



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

2024
Том 23
№6
**(ноябрь-
декабрь)**



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

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

В Е С Т Н И К

Витебского государственного медицинского университета

Том 23 №6 (ноябрь-декабрь) 2024

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

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

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

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

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

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



© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2024

Главный редактор:

Алексей Николаевич Чуканов – д.м.н., доцент, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», 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», Республика Беларусь;

Алина Николаевна Щупакова – д.м.н., профессор, первый проректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», 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;

Е.Г. Асирян – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;

В.Я. Бекиш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

Ю.Ю. Бяловский – д.м.н., профессор, г. Рязань, Российская Федерация;

Т.Д. Власов – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

В.С. Глушанко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

И.В. Городецкая – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

О.Б. Жданова – д.б.н., профессор, г. Киров, Российская Федерация;

А.И. Жебентяев – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;

А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

С.В. Клочкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;

В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

М.Р. Коноров – 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;

А.Н. Михайлов – академик НАН Беларуси, д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;

О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

Д.Б. Никитюк – академик РАН, д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;

С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

А.С. Портянко – д.м.н., доцент, г. Минск, Республика Беларусь;

З.К. Рахимов – к.м.н., доцент, г. Бухара, Республика Узбекистан;

С.П. Рубникович – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;

В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;

В.А. Снежицкий – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь;

И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;

А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;

А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;

А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;

А.Т. Щастный – 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), В.А. Киренко (корректор английского языка), И.Д. Ксениди (программист), И.Н. Лапурсева (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. 23 No. 6 (Novemer-December) 2024

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

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

Address: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 33-90-95,
<http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

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

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

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



Editor-in-Chief:

Alexey N. Chukanov – Dr. Sci. (Med.), Associate 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;

Alina N. Shchupakova – Dr. Sci. (Med.), Professor, First Vice-rector 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);
E.G. Asiryan – Dr. 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. Vykhrytsenka – 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. Zhylytsou – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.A. Kirpichenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.I. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.A. Kryshchtopava – 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);
A.N. Mikhaylov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, 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);
A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

Editorial office: I.A. Bebeshko (executive secretary, computer layout), L.V. Esipova (secretary),
V.A. Kireenko (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

И.И. Горностай, Н.И. Гребень, Е.Д. Михелис, Е.Ю. Сташкевич

Современные подходы к облитерации паратимпанальных пространств после санирующих вмешательств на среднем ухе (обзор литературы)

О.Е. Полулях

Влияние вирусных инфекций на функции мозга

Анатомия человека

В.Б. Шадлинский, А.С. Абдуллаев

Максилло-альвеолярная ширина и длина в возрастном и половом аспектах и их корреляция с краниометрическими данными

Гистология, цитология, эмбриология

И.А. Петько, А.К. Усович, С.Д. Толстая

Морфометрический анализ возрастных изменений сосудистой сети простаты

Внутренние болезни

Л.И. Бондарева, Л.Р. Выхристенко

Оценка пептидов мочи и сыворотки крови при пролиферативных и непролиферативных формах первичного хронического гломерулонефрита

Акушерство и гинекология

А.С. Александрович

Оценка степени десквамации эндотелиальных клеток в крови беременных женщин с повышенным риском развития фетоплацентарной недостаточности

Анестезиология и реаниматология

Е.С. Ковалёва, А.Л. Липницкий, А.В. Марочков, Е.В. Каралёва

Гиперфосфатемия как патологический синдром у пациентов в критических состояниях

Кожные и венерические болезни

К.Б. Звягинцева, А.П. Музыченко, Т.А. Канашкова

Заболеваемость микозами в Республике Беларусь

Contents

Review

9 I.I. Gornostay, N.I. Hreben, E.D. Mikhelis, A.Y. Stashkevich

Contemporary approaches to paratympanic spaces obliteration resulted from mastoidectomy (literature review)

19 O.Y. Poluliakh

Effects of viral infections on the brain function

Human anatomy

31 V.B. Shadlinski, A.S. Abdullayev

Maxillo-alveolar breadth and length in age and gender aspects and their correlation with craniometric data

Histology, cytology, embryology

40 I.A. Piatsko, A.K. Usovich, S.D. Tolstaya

Morphometric analysis of age-related changes in the prostate vascular network

Internal medicine

47 L.I. Bondareva, L.R. Vykhrystenka

Assessment of urine and blood serum peptides in proliferative and non-proliferative forms of primary chronic glomerulonephritis

Obstetrics and gynecology

55 A.S. Aleksandrovich

Assessment of the endothelial cell desquamation degree in the blood of pregnant women at increased risk of fetoplacental insufficiency

Anesthesiology and resuscitation

63 E.S. Kavaleva, A.L. Lipnitski, A.V. Marochkov, E.V. Karaleva

Hyperphosphatemia as a pathological syndrome in critically ill patients

Skin and venereal diseases

70 K.B. Zviagintseva, A.P. Muzechenko, T.A. Kanashkova

Incidence of mycoses in the Republic of Belarus

Нервные болезни

А.А. Лакутин, Т.А. Емельянцева, В.А. Корзун, О.Ю. Захаревич, А.И. Разуванов
Выбор нейропсихологических тестов для диагностики зрительной предметной агнозии у пациентов после перенесенного инфаркта мозга

В.Е. Никитенкова, Н.Н. Маслова, А.А. Вольченко, В.И. Кузнецова
Особенности детского рассеянного склероза на Смоленщине

Травматология и ортопедия

П.Э. Ванькович, О.П. Кезля
Влияние метаболической терапии на кислотно-основное состояние и газотранспортную функцию крови у пациентов с диафизарными переломами костей голени

Лучевая диагностика, лучевая терапия

А.Н. Михайлов, Ю.Н. Патупчик
Рентгенодиагностика травматических повреждений нижней стенки глазницы

Глазные болезни

А.И. Якубенко, Т.К. Савунова
Статус глазной поверхности у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой до начала лечения

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

О.А. Сущинская, Н.С. Голяк
Разработка комбинированного спрея противовоспалительного действия и определение его технологических параметров

Р.И. Лукашов, Н.С. Гурина
Влияние термической обработки эхинацеи пурпурной травы на выход гидроксикоричных кислот при экстракции

Правила для авторов

Neurology

80 A.A. Lakutin, T.A. Emelyantseva, V.A. Korzun, O.Yu. Zakharevych, A.I. Razuvanau
The choice of neuropsychological tests for diagnosing visual object agnosia in patients after cerebral infarction

89 V.E. Nikitenkova, N.N. Maslova, A.A. Volchenko, V.I. Kuznetsova
Epidemiology of multiple sclerosis in children of the Smolensk region

Traumatology and orthopedics

96 P.E. Vankovich, O.P. Kezlya
Metabolic therapy effects on the blood acid-base status and gas transport function in patients with diaphyseal fractures of the tibia bones

Radiodiagnosis and radiotherapy

106 A.N. Mikhaylov, Yu.N. Patupchik
X-ray diagnosis of traumatic injuries to the orbit lower wall

Ophthalmology

115 H.I. Yakubenko, T.K. Savunova
Ocular surface condition in patients with first-diagnosed primary open-angle glaucoma before treatment

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

124 O.A. Sushinskaya, N.S. Golyak
Development of the combined anti-inflammatory spray and its technological parameterization

133 R.I. Lukashou, N.S. Gurina
Effect of the purple coneflower herb heat pre-treatment on the yield of hydroxycinnamic acids during extraction

141 Instructions for authors

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.9>

Современные подходы к облитерации паратимпанальных пространств после saniрующих вмешательств на среднем ухе (обзор литературы)

И.И. Горностай, Н.И. Гребень, Е.Д. Михелис, Е.Ю. Сташкевич

Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 9-18.

Contemporary approaches to parathympanic spaces obliteration resulted from mastoidectomy (literature review)

I.I. Gornostay, N.I. Hreben, E.D. Mikhelis, A.Y. Stashkevich

Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):9-18.

Резюме.

Для облитерации трепанационных полостей после saniрующих вмешательств на среднем ухе в отохирургии используются аутогенные, аллогенные и синтетические материалы. Аутографты имеют преимущество над другими материалами - полную биологическую совместимость и применяются в абсолютном большинстве случаев. Аллогенные ткани являются альтернативной при дефиците аутоканей. Современные технологии позволяют произвести достаточную антигенную очистку и дезинфекцию аллотрансплантатов, что обеспечивает их биологическую безопасность. Искусственные материалы, в частности, гидроксиапатит обладает отличной биосовместимостью и остеоиндуктивными свойствами, так как является минеральным матриксом кости. Выбор метода saniрующего вмешательства и мастоидопластики при хроническом гнойном среднем отите определяется распространенностью патологического процесса, наличием изменений в полостях среднего уха, вызванными предыдущими вмешательствами, навыками хирурга и технико-экономическими возможностями. Облитерация мастоидальной полости достоверно улучшает функциональные результаты и уменьшает число рецидивов холестеатомы, поэтому она должна использоваться в отохирургической практике на постоянной основе.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, облитерация, остеоиндуктивность, трепанационная полость, saniрующая операция на среднем ухе, аллотрансплантация.

Abstract.

Autogenous, allogeneic and synthetic materials are used in ear surgery for filling mastoid cavities after mastoidectomy. Autografts have the advantage over other materials due to full biological compatibility and are used for mastoid obliteration in the absolute majority of cases. Allogeneic tissues could be an alternative in case of the patient's tissue deficiency. Modern technologies allow performing sufficient antigenic purification and disinfection of allografts, so one can be sure in their biological safety. Artificial materials, in particular, hydroxyapatite has an excellent biocompatibility and osteoinductive properties, as it is the bone mineral matrix. The choice of a method for the ear intervention and mastoid obliteration in chronic suppurative otitis media is determined by the prevalence of the pathologic process, the presence of changes in the middle ear cavities caused by previous interventions, the surgeon's skills and technical and economic possibilities of using particular surgical technique. Obliteration of the mastoid cavity improves functional results and reduces recurrent cholesteatoma incidence; therefore, it should be routinely used in the otosurgical practice on a permanent basis.

Keywords: chronic suppurative otitis media, mastoid obliteration, osteoinductivity, mastoid cavity, mastoidectomy, allotransplantation.

Введение

Хронические воспалительные заболевания среднего уха занимают центральное место в оториноларингологии и имеют, помимо медицинского, также большое социальное значение [1]. В Республике Беларусь заболеваемость хроническим гнойным средним отитом (ХГСО) составляет 248 на 100 тысяч человек [1]. Хронический эпитимпано-антральный гнойный средний отит – это не только часто встречающееся заболевание среднего уха, но и одна из основных причин тугоухости и тяжелых внутричерепных осложнений, угрожающих жизни пациента [2, 3]. Распространенность ХГСО в мире до настоящего времени остается высокой – 4,76 случая на 1000 населения и не имеет тенденции к снижению [4]. Летальность от осложнений хронического гнойного поражения среднего уха составляет от 16 до 30% [4, 5]. Основополагающим методом лечения ХГСО является ликвидация очага инфекции в височной кости путем выполнения санлирующих вмешательств. Однако проблема выбора конкретной хирургической тактики и материала для облитерации при ХГСО остается одной из наиболее актуальных в оториноларингологии, так как неудовлетворительные исходы при данных вмешательствах по-прежнему нередки [5].

1. Виды хирургического лечения хронического гнойного среднего отита

Существует два принципиальных подхода к санации полостей среднего уха – открытый и закрытый тип операций. При открытом способе (canal wall down, CWD, в русскоязычной литературе санлирующая операция открытого типа) удаляется задняя стенка наружного слухового прохода и создается общая трепанационная полость, объединяющая сосцевидный отросток, барабанную полость и наружный слуховой проход. По данным отечественных и зарубежных авторов, у 36-70% пациентов, перенесших санлирующую операцию открытого типа на ухе, продолжается гное течение из послеоперационной полости [1, 3, 6, 7]. При этом в оперированном ухе развивается патологический процесс, именуемый «болезнью оперированного уха» [6]. Такие пациенты нуждаются в периодическом амбулаторном и стационарном лечении. Их социальная адаптация затруднена вследствие выраженного снижения

слуха, из всех заболевших не менее 50% имеют значимое снижение слуха со стороны пораженного уха [8].

В настоящее время доказано, что размер трепанационной полости, наличие в ней углублений и карманов способствуют накоплению слущенного эпидермиса и ушной серы, их распаду и, как следствие, поддержанию хронического воспаления вплоть до развития лабиринтных и внутричерепных осложнений [8, 9].

Закрытая методика (canal wall up, CWU, в русскоязычной литературе санлирующая операция закрытого типа) предполагает сохранение задней стенки наружного слухового прохода, а трепанационная полость дренируется в барабанную через адитус ад антрум. Закрытая методика в общемировой практике в настоящее время практикуется примерно в 77% случаев санлирующих вмешательств на среднем ухе [9, 10]. Недостатком такого типа операций считается высокая частота резидуальной и рецидивной холестеатомы, что связывают с блоком адитуса [10, 11]. Несмотря на значительные успехи в функционально-реконструктивной хирургии уха, которые были достигнуты в течение последних десятилетий, золотого стандарта в выборе оптимального метода хирургического вмешательства (открытый либо закрытый тип операции) и на сегодняшний день не существует [12, 13, 14, 15]. Облитерация паратимпанальных пространств и восстановление задней стенки наружного слухового прохода (данная методика носит название модифицированная операция открытого типа), в том числе одномоментно, все шире внедряются в оториноларингическую практику, что позволяет комбинировать преимущества обоих типов санлирующих вмешательств.

Мы обобщили недостатки и преимущества двух подходов и отобразили их в таблице 1.

2. Зарождение и развитие методик модифицированной операции открытого типа

Гибридные методики с пластикой задней стенки и облитерацией трепанационной полости после санлирующих вмешательств позволяют избежать вышеуказанных недостатков, совместить в себе плюсы операций открытого типа и функциональность вмешательств закрытого типа [16, 17]. Хирургическое уменьшение объема трепанационной полости объединяет в себе множество

Таблица 1 – Сравнительный анализ преимуществ и недостатков двух основных типов санирующих операций

Тип операции	Преимущества	Недостатки
CWD	<ul style="list-style-type: none"> - радикальное удаление патологического очага, реже рецидивы холестеатомы по сравнению с закрытым вариантом (до 15%) [10]; - хороший послеоперационный контроль. 	<ul style="list-style-type: none"> - возможность развития «болезни оперированного уха», вызванной, в частности, грибковой флорой; - склонность к образованию грануляций в полости, т.к. эпителизация больших полостей затруднена; - возникновение приступов головокружения (вследствие обнажения полукружных каналов во время операции и прямого влияния холодного воздуха); - необходимость постоянного посещения ЛОР-врача для очистки трепанационной полости; - необходимый отказ от попадания воды в ухо.
CWU	<ul style="list-style-type: none"> - лучшие условия для последующей тимпаноластики; - лучше результаты по слуху по сравнению с открытым вариантом; - нет необходимости избегать попадания воды в ухо. 	<ul style="list-style-type: none"> - чаще отмечаются рецидивы холестеатомы, чем при открытом варианте (до 35%).

приемов, которые можно обозначить общим термином «мастоидопластика». Облитерация паратимпанальных пространств позволяет сохранить нормальную или близкую к нормальной анатомию наружного слухового прохода и среднего уха, восстановить механизм самоочищения в наружном и среднем ухе, ускорить процесс эпителизации, снизить кратность обращения за специализированной помощью для очистки полости, кроме того, исчезает необходимость избегать попадания в ухо воды [18, 19]. Облитерация полости сосцевидного отростка может быть выполнена и при первичном санирующем вмешательстве, и у пациентов с существующей трепанационной полостью [20, 21, 22].

Мастоидопластика после санирующих вмешательств на среднем ухе впервые была описана Mosher еще в 1911 г., однако до сих пор нет универсального ответа на вопрос, какой материал подходит для нее лучше всего [22, 23]. В большинстве случаев хирург принимает решение, основываясь на своем личном опыте и навыках. Впервые в нашей республике в практику была внедрена методика мастоидопластики соединительнотканым лоскутом с одновременной меатопластикой по Овсянникову М.И. Затем В.Д. Меланьин в 1972 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Пластика костных дефектов передней стенки лобных пазух формализированными костными гомотрансплантатами», а в 1979 году

– докторскую диссертацию на тему: «Свободная пересадка костной, хрящевой и жировой тканей в оториноларингологии». Данные работы стали основоположниками по проблеме трансплантации и пластики костной и хрящевой тканями при различных дефектах после операций в оториноларингологии (стенки пазух, трепанационная полость). В 70-х годах XX века В.Д. Меланьиным был найден оптимальный метод консервирования и хранения тканей в слабых растворах формалина с целью последующей пересадки. Были внесены конкретные рекомендации по методикам операций, заготовке, консервации формализированных тканей [24, 25].

Профессор Гродненского государственного медицинского университета О.Г. Хоров предложил методику так называемого «мостика» – лоскута и заушной области на двух питающих ножках, а также использование аллогенного хряща для мастоидопластики [21].

Н.И. Гребень в 2016 году разработал метод комбинированной реконструкции задней стенки наружного слухового прохода перфорированной титановой пластиной и аутологичным хрящом ушной раковины [2, 26].

Таким образом, понимание хирургами необходимости облитерации трепанационной полости является несомненным, а поиск наилучшей методики операции продолжается и в настоящее время.

3. Характеристика материалов для облитерации трепанационной полости после мастоидэктомии

На протяжении десятков лет в отохирургической практике используются следующие виды пластических материалов: мастоидопластика собственными тканями (костью, хрящом, соединительной тканью, мышечной тканью, фасцией), аллогенными (донорскими) материалами, эксплантатами (протакрил, плексиглас, стекло-керамика, летилан). До настоящего времени не существует оптимального материала для данной области, так как в силу усиленного кровоснабжения мастоидальной части и головы аутокани и аллогенные мягкие ткани часто подвергаются рассасыванию, кроме того, существует проблема недостаточного объема аутоканей, сложности антигенной «очистки» аллотканей [27, 28, 29].

Ремоделирование кости преследует две основные цели [30]:

1. Заполнение дефекта (недостатка) костной ткани имплантатом нужной формы, размера и механических свойств;

2. Восстановление активности остеогенеза в замещенном дефекте с сохранением функциональности материалов – остеогенных, остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств [31, 32].

Понятие «остеоиндуктивность» относится к способности трансплантатов стимулировать процессы костеобразования, такие как пролиферация остеопрогениторных клеток и их дифференцировка в остеобласты. Данная дифференцировка регулируется факторами роста и низкомолекулярными пептидами – костными морфогенетическими белками. Остеокондукция – это функция имплантата как опорной структуры для роста сосудов и формирования новой костной ткани. Остеогенез — это процесс, посредством которого трансплантат производит новую кость с помощью остеобластов, что типично для трансплантатов, содержащих остеопрогениторные клетки. Золотой стандарт замещения костных дефектов – аутокость, обладающая всеми тремя свойствами: остеокондуктивностью, остеоиндуктивностью и остеогенностью [32, 33].

Аутоотрансплантаты имеют несомненное преимущество над конкурирующими материалами – полную биологическую совместимость и применяются для мастоидопластики в абсолютном большинстве случаев [34]. Применяющиеся

трансплантаты: мышечная ткань (мышечно-фасциальный лоскут на питающей ножке), аутологичная, богатая костным мозгом губчатая кость, обработанная суспензией активированных аутологичных лимфоцитов, аутологичный хрящ, жировая ткань. Использование перемещенных миофасциальных лоскутов для облитерации мастоидальной полости является наиболее часто применяемой методикой [35, 36]. Преимущество этого подхода – податливость лоскута, которая позволяет ему приспособиваться во всех областях послеоперационной полости; хорошее кровоснабжение, приводящее к лучшему заживлению за счет улучшения питания тканей. Однако в большинстве случаев со временем возникают сокращение лоскута и его атрофия, что снижает эффективность этого вида мастоидопластики и приводит к увеличению полости [37]. В отличие от мышечного лоскута, при облитерации послеоперационной полости костной тканью трансплантат замещается новой костью, которая интегрируется с тканью височной кости (остеоиндуктивность). Понятие «остеоиндуктивность» означает способность костных трансплантатов (как ауто-, так и аллогенных) стимулировать процессы костеобразования, побуждая остеопрогениторные клетки к пролиферации и дифференцировке в остеобласты. Кроме вышеуказанных, высокой остеоиндуктивностью обладает гидроксипатит [32, 38, 39].

