. Koroleva – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Psychotherapy & Clinical Psychology,

E-mail: elenakoroleva6@rambler.ru – Elena G. Koroleva;

M.P. Mazalkova – lecturer, Molloy University, USA.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.99>

## Острый осложнённый анаэробный парапроктит: случай из практики

В.Л. Денисенко<sup>1,2</sup>, В.М. Дроздов<sup>1</sup>, К.Г. Цыплаков<sup>1</sup>, В.Я. Хмельников<sup>1</sup>,  
В.О. Соколовский<sup>1</sup>, В.К. Смирнов<sup>1</sup>, К.О. Чепик<sup>2</sup>, Э.В. Денисенко<sup>1</sup>, А.О. Смирнова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Витебский областной клинический специализированный центр, Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №6. – С. 99-105.

## Acute complicated anaerobic paraproctitis: a case from practice

V.L. Denisenko<sup>1,2</sup>, V.M. Drozdov<sup>1</sup>, K.G. Tsyplakov<sup>1</sup>, V.Ya. Khmelnikov<sup>1</sup>,  
V.O. Sokolovsky<sup>1</sup>, V.K. Smirnov<sup>1</sup>, K.O. Chepik<sup>2</sup>, E.V. Denisenko<sup>1</sup>, A.O. Smirnova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(6):99-105.

---

### Резюме.

Анаэробный парапроктит является жизненно опасным заболеванием, сопровождающимся высоким уровнем летальности, требующим совершенно иных диагностических и лечебных подходов. Развитие острого парапроктита обусловлено рядом предрасполагающих факторов: ослабление иммунитета вследствие сопутствующей острой или хронической инфекции, нарушения микроциркуляции, желудочно-кишечные расстройства, осложнения геморроя, трещин, криптита. Нередко острый парапроктит осложняется гангреной Фурнье.

Цель исследования – описать клинический случай острого анаэробного неклостридиального парапроктита.

Материал и методы. В работе представлен клинический случай пациента с острым анаэробным неклостридиальным парапроктитом.

Результаты. Процесс удалось купировать. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

Заключение. В результате комплексного лечения пациента с острым анаэробным неклостридиальным парапроктитом, включающим в себя широкое рассечение гнойных затеков и антибиотикотерапию, удалось купировать данное заболевание.

*Ключевые слова:* острый парапроктит, острый анаэробный парапроктит, острый анаэробный неклостридиальный парапроктит, гангрена Фурнье, абсцесс промежности, флегмона промежности.

### Abstract.

Anaerobic paraproctitis is a life-threatening disease, accompanied by a high mortality rate, requiring absolutely innovative diagnostic and therapeutic approaches. The development of acute paraproctitis is brought about by a number of predisposing factors: weakening of the immune system due to concurrent acute or chronic infection, microcirculation disorders, gastrointestinal disorders, complications of hemorrhoids, fissures, cryptitis. Not infrequently acute paraproctitis is complicated by Fournier's gangrene.

Objectives. To describe the clinical case of acute anaerobic non-clostridial paraproctitis.

Material and methods. The paper presents a patient with suspected anaerobic non-clostridial paraproctitis.

Results. We managed to control the process. The patient was discharged in a satisfactory condition for the outpatient treatment.

Conclusions. As a result of complex treatment of the patient with symptoms of acute anaerobic non-clostridial paraproctitis, including a wide dissection of purulent streaks and antibiotic therapy, it was possible to stop the given disease.

*Keywords:* acute paraproctitis, acute anaerobic paraproctitis, acute anaerobic non-clostridial paraproctitis, Fournier's gangrene, abscess of the perineum, phlegmon of the perineum.

## Введение

Острый парапроктит – острое воспаление околопрямокишечной клетчатки, характеризующееся распространением воспалительного процесса из анальных крипт и анальных желез [1-5]. Этиологическим фактором служит микробная флора прямой кишки с участием в большинстве случаев аэробных бактерий. Анаэробный парапроктит является жизнеугрожающим заболеванием, сопровождающимся высоким уровнем летальности, требующим совершенно иных диагностических и лечебных подходов. Чаще всего в практике встречается криптогенный парапроктит (около 90%), реже наблюдаются парапроктиты как осложнения других заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, опухоли, кисты таза, тератомы, травмы и лучевые поражения. Развитие острого парапроктита обусловлено рядом предрасполагающих факторов: ослаблением иммунитета вследствие сопутствующей острой или хронической инфекции, нарушениями микроциркуляции, желудочно-кишечными расстройствами, осложнениями геморроя, трещин, криптита [6-12]. В практике неотложной проктологии он является самым распространенным заболеванием. Частота его развития составляет 16,1-20,2 на 100 тысяч населения [13-21]. Нередко острый парапроктит осложняется гангреной Фурнье. Воспаление, начавшееся в виде флегмоны, быстро образует границы и в большинстве случаев развивается абсцесс [21-25]. Диагноз основывается на тщательном физикальном обследовании, инструментальных и лабораторных методах диагностики, иногда также с помощью методов визуализации, таких как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Решающим для успешного лечения аноректальных абсцессов является их раннее и адекватное хирургическое дренирование [26-33].

## Материал и методы

Пациент М., 1958 года рождения поступил в проктологическое отделение УЗ «Витебский областной клинический специализированный центр» с диагнозом «острый пельвеоректальный парапроктит, осложненный флегмоной таза и левой поясничной области» 9.06.22 г. в тяжелом состоянии. Температура тела составляла 38,2°C. При поступлении (09.06.22): общий анализ крови: гемоглобин – 119 г/л, эритроциты –  $3,86 \times 10^{12}/л$ ,

СОЭ – 25 мм/ч, лейкоциты –  $18,6 \times 10^9/л$ , палочкоядерные нейтрофилы – 22%, сегментарные – 58%, лимфоциты – 15%, моноциты – 2%; биохимический анализ крови (09.06.22): общий белок – 55,7 г/л, мочевины 6,7 ммоль/л, креатинин – 89,8 ммоль/л, билирубин – 10,9 ммоль/л, глюкоза крови – 7,1 ммоль/л, С-реактивный белок 203 мг/л, Асат – 27 Е/л, Алат – 25 Е/л, ЛДГ – 577 Е/л; общий анализ мочи (09.06.22): реакция – кислая, прозрачность – мутная, удельный вес – 1030, белок – 0,606, глюкоза – нет, эпителий – 3-4, эритроциты – 2-4, лейкоциты – 9-12, цилиндры 1-2.

Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза (09.06.2022). На уровне сканирования базальных отделов легких определяется обогащение легочного рисунка, в правой плевральной полости свободная жидкость до 6 мм, в левой плевральной полости до 32 мм. Расширены все полости сердца. Забрюшинно слева от левого купола диафрагмы вдоль большой поясничной мышцы, с переходом на левую подвздошную мышцу, по задней и передней фасциям Героты определяется неоднородное жидкостное содержимое с пузырьками воздуха, которое спускается в полость малого таза. Пузырьки воздуха определяются в правом паховом канале. Большая поясничная и подвздошная мышцы слева утолщены, инфильтрированы. Печень увеличена КВР 180 мм (норма 150), структура её неоднородна. Контур чёткий, ровный. Плотность при нативном сканировании 56-60 едХ. Внутривенные протоки не расширены. Желчный пузырь спавшийся. Холедох до 5мм. Поджелудочная железа атрофичная, неоднородной структуры с участками жировой дегенерации, с чётким контуром без дополнительных образований. Панкреатический проток не расширен. Селезёнка увеличена СИ 792 (норма до 440). Надпочечники, правая почка без особенностей. Выделительная функция левой почки не нарушена, объёмных образований левой почки не выявлено. Отмечается фрагментарный кальциноз стенок брюшного отдела аорты, подвздошной артерии. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Костно-деструктивной патологии не выявлено. На серии КТ-сканов органов малого таза в мочевом пузыре определяется катетер Фолея. Предстательная железа с чёткими контурами размером 50x30 мм. Семенные пузырьки с чёткими контурами, однородной структуры. Видимые отделы кишечника без особенностей. Клетчатка

малого таза инфильтрирована, с пузырьками воздуха. В паховом канале слева пузырьки воздуха. Подвздошные, паховые лимфоузлы не увеличены. Заключение КТ: флегмона полости малого таза с переходом на забрюшинное пространство слева. Инфильтрация поясничной и подвздошной мышцы слева. Гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Диффузные изменения поджелудочной железы по типу хронического панкреатита. Спленомегалия. Паранефрит слева. Левосторонний наддиафрагмальный гидроторакс, выпот в правой плевральной полости. Кардиопатия (рис. 1).

9.06.2022 г. выполнено оперативное лечение: вскрытие парапроктита, затёка в левой поясничной области и в паховой области (рис. 2, 3).

10.06.2022 выполнена ревизия раны с иссечением некротических тканей (рис. 4, 5).

В ране высеян вид грамотрицательных условно патогенных прямых палочковидных бактерий (*Enterobacter cloacae*).

Проводилось лечение: Меропенем 1,0 на 200 мл 0,9% раствора NaCl 3 раза в сутки, Метранидазол 500 мг 3 раза в сутки внутривенно, Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки внутривенно, Ванкомицин 250 мг 4 раза в сутки перорально, Кеторолак 2,0 3 раза в сут-

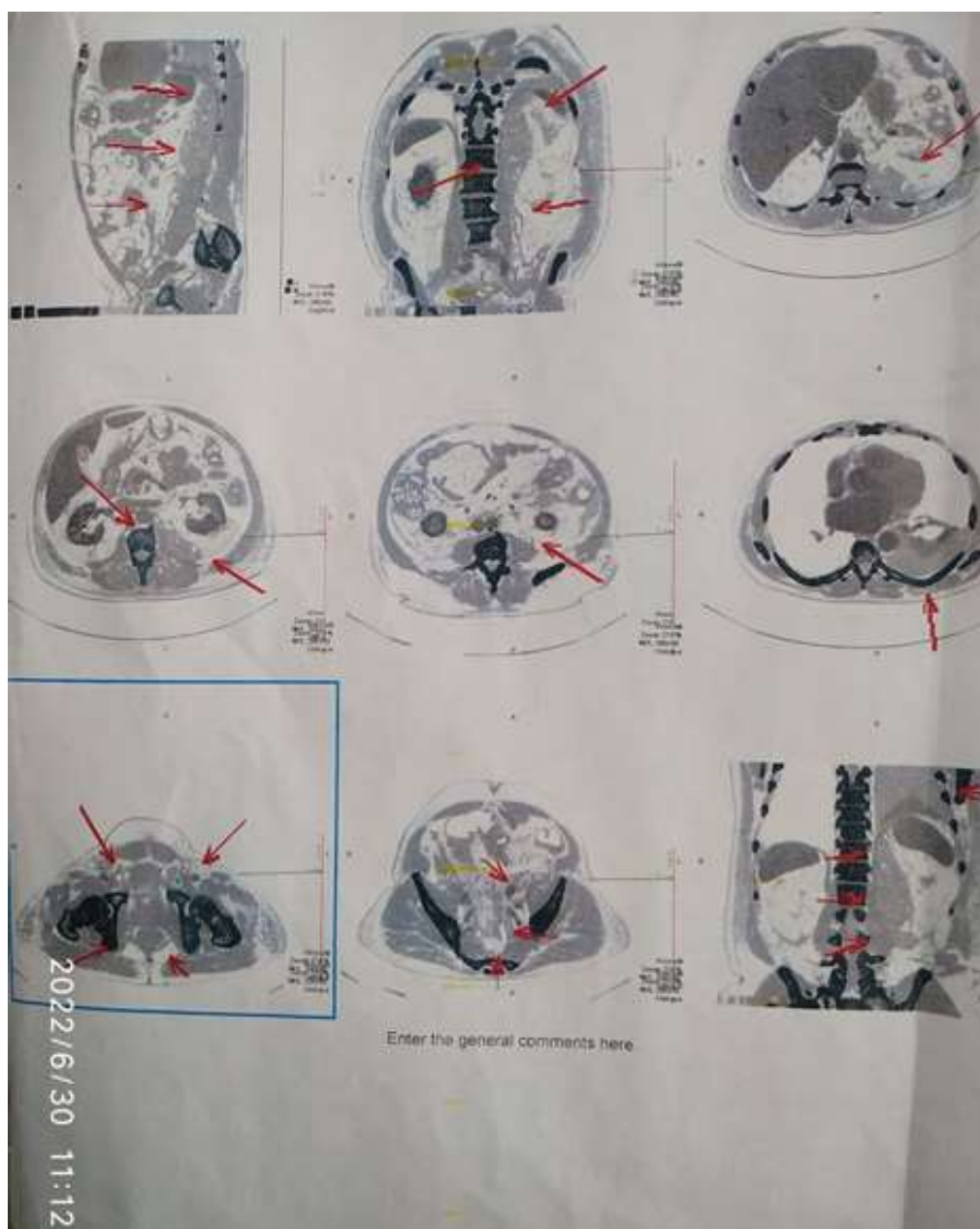


Рисунок 1 – Результаты компьютерной томографии органов грудной, брюшной полостей и органов малого таза