При повторных вмешательствах при наличии большой послеоперационной полости собственной костной ткани часто бывает недостаточно для облитерации, что обуславливает необходимость изучения и использования трансплантатов на основе аллогенной кости [40, 41, 42, 43]. Пластика костных дефектов аллотрансплантатами – не новая тематика для травматологии и челюстно-лицевой хирургии, однако в оториноларингологии способы закрытия дефектов и улучшения анатомо-функциональных свойств с использованием аллотканей являются малоизученными.

В настоящее время вопрос определения размера трепанационной полости остается дискуссионным. Единичные труды дают четкое определение «малого» и «большого» объема трепанационной полости. В диссертации А. А. Гусаковой (2009) объем трепанационного дефекта, превышающий объем наружного слухового прохода более чем в 2 раза (от 2,1 до 4,5 см³), эмпирически определен как большой. Некоторые авторы предлагают считать объем трепанационной

полости менее 2,0 см³ как малая полость, полость объемом 3–4 см³ – средняя, более 4,0 см³ – большая [44]. По мнению же других авторов, в основе разграничения малой полости от большой лежит интактность нижней стенки входа в пещеру. При сохранении ее интактной полость рассматривают как малую, при нарушении этого анатомического ориентира – как большую [44, 45].

Рассмотрим ряд существующих методик облитерации трепанационной полости после санлирующих вмешательств на среднем ухе.

Наиболее часто применяемой методикой является использование перемещенных миофасциальных лоскутов на ветви заднеушной артерии, в т.ч. со взятием надкостницы для усиления остеиндуктивных свойств трансплантата [46]. Преимуществами данной методики можно назвать простоту взятия лоскута, достаточный его объем, податливость во всех направлениях, хорошую ориентацию хирурга при повторных вмешательствах по поводу рецидива холестеатомы. Существенным минусом данного способа является атрофия лоскута с рубцеванием, частая некролизация и, как следствие, остаточная трепанационная полость [38, 46].

Аутохрящ ушной раковины (в некоторых случаях перегородки носа) также является часто используемым материалом [45, 46, 47]. Данный материал легко получить, моделировать, в т.ч. для реконструкции задней стенки наружного слухового прохода, кроме того, хрящ позволяет хирургу хорошо ориентироваться при повторных операциях по поводу холестеатомы [48]. Не лишена эта методика и минусов – при взятии хряща перегородки наносится дополнительная травма, а объем ушного аутохряща ограничен (особенно его мало при повторных вмешательствах с тимпанопластикой). Многими авторами описан феномен фиброплазии хряща с резким уменьшением его объема [41, 46].

Использование аутокости в связи с ее выраженными остеиндуктивными свойствами практикуется все чаще [38]. Аутокость легко получить, измельчить и тотально выполнить трепанационную полость, она практически не подвергается замещению рубцовой тканью. Однако аутокость при операциях по поводу большой холестеатомы может содержать в себе ее частицы и как следствие, вызывать рецидив заболевания [38]. При крупных полостях и повторных вмешательствах наблюдается резкий дефицит аутокостной ткани сосцевидного отростка [37, 38].

Аллоткани (хрящевая, костная) являются прекрасной альтернативной аутоканям при дефиците последних [38, 41, 45]. Современные технологии позволяют произвести достаточную антигенную очистку и дезинфекцию аллотрансплантатов, что обеспечивает их биологическую безопасность. Они обладают всеми вышеуказанными плюсами аутоканей и являются наиболее часто используемым материалом при дефиците собственных тканей, что наблюдается при обширных вмешательствах и повторных операциях. К недостаткам аллотканей можно отнести дополнительные затраты на их производство, кроме того, некоторые авторы указывают на случаи резорбции аллотрансплантатов [46].

Искусственные материалы, в частности, гидроксиапатит обладает отличной биосовместимостью и остеиндуктивными свойствами, так как является минеральным матриксом кости [30, 49]. Он прост в использовании, стерилен и не требует дополнительных усилий хирурга. Существенным недостатком гидроксиапатита является его относительно высокая стоимость, так как для тотальной облитерации трепанационной полости требуется большой объем материала (3–4 см³) [49, 50]. При повторных вмешательствах кристаллы гидроксиапатита с участками фиброза и оссификации могут выглядеть подобно рецидиву холестеатомы, что затрудняет ориентацию хирурга [38].

Вышеописанные методики мастоидопластики мы обобщили в таблице 2.

Заключение

Одним из наиболее перспективных современных направлений хирургического лечения ХГСО у взрослых является выполнение облитерации полостей среднего уха после мастоидэктомии. Концепция основывается на сочетании преимуществ «открытого» и «закрытого» методов и заключается в проведении аттикоантромастоидотомии с радикальным вскрытием всех клеток сосцевидного отростка, удалением всей слизистой оболочки и последующей облитерацией мастоидальной и эпитимпанальной областей биологическим или синтетическим материалом. Аутокани являются «золотым стандартом» для мастоидопластики и реконструкции задней стенки НСП. Однако большинство биологических материалов подвергаются резорбции, атрофии и имеют ограниченный объем. Применение современных остеопластических материалов для заполнения

Таблица 2 – Сравнительный анализ преимуществ и недостатков различных материалов для облитерации трепанационной полости

Материалы для облитерации паратимпанальных пространств	Преимущества	Недостатки
Аутохрящ	- биологическая совместимость с тканями реципиента; - используется один и тот же доступ, что и при проведении санирующего этапа операции; - легко получить; - легко моделируется.	- дефицит материала (особенно при повторных вмешательствах, большом объеме полости); - может замещаться плотной рубцовой тканью.
Аутокость	- биологическая совместимость с тканями реципиента; - используется один и тот же доступ, что и при проведении санирующего этапа операции; - высокая стимуляция процессов костеобразования (остеоиндуктивность).	- дефицит материала (особенно при повторных вмешательствах); - высокий риск резидуальной холестеатомы при использовании пораженной кости.
Мышечно-фасциальный лоскут на питающей ножке	- биологическая совместимость с тканями реципиента; - пластичность; - используется один и тот же доступ, что и при проведении санирующего этапа операции.	- высокая частота некротизации лоскута; - увеличение объема трепанационной полости в послеоперационном периоде вследствие избыточного рубцевания и «усыхания» лоскута.
Аллокость	- всегда имеется необходимое количество; - кость не поражена холестеатомой, низкий риск её рецидива; - высокая остеоиндуктивность.	- затраты на эксплантацию, обработку, антигенную очистку и дезинфекцию аллотрансплантата.
Аллохрящ	- всегда имеется необходимое количество	- затраты на эксплантацию, обработку, антигенную очистку и дезинфекцию аллотрансплантата.
Гидроксиапатит	- всегда имеется необходимое количество; - биологически инертен; - высокая остеоиндуктивность.	- затраты на промышленное производство; - трудности в ориентировке при повторной (second-look) операции.

полостей является перспективным направлением развития отохирургии. Из положительных сторон использования различных остеопластических материалов можно отметить их способность к стимуляции процесса неоостеогенеза, пористая структура, гидрофобность, пластичность, био-совместимость, что благоприятно влияет на репаративные процессы в заполняемой полости.

Литература

1. Современные подходы к лечению хронических гнойных средних отитов / Ж. В. Колядич, Л. Э. Макарина-Кибак, Д. А. Затолока, Н. И. Гребень // Оториноларингология в Беларуси. 2011. № 2. С. 74–81.
2. Реконструктивная мастоидопластика при санирующих операциях на среднем ухе / Н. И. Гребень, Л. Э. Макарина-Кибак, Ю. Е. Еременко [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 2011. № 5-с. С. 43–44.
3. Хоров, О. Г. Базовые основы отологии : пособие для студентов лечеб. и педиатр. фак., врачей-интернов, клинич. ординаторов по специальности «Оториноларингология» / О. Г. Хоров ; Гродн. гос. мед. ун-т. Гродно : ГрГМУ, 2013. 80 с.
4. Brown, J. S. A ten year statistical follows up of 1142 consecutive cases of cholesteatoma. The close and the open technique / J. S. Brown // Laryngoscope. 1992 Apr. Vol. 92, № 4. P. 390–396. DOI: 10.1288/00005537-198204000-00007
5. Analysis of middle ear mechanics and application to diseased and reconstruced ears / S. N. Merchant, M. E. Ravicz, S. Puria [et al.] // The American journal of otology. 1998 Mar. Vol. 18, № 2. P. 139–154.

6. Болезнь оперированного уха: клиническая характеристика и патоморфологическое обоснование / Ю. К. Янов, В. П. Ситников, И. А. Аникин [и др.] // Российская оториноларингология. 2005. № 4. С. 149–154.
7. Обращаемость и лечение больных хроническим гнойным средним отитом в Москве / Е. В. Гаров, Р. Б. Хамзалиева, В. Н. Зеленкова [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2018. Т. 83, № 5. С. 26–30. DOI: 10.17116/otorino20188305126
8. tympanomastoidectomy / D. Beutner, R. Stumpf, T. Zahnert, K.-B. Hüttenbrink // Laryngorhinootologie. 2007 Dec. Vol. 86, № 12. P. 853–861. DOI: 10.1055/s-2007-966782
9. Grewal, D. S. Canal wall down tympanomastoidectomy: the ‘on-disease’ approach for retraction pockets and cholesteatoma / D. S. Grewal, B. T. Hathiram, S. V. Saraiya // The Journal of laryngology and otology. 2007 Sep. Vol. 121, № 9. P. 832–839. DOI: 10.1017/S0022215107006123
10. Influence of surgical technique on residual cholesteatoma location and prevalence / P. Rayneau, C. Aussedat, T. T. Trinh [et al.] // European Annals of Otorhinolaryngology. 2020 Jan. Vol. 137, № 1. P. 13–16. DOI: 10.1016/j.anorl.2019.09.011
11. Гребень, Н. И. Сравнительный анализ различных видов хирургических вмешательств при хронических гнойных эпитимпаноантральных средних отитах / Н. И. Гребень // Оториноларингология. Восточная Европа. 2016. Т. 6, № 4. С. 568–578.
12. Клинико-томографическая оценка результатов санирующих операций на среднем ухе у больных эпитимпанитом / В. Сайдулаев, К. Мухтаров, В. Шпотин [и др.] // Врач. 2015. № 11. С. 42–45.
13. Еремеева, К. В. Особенности санирующих реопераций на среднем ухе / К. В. Еремеева, А. С. Кулакова, А. С. Лопатин // Вестник оториноларингологии. 2009. № 4. С. 45–47.
14. Kosyakov, S. The current standard treatment of chronic otitic media with cholesteatoma / S. Kosyakov, E. Pchelenok // Scripta Scientifica Medica. 2015. Т. 47, № 4. P. 37–41. DOI: 10.14748/ssm.v47i4.1432
15. Stankovic, M. Follow-up of cholesteatoma surgery: open versus closed tympanoplasty / M. Stankovic // Journal for otorhino-laryngology and its related specialties. 2007. Vol. 69, № 5. P. 299–305. DOI: 10.1159/000105482
16. Gantz, B. J. Canal wall reconstruction tympanomastoidectomy with mastoid obliteration / B. J. Gantz, E. P. Wilkinson, M. R. Hansen // Laryngoscope. 2005 Oct. Vol. 115, № 10. P. 1734–1740. DOI: 10.1097/01.MLG.0000187572.99335.cc
17. Lomas, R. Bone allograft in the UK: perceptions and realities / R. Lomas, A. Chandrasekar, T. N. Board // Hip international. 2013 Sep-Oct. Vol. 23, № 5. P. 427–433. DOI: 10.5301/hipint.5000018
18. Ситников, В. П. Эволюция взглядов на реконструктивную хирургию уха при хроническом гнойном среднем отите (обзор литературы) / В. П. Ситников, Эль-Рефай Хусам, Е. С. Ядченко // Проблемы здоровья и экологии. 2011. № 2. С. 32–38. DOI: 10.51523/2708-6011.2011-8-2-6
19. Saunders, J. E. Reconstruction of the radical mastoid / J. E. Saunders, D. L. Shoemaker, J. T. McElveen // The American journal of otology. 1992 Sep. Vol. 13, № 5. P. 465–469.
20. Сайдулаев, В. А. Мастоидопластика при повторных санирующих операциях на ухе / В. А. Сайдулаев, А. С. Юнусов, И. Т. Мухамедов // Вестник оториноларингологии. 2016. Т. 81, № 1. С. 40–43. DOI: 10.17116/otorino201681140-43
21. Хоров, О. Г. Применение аллогенной хрящевой ткани в реконструкции среднего уха / О. Г. Хоров, В. Д. Меланьин, И. Ч. Алещик // Актуальные вопросы имплантологии в травматологии и ортопедии : Междунар. науч. конф., Гродно, 26–27 окт. 2000 г. Гродно, 2000. С. 74–77.
22. Санирующая хирургия при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой / А. И. Крюков, Е. В. Гаров, Н. Г. Сидорина [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2011. № 1. С. 62–65.
23. Canal wall reconstruction and mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomized patients / W.-S. Lee, S. H. Kim, I. S. Moon, H. K. Byeon // Acta otolaryngologica. 2009 Sep. Vol. 129, № 9. P. 955–961. DOI: 10.1080/00016480802510178
24. Оториноларингология Белоруссии – история и современность / П. А. Тимошенко, О. Г. Хоров, С. А. Лихачев [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2013. № 1. С. 4–9.
25. Меланьин, В. Д. Принципы лечения неосложненных форм эпи- и мезотимпанита / В. Д. Меланьин, О. Г. Хоров // Вестник оториноларингологии. 1999. № 4. С. 8–10.
26. Макарина-Кибак, Л. Э. Метод мастоидопластики после операции открытого типа на среднем ухе / Л. Э. Макарина-Кибак, Н. И. Гребень, Ю. Е. Еременко // Оториноларингология. Восточная Европа. 2015. № 3. С. 52–57.
27. Yung, M. W. Literature review of alloplastic for materials in ossiculoplasty / M. W. Yung // The Journal of laryngology and otology. 2003 Jun. Vol. 117, № 6. P. 431–436. DOI: 10.1258/002221503321892244
28. Актуальные вопросы мастоидопластики при реконструктивных операциях на среднем ухе / Д. Д. Стяжкин, В. В. Дворянчиков, Ф. А. Сыроежкин, П. А. Коровин // Российская оториноларингология. 2019. Т. 18, № 5. С. 82–88.
29. Mastoid Obliteration Decreases the Recurrent and Residual Disease: Systematic Review and Meta-analysis / K. Illés, F. A. Meznerics, F. Dembrovsky [et al.] // Laryngoscope. 2022 Jun. Vol. 133, № 6. P. 1297–1305. DOI: 10.1002/lary.30413
30. Кирилова, И. А. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства / И. А. Кирилова, М. А. Садовой, В. Т. Подорожная // Хирургия позвоночника. 2012. № 3. С. 72–83. DOI: 10.14531/ss2012.3.72-83
31. Николаев, М. П. Биоконпозиционные материалы для мастоидопластики послеоперационной полости при хроническом деструктивном среднем отите / М. П. Николаев, А. С. Пуряев // Российская оториноларингология. 2006. № 2. С. 63–65.
32. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н. А. Корж, В. А. Радченко, Л. А. Кладченко, С. В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. 2003. № 2. С. 150–157.
33. Семенов, Ф. В. Применение ретиноидов для стимуляции регенеративного процесса в трепанационной полости после «открытой» санирующей операции на среднем ухе / Ф. В. Семенов, Г. К. Леонов // Вестник оториноларингологии. 2020. Т. 85, № 3. С. 28–31.
34. Юкачева, А. А. Эволюция реконструктивно-санирующих оперативных вмешательств при хроническом гнойном среднем отите / А. А. Юкачева, И. Д. Дубинец // Российская оториноларингология. 2019. Т. 18, № 2. С. 77–84. DOI: 10.18692/1810-4800-2019-2-77-84
35. Аникин, И. А. О хирургическом лечении больных с приобретенной холестеатомой / И. А. Аникин, Т. А. Бочувава // Российская оториноларингология. 2015. № 4. С. 16–23.

36. Kaur, N. Comparative evaluation of mastoid cavity vascularised temporalis myofascial flap and deep temporal fascial periosteal flap in down / N. Kaur, D. K. Sharma, J. Singh // Journal of clinical and diagnostic research. 2016 Dec. Vol. 10, № 12. P. MC08–MC11. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21490.9121
37. Джаббаров, К. Д. Мастоидопластика – один из этапов медицинской реабилитации больных хроническим гнойным средним отитом / К. Д. Джаббаров, А. Ч. Хушбаков // Вестник оториноларингологии. 2010. № 2. С. 36–38.
38. Chhapola, S. Mastoid obliteration versus open cavity: a comparative study / S. Chhapola, I. Matta // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 Jan. Vol. 66, suppl. 1. P. 207–213. DOI: 10.1007/s12070-011-0429-x
39. Detsch, R. The role of osteoclasts in bone tissue engineering / R. Detsch, A. R. Voccaccini // Journal of tissue engineering and regenerative medicine. 2015 Oct. Vol. 9, № 10. P. 1133–1149. DOI: 10.1002/term.1851
40. Reconstruction of outer attic wall defects using bone pate: Long-term clinical and histological evaluation / A. Vacciu, E. Pasanisi, V. Vincenti [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology. 2006 Nov. Vol. 263, № 11. P. 983–987. DOI: 10.1007/s00405-006-0098-7
41. Варосян, Е. Г. Реконструктивная хирургия при хроническом гнойном среднем отите с применением различных пластических материалов / Е. Г. Варосян // Российская оториноларингология. 2014. № 1. С. 24–29.
42. Somers, T. Allograft tympanoplasty / T. Somers, I. Schatteman, F. E. Offeciers // Acta oto-rhino-laryngologica Belgica. 2004. Vol. 58, № 2. P. 87–96.
43. Мухтаров, К. М. Подготовка мастоидальной полости к мастоидопластике / К. М. Мухтаров, В. А. Сайддулаев, О. Б. Гриценко // Оториноларингология. Восточная Европа. 2015. № 3, прил. С. 170–171.
44. Тарасова, О. Ю. Функциональные исходы хирургии холестеатомы среднего уха (обзор литературы) / Ю. О. Тарасова, С. Я. Косяков, Е. В. Пчеленок // Журнал оториноларингологии и респираторной патологии. 2023. Т. 29, № 2. P. 4–16.
45. Ситников, В. П. Мастоидопластика с применением аллохрящевой пластинки после санирующей операции на ухе / В. П. Ситников, Эль-Рефай Хусам // Медицинские новости. 2015. № 10. С. 70–72.
46. Косяков, С. Я. Результаты хирургической облитерации паратимпанальных пространств у больных холестеатомой / С. Я. Косяков, Е. В. Пчеленок // Вестник оториноларингологии. 2018. Т. 83, № 6. С. 22–26.
47. Применение ультратонких аллохрящевых пластинок при тимпанопластике: усовершенствованная медицинская технология / В. П. Ситников, И. А. Аникин, С. В. Астащенко, И. И. Чернушевич. Санкт-Петербург, 2006. 18 с.
48. Detection of postoperative residual cholesteatoma with Non-echo-planar-diffusion-weighted magnetic Resonance Imaging / B. De Foer, J.-P. Vercruyse, A. Bernaerts [et al.] // Otolology and neurotology. 2010 Jun. Vol. 29, № 4. P. 513–517. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31816c7c3b
49. Avoiding mastoid cavity problems: Mastoid obliteration using bio-active glass / S. Shokry, A. S. H. Al'Sayed, M. F. Zidan [et al.] // The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2012 Apr. Vol. 47. P. 321–333.
50. Облитерация полостей среднего уха у детей: современное состояние проблемы и наш первый опыт / Ю. Ю. Русецкий, О. В. Чернова, И. Ю. Мейтель [и др.] // Вестник оториноларингологии. 2021. Т. 86, № 2. С. 21–27.

Поступила 18.06.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Kolyadich ZhV, Makarina-Kibak LE, Zatuloka DA, Greben NI. Modern approaches to the treatment of chronic purulent otitis media. Otorinolaringologija Belarusi. 2011;(2):74-81. (In Russ.)
2. Greben NI, Makarina-Kibak LE, Eremenko YuE, Kolyadich ZhV, Zatuloka DA. Reconstructive mastoidoplasty in middle ear sanitizing surgeries. Zhurn Ushnykh Nosovykh Gorlovykh Boleznei. 2011;(5-c):43-44. (In Russ.)
3. Khorov OG; Grodn gos med un-t. Basic fundamentals of otology: posobie dlja studentov leceb i pediatr fak, vrachej-internov, klinich ordinatorov po special'nosti "Otorinolaringologija". Grodno, RB: GrGMU; 2013. 80 p. (In Russ.)
4. Brown JS. A ten year statistical follows up of 1142 consecutive cases of cholesteatoma. The close and the open technique. Laryngoscope. 1982 Apr;92(4):390-6. doi: 10.1288/00005537-198204000-00007
5. Merchant SN, Ravicz ME, Puria S, Voss SE, Whittemore KR, Peake WT, et al. Analysis of middle ear mechanics and application to diseased and reconstruced ears. Am J Otol. 1997 Mar;18(2):139-154.
6. Yanov YuK, Sitnikov VP, Anikin IA, Kuzovkov VE, Anikin MI. Disease of the operated ear: clinical characteristics and pathomorphologic rationale. Ros Otorinolaringologija. 2005;(4):149-154. (In Russ.)
7. Garov EV, Khamzalieva RB, Zelenkova VN, Garova EE, Meparishvili AS, Lapenko EG. Treatment and treatment of patients with chronic purulent otitis media in Moscow. Vestn Otorinolaringologii. 2018;83(5):26-30. (In Russ.). doi: 10.17116/otorino20188305126
8. Beutner D, Stumpf R, Zahnert T, Hüttenbrink K-B. Long-term results following mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomy. Laryngorhinootologie. 2007 Dec;86(12):861-866. doi: 10.1055/s-2007-966782
9. Grewal DS, Hathiram BT, Saraiya SV. Canal wall down tympanomastoidectomy: the 'on-disease' approach for retraction pockets and cholesteatoma. J Laryngol Otol. 2007 Sep;121(9):832-839. doi: 10.1017/S0022215107006123
10. Rayneau P, Aussedat C, Trinh TT, Bobillier C, Lescanne E, Robier A, et al. Influence of surgical technique on residual cholesteatoma location and prevalence. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2020 Jan;137(1):13-16. doi: 10.1016/j.anorl.2019.09.011
11. Greben NI. Comparative analysis of different types of surgical interventions in chronic purulent epitympanointral otitis media. Otorinolaringologija Vostoch Evropa. 2016;6(4):568-578. (In Russ.)
12. Saydulaev V, Mukhtarov K, Shpotin V, Kharitonov D, Mukhamedov I. Clinical and tomographic evaluation of the

- results of sanitizing middle ear surgeries in patients with epitympanitis. *Vrach*. 2015;(11):42-45. (In Russ.)
13. Eremeeva KV, Kulakova AS, Lopatin AS. Features of sanitizing middle ear reoperations. *Vestn Otorinolaringologii*. 2009;(4):45-47. (In Russ.)
 14. Kosyakov S, Pchelenok E. The current standard treatment of chronic otitic media with cholesteatoma. *Scripta Sci Med*. 2015;47(4):37-41. doi: 10.14748/ssm.v47i4.1432
 15. Stankovic M. Follow-up of cholesteatoma surgery: open versus closed tympanoplasty. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2007;69(5):299-305. doi: 10.1159/000105482
 16. Gantz BJ, Wilkinson EP, Hansen MR. Canal wall reconstruction tympanomastoidectomy with mastoid obliteration. *Laryngoscope*. 2005 Oct;115(10):1734-1740. doi: 10.1097/01.MLG.0000187572.99335.cc
 17. Lomas R, Chandrasekar A, Board TN. Bone allograft in the UK: perceptions and realities. *Hip Int*. 2013 Sep-Oct;23(5):427-433. doi: 10.5301/hipint.5000018
 18. Sitnikov VP, El-Refay Khusam, Yadchenko ES. Evolution of views on reconstructive ear surgery for chronic suppurative middle otitis media (literature review). *Problemy Zdorov'ja Jekologii*. 2011;(2):32-38. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2011-8-2-6
 19. Sounders JE, Shoemaker DL, McElveen JT. Reconstruction of the radical mastoid. *Am J Otol*. 1992 Sep;13(5):465-469.
 20. Saydulaev VA, Yunusov AS, Mukhamedov IT. Mastoidoplasty in repeated ear sanitizing surgeries. *Vestn Otorinolaringologii*. 2016;81(1):40-43. (In Russ.). doi: 10.17116/otorino201681140-43
 21. Khorov OG, Melanin VD, Aleshchik ICh. Application of allogeneic cartilage tissue in middle ear reconstruction. V: *Aktual'nye voprosy implantologii v travmatologii i ortopedii: Mezhdunar nauch konf, Grodno, 26-27 okt. 2000 g. Grodno, RB; 2000. P. 74-77.* (In Russ.)
 22. Kryukov AI, Garov EV, Sidorina NG, Fedorova OV, Golubovskiy OA, Dzhanashiy NT. Sanitizing surgery for chronic suppurative middle otitis media with cholesteatoma. *Vestn Otorinolaringologii*. 2011;(1):62-65. (In Russ.)
 23. Canal wall reconstruction and mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomized patients / Lee W-S, Kim SH, Moon IS, Byeon HK. *Acta Otolaryngol*. 2009 Sep;129(9):955-961. doi: 10.1080/00016480802510178
 24. Timoshenko PA, Petrova LG, Khorov OG, Likhachev SA, Butsel ACh, Makarina-Kibak LE, i dr. *Otorhinolaryngology in Belarus - History and Modernity. Vestn Otorinolaringologii*. 2013;(1):4-9. (In Russ.)
 25. Melanin VD, Khorov OG. Principles of treatment of uncomplicated forms of epi- and mesotympanitis. *Vestn Otorinolaringologii*. 1999;(4):8-10. (In Russ.)
 26. Makarina-Kibak LE, Greben NI, Eremenko YuE. Mastoidoplasty technique after open middle ear surgery. *Otorinolaringologija Vostoch Evropa*. 2015;(3):52-57. (In Russ.)
 27. Yung MW. Literature review of alloplastic for materials in ossiculoplasty. *J Laryngol Otol*. 2003 Jun;117(6):431-436. doi: 10.1258/002221503321892244
 28. Styazhkin DD, Dvoryanchikov VV, Syroezhkin FA, Korovin PA. Topical issues of mastoidoplasty in reconstructive operations on the middle ear. *Ros Otorinolaringologija*. 2019;18(5):82-88. (In Russ.)
 29. Illés K, Meznerics FA, Dembrovszky F, Fehérvári P, Bánvölgyi A, Csupor D, et al. Mastoid Obliteration Decreases the Recurrent and Residual Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2023 Jun;133(6):1297-1305. doi: 10.1002/lary.30413
 30. Kirilova IA, Sadovoy MA, Podorozhnaya VT. Comparative characterization of bone grafting materials: composition and properties. *Hirurgija Pozvonochnika*. 2012;(3):72-83. (In Russ.). doi: 10.14531/ss2012.3.72-83
 31. Nikolaev MP, Puryasev AS. Biocomposite materials for mastoidoplasty of the postoperative cavity in chronic destructive middle otitis media. *Ros Otorinolaringologija*. 2006;(2):63-65. (In Russ.)
 32. Korzh NA, Radchenko VA, Kladchenko LA, Malyshkina SV. Implant materials and osteogenesis. The role of induction and conduction in osteogenesis. *Ortopediya Travmatologija Protezirovanie*. 2003;(2):150-157. (In Russ.)
 33. Semenov FV, Leonov GK. The use of retinoids to stimulate the regenerative process in the trepanation cavity after "open" middle ear sanitizing surgery. *Vestn Otorinolaringologii*. 2020;85(3):28-31. (In Russ.)
 34. Yukacheva AA, Dubinets ID. Evolution of reconstructive-sanitizing surgical interventions in chronic suppurative middle otitis media. *Ros Otorinolaringologija*. 2019;18(2):77-84. (In Russ.) doi: 10.18692/1810-4800-2019-2-77-84
 35. Anikin IA, Bokuchava TA. On the surgical treatment of patients with acquired cholesteatoma. *Ros Otorinolaringologija*. 2015;(4):16-23. (In Russ.)
 36. Kaur N, Sharma DK, Singh J. Comparative evaluation of mastoid cavity vascularised temporalis myofascial flap and deep temporal fascial periosteal flap in down. *J Clin Diagn Res*. 2016 Dec;10(12):MC08-MC11. doi: 10.7860/JCDR/2016/21490.9121
 37. Dzhabbarov KD, Khushbakov ACh. Mastoidoplasty - one of the stages of medical rehabilitation of patients with chronic purulent otitis media. *Vestn Otorinolaringologii*. 2010;(2):36-38. (In Russ.)
 38. Chhapola S, Matta I. Mastoid obliteration versus open cavity: a comparative study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Jan;66(Suppl 1):207-213. doi: 10.1007/s12070-011-0429-x
 39. Detsch R, Boccaccini AR. The role of osteoclasts in bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015 Oct;9(10):1133-1149. doi: 10.1002/term.1851
 40. Bacciu A, Pasanisi E, Vincenti V, Di Lella F, Bacciu S. Reconstruction of outer attic wall defects using bone pate: Long-term clinical and histological evaluation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Nov;263(11):983-987. doi: 10.1007/s00405-006-0098-7
 41. Varosyan EG. Reconstructive surgery for chronic suppurative middle otitis media using different plastic materials. *Ros Otorinolaringologija*. 2014;(1):24-29. (In Russ.)
 42. Somers T, Schatteman I, Offeciers FE. Allograft tympanoplasty. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2004;58(2):87-96.
 43. Mukhtarov KM, Saydulaev VA, Gritsenko OB. Preparation of the mastoid cavity for mastoidoplasty. *Otorinolaringologiya Vostoch Evropa*. 2015;(3 Прил):170-171. (In Russ.)
 44. Tarasova OYu, Kosyakov SYa, Pchelenok EV. Functional outcomes of middle ear cholesteatoma surgery (literature review). *Zhurn Otorinolaringologii Respirator Patologii*. 2023;29(2): 4-16. (In Russ.)
 45. Sitnikov VP, El-Refay Khusam. Mastoidoplasty with allochondral plate after ear sanitizing surgery. *Med Novosti*. 2015;(10):70-72. (In Russ.)

46. Kosyakov SYa, Pchelenok EV. Results of surgical obliteration of paratympanal spaces in patients with cholesteatoma. Vestn Otorinolaringologii. 2018;83(6):22-26. (In Russ.)
47. Sitnikov VP, Anikin IA, Astashchenko SV, Chernushevich II. Application of ultrathin allochondral plates in tympanoplasty: an improved medical technology. St. Petersburg, RF; 2006. 18 p. (In Russ.)
48. De Foer B, Vercruyse J-P, Bernaerts A, Deckers F, Pouillon M, Somers T, et al. Detection of postoperative residual cholesteatoma with Non-echo-planar-diffusion-weighted magnetic Resonance Imaging. Otol Neurotol. 2008 Jun;29(4):513-517. doi: 10.1097/MAO.0b013e31816c7c3b
49. Shokry S, Hossieni AS, Zidan MF, Hafez AA, Abdulsalam HM. Avoiding mastoid cavity problems: Mastoid obliteration using bio-active glass. Egypt J Hosp Med. 2012 Apr;47:321-333.
50. Rusetskiy YuYu, Chernova OV, Meytel IYu, Sotnikova LS, Farikov SE, Yakushenkova AP. Obliteration of middle ear cavities in children: current status of the problem and our first experience. Vestn Otorinolaringologii. 2021;86(2):21-27. (In Russ.)

Submitted 18.06.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

И.И. Горностай – к.м.н., доцент, зав. оториноларингологическим отделением для взрослых стационара, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии;

Н.И. Гребень – к.м.н., доцент, директор Республиканского научно-практического центра оториноларингологии;

Е.Д. Михелис – научный сотрудник научно-исследовательского отдела, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии,

e-mail: lenajanny@gmail.com – Михелис Елена Дмитриевна;

Е.Ю. Сташкевич – научный сотрудник научно-исследовательского отдела, Республиканский научно-практический центр оториноларингологии.

Information about authors:

I.I. Gornostay – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Inpatient Department of Otorhinolaryngology for Adult Patients, Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology;

N.I. Hreben – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology;

E.D. Mikhelis – research officer of the Research Department, Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology,

e-mail: lenajanny@gmail.com – Elena D. Mikhelis;

A.Y. Stashkevich – research officer of the Research Department, Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.19>

Влияние вирусных инфекций на функции мозга

О.Е. Полулях

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

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 19-30.

Effects of viral infections on the brain function

O.Y. Poluliakh

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

Vestnik VGMU. 2024;23(6):19-30.

Резюме.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении числа психических расстройств и нарушений нейроразвития в период пандемий вирусных инфекций, что позволяет предположить возможную роль вирусов в этиологии этих расстройств.

Цель работы – выяснение роли вирусных инфекций в патогенезе нейропсихических расстройств на основе современных литературных сведений.

В обзоре рассматривается ряд вопросов, включая заболевания нервной системы, инициируемых вирусной инфекцией; взаимодействие между иммунной системой и мозгом; влияние вирусных инфекций на нейротрансмиссию. Нарушения функций центральной нервной системы развиваются как при прямом воздействии вируса на мозг, так и через посредство иммунной системы, включая активацию толл-подобных рецепторов с последующей выработкой провоспалительных цитокинов и нарушениями нейромедиаторного взаимодействия.

Ключевые слова: вирусные инфекции, нейропсихические расстройства, иммунная система, цитокины, нейротрансммиттеры, нейроразвитие.

Abstract.

The results of epidemiological studies indicate an increase in mental and neurodevelopmental disorders during viral pandemics, which suggests a possible role of viruses in the etiology of these disorders.

Objectives. To elucidate the role of viral infections in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders on the basis of current literature data.

This review considers a number of issues, including nervous system diseases initiated by viral infection; interactions between the immune system and the brain; and the impact of viral infections on neurotransmission.

Disorders of central nervous system functions develop both through direct exposure of the virus to the brain and through the immune system, including activation of toll-like receptors with subsequent production of pro-inflammatory cytokines and impaired neurotransmitter interaction.

Keywords: viral infections, neuropsychiatric disorders, immune system, cytokines, neurotransmitters, neurodevelopment.

Введение

В настоящее время роль вирусных инфекций в нарушениях функций мозга и развитии психических расстройств активно изучается. Первые сведения в этой области были получены еще в XIX веке. В 1890 г. Эмиль Крэпелин, являющийся одним из основателей современной психиа-

трии, описал 11 случаев расстройств психики во время эпидемии гриппа, которые проявлялись такими симптомами, как подавленное настроение, ухудшение когнитивных способностей, галлюцинации, бред. В 1919 г. Карл Меннингер описал случаи психоза и летаргического энцефалита у пациентов после перенесенного испанского гриппа, причем большинство из них были отмечены в

течение пяти лет после заболевания [1]. Эпидемиологические исследования, проведенные в 90-х годах XX века, выявили прямую зависимость между временем года рождения детей (в период сезонных инфекций: конец зимы – начало весны) и развитием шизофрении во взрослом возрасте, что вызвало повышенный интерес к предположению о том, что вирусные инфекции могут быть фактором риска развития стойких психических расстройств [2]. Дальнейшие когортные исследования выявили связь между вирусной инфекцией у матери во время беременности и повышенным риском нарушений нейроразвития у потомства, таких как микроцефалия, расстройства аутистического спектра (РАС), эпилепсия, шизофрения и т.д. Детские и препубертатные инфекции также были охарактеризованы как факторы риска развития психоза во взрослом возрасте [3].

В наши дни эти данные подтвердились, расширились и приобрели актуальность в связи с пандемией инфекции COVID-19. Несмотря на то, что вирус Sars-Cov-2 считается в первую очередь респираторным, была доказана его способность влиять на множество систем и органов, включая нервную систему [4]. Появилось большое количество сообщений о нейропсихиатрических проявлениях коронавирусной инфекции, таких как делирий, энцефалит, инсульт, нарушения обоняния и вкуса. Выявлены долгосрочные последствия COVID-19: нарушения психоречевого развития у детей, депрессии, тревожные расстройства, психозы и т.д. [4].

Установлено, что влияние вирусных инфекций на центральную нервную систему (ЦНС) приводит к наиболее выраженным последствиям, когда заболевание происходит в критические периоды нейроразвития, такие как детство и подростковый возраст [4]. Метаанализ, проведенный Khandaker et al. (2012), показал почти двукратное увеличение риска развития неаффективного психоза у взрослых, связанного с детскими инфекциями ЦНС, особенно вирусными [5]. Когортные исследования детей, госпитализированных в связи с наличием инфекционного заболевания, показали, что самый высокий риск развития психоза впоследствии имеется у тех, кто заразился в возрасте до трех лет или в предподростковом возрасте [6].

Причины большинства хронических неврологических заболеваний (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, шизофрения и др.) недостаточно изучены. Однако растущее

понимание биологии вирусов, совершенствование диагностических инструментов, данные, полученные на животных моделях, дают основания для гипотез о вирусной природе происхождения ряда психоневрологических состояний [7]. Накапливаются данные о том, что вирусы способны повреждать ЦНС как путем прямого влияния при инвазии в мозг, так и посредством активации иммунной системы организма, однако точные механизмы этих влияний пока являются дискуссионными.

Цель работы – выяснение роли вирусных инфекций в патогенезе нейропсихических расстройств на основе современных литературных сведений.

Вирусные инфекции центральной нервной системы (ЦНС)

Инфекции мозга встречаются реже, чем инфекции других органов, и регистрируются на фоне проникновения вируса через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что может быть связано с нарушением его целостности либо с инфицированием иммунных клеток, способных преодолевать ГЭБ. Вирусы могут вызывать психоневрологические проблемы, благодаря ряду механизмов, включая литическое воздействие на клетки мозга (цитомегаловирус, ЦМВ), индукцию апоптоза (вирус везикулярного стоматита, VSV), вторичное повреждение клеток мозга из-за высвобождения глутамата, ДНК и др. Некоторые вирусы, например вирус бешенства, не вызывают гибели нейронов, а перестраивают клеточные транскрипционные пути для экспрессии вирусных, а не нейронных генов. В результате пораженные нейроны перестают выполнять свои функции [7].

В отличие от большинства органов, у которых место проникновения вируса не оказывает существенного влияния на симптомы, зараженная область в мозге играет ключевую роль в типе возникающей дисфункции. Лимбические инфекции проявляются совершенно иными синдромами, чем инфекции двигательной или сенсорной зон. Такие вирусы, как ЦМВ, краснуха и вирус лимфоцитарного хориоменингита, вызывают серьезные отклонения при инфицировании развивающегося мозга плода и в зависимости от того, какая часть мозга была поражена, могут вызывать перекрывающиеся, но различные симптомы, такие как глухота, слепота, эпилепсия, гидроцефалия, снижение интеллекта и т.д. [7, 8].

Возраст инфицированного человека также играет большую роль. На разных этапах жизни вирусы способны вызывать различную неврологическую дисфункцию. Такие вирусы, как VSV дикого типа инфицируют определенный тип нейронов в зависимости от возраста человека. Некоторые вирусы, например вирус лихорадки Западного Нила, чаще вызывают неврологические проблемы у пожилых людей. В то же время ДНК-содержащие вирусы и ЦМВ вызывают необратимые неврологические нарушения в развивающемся мозге человека, но не представляют особой опасности для зрелого мозга [7, 9].