Рисунок 2 – Вскрытие парапроктита

ки внутримышечно, раствор глюкозы 10%, 8 единиц Инсулина, 20 мл раствора КСI 7,5%, раствор Эмоксипина 3% 10,0, 200 мл 0,9% раствора NaCl.

### Результаты

В результате проведенного лечения общее состояние пациента улучшилось, гнойный очаг удалось купировать. Температура тела составляла 36,8°C. При выписке на амбулаторное лечение (06.07.22): общий анализ крови: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты –  $3,53 \times 10^{12}/л$ , СОЭ – 35 мм/ч, лейкоциты –  $9,1 \times 10^9/л$ , палочкоядерные – 2%, сегментарные – 79%, лимфоциты – 12%, моноциты – 5%, эозинофилы – 2%; биохимический анализ крови (06.07.22): общий белок – 63 г/л, мочевины 5,3 ммоль/л, креатинин – 70 ммоль/л, билирубин – 8,1 ммоль/л, глюкоза крови – 4,6 ммоль/л, С-реактивный белок 18 мг/л, Асат – 21 Е/л, Алат – 18



Рисунок 4 – Ревизия и санация промежностной раны



Рисунок 3 – Вскрытие гнойных затёков в левой поясничной области

Е/л, общий анализ мочи (06.07.22): реакция – кислая, прозрачность – мутная, удельный вес – 1022, белок – 0,3, глюкоза – нет, эпителий – 1-3, эритроциты – 1-3, лейкоциты – 10. УЗИ ОБП (06.07.22): жидкости в брюшной полости, полости таза не определяется. 07.07.2022 г. пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

### Обсуждение

Острый анаэробный неклостридиальный парапроктит является тяжелой патологией и по дан-



Рисунок 5 – Ревизия и санация раны в левой поясничной области

ным доступной литературы летальность составляет от 10 до 40%. Своевременное комплексное лечение пациента с данной патологией позволяет снизить вероятность неблагоприятного прогноза.

### Заключение

В результате комплексного лечения пациента с острым анаэробным неклостридиальным парапроктитом, включающим в себя широкое рассечение гнойных затеков и антибиотикотерапию, удалось купировать данное заболевание.