В литературе широко представлены данные об опасных последствиях воздействия на плод вирусов краснухи, простого герпеса, парвовируса, а также вируса гриппа А, ЦМВ, вируса Зика, проявляющих сильный тропизм к нервным клеткам [10, 11]. Проникая в организм беременной женщины, вирусы могут оказывать влияние на плод непосредственно, поражая нейрональные клетки и микроглию плода, и/или опосредованно, вызывая системную активацию иммунного ответа, включающую выработку провоспалительных цитокинов [12]. Так, согласно имеющимся данным, ЦМВ и вирус Зика инфицируют микроглию плода и реплицируются в ней. На животных моделях было показано, что ЦМВ поражает фетальные макрофаги, расположенные преимущественно в хороидном сплетении, желудочковых и субвентрикулярных областях мозга плода, вызывая воспаление и выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β и TNF- α . Кроме того, ЦМВ может непосредственно инфицировать нейрональные стволовые клетки предшественники, вероятно через рецептор тромбоцитарного фактора роста α (PDGFR α). В результате происходит ингибирование нейрогенеза, пролиферации, дифференцировки и миграции нейрональных стволовых клеток (НСК) с одновременной активацией их апоптоза. Исследования на органных культурах клеток человеческого мозга предоставили важные данные о том, что воздействие ЦМВ изменяет структуру и организацию кортикоподобного компонента коры, а также распределение НСК и популяций нейронов в слоях коры головного мозга [12].

Влияние вышеописанных вирусов на формирование мозга плода достаточно хорошо изучено, однако вопрос о воздействии недавно появившегося вируса Sars-Cov-2 пока остается открытым. Существуют противоречивые данные о способ-

ности Sars-Cov-2 проникать через плаценту и заражать плод. В нескольких исследованиях не удалось обнаружить РНК вируса или его антиген в плаценте [13, 14]. Кроме того, плацентарные клетки, по-видимому, не экспрессируют рецепторы, необходимые для проникновения Sars-Cov-2 в клетку – рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2). Тем не менее, в ряде исследований сообщается о присутствии Sars-Cov-2 в плаценте, но не в мозге плода, несмотря на то, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в нейронах, микроглии и НСК [15, 16].

Исследования на органных культурах клеток мозга показали, что вирус Sars-Cov-2 способен вызывать нейровоспаление. Инфицируя перicyты и затем, распространяясь на нейрональные клетки, в частности астроциты, он стимулирует выработку ими интерферона I типа и дальнейшую гибель клеток [17]. Несмотря на наличие косвенных доказательств способности Sars-Cov-2 влиять на развивающийся мозг, многое еще предстоит выяснить, особенно в отношении вирусного воздействия на НСК и созревание коры головного мозга. Для этих целей могут быть использованы животные модели и органные культуры коры головного мозга. Например, такая модель, как трансгенная мышь “B6. Cg-Tg(K18-ACE2)2PrImn/J”, клетки которой экспрессируют человеческий рецептор ACE2 [18].

Взаимодействие между иммунной системой и мозгом

В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что не столько вирус как таковой, сколько иммунный ответ организма на его внедрение вызывает нарушения функционирования ЦНС [19].

В экспериментах на животных показано, что системное введение полиинозиновой-полицитидиловой кислоты (Poly I:C) – синтетического аналога двухцепочечной РНК вируса – вызывает синдром укачивания, снижение потребления пищи и потерю веса, что сопровождается повышением уровней циркулирующих ИФ- β , ИЛ-6 и TNF- α и их экспрессии в ЦНС. Введение Poly I:C самкам крыс в период беременности приводит к развитию шизофреноподобного поведения у потомства. Согласно последним данным основная роль в формировании этих поведенческих нарушений принадлежит цитокинам [20].

При попадании патогена в организм происходит распознавание его иммунными клетками. Основная роль в этом процессе принадлежит толл-подобным рецепторам (TLR), которые запускают внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к активации транскрипционных факторов (NF- κ B, AP1, IRF3, IRF7), опосредующих индукцию провоспалительных цитокинов и интерферона 1 (ИФ-1). Специфические TLR реагируют на различные виды патогенов, и этот эффект определяется их локализацией. TLR располагаются как на плазматической мембране, так и внутриклеточно (в эндосомах, фагосомах, эндоплазматическом ретикулуме). К первым относятся TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, они распознают компоненты микробных мембран, такие как липополисахарид (ЛПС) и флагеллин, обеспечивая противобактериальный и противогрибковый иммунитет. Внутриклеточные рецепторы (TLR-3, TLR-7, TLR-8, TLR-9) в основном распознают нуклеиновые кислоты и участвуют в противовирусных ответах [21].

Все TLR, за исключением TLR3, для передачи сигнала связываются с адаптерным белком MyD88, активирующим нуклеарный фактор- κ B (NF- κ B) и активаторный белок-1 (AP-1). В результате происходит стимуляция внутриклеточных ферментов, запускающих каскад сигналов с последующим синтезом провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, TNF- α) [22]. В передаче информации от TLR3 адаптер MyD88 не участвует, вместо него используется TRIF, который активирует IRF3 и вызывает экспрессию интерферонов I типа. Пути MyD88 и TRIF в значительной степени совпадают и перекрываются, однако MyD88 в большей степени направлен на борьбу с бактериальными инфекциями, в то время как индукция интерферона I типа играет ключевую роль в борьбе с вирусными инфекциями [21].

На сегодняшний день известно о способности цитокинов не только выполнять функции иммунорегуляторов, но и выступать в роли нейрорепептидов. Эти сигнальные молекулы способны оказывать влияние на процессы, происходящие в головном мозге, как напрямую, так и опосредованно. Основными продуцентами периферических цитокинов являются макрофаги и Т-клетки, в меньшей степени – моноциты, фибробласты и эндотелиальные клетки. Известно, что низкоуровневая экспрессия этих медиаторов присутствует в мозге в физиологических условиях.

Цитокины периферического происхождения воздействуют на ЦНС через афферентные волокна блуждающего нерва либо влияя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [23]. Данные об участии цитокинов в передаче сигналов от иммунной системы к нервной были впервые получены в начале 1980-х годов Х.О. Беседовским, доказавшим, что ИЛ-1 воздействует на структуры гипоталамуса, инициируя секрецию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и повышение уровней глюкокортикоидов в крови [24].

Прямое действие цитокинов реализуется путем проникновения в мозг через околожелудочковые участки, не имеющие гемато-энцефалического барьера, либо через транспортные системы ГЭБ, а также благодаря непосредственному синтезу в ЦНС нейронами и клетками глии. В центральной нервной системе широко представлены цитокиновые рецепторы, что свидетельствует о важном значении этих сигнальных молекул для развития и нормального функционирования мозга [25].

Одними из первых цитокинов, роль которых в ЦНС была продемонстрирована, являются интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) и фактор некроза опухоли α (TNF- α). Установлено их участие в регуляции синаптической функции. В работах В. Viviani et al. показано, что связывание ИЛ-1 β с рецепторами IL-1R1 на возбуждающих глутаматергических нейронах приводит к активации тирозинкиназ и последующему фосфорилированию NR2A/B субъединицы глутаматных рецепторов N-метил-d-аспартата (NMDAR), что способствует усилению потока ионов Ca²⁺ через NMDAR и повышению возбудимости нейронов. Авторами также установлено, что ИЛ-1 β -опосредованное потенцирование функции NMDA-рецепторов сохраняется в течение нескольких минут после удаления этого цитокина, что позволяет сделать вывод о том, что нейроны, подвергшиеся воздействию ИЛ-1 β , более восприимчивы к глутаматергическому возбуждению [26]. Аналогичные результаты получены Vezzani et al. в исследованиях *in vivo*, показавших, что ИЛ-1 β продлевает судорожную активность мозга у крыс и этот эффект блокируется селективным антагонистом NMDA-рецепторов [27].

Интересно, что ИЛ-6 оказывает противоположное действие. Данные, полученные на культурах гиппокампа, показали, что ИЛ-6 подавляет возбуждающую нейротрансмиссию, способствуя повышению уровня аденозиновых рецепторов

A1, что приводит к снижению активности нейронов. Также было показано, что ИЛ-6 ингибирует базальную активность в культуре нейронов, снижая поток ионов Ca^{2+} через транскрипционную регуляцию генов каналов Cav [28]. Вероятно, такие противоположные эффекты цитокинов необходимы для поддержания гомеостаза в норме и при воспалении.

ИЛ-1 β может также напрямую влиять на функцию нейронов гиппокампа, модулируя силу синапсов и их пластичность. Показана двойственная роль этого цитокина в обеспечении длительной потенциации (LTP). Так, при физиологических концентрациях ИЛ-1 β поддерживает длительную потенциацию, а при высоких, напротив, подавляет. Введение низких доз ИЛ-1 β крысам улучшает их память избегания, а нокаут гена ИЛ-1 β или введение антагониста IL-1R связано с ухудшением пространственной памяти, уменьшением плотности дендритных шипиков в CA1 области гиппокампа и дефицитом памяти [29].

В ряде исследований показана модулирующая роль TNF- α в центральной нервной системе [30]. Этот цитокин экспрессируется нейронами и глией головного мозга. TNF- α существует в виде трансмембранной или растворимой молекулы и воздействует на два разных рецептора – TNF- α рецептор 1 (TNFR1) и TNF- α рецептор 2 (TNFR2), которые активируют различные сигнальные каскады и соответствующие гены. Клеточные реакции TNF- α зависят от его молекулярной формы, рецептора-мишени и уровня концентрации. В ЦНС TNF- α регулирует нейрогенез, миелинизацию нервных волокон, проницаемость гематоэнцефалического барьера и синаптическую пластичность. В то же время он может усиливать эксайтотоксичность нейронов и воспаление в мозге [30]. Установлено, что активация TNFR1 влияет на глутаматергическую [31] и ГАМК-ергическую передачу путем регулирования поверхностной экспрессии глутаматных рецепторов (AMPA) и рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) типа A на поверхности нейронов, а также ингибируя обратный захват глутамата [32]. Постоянное присутствие низких уровней эндогенного TNF- α необходимо для сохранения синаптической силы в возбуждающих синапсах в гиппокампе, что играет важную роль в процессах обучения и памяти. Кроме того, установлено, что TNF- α регулирует морфологическое развитие гиппокампа. В экспериментах Golan et al. показано, что у мышей с дефицитом

TNF- α наблюдается ускоренное созревание области зубчатой извилины и менее выраженное ветвление дендритов пирамидальных нейронов в CA1 и CA3 областях гиппокампа [33].

Несмотря на то, что ИЛ-1 β и TNF- α необходимы для физиологического развития гиппокампа и обеспечения синаптической функции, в нескольких исследованиях было показано, что их сверхэкспрессия оказывает пагубное влияние на синаптическую передачу и пластичность [34, 35]. Так, установлено, что воздействие ИЛ-1 β на культивируемые нейроны гиппокампа или введение ИЛ-1 β в гиппокамп *in vivo* связано с уменьшением плотности дендритных отростков, снижением стабильности актинового цитоскелета в уже существующих отростках и подавлением образования F-актина в новых отростках [35, 36].

Повышенные уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α отмечаются в цереброспинальной жидкости пациентов с неврологическими изменениями, вызванными инфекцией вируса гриппа [34].

В ряде исследований показана физиологическая нейромодулирующая роль интерферона γ (IFN- γ). IFN- γ выступает в качестве негативного регулятора нейрогенеза в невоспаленном мозге [37]. В частности, отсутствие IFN- γ приводило к неконтролируемому гиппокампальному нейрогенезу с нарушением краткосрочной гиппокампальной пластичности [38]. Более того, показано, что IFN- γ модулирует как глутаматергическую, так и ГАМК-ергическую передачу в нейронах гиппокампа CA1, а также в сетях мозга, обеспечивающих физиологическое социальное поведение. В работах Hosseini S. et al. показано, что инфицирование мышей вирусом H7N7 вызывало повышение уровней IFN- γ и TNF- α как в сыворотке, так и в мозге через 8 дней после заражения и способствовало развитию когнитивных нарушений через 30 дней [39, 40].

В целом, можно отметить двойственную роль этих провоспалительных иммунных молекул, способных влиять на функции синапсов гиппокампа противоположным образом в зависимости от уровня их экспрессии.

Таким образом, цитокины могут оказывать разнонаправленные влияния в зависимости от их содержания в мозге. Функциональные нарушения в ЦНС при вирусных инфекциях могут быть связаны с нарушением баланса этих сигнальных молекул.

В поддержании гомеостаза ЦНС также участвуют клетки глиии, опосредующие практически

все процессы развития и функционирования мозга. Установлена роль глиальных клеток в иммунной защите ЦНС, нейрогенезе, формировании и элиминации синапсов [41]. Микроглия контролирует нейрогенез как за счет фагоцитоза и элиминации гибнущих нейронов, так и вызывая программируемую гибель нейронов и их предшественников путем секреции таких растворимых факторов, как NGF (фактор роста нервов), TNF, а также продукции активных форм кислорода [42, 43]. Показано ее участие в синаптическом прунинге – элиминации избыточных синаптических структур, что необходимо для повышения эффективности нейронных взаимодействий. Этот процесс происходит комплемент-зависимым образом за счет взаимодействия CD11b (CR3) рецепторов на поверхности микроглии и белка C3 в участке синапса [44]. Нарушение прунинга часто связывают с такими расстройствами, как аутизм и шизофрения [45]. Астроциты необходимы для созревания и нормального функционирования синапсов. Они связываются своими длинными отростками с синаптическими соединениями нейронов и участвуют в нейронной сигнализации, являясь третьим элементом в синапсе. Большинство синапсов образуется синхронно с развитием глиальных клеток. Доказано, что глиальные клетки секретируют нейротрофические факторы, в том числе BDNF, и участвуют в моделировании синаптической пластичности, что лежит в основе формирования памяти и способности к обучению. Так, индуцируемая тамоксифеном делеция BDNF в клетках микроглии приводит к снижению экспрессии генов, ответственных за формирование синапса [41].

Провоспалительные цитокины способны прямо или косвенно влиять на уровни нейротрофинов, факторов роста, нейротрансмиттеров и нейротоксинов в мозге через активацию глии. Имеются сведения о том, что клетки глии способны выделять нейротоксины в ответ на стимуляцию ИЛ-1, ИФ- γ [46, 47].

Считается, что вклад провоспалительных цитокинов в дегенерацию нейронов зависит от баланса между нейропротекторными и нейротоксическими факторами, выделяемыми глией. В инфицированном вирусом мозге повышение уровня провоспалительных цитокинов может изменить баланс в сторону нейротоксических эффектов. Кроме того, некоторые цитокины могут непосредственно индуцировать апоптоз клеток ЦНС. Так, TNF- α может вызывать гибель нейро-

нов через активацию рецепторов Fas на их поверхности [48].

Таким образом, вызванная вирусной инфекцией активация глии с высвобождением нейротоксических и иммунных факторов приводит к нарушению работы синапсов, изменению функции нейронов и их апоптозу.

Влияние вирусной инфекции на нейротрансмиссию

Среди возможных путей воздействия провоспалительных цитокинов на функции ЦНС следует выделить их влияние на метаболизм нейротрансмиттеров (синтез, обратный захват и высвобождение) [49, 50].

Существует, как минимум, два основных пути, по которым цитокины могут влиять на синтез моноаминовых нейротрансмиттеров. Один из них связан с активацией фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). IDO превращает триптофан в кинуренин, тем самым снижая доступность серотонина в мозге. Другой механизм основан на разрушении тетрагидробиоптерина (BH4). BH4 является необходимым кофактором для триптофангидроксилазы и тирозингидроксилазы, ключевых ферментов синтеза моноаминовых медиаторов (серотонина, дофамина и норадреналина). В исследованиях на пациентах, получавших ИФ- α по поводу лечения опухолевых или инфекционных заболеваний, выявлено повышение уровня кинуренина и снижение триптофана и, соответственно, появление депрессивных симптомов. При воспалительном статусе, связанном с ВИЧ-инфекцией, наблюдается снижение содержания серотонина в спинномозговой жидкости [49].

Следует отметить, что влияние цитокинов на синтез нейротрансмиттеров может также осуществляться за счет активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Согласно имеющимся данным, активация ГГНО приводит к повышению уровня кортизола в крови. Предполагается, что глюкокортикоиды и кортиколиберин оказывают воздействие на выработку нейротрансмиттеров, в том числе серотонина (5-НТ), дофамина и ГАМК в мозгу [51].

Установлено, что провоспалительные цитокины влияют также на обратный захват нейротрансмиттеров, активируя сигнальные пути, в том числе p38 митоген-активированную протеинкиназу (p38 MAPK), которая влияет на функцио-

нирование дофамина транспортера. Показано, что провоспалительные цитокины повышают экспрессию и функцию насосов обратного захвата серотонина, норадреналина и дофамина. Chong-Bin Zhu et al. показали, что TNF- α и ИЛ-1 увеличивают экспрессию и активность серотонинового транспортера (SERT) в синапсоммах среднего мозга и стриатума мышей, подобные результаты получены также на крысиных клеточных линиях. Причем эти эффекты нивелировались введением фармакологических ингибиторов р38 MAPK [52].

Еще одним механизмом влияния цитокинов является их воздействие на высвобождение нейромедиаторов. В ряде исследований установлено, что воспалительные цитокины стимулируют высвобождение глутамата из астроцитов и снижают экспрессию астроцитарных транспортеров глутамата, что приводит к усилению глутаматной эксайтотоксичности [53, 54, 55]. Следует отметить, что высвобождение глутамата астроцитами может также приводить к активации экстрасинаптических NMDA-рецепторов, что, как было показано, приводит к снижению синтеза нейротрофического фактора мозга, необходимого для нейрогенеза [56].

Вирусные инфекции способны не только влиять на метаболизм нейротрансмиттеров, но также оказывать воздействие на экспрессию их рецепторов. Например, имеются данные об изменении экспрессии серотониновых рецепторов в мозге при некоторых инфекциях. В исследованиях Mehta S. et al. показано, что инфицирование мышей вирусом Semliki Forest приводит к увеличению экспрессии 5-HT_{1A}-рецепторов на 80 % в коре головного мозга, при этом их количество в среднем мозге и гипоталамусе не изменяется [57]. Pletnikov M.V. et al. в экспериментах на крысах установили, что инфицирование вирусом болезни Борна в неонатальный период вызывает увеличение экспрессии серотониновых рецепторов 5-HT_{1A} в гиппокампе и 5-HT_{2A}-рецепторов в коре больших полушарий крыс Lewis, а также снижение кортикальных 5-HT_{2A}-рецепторов в мозге крыс линии Fisher [58].

Таким образом, вирусные инфекции способны оказывать воздействие на нейротрансмиссию посредством ряда механизмов, связанных как с повышением синтеза провоспалительных цитокинов, так и с непосредственным влиянием на экспрессию рецепторов к нейромедиаторам.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений, что вирусные инфекции оказывают влияние на функции мозга и это может приводить к патологии нейроразвития, поведенческим и когнитивным изменениям. Нарушения функций ЦНС развиваются как при прямом воздействии вируса на мозг, так и посредством активации иммунной системы. Молекулярно-клеточный механизм опосредованного влияния вирусов включает распознавание их толл-подобными рецепторами с последующей инициацией каскада реакций, направленных на выработку провоспалительных цитокинов. Цитокины играют как физиологическую, так и патогенетическую роль в ЦНС в зависимости от уровня их экспрессии. Провоспалительные цитокины способны прямо или косвенно влиять на функции нейронов и синапсов, изменяя уровни нейротрофинов, факторов роста, нейротрансмиттеров и нейротоксинов в мозге и, таким образом, оказывать воздействие на когнитивные функции и поведение.

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе психических и поведенческих расстройств, является важным аспектом в разработке подходов для их профилактики и лечения. Учитывая тот факт, что большинство нервно-психических заболеваний являются многофакторными, для определения роли вирусных инфекций среди множества взаимосвязанных элементов риска, потребуются дальнейшие исследования.

***Благодарности.** Автор выражает благодарность своему научному руководителю, к.б.н., доценту, гл.н.с. Института физиологии НАН Беларуси Митюковой Т.А. за помощь в написании и редактировании данной статьи.*

***Источники финансирования:** задание «Изучить состояние психического здоровья, функциональное состояние головного мозга, провоспалительный и аутоиммунный статус детей, перенесших COVID инфекцию, и выявить маркеры нарушений со стороны ЦНС, ассоциированные с COVID инфекцией» в рамках ГПНИ «Трансляционная медицина» на 2021-2025 годы, подпрограмма «Экспериментальная медицина».*

***Acknowledgments.** The author expresses sincere gratitude to her scientific adviser, Mityukova T.A.,*

Candidate of Medical Sciences, associate professor, Chief Research Scientist of Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus for help in writing and revising this article.

The sources of funding. *The task is “To study the state of mental health, the brain functional state, the pro-inflammatory and autoimmune status of children who have had COVID infection, and to identify markers of the CNS disorders associated with COVID infection” within the framework of the State Program of Scientific Research “Translational Medicine” for 2021-2025, the subprogram “Experimental Medicine”.*

Литература

- Sathyanarayanan, A. Linking Infections to Mental Disorders via Genetics / A. Sathyanarayanan, D. Mehta // *Biological psychiatry*. 2022 Jul. Vol. 92, № 4. P. 256–257. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.06.001
- What causes seasonality of birth in schizophrenia? / M. Tochigi, Y. Okazaki, N. Kato, T. Sasaki // *Neuroscience Research*. 2004 Jan. Vol. 48, № 1. P. 1–11. DOI: 10.1016/j.neures.2003.09.002
- Increased incidence of childhood mental disorders following exposure to early life infection / M. J. Green, O. J. Watkeys, T. Whitten [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2021 Oct. Vol. 97. P. 376–382. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.08.009
- Kulaga, S. S. Viral respiratory infections and psychosis: A review of the literature and the implications of COVID-19 / S. S. Kulaga, C. W. T. Miller // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2021 Aug. Vol. 127. P. 520–530. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.00
- Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies / G. M. Khandaker, J. Zimbron, C. Dalman [et al.] // *Schizophrenia research*. 2012 Aug. Vol. 139, № 1-3. P. 161–168. DOI: 10.1016/j.schres.2012.05.023
- Hospital Admission With Infection During Childhood and Risk for Psychotic Illness—A Population-based Cohort Study / Å. Blomström, H. Karlsson, A. Svensson [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. 2014 Nov. Vol. 40, № 6. P. 1518–1525. DOI: 10.1093/schbul/sbt195
- van den Pol, A. N. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? / A. N. van den Pol // *Neuron*. 2009 Oct. Vol. 64, № 1. P. 17–20. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.09.023
- Bale, J. F. Fetal Infections and Brain Development / J. F. Bale // *Clinics in perinatology*. 2009 Sep. Vol. 36, № 3. P. 639–653. DOI: 10.1016/j.clp.2009.06.005
- Tomonaga, K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications / K. Tomonaga // *Trends in molecular medicine*. 2004 Feb. Vol. 10, № 2. P. 71–77. DOI: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
- Gordon-Lipkin, E. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future / E. Gordon-Lipkin, A. Hoon, C. A. Pardo // *Developmental medicine and child neurology*. 2021 Feb. Vol. 63, № 2. P. 135–143. DOI: 10.1111/dmcn.14682
- Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring / L. Shi, S. H. Fatemi, R. W. Sidwell, P. H. Patterson // *The Journal of neuroscience*. 2003 Jan. Vol. 23, № 1. P. 297–302. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00297.2003
- Consequences of viral infection and cytokine production during pregnancy on brain development in offspring / D. Elgueta, P. Murgas, E. Riquelme [et al.] // *Frontiers in immunology*. 2022 Apr. Vol. 13. Art. 816619. DOI: 10.3389/fimmu.2022.816619
- Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic / A. G. Edlow, J. Z. Li, A.-R. Y. Collier [et al.] // *JAMA network open*. 2020 Dec. Vol. 3, № 12. Art. e2030455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
- Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / A. Lamouroux, T. Attie-Bitach, J. Martinovic [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020 Jul. Vol. 223, № 1. P. 91.e1–91.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.039
- Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection / A. J. Vivanti, C. Vauloup-Fellous, S. Prevot [et al.] // *Nature communications*. 2020 Jul. Vol. 11, № 1. Art. 3572. DOI: 10.1038/s41467-020-17436-6
- SARS-CoV-2, an underestimated pathogen of the nervous system / S. Jakhmola, O. Indari, S. Chatterjee, H. C. Jha // *SN comprehensive clinical medicine*. 2020. Vol. 2, № 11. P. 2137–2146. DOI: 10.1007/s42399-020-00522-7
- A human three-dimensional neural-perivascular ‘assembloid’ promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology / L. Wang, D. Sievert, A. E. Clark [et al.] // *Nature medicine*. 2021 Sep. Vol. 27, № 9. P. 1600–1606. DOI: 10.1038/s41591-021-01443-1
- Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus / P. B. McCray, L. Pewe, C. Wohlford-Lenane [et al.] // *Journal of virology*. 2007 Jan. Vol. 81, № 2. P. 813–821.
- Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment? / J. R. Prins, S. Eskandar, B. J. L. Eggen, S. A. Scherjon // *Journal of reproductive immunology*. 2018 Apr. Vol. 126. P. 18–22. DOI: 10.1016/j.jri.2018.01.004
- Prenatal Poly I:C challenge affects behaviors and neurotransmission via elevated neuroinflammation responses in female juvenile rats / Y. Su, J. Lian, J. Hodgson [et al.] // *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2021 Feb. Vol. 25, № 2. P. 160–171. DOI: 10.1093/ijnp/pyab087
- Kawai, T. TLR signaling / T. Kawai, S. Akira // *Cell death and differentiation*. 2006 May. Vol. 13, № 5. P. 816–825. DOI: 10.1038/sj.cdd.4401850
- Рябова, Л. В. Определение уровня цитокинов в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости у больных хронической обструктивной болезнью легких / Л. В. Рябова, С. Е. Никонова // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 22, № 2-1. С. 506–508.
- Kennedy, R. H. Neuroimmune Signaling: Cytokines and the CNS / R. H. Kennedy, R. Silver // *Neuroscience in the 21st century* / Springer; eds. D. W. Pfaff, N. D. Volkow. New York, NY, 2016. P. 1–41.
- Besedovsky, H. O. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses / H. O. Besedovsky, A. del Rey // *Endocrine reviews*. 1996 Feb. Vol. 17, № 1. P. 64–102. DOI: 10.1210/edrv-17-1-64

25. Marisa, R. Cytokines in the CNS / R. Marisa, P. Reesha R., B. Michal // Handbook of experimental pharmacology. 2018. Vol. 248. P. 397–431. DOI: 10.1007/164_2017_77
26. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases / B. Viviani, S. Bartesaghi, F. Gardoni [et al.] // The Journal of neuroscience. 2003 Sep. Vol. 23, № 25. P. 8692–8700. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-25-08692.2003
27. Vezzani, A. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy / A. Vezzani, S. Balosso, T. Ravizza // Brain, behavior, and immunity. 2008 Aug. Vol. 22, № 6. P. 797–803.
28. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function / K. K. Kummer, M. Zeidler, T. Kalpachidou, M. Kress // Cytokine. 2021 Aug. Vol. 144. Art. 155582. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155582
29. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices / F. M. Ross, S. M. Allan, N. J. Rothwell, A. Verkhratsky // Journal of Neuroimmunology. 2003 Nov. Vol. 144, № 1/2. P. 61–67.
30. Gonzalez Caldito, N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders / N. Gonzalez Caldito // Frontiers in immunology. 2023 Jul. Vol. 14. Art. 1213448. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1213448
31. Probert, L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects / L. Probert // Neuroscience. 2015 Aug. Vol. 302. P. 2–22. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
32. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by Tumor necrosis factor- α / D. Stellwagen, E. C. Beattie, J. Y. Seo, R. C. Malenka // The Journal of neuroscience. 2005 Mar. Vol. 25, № 12. P. 3219–3228. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005v
33. Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function / H. Golan, T. Levav, A. Mendelsohn, M. Huleihel // Cerebral cortex. 2004 Jan. Vol. 14, № 1. P. 97–105. DOI: 10.1093/cercor/bhg108
34. Bohmwald, K. Contribution of pro-inflammatory molecules induced by respiratory virus infections to neurological disorders / K. Bohmwald, C. A. Andrade, A. M. Kalergis // Pharmaceuticals (Basel). 2021 Apr. Vol. 14, № 4. P. 340. DOI: 10.3390/ph14040340
35. TNF α and IL-1 β but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse / G. A. Prieto, L. Tong, E. D. Smith, C. W. Cotman // Neurochemical research. 2019 Jan. Vol. 44, № 1. P. 49–60. DOI: 10.1007/s11064-018-2517-8
36. Tong, L. IL-1 β suppresses cLTP-induced surface expression of GluA1 and actin polymerization via ceramide-mediated Src activation / L. Tong, G. A. Prieto, C. W. Cotman // Journal of Neuroinflammation. 2018 Apr. Vol. 15, № 1. P. 127. DOI: 10.1186/s12974-018-1158-9
37. Endogenous Interferon γ Directly Regulates Neural Precursors in the Non-inflammatory Brain / L. Li, T. L. Walker, Y. Zhang [et al.] // The Journal of neuroscience. 2010 Jul. Vol. 30, № 27. P. 9038–9050. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5691-09.2010
38. Absence of IFN γ promotes hippocampal plasticity and enhances cognitive performance / S. Monteiro, F. M. Ferreira, V. Pinto [et al.] // Translational psychiatry. 2016 Jan. Vol. 6, № 1. P. e707. DOI: 10.1038/tp.2015.194
39. Cytokines, synaptic plasticity and network dynamics: a matter of balance / L. Bellingacci, J. Canonichesi, A. Mancini [et al.] // Neural regeneration research. 2023 Apr. Vol. 18, № 12. P. 2569–2572. DOI: 10.4103/1673-5374.371344
40. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function / S. Hosseini, E. Wilk, K. Michaelen-Preusse [et al.] // The Journal of neuroscience. 2018 Mar. Vol. 38, № 12. P. 3060–3080. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018
41. Гоголева, В. С. Микроглия в гомеостазе центральной нервной системы и нейровоспалении / В. С. Гоголева, М. С. Друцкая, К. С. Н. Атретханы // Молекулярная биология. 2019. Т. 53, № 5. С. 790–798. DOI: 10.1134/S0026898419050057
42. Frade, J. M. Microglia-derived nerve growth factor causes cell death in the developing retina / J. M. Frade, Y. A. Barde // Neuron. 1998 Jan. Vol. 20, № 1. P. 35–41. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80432-8
43. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death / F. Sedel, C. Béchade, S. Vyas, A. Triller // The Journal of neuroscience. 2004 Mar. Vol. 24, № 9. P. 2236–2246. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4464-03.2004
44. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner / D. P. Schafer, E. K. Lehrman, A. G. Kautzman [et al.] // Neuron. 2012 May. Vol. 74, № 4. P. 691–705. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.03.026
45. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning / C. M. Sellgren, J. Gracias, B. Watumuff [et al.] // Nature neuroscience. 2019 Mar. Vol. 22, № 3. P. 374–385. DOI: 10.1038/s41593-018-0334-7
46. Interleukin-1 β contributes to dopaminergic neuronal death induced by lipopolysaccharide-stimulated rat glia in vitro / C. M. Long-Smith, L. Collins, A. Toulouse [et al.] // Journal of neuroimmunology. 2010 Sep. Vol. 226, № 1/2. P. 20–26. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.030
47. Interferon- γ potentiates α -synuclein-induced neurotoxicity linked to toll-like receptor 2 and 3 and tumor necrosis factor- α in murine astrocytes / J. Wang, Z. Chen, J. D. Walston [et al.] // Molecular neurobiology. 2019 Nov. Vol. 56, № 11. P. 7664–7679. DOI: 10.1007/s12035-019-1567-5
48. Tomonaga, K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications / K. Tomonaga // Trends in molecular medicine. 2004 Feb. Vol. 10, № 2. P. 71–77. DOI: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
49. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits / A. H. Miller, E. Haroon, C. L. Raison, J. C. Felger // Depress Anxiety. 2013 Apr. Vol. 30, № 4. P. 297–306. DOI: 10.1002/da.22084
50. Dunn, A. J. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress / A. J. Dunn, J. Wang, T. Ando // Advances in experimental medicine and biology. 1999. Vol. 461. P. 117–127. DOI: 10.1007/978-0-585-37970-8_8
51. Dunn, A. J. Cytokine activation of the HPA axis / A. J. Dunn // Annals of the New York Academy of Sciences. 2000. Vol. 917. P. 608–617. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x
52. Zhu, C.-B. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters / C.-B. Zhu, R. D. Blakely, W. A. Hewlett // Neuropsychopharmacology. 2006 Oct. Vol. 31, № 10. P. 2121–2131. DOI: 10.1038/sj.npp.1301029
53. Tilleux, S. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders / S. Tilleux, E. Hermans // Journal of neuroscience research. 2007 Aug. Vol. 85, № 10. P. 2059–2070. DOI: 10.1002/jnr.21325
54. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent

glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide / T. Ida, M. Hara, Y. Nakamura [et al.] // *Neurosci Lett*. 2008 Feb. Vol. 432, № 3. P. 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.12.047

55. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the ‘collusion’ hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation / J. Takaki, K. Fujimori, M. Miura [et al.] // *J Neuroinflammation*. 2012 Dec. Vol. 9. P. 275. DOI: 10.1186/1742-2094-9-275

56. Haroon, E. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders / E. Haroon, A. H. Miller, G. Sanacora // *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan. Vol. 42,

№ 1. P. 193–215. DOI: 10.1038/npp.2016.199

57. Mehta, S. Regional changes in 5-HT1A but not in 5-HT2A receptors in mouse brain after Semliki Forest virus infection: radioligand binding and autoradiographic studies / S. Mehta, I. Kitchen // *Journal of neurovirology*. 1998 Dec. Vol. 4, № 6. P. 606–618. DOI: 10.3109/13550289809114227

58. Developmental brain injury associated with abnormal play behavior in neonatally Borna disease virus-infected Lewis rats: a model of autism / M. V. Pletnikov, S. A. Rubin, K. Vasudevan [et al.] // *Behavioural brain research*. 1999 Apr. Vol. 100, № 1/2. P. 43–50. DOI: 10.1016/s0166-4328(98)00111-9

Поступила 19.08.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

- Sathyarayanan A, Mehta D. Linking Infections to Mental Disorders via Genetics. *Biol Psychiatry*. 2022 Jul;92(4):256-257. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.06.001
- Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res*. 2004 Jan;48(1):1-11. doi: 10.1016/j.neures.2003.09.002
- Green MJ, Watkeys OJ, Whitten T, Thomas C, Kariuki M, Dean K, et al. Increased incidence of childhood mental disorders following exposure to early life infection. *Brain Behav Immun*. 2021 Oct;97:376-382. doi: 10.1016/j.bbi.2021.08.009
- Kulaga SS, Miller CWT. Viral respiratory infections and psychosis: A review of the literature and the implications of COVID-19. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Aug;127:520-530. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.05.008
- Khandaker GM, Zimbron J, Dalman C, Lewis G, Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta-analysis of population-based studies. *Schizophr Res*. 2012 Aug;139(1-3):161-168. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.023
- Blomström Å, Karlsson H, Svensson A, Frisell T, Lee BK, Dal H, et al. Hospital Admission With Infection During Childhood and Risk for Psychotic Illness—A Population-based Cohort Study. *Schizophr Bull*. 2014 Nov;40(6):1518-1525. doi: 10.1093/schbul/sbt195
- van den Pol, A. N. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? *Neuron*. 2009 Oct;64(1):17-20. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.023
- Bale, J. F. Fetal Infections and Brain Development. *Clin Perinatol*. 2009 Sep;36(3):639-653. doi: 10.1016/j.clp.2009.06.005
- Tomonaga, K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications. *Trends Mol Med*. 2004 Feb;10(2):71-77. doi: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
- Gordon-Lipkin, E. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Feb;63(2):135-143. doi: 10.1111/dmcn.14682
- Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci*. 2003 Jan;23(1):297-302. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-01-00297.2003
- Elgueta D, Murgas P, Riquelme E, Yang G, Cancino GI. Consequences of viral infection and cytokine production during pregnancy on brain development in offspring. *Front Immunol*. 2022 Apr;13:816619. doi: 10.3389/fimmu.2022.816619
- Edlow AG, Li JZ, Collier A-RY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Dec;3(12):e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455
- Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul;223(1):91.e1-91.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.039
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul;11(1):3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6
- Jakhmola S, Indari O, Chatterjee S, Jha HC. SARS-CoV-2, an underestimated pathogen of the nervous system. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2137-2146. doi: 10.1007/s42399-020-00522-7
- Wang L, Sievert D, Clark AE, Lee S, Federman H, Gastfriend BD, et al. A human three-dimensional neural-perivascular ‘assembloid’ promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. *Nat Med*. 2021 Sep;27(9):1600-1606. doi: 10.1038/s41591-021-01443-1
- McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L, et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2007 Jan;81(2):813-821. doi: 10.1128/JVI.02012-06
- Prins JR, Eskandar S, Eggen BJL, Scherjon SA. Microglia, the missing link in maternal immune activation and fetal neurodevelopment; and a possible link in preeclampsia and disturbed neurodevelopment? *J Reprod Immunol*. 2018 Apr;126:18-22. doi: 10.1016/j.jri.2018.01.004
- Su Y, Lian J, Hodgson J, Zhang W, Deng C. Prenatal Poly I:C challenge affects behaviors and neuroinflammation via elevated neuroinflammation responses in female juvenile rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 Feb;25(2):160-171. doi: 10.1093/ijnp/pyab087
- Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ*. 2006 May;13(5):816-825. doi: 10.1038/sj.cdd.4401850
- Ryabova LV, Nikonova SE. Determination of cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ros Immunol Zhurn*. 2019;22(2-1):506-508. (In Russ.)
- Kennedy RH, Silver R. Neuroimmune Signaling: Cytokines and the CNS. In: Springer; Pfaff DW, Volkow ND, eds.