### Литература

1. Справочник по колопроктологии / [С. И. Ачкасов [и др.] ; под ред. Ю. А. Шельгина, Л. А. Благодарного. Москва : Литтерра, 2012. 608 с.
2. Gosselink, M. P. The cryptoglandular theory revisited / M. P. Gosselink, R. S. Onkelen, W. R. Schouten // *Colorectal. Dis.* 2015 Dec. Vol. 17, N 12. P. 1041–1043.
3. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review / J. Sugrue [et al.] // *Tech. Coloproctol.* 2017 Jun. Vol. 21, N 6. P. 425–432.
4. Multicentre observational study of outcomes after drainage of acute perianal abscess / L. Pearce [et al.] // *Br. J. Surg.* 2016 Jul. Vol. 103, N 8. P. 1063–1068.
5. Болквадзе, Э. Э. Сложные формы острого парапроктита. Обзор литературы / Э. Э. Болквадзе // *Колопроктология.* 2009. № 1. С. 38–45.
6. Natural history of anorectal sepsis / K. Sahnan [et al.] // *Br. J. Surg.* 2017 Dec. Vol. 104, N 13. P. 1857–1865.
7. Wright, W. F. Infectious diseases perspective of anorectal abscess and fistula-in-ano disease / W. F. Wright // *Am. J. Med. Sci.* 2016 Apr. Vol. 351, N 4. P. 427–434.
8. Perianal abscess / K. Sahnan [et al.] // *BMJ.* 2017 Feb. Vol. 356. j475.
9. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review / J. Sugrue [et al.] // *Tech. Coloproctol.* 2017 Jun. Vol. 21, N 6. P. 425–432.
10. Abcarian, H. Anorectal infection: abscess-fistula / H. Abcarian // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* 2011 Mar. Vol. 24, N 1. P. 14–21.
11. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano / S. R. Steele [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* 2011 Dec. Vol. 54, N 12. P. 1465–1474.
12. Shin, R. D. Modern management of deep post-anal space abscess and horseshoe fistulas / R. D. Shin, J. F. Hall // *Semin. Colon. Rectal. Surg.* 2014 Dec. Vol. 25, N 4. P. 210–215.
13. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement / A. Amato [et al.] // *Tech. Coloproctol.* 2020 Feb. Vol. 24, N 2. P. 127–143.
14. CT of acute perianal abscesses and infected fistulae: a pictorial essay / N. J. Khati [et al.] // *Emerg. Radiol.* 2015 Jun. Vol. 22, N 3. P. 329–335.
15. Multicentre observational study of outcomes after drainage of acute perianal abscess / L. Pearce [et al.] // *Br. J. Surg.* 2016 Jul. Vol. 103, N 8. P. 1063–1068.
16. Internal dressings for healing perianal abscess cavities / S. R. Smith [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016 Aug. Vol. 2016, N 8. CD011193.
17. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: A randomized single blind clinical trial / L. Ghahramani [et al.] // *Surgery.* 2017 Nov. Vol. 162, N 5. P. 1017–1025.
18. Antibiotic use in prevention of anal fistulas following incision and drainage of anorectal abscesses: a systematic review and meta-analysis / V. Mocanu [et al.] // *Am. J. Surg.* 2019 May. Vol. 217, N 5. P. 910–917.
19. Клинические рекомендации. Колопроктология / Д. И. Абдулганиева [и др.] ; под ред. Ю. А. Шельгина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 526 с.
20. Кадыров, Б. К. Диагностика и лечение острого парапроктита, ассоциированного с неклостридиальной анаэробной инфекцией : дис. ... канд. мед. наук / Б. К. Кадыров. Душанбе, 2006. 126 с.
21. Экстренная проктология : учеб. пособие по курсу госпит. хирургии / Б. Н. Жуков [и др.]. Москва : Форум, 2015. 87 с.
22. Егоркин, М. А. Гангрена Фурнье и анаэробный парапроктит – различные клинические формы одного патологического процесса / М. А. Егоркин // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2012. № 4. С. 66–72.
23. Chan, C. C. Fournier Gangrene as a Manifestation of Undiagnosed Metastatic Perforated Colorectal / C. C. Chan, M. Williams // *Int. Surg.* 2013 Jan-Mar. Vol. 98, N 1. P. 43–48.
24. Oncologic management dilemma of locally advanced occult rectal cancer presentig as Fournier’s gangrene / A. H. Jahromi [et al.] // *Am. Surg.* 2015 Apr. Vol. 81, N 4. P. E184–E187.
25. Fournier gangrene: rare complication of rectal cancer / P. E. Ossibi [et al.] // *Pan. Afr. Med. J.* 2015 Mar. Vol. 20. P. 288.
26. Two Cases of Fournier’s Gangrene That Occurred during Chemotherapy for Rectal Cancer / M. Koyama [et al.] // *Gan. To Kagaku Ryoho.* 2017 Feb. Vol. 44, N 2. P. 169–171.
27. Fournier’s gangrene caused by penetration of a rectal cancer followed by neoadjuvant chemotherapy / D. Kobayashi [et al.] // *Surg. Case Rep.* 2018 Sep. Vol. 4, N 1. P. 123.
28. Лечение болезни Фурнье / С. Р. Добровольский [и др.] // *Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Сер. Медицина.* 2009. № 1. С. 23–27.
29. Severe Fournier’s gangrene in a patient with rectal cancer: case report and literature review / Y. Yoshino [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* 2016 Sep. Vol. 14, N 1. P. 234.
30. A Case of Rectal Carcinoma with Recurrence around the Drainage Site Complicated by Fournier’s Gangrene / K. Abe [et al.] // *Gan. To Kagaku Ryoho.* 2015 Nov. Vol. 42, N 12. P. 2291–2293.
31. Пути улучшения отдаленных результатов лечения пациентов с нагноительными процессами параректальной клетчатки вследствие распада неоперабельных злокачественных новообразований прямой кишки / К. И. Сергацкий [и др.] // *Здоровье и образование в XXI веке.* 2016. Т. 18, № 2. С. 318–321.
32. Ультразвуковая диагностика острого парапроктита как редкого осложнения брахитерапии рака предстательной железы / Л. А. Строкова [и др.] // *Колопроктология.* 2016. № 1. С. 54–57.

33. Moore, S. J. Primary Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Male Urethra Presenting with Scrotal Abscess and Subsequent Development of Fournier's Gangrene / S. J.

Moore, O. Rashidipour, R. B. Moore // Clin. Med. Insights. Case Rep. 2016 Sep. Vol. 9. P. 83–86.

Поступила 19.09.2022 г.  
Принята в печать 07.12.2022 г.

## References

- Achkasov SI, Blagodarnyy LA, Boyko AV, Bolikhov KV; Shelygin YuA, Blagodarnyy LA, red. Handbook of Coloproctology. Moscow, RF: Litterra; 2012. 608 p. (In Russ.)
- Gosselink MP, Onkelen RS, Schouten WR. The cryptoglandular theory revisited. *Colorectal Dis.* 2015 Dec;17(12):1041-3. doi: 10.1111/codi.13161
- Sugrue J, Nordenstam J, Abcarian H, Bartholomew A, Schwartz JL, Mellgren A, et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017 Jun;21(6):425-32. doi: 10.1007/s10151-017-1645-5
- Pearce L, Newton K, Smith SR, Barrow P, Smith J, Hancock L, et al. Multicentre observational study of outcomes after drainage of acute perianal abscess. *Br J Surg.* 2016 Jul;103(8):1063-8. doi: 10.1002/bjs.10154
- Bolkvadze EE. Complex forms of acute paraproctitis. Literature review. *Koloproktologiya.* 2009;(1):38-45. (In Russ.)
- Sahnan K, Askari A, Adegbola SO, Tozer PJ, Phillips RKS, Hart A, et al. Natural history of anorectal sepsis. *Br J Surg.* 2017 Dec;104(13):1857-65. doi: 10.1002/bjs.10614
- Wright WF. Infectious diseases perspective of anorectal abscess and fistula-in-ano disease. *Am J Med Sci.* 2016 Apr;351(4):427-34. doi: 10.1016/j.amjms.2015.11.012
- Sahnan K, Adegbola SO, Tozer PJ, Watfah J, Phillips RK. Perianal abscess. *BMJ.* 2017 Feb 21;356:j475. doi: 10.1136/bmj.j475
- Sugrue J, Nordenstam J, Abcarian H, Bartholomew A, Schwartz JL, Mellgren A, et al. Pathogenesis and persistence of cryptoglandular anal fistula: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2017 Jun;21(6):425-32. doi: 10.1007/s10151-017-1645-5
- Abcarian H. Anorectal infection: abscess-fistula. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011 Mar;24(1):14-21. doi: 10.1055/s-0031-1272819
- Steele SR, Kumar R, Feingold DL, Rafferty JL, Buie WD. Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum.* 2011 Dec;54(12):1465-74. doi: 10.1097/DCR.0b013e31823122b3
- Shin RD, Hall JF. Modern management of deep post-anal space abscess and horseshoe fistulas. *Semin Colon Rectal Surg.* 2014 Dec;25(4):210-15. doi: 10.1053/j.scrs.2014.08.010
- Amato A, Bottini C, De Nardi P, Giamundo P, Lauretta A, Luc AR, et al. Evaluation and management of perianal abscess and anal fistula: SICCR position statement. *Tech Coloproctol.* 2020 Feb;24(2):127-43. doi: 10.1007/s10151-019-02144-1
- Khati NJ, Lewis NS, Frazier AA, Obias V, Zeman RK, Hill MC. CT of acute perianal abscesses and infected fistulae: a pictorial essay. *Emerg Radiol.* 2015 Jun;22(3):329-35. doi: 10.1007/s10140-014-1284-3
- Pearce L, Newton K, Smith SR, Barrow P, Smith J, Hancock L, et al. Multicentre observational study of outcomes after drainage of acute perianal abscess. *Br J Surg.* 2016 Jul;103(8):1063-8. doi: 10.1002/bjs.10154
- Smith SR, Newton K, Smith JA, Dumville JC, Iheozor-Ejiofor Z, Pearce LE, et al. Internal dressings for healing perianal abscess cavities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug;2016(8):CD011193. doi: 10.1002/14651858.CD011193
- Ghahramani L, Minaie MR, Arasteh P, Hosseini SV, Izadpanah A, Bananzadeh AM, et al. Antibiotic therapy for prevention of fistula in-ano after incision and drainage of simple perianal abscess: A randomized single blind clinical trial. *Surgery.* 2017 Nov;162(5):1017-25. doi: 10.1016/j.surg.2017.07.001
- Mocanu V, Dang JT, Ladak F, Tian C, Wang H, Birch DW, et al. Antibiotic use in prevention of anal fistulas following incision and drainage of anorectal abscesses: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2019 May;217(5):910-7. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.01.015
- Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Achkasov EE, Achkasov SI; Shelygin YuA, red. Clinical guidelines. *Coloproctology.* Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2015. 526 p.
- Kadyrov BK. Diagnosis and treatment of acute paraproctitis associated with nonclostridial anaerobic infection: dis ... kand med nauk. Dushanbe, Tajikistan; 2006. 126 p. (In Russ.)
- Zhukov BN, Zhuravlev AV, Isaev VR, Katorkin SE, Tulupov MS. Emergency Proctology: ucheb posobie po kursu gospit khirurgii. Moscow, RF: Forum; 2015. 87 p. (In Russ.)
- Egorkin MA. Fournier's gangrene and anaerobic paraproctitis are different clinical forms of the same pathological process. *Ros Zhurn Gastroenterologii Hepatologii Koloproktologii.* 2012;(4):66-72. (In Russ.)
- Chan CC, Williams M. Fournier Gangrene as a Manifestation of Undiagnosed Metastatic Perforated Colorectal. *Int Surg.* 2013 Jan-Mar;98(1):43-8. doi: 10.9738/CC168.1
- Jahromi AH, DuBose A, Skweres J, Johnson L, Cole P. Oncologic management dilemma of locally advanced occult rectal cancer presentig as Fournier's gangrene. *Am Surg.* 2015 Apr;81(4):E184-7.
- Ossibi PE, Souiki T, Majdoub KI, Toughrai I, Laalim SA, Mazaz K, et al. Fournier gangrene: rare complication of rectal cancer. *Pan Afr Med J.* 2015 Mar;20:288. doi: 10.11604/pamj.2015.20.288.5506
- Koyama M, Kitazawa M, Ehara T, Yamamoto Y, Suzuki A, Miyagawa Y, et al. Two Cases of Fournier's Gangrene That Occurred during Chemotherapy for Rectal Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2017 Feb;44(2):169-171.
- Kobayashi D, Masubuchi M, Takase T, Ichikawa T, Deguchi T, Yaguchi T. Fournier's gangrene caused by penetration of a rectal cancer followed by neoadjuvant chemotherapy. *Surg Case Rep.* 2018 Sep;4(1):123. doi: 10.1186/s40792-018-0526-0
- Dobrovolskiy SR, Chinikov MA, Dedenkov OA, Ramazanova AR. Treatment of Fournier's disease. *Vestn Ros Un-ta Druzhby Narodov Ser Meditsina.* 2009;(1):23-7. (In Russ.)
- Yoshino Y, Funahashi K, Okada R, Miura Y, Suzuki T, Koda T, et al. Severe Fournier's gangrene in a patient with rectal cancer: case report and literature review. *World J Surg Oncol.*

- 2016 Sep;14(1):234. doi: 10.1186/s12957-016-0989-z
30. Abe K, Kameyama H, Shimada Y, Yamada S, Soma D, Yagi R, et al. A Case of Rectal Carcinoma with Recurrence around the Drainage Site Complicated by Fournier's Gangrene. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015 Nov;42(12):2291-3.
31. Sergatskiy KI, Nikolskiy VI, Klimashevich AV, Mitroshin AN, Gerasimov AV. Ways to Improve Long-Term Outcome in Patients with Inflammatory Processes of Pararectal Cells Due to Decay of Inoperable Malignant Rectal Neoplasms. *Zdorov'e Obrazovanie XXI veke*. 2016;18(2):318-21. (In Russ.)
32. Strokova LA, Kozlov AV, Savelyeva TV, Gorelov SI, Gorelov VP. Ultrasound diagnosis of acute paraproctitis as a rare complication of prostate cancer brachytherapy. *Koloproktologiya*. 2016;(1):54-7. (In Russ.)
33. Moore SJ, Rashidipour O, Moore RB. Primary Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Male Urethra Presenting with Scrotal Abscess and Subsequent Development of Fournier's Gangrene. *Clin Med Insights Case Rep*. 2016 Sep;9:83-86. doi: 10.4137/CCRep.S40420

Submitted 19.09.2022

Accepted 07.12.2022

#### Сведения об авторах:

В.Л. Денисенко – д.м.н., профессор, главный врач Витебского областного клинического специализированного центра,

E-mail: vl\_denisenko@mail.ru – Денисенко Валерий Ларионович;

В.М. Дроздов – врач-проктолог, Витебский областной клинический специализированный центр;

К.Г. Цыплаков – заведующий проктологическим отделением, Витебский областной клинический специализированный центр;

В.Я. Хмельников – врач-проктолог, Витебский областной клинический специализированный центр;

В.О. Соколовский – врач-проктолог, Витебский областной клинический специализированный центр;

В.К. Смирнов – врач-проктолог, Витебский областной клинический специализированный центр;

К.О. Чепик – старший преподаватель кафедры общей хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Э.В. Денисенко – врач-хирург, Витебский областной клинический специализированный центр;

А.О. Смирнова – врач-проктолог, Витебский областной клинический специализированный центр.