- Neuroscience in the 21st century. New York, NY; 2016. P. 1-41.
24. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996 Feb;17(1):64-102. doi: 10.1210/edrv-17-1-64
 25. Marisa R, R. Reesha P, Michal B. Cytokines in the CNS. *Handb Exp Pharmacol.* 2018;248:397-431. doi: 10.1007/164_2017_77
 26. Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, Vezzani A, Behrens MM, Bartfai T, et al. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci.* 2003 Sep;23(25):8692-8700. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-25-08692.2003
 27. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2008 Aug;22(6):797-803. doi: 10.1016/j.bbi.2008.03.009
 28. Kummer KK, Zeidler M, Kalpachidou T, Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. *Cytokine.* 2021 Aug;144:155582. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155582
 29. Ross FM, Allan SM, Rothwell NJ, Verkhratsky A. A dual role for interleukin-1 in LTP in mouse hippocampal slices. *J Neuroimmunol.* 2003 Nov;144(1-2):61-67. doi: 10.1016/j.jneuroim.2003.08.030
 30. Gonzalez Caidito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Front Immunol.* 2023 Jul;14:1213448. doi: 10.3389/fimmu.2023.1213448
 31. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015 Aug;302:2-22. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038
 32. Stellwagen D, Beattie EC, Seo JY, Malenka RC. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by Tumor necrosis factor- α . *J Neurosci.* 2005 Mar;25(12):3219-3228. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4486-04.2005
 33. Golan H, Levav T, Mendelsohn A, Huleihel M. Involvement of tumor necrosis factor alpha in hippocampal development and function. *Cereb Cortex.* 2004 Jan;14(1):97-105. doi: 10.1093/cercor/bhg108
 34. Bohmwald K, Andrade CA, Kalergis AM. Contribution of pro-inflammatory molecules induced by respiratory virus infections to neurological disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Apr;14(4):340. doi: 10.3390/ph14040340
 35. Prieto GA, Tong L, Smith ED, Cotman CW. TNF α and IL-1 β but not IL-18 suppresses hippocampal long-term potentiation directly at the synapse. *Neurochem Res.* 2019 Jan;44(1):49-60. doi: 10.1007/s11064-018-2517-8
 36. Tong L, Prieto GA, Cotman CW. IL-1 β suppresses cLTP-induced surface expression of GluA1 and actin polymerization via ceramide-mediated Src activation. *J Neuroinflammation.* 2018 Apr;15(1):127. doi: 10.1186/s12974-018-1158-9
 37. Li L, Walker TL, Zhang Y, Mackay EW, Bartlett PF. Endogenous Interferon γ Directly Regulates Neural Precursors in the Non-inflammatory Brain. *J Neurosci.* 2010 Jul;30(27):9038-9050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5691-09.2010
 38. Monteiro S, Ferreira FM, Pinto V, Roque S, Morais M, de Sá-Calçada D, et al. Absence of IFN γ promotes hippocampal plasticity and enhances cognitive performance. *Transl Psychiatry.* 2016 Jan;6(1):e707. doi: 10.1038/tp.2015.194
 39. Bellingacci L, Canonichesi J, Mancini A, Parnetti L, Di Filippo M. Cytokines, synaptic plasticity and network dynamics: a matter of balance. *Neural Regen Res.* 2023 Apr;18(12):2569-2572. doi: 10.4103/1673-5374.371344
 40. Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, Gerhauser I, Baumgärtner W, Geffers R, et al. Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function. *J Neurosci.* 2018 Mar;38(12):3060-3080. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018
 41. Gogoleva VS, Drutskaya MS, Atretkhany KSN. Microglia in central nervous system homeostasis and neuroinflammation. *Molekulyar Biologiya.* 2019;53(5):790-798. (In Russ.). doi: 10.1134/S0026898419050057
 42. Frade JM, Barde YA. Microglia-derived nerve growth factor causes cell death in the developing retina. *Neuron.* 1998 Jan;20(1):35-41. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80432-8
 43. Sedel F, Béchade C, Vyas S, Triller A. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death. *J Neurosci.* 2004 Mar;24(9):2236-2246. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4464-03.2004
 44. Schafer DP, Lehrman EK, Kautzman AG, Koyama R, Mardinly AR, Yamasaki R, et al. Microglia sculpt postnatal neural circuits in an activity and complement-dependent manner. *Neuron.* 2012 May;74(4):691-705. doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.026
 45. Sellgren CM, Gracias J, Watmuff B, Biag JD, Thanos JM, Whittredge PB, et al. Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci.* 2019 Mar;22(3):374-385. doi: 10.1038/s41593-018-0334-7
 46. Long-Smith CM, Collins L, Toulouse A, Sullivan AM, Nolan YM. Interleukin-1 β contributes to dopaminergic neuronal death induced by lipopolysaccharide-stimulated rat glia in vitro. *J Neuroimmunol.* 2010 Sep;226(1-2):20-26. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.030
 47. Wang J, Chen Z, Walston JD, Gao P, Gao M, Leng SX. Interferon- γ potentiates α -synuclein-induced neurotoxicity linked to toll-like receptor 2 and 3 and tumor necrosis factor- α in murine astrocytes. *Mol Neurobiol.* 2019 Nov;56(11):7664-7679. doi: 10.1007/s12035-019-1567-5
 48. Tomonaga K. Virus-induced neurobehavioral disorders: mechanisms and implications. *Trends Mol Med.* 2004 Feb;10(2):71-77. doi: 10.1016/j.molmed.2003.12.001
 49. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depress Anxiety.* 2013 Apr;30(4):297-306. doi: 10.1002/da.22084
 50. Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv Exp Med Biol.* 1999;461:117-127. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8_8
 51. Dunn AJ. Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;917:608-617. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x
 52. Zhu C-B, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Oct;31(10):2121-2131. doi: 10.1038/sj.npp.1301029
 53. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res.* 2007 Aug;85(10):2059-2070. doi: 10.1002/jnr.21325
 54. Ida T, Hara M, Nakamura Y, Kozaki S, Tsunoda S, Ihara H. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide.

- Neurosci Lett. 2008 Feb;432(3):232-236. doi: 10.1016/j.neulet.2007.12.047
55. Takaki J, Fujimori K, Miura M, Suzuki T, Sekino Y, Sato K. L-glutamate released from activated microglia downregulates astrocytic L-glutamate transporter expression in neuroinflammation: the 'collusion' hypothesis for increased extracellular L-glutamate concentration in neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012 Dec;9:275. doi: 10.1186/1742-2094-9-275
56. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):193-215. doi: 10.1038/npp.2016.199
57. Mehta S, Kitchen I. Regional changes in 5-HT1A but not in 5-HT2A receptors in mouse brain after Semliki Forest virus infection: radioligand binding and autoradiographic studies. *J Neurovirol*. 1998 Dec;4(6):606-618. doi: 10.3109/13550289809114227
58. Pletnikov MV, Rubin SA, Vasudevan K, Moran TH, Carbone KM. Developmental brain injury associated with abnormal play behavior in neonatally Bornavirus-infected Lewis rats: a model of autism. *Behav Brain Res*. 1999 Apr;100(1-2):43-50. doi: 10.1016/s0166-4328(98)00111-9

Submitted 19.08.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

Полулях Ольга Евгеньевна – старший научный сотрудник, Институт физиологии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0009-0004-9884-2122>, e-mail: oilipol@yandex.ru.

Information about authors:

Olga Y. Poluliakh – Senior Researcher, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0009-0004-9884-2122>, e-mail: oilipol@yandex.ru.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.31>

Максилло-альвеолярная ширина и длина в возрастном и половом аспектах и их корреляция с краниометрическими данными

В.Б. Шадлинский, А.С. Абдуллаев

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 31-39.

Maxillo-alveolar breadth and length in age and gender aspects and their correlation with craniometric data

V.B. Shadlinski, A.S. Abdullayev

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Vestnik VG MU. 2024;23(6):31-39.

Резюме.

Цель исследования – изучение максилло-альвеолярной ширины и длины в возрастном и половом аспектах и их корреляции с краниометрическими данными.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 200 черепов людей (юношеского возраста 20, I периода зрелого возраста 68, II периода зрелого возраста 72 и пожилого возраста 40). Всего было исследовано 86 мужских черепов и 114 женских черепов. Вычислялись среднее значение (M), медиана (Me), 25% и 75% процентиля (Percentile 25, Percentile 75) изученных параметров. Статистическая значимость разницы между показателями групп оценивалась t-критерием Стьюдента-Бонферрони, критериями F-Fisher, непараметрическим U-критерием Mann-Whitney и непараметрическим H-критерием Kruskal-Wallis. В исследовании также использовалась непараметрическая ранговая корреляция ρ -Спирмена.

Результаты. Применение H-критерия Kruskal-Wallis позволило установить статистически значимую разницу для максилло-альвеолярной ширины по возрастным периодам ($P=0,044$). Выявлена значимая разница для максилло-альвеолярной ширины между мужскими и женскими черепами ($P=0,043$; $P_U=0,028$). С использованием критериев F-Fisher и H-Kruskal-Wallis выявлена статистически значимая разница для показателей максилло-альвеолярной длины на мужских черепах ($P=0,023$; $P_H=0,045$). Сравнение мужских и женских черепов по возрастным периодам позволило выявить значимую разницу для максилло-альвеолярной длины только в юношеском возрасте ($P=0,017$; $P_U=0,017$). Оба изученных параметра прямо коррелировали с высотными размерами черепа (высота базион-брегма, высота назион-простион, высота носа, высота левой орбиты, высота правой орбиты и высота сосцевидного отростка).

Заключение. Данные о возрастных и половых особенностях показателей максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины, а также их корреляции с краниометрическими данными получены на краниологическом материале. Полученные данные представляют интерес как в теоретическом, так и в клиническом плане и могут быть использованы анатомами, антропологами, врачами-ортодонтами, судебно-медицинскими экспертами. Непараметрическая ранговая корреляция ρ -Спирмена позволила установить связи между изученными параметрами и основными краниометрическими параметрами черепов.

Ключевые слова: максилло-альвеолярная ширина, максилло-альвеолярная длина, возрастные периоды, мужские черепа, женские черепа, корреляция, краниометрические данные.

Abstract.

Objectives. To study the maxillo-alveolar breadth and length in age and gender aspects and their correlation with craniometric data.

Material and methods. The research material included 200 skulls (20 skulls of adolescence age, I adulthood age 68, II adulthood age 72, and elderly age 40). In total, there were 86 male skulls and 114 female skulls. The mean (M), median

(Me), 25% and 75% percentiles (Percentile 25, Percentile 75) of the studied parameters were calculated. The statistical significance of the difference between the groups' indicators was assessed by the Student-Bonferroni t-test, F-Fisher tests, nonparametric Mann-Whitney U-test, and nonparametric Kruskal-Wallis H-test. Non-parametric Spearman's ρ -rank correlation was also used in the study.

Results. Application of the Kruskal-Wallis H-test made it possible to establish a statistically significant difference for the maxillo-alveolar breadth by age periods (PH =0.044). A significant difference was found for the maxillo-alveolar breadth between male and female skulls (PF=0.043; PU=0.028). Using the F-Fisher and H-Kruskal-Wallis criteria, a statistically significant difference was revealed for the maxillo-alveolar length indicators on male skulls (PF=0.023; PH =0.045). Comparison of male and female skulls by age period revealed a significant difference for the maxillo-alveolar length only in adolescence (PF=0.017; PU=0.017). Both studied parameters directly correlated with the height dimensions of the skull (basion-bregma height, nasion-prosthion height, nasal height, left orbital height, right orbital height and mastoid height). **Conclusions.** Data on age and gender characteristics of the maxillo-alveolar breadth and maxillo-alveolar length, as well as their correlation with craniometric data were obtained on the craniological material. The data obtained are of interest, both theoretically and clinically, and can be used by anatomists, anthropologists, orthodontists, and forensic experts. Nonparametric ρ -Spearman rank correlation made it possible to establish connections between the studied parameters and the main craniometric parameters of the skulls.

Keywords: maxillo-alveolar breadth, maxillo-alveolar length, age periods, male skulls, female skulls, correlation, craniometric data.

Введение

Рост черепно-лицевого комплекса до сих пор является предметом дискуссий. Его трудно оценить по причине различных факторов (взаимодействие между функцией и формой, сосуществование генетических детерминант и внешние факторы контроля), управляющих развитием черепно-лицевых компонентов. Развитие черепа представляет собой совокупность морфогенеза и роста образований, возникающих из тканей нервного гребня и параксиальной мезодермы. Расположение лицевого скелета спереди и снизу от основания черепа детерминирует хондрокраниальное влияние на рост лица [1, 2]. По мнению Gkantidis N. и Halazonetis D.J., срединные структуры основания черепа влияют на развитие лицевого скелета в детском возрасте; латеральные элементы начинают воздействовать несколько позже, возможно, через механизмы развития и/или функциональные механизмы в период созревания черепно-лицевого комплекса человека [3]. Верхняя челюсть, относящаяся к лицевому скелету, вместе с небной костью формирует костное небо; оно же представляет собой переднюю часть наружного основания черепа [4]. Интерес к морфометрическим параметрам верхней челюсти диктуется в основном запросами клинической практики. При этом судебно-медицинские и антропологические исследования также проявляют интерес к указанным параметрам [5-8]. Thomas von Arx и Scott Lozanoff указывают, что знание

толщины твердого неба важно для установки небных имплантатов, которые используются для ортодонтического лечения зубочелюстной и скелетной дисгнатии [6]. Kamath V. и соавторы отмечают, что более срединно расположенные структуры основания черепа, в частности костного неба, могут быть использованы для определения пола по скелетным останкам после взрывов и пожаров [7]. Галактионова Н.А. и соавторы [8] при определении билатеральной и типовой изменчивости морфометрических параметров клыковой ямки у женщин зрелого возраста для распределения материала исследования в группы по признаку «величина верхнечелюстного указателя» определяли процентное отношение максилло-альвеолярной ширины к максилло-альвеолярной длине.

Изучение взаимоотношений параметров верхней челюсти и краниметрических показателей свода и основания черепа и также лицевого скелета имеет большее прикладное значение. Так, Savoldi F. и соавторы [9] указывают, что оценка переднезадней длины верхнечелюстного комплекса, в его соотношении с передним отделом основания черепа, может быть более значимой в клиническом плане, чем использование абсолютных измерений, которые неоптимальны при выявлении диспропорций. Однако обзор литературы указывает на скудность и отсутствие комплексного подхода по вопросу изучения параметров верхней челюсти, в частности максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной

длины в возрастном и половом аспектах. Также малоизученной остается корреляция указанных параметров с краниометрическими данными.

Целью исследования явилось изучение максилло-альвеолярной ширины и длины в возрастном и половом аспектах и их корреляции с краниометрическими данными.

Материал и методы

Материалом исследования послужили 200 черепов из краниологической коллекции музея кафедры анатомии человека и медицинской терминологии Азербайджанского Медицинского Университета. Использовалась схема возрастной периодизации, принятая в 1965 г. на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии [10]. Так, черепов людей юношеского возраста было 20, I периода зрелого возраста 68, II периода зрелого возраста 72 и пожилого возраста 40. Всего было исследовано 86 мужских черепов и 114 женских черепов. Критерием исключения из исследования были черепа с разрушенными мозговой и лицевой частями. Все краниометрические измерения были выполнены в соответствии с Langley N.R. и соавт. [11]. Максилло-альвеолярная ширина измерялась между латеральными поверхностями альвеолярных отростков верхнечелюстных костей на уровне вторых моляров (между точками эктомоляре – *esm*). При атрофии альвеолярных отростков методика допускает расположение точки *esm* на костном сегменте верхней челюсти выше вторых моляров. Однако черепа с чрезмерной атрофией альвеолярных отростков в исследовании не рассматривались. Максилло-альвеолярная длина измерялась между точками *простион* (*pr*) и *альвеолон* (*alv*). *Простион* – наиболее передняя точка альвеолярного края верхней челюсти между центральными резцами по срединной плоскости; *альвеолон* – точка пересечения срединной плоскости неба с линией, соединяющей задние края альвеолярных гребней. Размеры определялись с помощью электронного цифрового штангенциркуля (разрешение: 0,01 мм, точность: $\pm 0,02$ мм). Вычислялись среднее значение (*M*), медиана (*Me*), 25% и 75% процентиля (*Percentile 25*, *Percentile 75*) изученных параметров. Статистический анализ проводился с использованием программы «IBM Статистика SPSS-26» и статистическая значимость разницы между показателями групп оценивалась *t*-критерием

Стьюдента-Бонферрони, критериями *F*-Fisher, непараметрическим *U*-критерием Mann-Whitney и непараметрическим *H*-критерием Kruskal-Wallis. В исследовании также использовалась непараметрическая ранговая корреляция *r*-Спирмена [12]. Граница статистической значимости была принята равной 0,050. Изучались корреляции максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины с возрастом, полом, максимальной черепной длиной, назион-затылочной длиной, максимальной черепной шириной, бизигматической шириной, высотой базион-брегма, длиной основания черепа, длиной базион-простион, би-аурикулярной шириной, высотой назион-простион, наименьшей шириной лба, верхней лицевой шириной, высотой носа, шириной носа, шириной левой орбиты, шириной правой орбиты, высотой левой орбиты, высотой правой орбиты, биорбитальной шириной, интерорбитальной шириной, лобной хордой, теменной хордой, затылочной хордой, длиной большого отверстия, шириной большого отверстия, высотой сосцевидного отростка, биастерионической шириной, бимаксиллярной шириной и скулоглазничной шириной.

Результаты

Значения максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины на мужских черепах юношеского и первого периода зрелого возрастов приведены в таблице 1, второго периода зрелого и пожилого возрастов в таблице 2.

Значения максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины на женских черепах юношеского и первого периода зрелого возрастов приведены в таблице 3, второго периода зрелого и пожилого возрастов в таблице 4.

Анализ мужских черепов по возрастным периодам не выявил статистически значимую разницу для максилло-альвеолярной ширины (*PF*=0,169; *PH*=0,178). На женских черепах показатели максилло-альвеолярной ширины также не имели статистически значимую разницу (*PF*=0,266; *PH*=0,199). Между мужскими и женскими черепами указанный параметр также статистически не различался во всех исследованных возрастных периодах: в юношеском возрасте (*PF*=0,086; *PU*=0,138), в первом периоде зрелого (*PF*=0,292; *PU*=0,259), во втором периоде зрелого (*PF*=0,171; *PU*=0,101), в пожилом (*PF*=0,376; *PU*=0,532). Критериями *F*-Fisher и *H*-Kruskal-Wallis выявлена статистически значимая разница

Таблица 1 – Значения максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины на мужских черепах юношеского и первого периода зрелого возраста (мм)

Возрастные периоды	Юношеский возраст				Первый период зрелого возраста			
	М	Me	Percentile 25	Percentile 75	М	Me	Percentile 25	Percentile 75
Максилло-альвеолярная ширина	61,8	62,5	57,9	64,9	59,6	60,2	56,8	64,0
Максилло-альвеолярная длина	51,5	51,3	47,8	53,0	47,8	47,1	45,5	49,5

Таблица 2 – Значения максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины на мужских черепах второго периода зрелого и пожилого возраста (мм)

Возрастные периоды	Второй период зрелого возраста				Пожилой возраст			
	М	Me	Percentile 25	Percentile 75	М	Me	Percentile 25	Percentile 75
Максилло-альвеолярная ширина	58,7	59,1	56,5	62,7	56,9	57,7	50,3	60,7
Максилло-альвеолярная длина	47,9	47,8	46,2	50,0	46,1	45,4	43,2	50,2

Таблица 3 – Значения максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины на женских черепах юношеского и первого периода зрелого возраста (мм)

Возрастные периоды	Юношеский возраст				Первый период зрелого возраста			
	М	Me	Percentile 25	Percentile 75	М	Me	Percentile 25	Percentile 75
Максилло-альвеолярная ширина	58,7	59,0	57,0	61,1	58,0	58,9	52,8	62,0
Максилло-альвеолярная длина	46,3	46,2	44,2	49,9	48,0	48,2	44,2	51,2

Таблица 4 – Значения максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины на женских черепах второго периода зрелого и пожилого возраста (мм)

Возрастные периоды	Второй период зрелого возраста				Пожилой возраст			
	М	Me	Percentile 25	Percentile 75	М	Me	Percentile 25	Percentile 75
Максилло-альвеолярная ширина	56,9	55,7	52,2	60,9	55,2	54,7	52,2	61,2
Максилло-альвеолярная длина	47,9	46,8	43,1	51,3	47,1	44,7	42,5	51,3

для показателей максилло-альвеолярной длины на мужских черепах (PF=0,023; PH=0,045). На мужских черепах разница показателей максилло-альвеолярной длины была значимой между юношеским и пожилым возрастными периодами (Pt=0,014). Анализ женских черепов по возрастным периодам не выявил статистически значимую разницу между показателями максилло-альвеолярной длины (PF =0,684; PH=0,719). Сравнение мужских и женских черепов по возрастным периодам выявил значимую разницу только в юношеском возрасте для максилло-альвеолярной длины (PF=0,017; PU=0,017). В первом периоде зрелого (PF=0,824; PU=0,844), во втором периоде зрелого (PF=0,978; PU=0,546) и пожилом (PF=0,517; PU=0,744) возрастах такая разница не была выявлена.

Значения показателей максилло-альвеолярной ширины по возрастным периодам приведены в таблице 5. Значения показателей максилло-альвеолярной ширины по мужским и женским черепах приведены в таблице 6.

Значения показателей максилло-альвеолярной длины по возрастным периодам приведены в таблице 7. Значения показателей максилло-альвеолярной длины по мужским и женским черепах приведены в таблице 8.

В результате исследования была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция максилло-альвеолярной ширины с возрастом ($\rho=-0,198$, $P=0,005$), затылочной хордой ($\rho=-0,155$, $P=0,028$). Отрицательная корреляция максилло-альвеолярной ширины с биастерионической шириной не была статистически значимой ($\rho=-0,091$, $P=0,200$). Максилло-альвеолярная ширина была статистически значимо меньше на женских черепах ($\rho=-0,156$, $P=0,028$). Максилло-альвеолярная ширина статистически значимо прямо коррелировала с максимальной длиной черепа ($\rho=0,325$, $P<0,001$), назион-затылочной длиной ($\rho=0,344$, $P<0,001$), максимальной черепной шириной ($\rho=0,187$, $P=0,008$), бизигматической шириной ($\rho=0,391$, $P<0,001$), высотой базион-брегма ($\rho=0,347$, $P<0,001$), дли-

Таблица 5 – Значения максилло-альвеолярной ширины по возрастным периодам (мм)

	Возрастные периоды			
	Юношеский	Первый период зрелого	Второй период зрелого	Пожилый
Mean	59,6	58,6	57,8	56,0
Median	59,7	59,5	57,6	55,4
Percentile 25	57,1	54,4	53,1	51,7
Percentile 75	61,7	62,6	62,2	60,9

Примечание: PF=0,056; PH=0,044.