#### Information about authors:

V.L. Denisenko – Doctor of Medical Sciences, associate professor, chief physician of the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center,

E-mail: vl\_denisenko@mail.ru – Valery L. Denisenko;

V.M.Drozhdov – proctologist, Vitebsk Regional Clinical Specialized Center;

K.G. Tsyplakov – head of the proctological department, Vitebsk Regional Clinical Specialized Center;

V.Ya. Khmelnikov – proctologist, Vitebsk Regional Clinical Specialized Center;

V.O. Sokolovsky – proctologist, Vitebsk Regional Clinical Specialized Center;

V.K. Smirnov – proctologist, Vitebsk Regional Clinical Specialized Center;

K.O. Chepik – senior lecturer of the Chair of General Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

E.V. Denisenko – surgeon, Vitebsk Regional Clinical Specialized Center;

A.O. Smirnova – proctologist, Vitebsk Regional Clinical Specialized Center.



## К ЮБИЛЕЮ ИРИНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ ГОРОДЕЦКОЙ 60 ЛЕТ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Ирина Владимировна Городецкая работает в университете с 1986 года, пройдя путь от старшего лаборанта кафедры нормальной физиологии до профессора кафедры нормальной физиологии, заместителя декана лечебного факультета (с 2000 года), декана лечебного факультета (с 2014 года), декана факультета повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии (с 2018 года). Эффективно обеспечивает внедрение инновационных педагогических технологий, форм и методов оценки результатов обучения в образовательный процесс университета. Постоянно повышает свою квалификацию, профессиональную компетентность. Автор учебно-методических пособий, мультимедийных циклов лекций, виртуального тренажера по отработке практических навыков, в том числе на английском языке, соавтор печатного курса лекций по дисциплине «Нормальная физиология».

Активно занимается научной работой. Являлась научным руководителем задания государственной программы научных исследований, тем научных исследований, финансируемых Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований, инициативных тем университета. Ею внесен значительный вклад в решение актуальных проблем физиологии стресса и адаптации – получены приоритетные для Республики Беларусь данные о механизме участия йодсодержащих тиреоидных гормонов в антистресс-системе организма. Основные результаты научных исследований И.В. Городецкой и выводы, сделанные на их основе, широко представлены на международных и республиканских конференциях и съездах, используются в образовательном и научном процессе. И.В. Городецкой подготовлены 4 кандидата медицинских наук, в настоящее время является научным руководителем по темам докторской и кандидатской диссертаций.

И.В. Городецкая активно руководит научными исследованиями студентов. Под ее руководством ежегодно представляются доклады на студенческие научные конференции и работы на Республиканские конкурсы научных работ студентов. Работы студентов Ирины Владимировны удостоены первой категории и звания «Лауреат XXVII Республиканского конкурса научных работ студентов». Результаты научной и педагогической деятельности И.В. Городецкой отражены более чем в 500 печатных трудах.

И.В. Городецкая является заместителем председателя экспертного Совета ВАК РБ, председателем Совета факультета повышения квалификации и переподготовки по педагогике и психологии, членом Совета университета, научно-методического Совета, научно-технического Совета, библиотечного Совета, аттестационной комиссии, профильной проблемной комиссии «Внутренние болезни», редакционной коллегии журнала «Вестник ВГМУ», лаборатории инновационной педагогики.

Ирина Владимировна Городецкая является высококвалифицированным, добросовестным, принципиальным руководителем, преподавателем и научным работником. Пользуется заслуженным авторитетом и уважением обучающихся и сотрудников университета.

Сотрудники кафедры нормальной физиологии горячо и сердечно поздравляют Ирину Владимировну с юбилеем, желают ей крепкого здоровья, творческих успехов, бодрого настроения, оптимизма, благополучия и процветания!

*Ректорат, профессорско-преподавательский состав,  
сотрудники кафедры нормальной физиологии*

**Александр Александрович Пашков**  
**(01.04.1949 г. – 19.11.2022 г.)**



19 ноября 2022 года на 74 году ушел из жизни доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ВГМУ, кандидат медицинских наук, доцент Александр Александрович Пашков.

Александр Александрович родился 1 апреля 1949 года в д. Пашки Полоцкого района Витебской области. В 1973 году окончил лечебный факультет Витебского государственного медицинского института. С 1973 по 1974 гг. работал врачом-интерном Витебской областной психоневрологической больницы. С 1974 по 1975 гг. – врач-нарколог 1-й городской больницы. С 1975 по 1983 гг. – врач-психиатр Витебской областной психоневрологической больницы. С 1983 по 1998 гг. – ассистент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Витебского государственного медицинского института. С 1998 по 2001 гг. – доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ВГМУ. С 2001 по 2002 гг. – декан факультета подготовки иностранных граждан. С 2002 по 2005 гг. – доцент кафедры неврологии и нейрохирургии. С 2005 по 2020 гг. – декан факультета профориентации и довузовской подготовки. С 2020 года – доцент кафедры неврологии и нейрохирургии.

Пашков А.А. зарекомендовал себя грамотным, эрудированным специалистом-неврологом, имел высокую теоретическую и практическую подготовку. Постоянно совершенствовал свои знания, работал с новейшей отечественной и зарубежной литературой.

Являлся автором более 180 научных и учебно-методических публикаций, среди которых учебные пособия по неврологии, психиатрии, медицинской психологии для студентов медицинских колледжей, курс лекций по медицинской генетике, учебники по неврологии и психиатрии, медицинской психологии, два из которых имеют гриф Министерства образования Республики Беларусь. Под руководством Пашкова А.А. защищена кандидатская диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Пашков А.А. – врач высшей квалификационной категории. Консультировал больных в неврологическом и других отделениях областной больницы. Квалифицированно оказывал экстренную и плановую консультативную помощь в районах области. Обладал навыками исследователя, разрабатывал проблемы диагностики и лечения больных с цереброваскулярной патологией, эпилепсией, пограничными нервно-психическими расстройствами. Освоил и внедрил в исследовательскую работу и клиническую практику ряд современных компьютерных методов нейрофизиологического исследования.