Таблица 6 – Значения максилло-альвеолярной ширины по мужским и женским черепах (мм)

	Пол	
	Мужские черепа	Женские черепа
Mean	58,8	57,2
Median	59,2	56,6
Percentile 25	56,2	52,4
Percentile 75	62,8	61,7

Примечание: PF=0,043; PU=0,028.

Таблица 7 – Значения максилло-альвеолярной длины по возрастным периодам (мм)

	Возрастные периоды			
	Юношеский	Первый период зрелого	Второй период зрелого	Пожилый
Mean	47,9	47,9	47,9	46,7
Median	47,5	47,6	47,2	44,7
Percentile 25	44,9	44,9	44,5	42,8
Percentile 75	51,2	50,4	50,8	50,9

Примечание: PF=0,486; PH=0,447.

Таблица 8 – Значения максилло-альвеолярной длины по мужским и женским черепам (мм)

	Пол	
	Мужские черепа	Женские черепа
Mean	47,7	47,6
Median	47,4	46,6
Percentile 25	45,3	43,1
Percentile 75	50,2	51,3

Примечание: PF=0,850; PU=0,461.

ной базион-простион ($\rho=0,284$, $P<0,001$), максилло-альвеолярной длиной ($\rho=0,383$, $P<0,001$), биаурикулярной шириной ($\rho=0,318$, $P<0,001$), высотой назион-простион ($\rho=0,351$, $P<0,001$), наименьшей шириной лба ($\rho=0,207$, $P=0,003$), верхней лицевой шириной ($\rho=0,420$, $P<0,001$), высотой носа ($\rho=0,304$, $P<0,001$), шириной левой орбиты ($\rho=0,175$, $P=0,013$), высотой левой орбиты ($\rho=0,158$, $P=0,025$), высотой правой орбиты ($\rho=0,171$, $P=0,015$), биорбитальной шириной ($\rho=0,250$, $P<0,001$), лобной хордой ($\rho=0,233$, $P=0,001$), шириной большого отверстия ($\rho=0,228$, $P=0,001$), высотой сосцевидного отростка ($\rho=0,342$, $P<0,001$), бимаксиллярной шириной ($\rho=0,238$, $P=0,001$). Прямая корреляция максилло-альвеолярной ширины с длиной основания черепа ($\rho=0,136$, $P=0,055$), шириной носа ($\rho=0,019$, $P=0,789$), шириной правой орбиты ($\rho=0,130$, $P=0,066$), интерорбитальной шириной ($\rho=0,043$, $P=0,547$), теменной хордой ($\rho=0,008$, $P=0,915$), длиной большого отверстия ($\rho=0,109$, $P=0,124$), скулоглазничной шириной ($\rho=0,109$, $P=0,124$) статистически значимой не была.

Отрицательные корреляции максилло-альвеолярной длины с изученными краниометрическими данными статистическую значимость не проявили. Так, была обнаружена отрицательная корреляция с возрастом ($\rho=-0,089$, $P=0,210$), максимальной черепной шириной ($\rho=-0,062$, $P=0,382$), бизигматической шириной ($\rho=-0,111$, $P=0,120$), затылочной хордой ($\rho=-0,044$, $P=0,533$). Указанный параметр был меньше на женских черепках, хотя разница не имела статистической значимости ($\rho=-0,052$, $P=0,462$). Статистически значимая прямая корреляция была выявлена с максимальной черепной длиной ($\rho=0,224$, $P=0,001$), назион-затылочной длиной ($\rho=0,228$, $P=0,001$), высотой базион-брегма ($\rho=0,246$, $P<0,001$), длиной основания черепа ($\rho=0,343$, $P<0,001$), длиной базион-простион ($\rho=0,564$, $P<0,001$), максилло-альвеолярной шириной ($\rho=0,383$, $P<0,001$), биаурикулярной шириной

($\rho=0,388$, $P<0,001$), высотой назион-простион ($\rho=0,441$, $P<0,001$), наименьшей шириной лба ($\rho=0,235$, $P=0,001$), верхней лицевой шириной ($\rho=0,458$, $P<0,001$), высотой носа ($\rho=0,449$, $P<0,001$), шириной носа ($\rho=0,243$, $P=0,001$), шириной левой орбиты ($\rho=0,450$, $P<0,001$), шириной правой орбиты ($\rho=0,530$, $P<0,001$), высотой левой орбиты ($\rho=0,238$, $P=0,001$), высотой правой орбиты ($\rho=0,235$, $P=0,001$), биорбитальной шириной ($\rho=0,534$, $P<0,001$), лобной хордой ($\rho=0,235$, $P=0,001$), теменной хордой ($\rho=0,238$, $P=0,001$), шириной большого отверстия ($\rho=0,164$, $P=0,021$), высотой сосцевидного отростка ($\rho=0,308$, $P<0,001$), биастерионической шириной ($\rho=0,180$, $P=0,011$), бимаксиллярной шириной ($\rho=0,146$, $P=0,040$). Прямая корреляция с интерорбитальной шириной ($\rho=0,119$, $P=0,095$), длиной большого отверстия ($\rho=0,053$, $P=0,459$), скулоглазничной шириной ($\rho=0,061$, $P=0,396$) статистической значимости не имела.

Обсуждение

Значения максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины были изучены на 200 мужских и женских черепках в возрастном аспекте. Также нами была исследована корреляция этих двух параметров с остальными краниометрическими данными. Анализ литературных данных не обнаружил работ, в которых велось комплексное изучение значений максилло-альвеолярной ширины и длины в возрастном и половом аспектах. Также достаточно отрывисты исследования о корреляциях указанных параметров. В исследовании Kamath V. и соавторов также использовали максилло-альвеолярную длину, но измеряли ее между другими структурами: резцовым отверстием и задней носовой остью [7]. Этмомаксиллярный комплекс, по данным Bastir M. и соавторов, ближе к юношескому возрасту становится относительно вертикально выше за счет сильного вертикального расширения сред-

ней области лица и относительного вращения вперед и вверх и проецирования передней части альвеолярного отростка. Указанный процесс также сопровождается расширением верхней области лица (между назионом и передней частью решетчатой пластинки) [13]. Вышесказанное подтверждается нашими данными, указывающими, что максилло-альвеолярная ширина статистически значимо прямо коррелирует с наименьшей шириной лба ($\rho=0,207$, $P=0,003$) и верхней лицевой шириной ($\rho=0,420$, $P<0,001$); также обнаружена была прямая корреляция максилло-альвеолярной длины с приведенными выше параметрами: с наименьшей шириной лба ($\rho=0,235$, $P=0,001$), с верхней лицевой шириной ($\rho=0,458$, $P<0,001$).

В нашем исследовании применение Н-критерия Kruskal-Wallis позволило установить статистически значимую разницу для максилло-альвеолярной ширины по возрастным периодам ($P_N=0,044$). Также для максилло-альвеолярной ширины между мужскими и женскими черепами была выявлена значимая разница ($P_F=0,043$; $P_U=0,028$). Нами также с использованием критериев F-Fisher и H-Kruskal-Wallis выявлена статистически значимая разница для показателей максилло-альвеолярной длины на мужских черепах ($P_F=0,023$; $P_N=0,045$). Сравнение мужских и женских черепов по возрастным периодам выявило значимую разницу только в юношеском возрасте ($P_F=0,017$; $P_U=0,017$). За счет стабилизации и в дальнейшем, атрофии и потери зубов в первом периоде зрелого ($P_F=0,824$; $P_U=0,844$), во втором периоде зрелого ($P_F=0,978$; $P_U=0,546$) и в пожилом ($P_F=0,517$; $P_U=0,744$) возрастах такая разница не была выявлена. Роль возрастного фактора подтверждается тем, что на мужских черепах разница показателей максилло-альвеолярной длины была значимой между юношеским и пожилым возрастными периодами ($P_t=0,014$).

По мнению Enlow D.H. и Hans M.G., горизонтальное удлинение костной верхнечелюстной дуги достигается за счет ремоделирования бугра верхней челюсти. Это депозитарное поле, в котором бугор подвисочной поверхности постоянно получает отложения новой кости до тех пор, пока продолжается рост этой части лица. Дуга также расширяется, и латеральная поверхность также является депозитарной. Бугор верхней челюсти является основным «местом» роста верхней челюсти. Однако она не обеспечивает рост всей верхней челюсти, а касается только

той области, которая связана с задней частью удлиняющейся дуги [14]. Macari A.T. и соавторы, исследовавшие вокальные особенности людей, указывают, что между 9 и 36 годами отмечается умеренная отрицательная корреляция ($0,3<r<0,7$) между фундаментальной частотой и привычной частотой (основной частотой) и длиной нижней и верхней челюсти. Тенденция к уменьшению фундаментальной частоты и привычной частоты проявляется при высоких значениях длины верхней челюсти, которая в исследовании измерялась между передней носовой остью и задней носовой остью. Умеренную отрицательную корреляцию между длиной верхней и нижней челюсти и фундаментальной частотой и привычной частотой авторы гипотетически объясняют параллельным ростом лицевых костей и голосовых складок. Отмечается, что умеренная отрицательная корреляция особенно выражена у мужчин [15]. Последнее, хоть и косвенно, подтверждает полученные нами данные о статистически значимой разнице для максилло-альвеолярной длины, выявленной в юношеском возрасте. Разница в росте в длину верхней челюсти между мужскими и женскими черепами была более выражена в юношеском возрасте.

Согласно исследованию Enlow D.H. и Hans M.G., основание черепа представляет собой своего рода шаблон, по которому лицевой скелет развивается [14]. При этом, по данным авторов, назомаксиллярный комплекс находится в равновесии с перемещением переднего отдела основания черепа в процессе развития. Клиновидно-затылочный синхондроз, окостеневая последним из всех синхондрозов основания черепа, существенно влияет на формирование лицевого скелета. Так, в процессе развития черепа на клиновидной и затылочной костях, которые отделяются первичными процессами перемещения, за счет эндохондральной оссификации залегают новые слои кости. Таким образом, происходит удлинение основания черепа. Точки базион и назион в дальнейшем будут расположены на концах указанного «шаблона» и в дефинитивном черепе, станут составляющими таких параметров, как высота базион-брегма и высота назион-простион. Это подтверждается нашими данными: оба изученных параметра – максилло альвеолярная ширина и максилло-альвеолярная длина статистически значимо прямо коррелировали с высотными размерами черепа (высота базион-брегма, высота назион-простион). Того же мнения придержива-

ются El-Batran M. и соавторы [1]. Согласно их исследованию, базион и назион – не только важные элементы конфигурации основания черепа. Их расположение считается решающим при оценке челюстно-лицевой морфологии.

Как было отмечено Sperber G.H. и соавторами, глаза, носовая полость, перегородка носа и наружное ухо, расположенные по примерной границе между верхней и средней третями лица, действуют в некоторой степени как функциональные матрицы при определении некоторых аспектов роста лица. Рост глаз обеспечивает своего рода расширяющуюся силу, которая разделяет мозговую и лицевую части черепа (в особенности по лобно-верхнечелюстным и лобно-скуловым швам), тем самым способствует увеличению высоты черепа. Аппозиционный рост альвеолярных отростков способствует углублению и расширению свода костного неба; таким образом, увеличиваются высота и ширина верхних челюстей [2]. Mahmud S. в своем исследовании отметил корреляцию высоты базион-брегма с длиной твердого неба (в работе использовался краниологический материал: 59 мужских и 30 женских черепов), оговорив, что на женских черепах эта корреляция не является значимой [16]. Однако комплексного изучения максилло-альвеолярной ширины и длины в половом и возрастном аспекте и корреляции с краниометрическими данными до нашего исследования не проводили.

Заключение

Данные о возрастных и половых особенностях показателей максилло-альвеолярной ширины и максилло-альвеолярной длины, а также их корреляции с краниометрическими данными представляют интерес как в теоретическом, так и в клиническом плане и могут быть использованы анатомами, антропологами, врачами-ортодонтами, судебно-медицинскими экспертами. Основные результаты работы:

1. Существует статистически значимая разница для максилло-альвеолярной ширины по возрастным периодам ($P=0,044$).

2. Выявлена значимая разница для максилло-альвеолярной ширины между мужскими и женскими черепами ($P=0,043$; $P=0,028$).

3. Существует статистически значимая разница для показателей максилло-альвеолярной длины на мужских черепах ($P=0,023$; $P=0,045$).

4. Значимая разница для максилло-альвео-

лярной длины мужских и женских черепов выявлена только в юношеском возрасте ($P=0,017$; $P=0,017$).

5. Существуют связи между максилло-альвеолярной шириной и длиной и основными краниометрическими параметрами черепов.

Литература

1. El-Batran, M. The relationship between cranial base and maxillo-facial morphology in Egyptian children / M. El-Batran, N. Soliman, Kh. El-Wakil // *Homo*. 2008. Vol. 59, № 4. P. 287–300. DOI: 10.1016/j.jchb.2008.06.004
2. Sperber, G. H. Craniofacial development / G. H. Sperber. London, 2001. 220 p.
3. Gkantidis, N. Morphological integration between the cranial base and the face in children and adults / N. Gkantidis, D. J. Halazonetis // *Journal of anatomy*. 2011 Apr. Vol. 218, № 4. P. 426–438. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2011.01346.x
4. Inderbir Singh's Textbook of Anatomy: Head and Neck, Neuroanatomy, Genetics / ed. S. Seshayyan. 6th ed. New Delhi : Jaypee Brothers Medical Publishers, 2016. 544 p.
5. Солодкая, К. И. Изучение особенностей формы и положения костей основания черепа у людей с различными типами лицевого скелета с использованием конусно-лучевой компьютерной томографии / К. И. Солодкая, В. В. Петровская, Ю. А. Гиоева // *Стоматология*. 2020. Т. 99, № 6. С. 38–43. DOI: 10.17116/stomat20209906138
6. von Arx, T. Clinical oral anatomy. A comprehensive review for dental practitioners and researchers / T. von Arx, S. Lozanoff. Luxembourg : Springer, 2017. 587 p.
7. Binary logistic regression analysis of hard palate dimensions for sexing human crania / V. Kamath, M. Asif, R. Shetty, R. Avadhani // *Anatomy and cell biology*. 2016 Jun. Vol. 49, № 2. P. 151–159. DOI: 10.5115/acb.2016.49.2.151
8. Билатеральная и типовая изменчивость морфометрических параметров клыковой ямки у женщин зрелого возраста / Н. А. Галактионова, О. Ю. Алешкина, О. В. Коннова [и др.] // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2021. № 3. С. 58–67.
9. Anteroposterior length of the maxillary complex and its relationship with the anterior cranial base / F. Savoldi, F. Massetti, J. K. H. Tsoi [et al.] // *The Angle orthodontist*. 2021 Jan. Vol. 91, № 1. P. 88–97. DOI: 10.2319/020520-82.1
10. Крылов, А. А. Психология / А. А. Крылов. 2-е изд. Москва : Проспект, 2005. 752 с.
11. Data Collection Procedures for Forensic Skeletal Material 2.0 / N. R. Langlaey, L. M. Jantz, S. D. Ousley [et al.]. Knoxville, Tennessee, 2016. 116 p.
12. Жижин, К. С. Медицинская статистика / К. С. Жижин. Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. 160 с.
13. Bastir, M. Craniofacial levels and the morphological maturation of the human skull / M. Bastir, A. Rosas, P. O'higgins // *Journal of anatomy*. 2006 Nov. Vol. 209, № 5. P. 637–654. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2006.00644.x
14. Enlow, D. H. Essentials of facial growth / D. H. Enlow, M. G. Hans. 2nd ed. Ann Arbor : Needham Press, 2008. 512 p.
15. Correlation between the length and sagittal projection of the upper and lower jaw and the fundamental frequency / A. T. Macari, I. A. Karam, D. Tabri [et al.] // *Journal of*

voice. 2014 May. Vol. 28, № 3. P. 291–296. DOI: 10.1016/j.jvoice.2013.10.003

16. Mahmud S. Cranial size and its relations to the length

of the hard palate and retropalatal space in Japanese dry skulls. Shika Kiso Igakkai Zasshi. 1989 Oct;31(5):597-602. DOI: 10.2330/joralbiosci1965.31.597.

Поступила 16.09.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. El-Batran M, Soliman N, El-Wakil Kh. The relationship between cranial base and maxillo-facial morphology in Egyptian children. *Homo*. 2008;59(4):287-300. doi: 10.1016/j.jchb.2008.06.004
2. Sperber GH. Craniofacial development. London; 2001. 220 p.
3. Gkantidis N, Halazonetis DJ. Morphological integration between the cranial base and the face in children and adults. *J Anat*. 2011 Apr;218(4):426-38. doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01346.x
4. Seshayyan S, ed. Inderbir Singh's Textbook of Anatomy: Head and Neck, Neuroanatomy, Genetics. 6th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016. 544 p.
5. Solodkaya KI, Petrovskaya VV, Gioeva YuA. Study of the peculiarities of the shape and position of the skull base bones in people with different types of facial skeleton using cone beam computed tomography. *Stomatologiya*. 2020;99(6):38-43. (In Russ.). doi: 10.17116/stomat20209906138
6. vonArx T, Lozanoff S. Clinical oral anatomy. A comprehensive review for dental practitioners and researchers. Luxembourg: Springer; 2017. 587 p.
7. Kamath V, Asif M, Shetty R, Avadhani R. Binary logistic regression analysis of hard palate dimensions for sexing human crania. *Anat Cell Biol*. 2016 Jun;49(2):151-159. doi: 10.5115/acb.2016.49.2.151
8. Galaktionova NA, Aleshkina OYu, Konnova OV, Muzurova LV, Anisimova EA, Syrova OV. Bilateral and type variability of morphometric parameters of canine fossa in mature women. *Izv Vyssh Ucheb Zavedenii Povolzh Region Med Nauki*. 2021;(3):58-67. (In Russ.)
9. Savoldi F, Massetti F, Tsoi JKH, Matinlinna JP, Yeung AWK, Tanaka R, et al. Anteroposterior length of the maxillary complex and its relationship with the anterior cranial base. *Angle Orthod*. 2021 Jan;91(1):88-97. doi: 10.2319/020520-82.1
10. Krylov AA. Psychology. 2-e izd. Moscow, RF: Prospekt; 2005. 752 p. (In Russ.)
11. Langlaey NR, Jantz LM, Ousley SD, Jantz RL, Milner G. Data Collection Procedures for Forensic Skeletal Material 2.0. Knoxville, Tennessee; 2016. 116 p.
12. Zhizhin KS. Medical statistics. Rostov-on-Don: Feniks; 2007. 160 p. (In Russ.)
13. Bastir M, Rosas A, O'higgins P. Craniofacial levels and the morphological maturation of the human skull. *J Anat*. 2006 Nov;209(5):637-654. doi: 10.1111/j.1469-7580.2006.00644.x
14. Enlow DH, Hans MG. Essentials of facial growth. 2nd ed. Ann Arbor: Needham Press; 2008. 512 p.
15. Macari AT, Karam IA, Tabri D, Saredidine D, Hamdan A-L. Correlation between the length and sagittal projection of the upper and lower jaw and the fundamental frequency. *J Voice*. 2014 May;28(3):291-296. doi: 10.1016/j.jvoice.2013.10.003
16. Mahmud S. Cranial size and its relations to the length of the hard palate and retropalatal space in Japanese dry skulls. *Shika Kiso Igakkai Zasshi*. 1989 Oct;31(5):597-602. doi: 10.2330/joralbiosci1965.31.597

Submitted 16.09.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

В.Б. Шадлинский – академик Российской академии наук, д.м.н., профессор-консультант кафедры анатомии человека и медицинской терминологии, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, <https://orcid.org/0000-0002-9296-5963>;

А.С. Абдуллаев – доктор философии по медицине, доцент, заведующий кафедрой анатомии человека и медицинской терминологии, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, <https://orcid.org/0000-0002-7447-5311>, e-mail: anarabdullaev72@mail.ru – Абдуллаев Анар Сардар оглы.

Information about authors:

V.B. Shadlinski – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, consulting professor of the Chair of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku, <https://orcid.org/0000-0002-9296-5963>;

A.S. Abdullayev – Doctor of philosophy in medicine, associate professor, head of the Chair of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku, <https://orcid.org/0000-0002-7447-5311>, e-mail: anarabdullaev72@mail.ru – Abdullayev Anar Sardar ogly.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.40>

Морфометрический анализ возрастных изменений сосудистой сети простаты

И.А. Петько, А.К. Усович, С.Д. Толстая

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

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 40-46.