С 1999 по 2014 годы являлся главным внештатным специалистом управления здравоохранения Витебского облисполкома, членом правления областного и Белорусского общества неврологов. Являлся инициатором и организатором внедрения в области новых технологий диагностики, лечения,

профилактики неврологических болезней, таких как создание областных консультативно-лечебных кабинетов по эпилепсии, инкурабельным головным болям, прогнозированию и профилактике инсульта, деформирующим мышечным дистониям, заболеваниям периферической нервной системы в рамках отделения пароксизмальных состояний Витебского областного диагностического центра.

Организовывал регулярное проведение областных и городских научно-практических конференций неврологов с приглашением специалистов смежных дисциплин. Проводил выездные межрегиональные научно-практические конференции по актуальным вопросам неврологии в общетерапевтической практике в районах Витебской области для неврологов и терапевтов.

Пашков А.А. неоднократно являлся ответственным секретарем приёмной комиссии.

Награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь» (2001), медалью «За заслуги в развитии ВГМУ», Почётными грамотами Министерства образования (2004), Витебского областного исполнительного комитета (2008, 2011), администрации Октябрьского района (2009), управления здравоохранения Витебского областного исполнительного комитета (2009, 2017), Витебского областного Совета депутатов (2013), ВГМУ (2014, 2022).

Александр Александрович был очень творческим и всесторонне развитым человеком, являлся автором работ для фотовыставки «Неповторимость постоянства», которая проходила в ВГМУ. Пользовался заслуженным уважением и авторитетом у коллег, студентов и пациентов.

Коллектив сотрудников и студентов ВГМУ глубоко скорбит в связи с кончиной Александра Александровича Пашкова и выражает свои соболезнования семье, родным и близким. Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

*Ректорат, факультет довузовской подготовки,  
кафедра неврологии и нейрохирургии, профком сотрудников,  
коллектив сотрудников и студентов ВГМУ*

## Нанотехнологии в медицине

Нанотехнологии в настоящее время находят все более широкое применение в различных сферах жизни. Данные технологии открывают широкие перспективы в получении новых материалов, характеризующихся уникальными физико-химическими, биологическими и электрическими свойствами.

Не осталась в стороне и медицина. Нанотехнология становится междисциплинарной наукой, тесно связанной с физикой, химией, молекулярной биологией, медициной в сотрудничестве с инженерными разработками. Благодаря нанотехнологиям ведется разработка новых лекарств, биологических и медицинских устройств, расширяется список существующих терапевтических средств. Широкое использование нанотехнологий подвело медицину к созданию ее особой отрасли – наномедицины.

В учебные планы всех специальностей ВГМУ в 2022-2023 уч.г. введены новые факультативные дисциплины:

- Актуальные проблемы современной неорганической химии: нанохимия, наноматериалы и нанотехнологии (кафедра общей, физической и коллоидной химии);
- Физические основы и использование нанотехнологий в медицине (кафедра медицинской и биологической физики);
- Применение нанотехнологий в диагностике, лечении и профилактике заболеваний человека (кафедра медицинской биологии и общей генетики, кафедра общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК, кафедра доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК).

## XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации 2022»



26-27 октября 2022 г. состоялась XXI Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации – 2022». Во время конференции работало 12 секций, на которых было заслушано 150 содержательных докладов, хорошо иллюстрированных, отражающих современные направления теоретической и практической медицины и фармации. В ходе работы секций состоялось обсуждение докладов, определены победители.

В конференции приняли участие гости из г. Москвы, г. Смоленска, г. Рязани, г. Твери, г. Волгограда, а также всех медицинских вузов Республики Беларусь.

27 октября 2022 состоялось пленарное заседание, на котором были награждены авторы лучших работ, а также заслушаны доклады студентов, занявших призовые места. В ходе конференции студенты и молодые ученые обменялись опытом и сформировали дорожную карту дальнейшего сотрудничества.

## Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний

28 октября в ВГМУ открылась XII Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний». В этом году она посвящена 85-летию со дня рождения доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента НАН Беларуси Освальда-Яна Леоновича Бекиша.

Витебский государственный медицинский университет считается признанным лидером в разработке вопросов патогенеза, диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний человека. Инициатором в решении этих проблем выступает кафедра медицинской биологии и общей генетики, по ее инициативе и проводится эта очередная научно-практическая конференция. Участие в

работе этого научного форума принимают коллеги из Российской Федерации, Узбекистана, сотрудники Военно-медицинской академии им. Кирова, Астраханского, Рязанского, Ростовского, Сибирского, Северо-Западного, Кубанского, Луганского, Самаркандского государственных медицинских университетов, Пермского, Рязанского государственных агротехнологических университетов, Зоологического института РАН, Иркутского научно-исследовательского противочумного института, а также сотрудники Белорусского, Гродненского, Гомельского государственных медицинских университетов, Витебской государственной академии ветеринарной медицины, научно-практического центра НАН Беларуси по биоресурсам, Брестского государственного университета врачей-паразитологов, эпидемиологи и энтомологи Республиканского, областных, зональных центров гигиены, эпидемиологии и организации здравоохранения, а также врачи-инфекционисты областных учреждений здравоохранения.

## **Создан областной Центр оказания медицинской помощи пациентам с врожденной патологией челюстно-лицевой области**

На основании Приказа главного управления по здравоохранению Витебского областного исполнительного комитета от 01.06.2022 № 394 на базе учреждения здравоохранения «Витебская областная детская клиническая больница» создан областной Центр оказания медицинской помощи пациентам с врожденной патологией челюстно-лицевой области.

Центр создан для концентрации на областном уровне сложных медицинских технологий, привлечения высококвалифицированных медицинских кадров для оказания медицинской помощи пациентам с врожденной патологией челюстно-лицевой области с момента рождения ребенка до достижения оптимального функционального и эстетического результата, проведения научных исследований, организационно-методического руководства по оказанию специализированной помощи в организациях здравоохранения Витебской области.

Особенность Центра — объединение на базе одного учреждения врачей-специалистов различного профиля, а также организация хирургического лечения детей с врожденной патологией именно в детской больнице, т.к. ранее подобные операции проводились в Витебской областной клинической больнице. В Витебской областной детской клинической больнице имеются все условия для функционирования Центра.

В структуру Центра входят кафедры стоматологического факультета – ЧЛХ и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК, главные внештатные специалисты. Руководитель Центра – Кабанова А.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ.

В новом Центре для оказания медицинской помощи пациентам с врожденной патологией челюстно-лицевой области провели первую операцию. А.А. Кабанова перед операцией рассказала, что почти за два месяца работы центра за консультацией обратилось около 20 маленьких пациентов и их родителей.

На ноябрь намечено несколько операций. В новом Центре, аналогов которому пока нет в Беларуси, аккумулированы все специалисты, которые необходимы для лечения детей с врожденной челюстно-лицевой патологией. В будущем для центра планируют постепенно приобрести новое оборудование, прежде всего диагностическое и операционное. Также здесь закономерно будут проводиться научные исследования в области челюстно-лицевой хирургии и лечения данной патологии.

## Посещение сотрудниками ВГМУ инновационного центра «Сколково» и Московского государственного медико-стоматологического университета им. Евдокимова



28 октября 2022 г. делегация молодых сотрудников ВГМУ посетила инновационный центр «Сколково» и Московский государственный медико-стоматологический университет им. Евдокимова. Делегации были представлены последние достижения медицинского кластера на примере оборудования симуляционного центра. Участники встречи отметили высочайший уровень и функционал оборудования центра, однако многое из него уже было хорошо знакомо сотрудникам ВГМУ по центру практической подготовки и симуляционного обучения в родном университете.

В завершение программы состоялось посещение Московского государственного медико-стоматологического университета им. Евдокимова, где представители Белорусского профсоюза работников здравоохранения встретились с ректором университета, профессором, доктором медицинских наук, главным внештатным специалистом-стоматологом Министерства здравоохранения РФ Олегом Олеговичем Янушевичем, руководством и профактивом вуза. Данная поездка позволила участникам поездки ознакомиться с наиболее передовыми подходами и технологиями в лечебно-диагностической, научной и образовательной сфере, применяемыми в Российской Федерации.

## Кульминация XXIV Международного фестиваля студентов-медиков «Студенческая осень ВГМУ – 2022»

С 26 октября по 3 ноября в ВГМУ прошёл XXIV Международный фестиваль студентов-медиков «Студенческая осень ВГМУ – 2022», ставший одной из славных традиций университета. Во время проведения фестиваля состоялись яркие спортивные соревнования, конкурсные программы, концерты, выставки, квесты, мероприятия в общежитиях, в которых студенты проявили свои творческие и интеллектуальные способности, спортивные навыки и умения.

Кульминацией фестиваля стал первый осенний бал, который состоялся 3 ноября в ГКУ «Витебская областная филармония». Открыл осенний бал ректор А.Т.Щастный словами А.С.Пушкина: «Друзья мои, прекрасен наш союз...». Студенты в этот вечер танцевали мазурку, полонез, вальс, польку. На бал были приглашены выпускники университета Терехов Евгений и Бартошевич Карина – лидеры ПО ОО «БРСМ» и студенческого самоуправления в разные годы. На балу свои номера также представили творческие коллективы «Квикстеп», «Тандем», «Expression». По итогам фестиваля были награждены лучшие студенты, студенческие советы общежитий, а также два коллектива студенческого клуба. Для участников бала было организовано чаепитие и празднично оформленная фотозона.



## **Международные студенческие научные чтения восьми медицинских университетов**

Совместное международное заседание СНК кафедр периодонтологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Белорусского государственного медицинского университета, Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета, Самарского государственного медицинского университета, Кубанского государственного медицинского университета, Башкирского государственного медицинского университета, Таджикского государственного медицинского университета, Ереванского государственного медицинского университета, Государственного университета медицины и фармации имени Николае Тестемицану состоялось 15 ноября в ведущем медицинском учреждении высшего образования нашей страны.

Мероприятие проходило в режиме off-line и on-line: более 200 студентов, врачей-интернов и преподавателей присутствовало на нем. В конференц-зале морфологического корпуса ВГМУ находились и представители профессорско-преподавательского состава, студенты, аспиранты, ординаторы.

Плодотворное сотрудничество медицинских университетов из пяти стран – Беларуси, России, Армении, Таджикистана и Молдовы – позволило обсудить актуальную тему «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний периодонта».

## **Студенты ВГМУ приняли участие в работе 5-ого Международного студенческого экологического конгресса StEC-2022**

Студенты ВГМУ, члены студенческого научного кружка кафедры общей, физической и коллоидной химии Ибезим Прэйс Одивонма, Энэх Фейвор Чигозирим, приняли участие в работе 5 Международного студенческого экологического конгресса StEC-2022 (25-26 ноября 2022 г.), организаторами которого являлись химический кластер БГУ и студенческие проекты Shadow Day BSU, и получили достойные награды.

Студентка второго курса факультета подготовки иностранных граждан (специальность «Фармация») Ибезим Прэйс Одивонма выступила с докладом «Ecological problems in Nigeria», а студентка Энэх Фейвор Чигозирим (ФПИГ, 2 курс, специальность «Фармация») – с докладом «Medicinal plant in Nigeria» (научные руководители: заведующая кафедрой общей, физической и коллоидной химии З.С. Кунцевич; старший преподаватель кафедры общей, физической и коллоидной химии Кононова Т.О.). Доклад Ибезим Прэйс Одивонма признан лучшим в секции «Международное экосотрудничество и культура» в номинации «Международные экопроекты», а доклад Энэх Фейвор Чигозирим признан лучшим в секции «Международное экосотрудничество и культура» в номинации «Экологическая медицина», и они награждены дипломами за лучший доклад конференции «Экологизация образовательного процесса, научные исследования и формирование экологической культуры современной молодежи».

Поздравляем наших кружковцев с успешным выступлением на 5-ом Международном студенческом экологическом конгрессе и желаем творческих успехов и новых научных достижений.



## 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 07.10.2022 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 13,49.

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.

---