Morphometric analysis of age-related changes in the prostate vascular network

I.A. Piatsko, A.K. Usovich, S.D. Tolstaya

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

Vestnik VGMU. 2024;23(6):40-46.

Резюме.

Цель – проанализировать возрастные изменения морфометрических параметров сосудистой сети в различных структурных зонах простаты и их взаимосвязь с показателями внеорганов сосудов.

Материал и методы. На аутопсийном материале исследованы кровеносные сосуды 47 простат мужчин трех возрастных групп (22-35 лет, 36-60 лет, 61-75 лет). Изучены структурные и морфометрические изменения внутриорганов (артерий, вен, микрососудов) в различных зонах простаты и околоорганов (артерий, вен) сосудов простаты гистологическими и морфометрическими методами. Результаты обрабатывали при помощи программы STATISTICA 10. Результаты. Установлено, что возрастные изменения внутриорганной сосудистой сети простаты носят зонально-специфический характер. Уменьшение плотности капилляров, утолщение стенок сосудов и увеличение диаметра вен происходят с увеличением возраста. В пожилом возрасте (61-75 лет) выявлены выраженные дегенеративные изменения, включая развитие паравазального фиброза и гипоксии тканей. Для околоорганов артерий, вен простаты установлена умеренная корреляционная связь между возрастом и их внутренним диаметром, а также толщиной их стенок.

Заключение. Возрастные изменения сосудистой сети простаты при сохранении общеизвестных закономерностей и этапов инволюции имеют зонально-специфический характер.

Ключевые слова: простата, сосудистая сеть, возрастные изменения, микроциркуляция, доброкачественная гиперплазия, морфометрия.

Abstract.

Objectives. To analyze the age-related changes of morphometric parameters of the vascular network in various structural zones of the prostate gland and their relationship with indicators of extraorgan vessels.

Material and Methods. Blood vessels were examined on the autopsy material from 47 men distributed into three age groups (22-35 years, 36-60 years, and 61-75 years). Structural and morphometric changes in the prostate intraorgan arteries, veins, capillaries in its different zones and prostate periorgan arteries and veins were studied using histological and morphometric methods. Results were processed using STATISTICA 10 software package.

Results. Age-related changes in the vascular network of the prostate gland were found to be zone-specific. A decrease in capillary density, thickening of vessel walls, and an increase in venous diameter were observed with advancing age. In elderly men (61-75 years), pronounced degenerative changes were noted, including the development of paravasal fibrosis and tissue hypoxia. For prostate periorgan arteries and veins, a moderate correlation has been established between age and their internal diameter, as well as the thickness of their walls.

Conclusions. The age-related changes in the prostate vascular network while maintaining well-known patterns and involution stages are zone-specific.

Keywords: prostate, vascular network, age-related changes, microcirculation, benign prostatic hyperplasia, morphometry.

Введение

Простата играет важную роль в репродуктивной системе мужчины, поддерживая нормальное функционирование через секрецию специфических веществ, обеспечивающих жизнеспособность сперматозоидов. Однако её сосудистая сеть часто остается вне поля зрения, несмотря на ключевую роль в обеспечении гомеостаза органа. Нарушения микроциркуляции могут способствовать развитию патологий, таких как доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ), хронический простатит и рак простаты. Патогенез ДГПЖ является сложным и многофакторным процессом, включающим гормональные, воспалительные, возрастные факторы и изменения микроциркуляторного русла простаты [1, 2]. Возрастные изменения микроциркуляции простаты существенно влияют на её функциональное состояние и предрасположенность к различным заболеваниям, включая ДГПЖ и хронический простатит. С возрастом происходят структурные и функциональные изменения в сосудистой сети органа, что приводит к ухудшению кровоснабжения и, как следствие, к нарушению функций. Для возраста 18–35 лет по сравнению с подростковым возрастом характерна стабилизация сосудистой сети. Простата достигает полного функционального созревания, кровотоки остаются стабильными, сосуды сохраняют высокую эластичность. Сосудистая сеть функционирует оптимально, обеспечивая адекватное кровоснабжение. Для возраста 50–65 лет характерно снижение эластичности сосудов, утолщение их стенок и снижение их эластичности, появляется тенденция к гипоксии тканей простаты [3]. В результате хронического воспаления или гипоксии наблюдается отложение коллагена в стенках сосудов и периваскулярных тканях, что приводит к снижению капиллярной плотности [4]. В этом возрасте значительная часть мужчин сталкивается с ДГПЖ. Кроме того, ухудшение кровотока может провоцировать развитие хронического простатита. В пожилом и старческом возрасте происходят тяжелые сосудистые изменения. В этом возрастном периоде сосудистая сеть простаты подвергается значительным дегенеративным изменениям. Происходит кальцификация сосудов, что значительно ухудшает кровотоки [5, 6], гипоксия тканей. Хроническая гипоксия стимулирует ангиогенез, однако вновь образованные сосуды часто нефункциональны. На этом этапе возрастные изменения сосудов

становятся важным фактором риска развития злокачественных новообразований [3]. Таким образом, анализ возрастных сосудистых изменений необходим для понимания механизмов, лежащих в основе этих заболеваний, и для разработки новых терапевтических подходов [3, 4, 7, 8]. Простата – орган неоднородный. Он состоит из различных структурных зон, каждая из которых обладает уникальными анатомическими, функциональными и сосудистыми характеристиками. Центральная, периферическая и переходная зоны отличаются не только функциональной нагрузкой, но и структурными особенностями микроциркуляторного русла. Возрастные изменения сосудистой сети простаты существенно влияют на её функцию и предрасположенность к заболеваниям. Неоднократно указывалось на недостаточную изученность различий в изменениях сосудистых сетей структурных зон простаты [9, 10, 11, 12]. Не сравнивались изменения внутриорганных русел органа с таковыми в околоорганных сосудах. Архитектоника и возрастные изменения конструкции кровеносного русла простаты, в том числе и микроциркуляторного, были описаны нами ранее [6]. Детальное сравнение морфометрических изменений сосудов не проводилось.

Цель данной работы – проанализировать возрастные изменения морфометрических параметров сосудистой сети в различных структурных зонах простаты и их взаимосвязь с показателями внеорганных сосудов.

Материал и методы

Объект исследования: Исследование проведено на простатах, выделенных из органо-комплексов таза, включающих мочевой пузырь, простату, семявыносящие протоки, семенные пузырьки и прямую кишку, взятых у 47 трупов мужчин различного возраста: первый и второй периоды зрелого возраста, а также пожилой возраст (табл. 1). Материал получен в соответствии с требованиями Закона Республики Беларусь от 12.11.2001 №55-3 «О погребении и похоронном деле». Критерии включения: 1. Возраст мужчин: от 22 и старше (табл. 1); 2. Причины смерти: не связанные с заболеваниями мочеполового аппарата; 3. Сохраненные анатомически неизменные препараты простаты: симметричной формы, ровной поверхности, плотной консистенции, без видимых узлов или патологических изменений на разрезах. Критерии исключения: 1. Препара-

Таблица 1 – Распределение материала исследования в соответствии с возрастной группой

Название периода	Первый период зрелого возраста	Второй период зрелого возраста	Пожилой возраст
Возраст в годах	22-35	36-60	61-75
Число наблюдений	15	17	15

ты простаты увеличенных размеров с асимметричной формой или бугристой поверхностью; 2. Препараты с неоднородной плотностью или выраженными патологическими изменениями.

Проводили фиксацию и микропрепарирование простаты. Материал фиксировали в 4% растворе формальдегида. Выделяли внеорганные кровеносные сосуды, фрагменты которых брали на расстоянии 1-1,5 см от капсулы предстательной железы. Для исследования внутриорганных сосудов и желез биопсийный материал брали из всех структурных зон простаты, включая передне-медиальную (ПМ) зону, верхнемедиальную зону (ВМ), нижнезаднюю (НЗ) и нижнебоковую (НЛ) части нижне-задне-латеральной зоны (НЗЛ), нежелезистую передне-срединную зону (ПС) в соответствии с методикой L.E. Tisell и H. Salander [13]. Исследования выполнены на тотальных и субтотальных срезах органа толщиной 5 мкм, полученных на ротационном микротоме (Leica Microsystems, Germany). Используются общегистологические окраски (гематоксилин-эозином). Коллагеновые, ретикулярные волокна и мышечную ткань окрашивали азокармином по Heidenhain и Mallory. Для изучения гемомикроциркуляторного русла использовали безыглекционный метод В.В. Куприянова (1965) и аденозин-свинцовый метод А.М. Чилингарян (1977) в модификации А.Г. Сапожникова и П.Ф. Степанова [14].

Определение морфометрических параметров основных структурных компонентов и гемомикроциркуляторного русла различных отделов простаты проводилось на препаратах, импрегнированных по В.В.Куприянову, окрашенных аденозин-свинцовым методом, азокармином по Heidenhain. Выделенные зоны заливали в парафин и готовили гистологические препараты. На ротационном микротоме (Leica Microsystems, Germany) готовили срезы толщиной 5 мкм. Визуализация осуществлялась с использованием светового микроскопа Leica DM 2000 (Leica Microsystems, Germany) при увеличениях x100, x200, x400, x630. Полученные микрофотографии обрабатывались с использованием программы анализа изображений Fiji Image J (RSB, USA) и

морфометрической программы Leica LAS V3.6 (Leica Microsystems, Germany). В каждой структурной зоне проводили измерения следующих характеристик сосудистой сети: удельный объем внутриорганных сосудов (артерий, вен, капилляров) на 1 мм³ ткани; диаметр артерий и вен. В целом в простате измеряли внутренний диаметр внеорганных и внутриорганных артерий и вен, толщину стенки внеорганных и внутриорганных артерий и вен.

Статистическую обработку проводили с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft, США, лицензия учреждения образования «ВГМУ»). Для оценки корреляций использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Интерпретация значений коэффициента: R≤0,25 – слабая корреляция; 0,25≤R≤0,75 – умеренная корреляция; R>0,75 – сильная корреляция.

Результаты и обсуждение

Уже в первом периоде зрелого возраста начинают выявляться различия в размерах внутриорганных (радиальных) артерий в различных структурных зонах простаты. Установлены статистически достоверные различия диаметра внутриорганных артерий между передне-медиальной зоной и нижне-задне-латеральной зоной (p = 0,008), а также между передне-медиальной зоной и нежелезистой передне-срединной зоной простаты (p = 0,02) (табл. 2).

Помимо этого, выявлены различия в удельном объеме внутриорганных артерий между нежелезистой передне-срединной зоной, передне-медиальной зоной (p=0,002) и нижне-задне-латеральной зоной (p=0,01) (табл. 3). Это подтверждает указания об адекватном кровоснабжении структур простаты для для ее оптимального функционирования [5, 6].

Во втором периоде зрелого возраста (36–60 лет) структура и морфологические характеристики кровеносного русла у одних мужчин остаются аналогичными показателям 25-30-летнего возраста, а у других проявляются изменения, схожие с таковыми у пожилых мужчин. Установлено, что

Таблица 2 – Динамика изменения диаметра внутриорганных артерий простаты человека, мкм (М [1st Qu; 3rd Qu])

Возраст	Зона простаты									
	ВМ	p	ПМ	p	НЗ	p	НЛ	p	ПС	p
Первый период зрелого возраста	13,8 (7,7;24,9)		16,2 (10,4;24,8)		11,2 (6,8;20)		13,2 (7,9;21,4)		12,7 (7,1;22,2)	
Второй период зрелого возраста	14 (7,9;24,2)	0,9	14,6 (7,6;24,2)	0,27	14 (8,6;23,25)	0,07	13,3 (9,6;25)	0,4	11,5 (7,2;17,1)	0,5
Пожилой возраст	13,4 (10,5;20,4)	0,8	18 (11,5;35)	0,01	13 (8,2;22,4)	0,7	21,5 (13,5;31,7)	0,002	14,8 (10,1;23,4)	0,2

Таблица 3 – Динамика изменения удельного объема внутриорганных артерий, вен, капилляров в структурных зонах простаты в 1 мм³ ткани

Возраст	Структурный компонент	Зона простаты							
		ВМ	p	ПМ	p	НЗЛ	p	ПС	p
Первый период зрелого возраста	Артерии	10,2 (8,9;11,5)		11,0 (9,6;13,1)		12,3 (10,1;14,8)		9,8 (7,2;12)	
	Вены	21,4 (19,8;25,5)		16,7 (12,3;18,3)		24,0 (19,2;27,1)		19,7 (17,6;23,8)	
	Капилляры	103,9 (99,2;113,2)		115,1 (101,2;137)		102,2 (98,2;115)		109,9 (97,9;125)	
Второй период зрелого возраста	Артерии	11,6 (9,3;13,8)	0,7	10,0 (8,6;11,8)	0,8	11,6 (9,9;14,2)	0,8	12,7 (11;15,3)	0,2
	Вены	27,8 (22,5;31)	0,4	26,3 (21,8;31,1)	0,001	18,4 (16,5;22,3)	0,02	18,4 (17,6;23,2)	0,8
	Капилляры	123,3 (108,2;136,1)	0,01	144,1 (120;156,1)	0,003	116,6 (99,2;128,8)	0,03	99,3 (89,2;108)	0,1
Пожилой возраст	Артерии	9,8 (7,9;12,3)	0,001	9,9 (7,9;12)	0,7	11,6 (9,6;13,6)	0,9	7,9 (5,9;12,6)	0
	Вены	24,5 (19,8;27,4)	0,2	19,6 (17,9;24,5)	0,03	20,5 (18,7;23,4)	0,8	22,1 (20;24,2)	0,1
	Капилляры	101,8 (100,6;119,3)	0	89,7 (85,1;96,3)	0	95,4 (9,5;10,3)	0,02	78,8 (72,9;82,9)	0

в этом возрасте нет четких закономерностей в структуре внутриорганных кровеносного русла и сосудисто-тканевых отношений. Не выявлены статистически значимые различия в диаметре внутриорганных артерий между зонами простаты по сравнению с первым периодом зрелого возраста ($p > 0,05$). Однако отмечено увеличение удельного объема внутриорганных вен только в передне-медиальной зоне ($p = 0,001$) и капилляров во всех структурных зонах простаты ($p < 0,05$). В пожилом возрасте (61-74 года) наблюдается статистически достоверное снижение удельного объема капилляров во всех структурных зонах

простаты ($p < 0,05$). Также отмечены возрастные изменения в строении стенок артерий и вен простаты. Диаметр внутриорганных вен увеличивается, особенно в ниже-задне-латеральной зоне ($p = 0,0003$, табл. 4), что сопровождается развитием паравазального фиброза.

В пожилом возрасте, в сравнении с предыдущим возрастным периодом, статистически достоверно ($p < 0,05$) снижаются удельные объемы капилляров во всех структурных зонах простаты. В простате мужчин, начиная с первого периода зрелого возраста до пожилого, выявлены изменения в строении стенок артерий и вен. Ко-

Таблица 4 – Динамика изменения диаметра внутриорганных вен в структурных зонах простаты человека, мкм (М [1st Qu; 3rd Qu])

Зона простаты										
Возраст	ВМ	p	ПМ	p	НЗ	p	НЛ	p	ПС	p
Первый период зрелого возраста	15,6 (8,4;24)		14,8 (10,3;35)		9,48 (6,8;17,9)		12,4 (5,9;17)		12,1 (5,6;30)	
Второй период зрелого возраста	14,3 (8,3;24,7)	0,9	14,6 (8;31,9)	0,6	14,9 (9,1;32)	0,003	18,1 (9,5;38)	0	14,5 (7,2;25)	0,6
Пожилой возраст	25,5 (16,5;38)	0	29,7 (18;58)	0	22,2 (15,1;42,5)	0	30,7 (23;47,7)	0	30 (19;50)	0

Таблица 5 – Сводная таблица корреляции рангов Спирмена между возрастом мужчин и морфометрическими параметрами внутри- и внеорганных кровеносных сосудов простаты (r)

Показатели	r	Характеристика связи
Внутренний диаметр внеорганных артерий	0,31	Умеренная
Внутренний диаметр внеорганных вен	0,43	Умеренная
Внутренний диаметр внутриорганных артерий	0,085	Слабая
Внутренний диаметр внутриорганных вен	0,37	Умеренная
Толщина стенки внеорганных артерий	0,37	Умеренная
Толщина стенки внеорганных вен	0,08	Слабая
Толщина стенки внутриорганных артерий	0,3	Умеренная
Толщина стенки внутриорганных вен	0,13	Слабая

эффицент корреляции внутренних диаметров внеорганных артерий, внеорганных вен, внутриорганных вен, а также толщины стенок внеорганных артерий и вен указывает на умеренную прямую корреляцию в возрастные периоды 22-35 лет, 36-48 лет и 61-74 года во всех структурных зонах простаты (табл. 5). Внутренний диаметр внутриорганных артерий и толщина стенок внутриорганных артерий и вен характеризуются возрастной динамикой со слабой прямой корреляционной связью.

Различия в сроках развития обнаруженных сенильных изменений сосудистого русла, вероятно, обусловлены индивидуальными особенностями мужчин. Это выявленные в простатах некоторых мужчин старше 35 лет повреждение эндотелия под влиянием факторов риска (курение, низкая физическая активность, несбалансированное питание, гипертония и сахарный диабет) [1, 2, 3], признаки утолщения стенок артериол и снижения плотности капилляров в связи с началом снижения уровня тестостерона, а у мужчин 50-65 лет снижение эластичности сосудов, утолщение стенок сосудов и снижение их эластичности, тенденция к гипоксии тканей [4], отложение коллагена в стенках сосудов и периваскулярных тканях, приводящее к снижению плотности капиллярной сети [4, 5].

Мы не выявили взаимосвязи между размерами стенок вне- и внутриорганных сосудов. Коэффициенты корреляции Спирмена во всех случаях не показали статистически значимых различий ($p > 0,001$) между этими параметрами.

Таким образом, результаты исследования подтверждают, что возрастные изменения сосудистой сети простаты носят зонально-специфический характер. Увеличение диаметра вен связано с паравазальным фиброзом, однако оно не зависит от увеличения диаметра внеорганных сосудов. Корреляционный анализ показывает умеренную связь между возрастом и морфометрическими характеристиками сосудов.

Заключение

1. Установлена умеренная корреляционная связь между возрастом и внутренним диаметром внеорганных артерий, вен простаты, а также толщиной их стенок.
2. Выявлена слабая корреляция между возрастом и морфометрическими показателями внутриорганных артерий и вен простаты.
3. Увеличение диаметра вен связано с возрастным паравазальным фиброзом, что может свидетельствовать о компенсаторных изменениях.
4. Зонально-специфические изменения со-

судистой сети простаты подчёркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов возрастной перестройки тканей и их влияния на патологические процессы, такие как доброкачественная гиперплазия или хронический простатит.

Литература

1. Prostatic artery embolization: Indications, preparation, techniques, imaging evaluation, reporting, and complications / U. S. Dias, M. R. Liberato de Moura, P. C. Cavalcante Viana [et al.] // Radiographics. 2021 Sep-Oct. Vol. 41, № 5. P. 1509–1530. DOI: 10.1148/rg.2021210045
2. Kim, E. H. Management of Benign Prostatic Hyperplasia / E. H. Kim, J. A. Larson, G. L. Andriole // Annual review of medicine. 2016. Vol. 67. P. 137–151. DOI: 10.1146/annurev-med-063114-123633
3. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia / A. P Berger, G. Bartsch, M. Deibl [et al.] // BJU international. 2006 Nov. Vol. 98, № 5. P. 1038–1042. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06400.x
4. The Effects of Aging on the Molecular and Cellular Composition of the Prostate Microenvironment / D. Bianchi-Frias, F. Vakar-Lopez, I. M. Coleman [et al.] // PloS One. 2010 Sep. Vol. 5, № 9. Art. e12501. DOI: 10.1371/journal.pone.0012501
5. Возрастные изменения микроциркуляции: роль регулярной физической активности / П. В. Михайлов, А. В. Муравьев, И. А. Осетров, А. А. Муравьев // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 3. С. 82–91. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-9
6. Структурная организация микрососудистых комплексов мышечных пучков и желез простаты человека в онтогенезе // А. К. Усович, С. Д. Толстая, В. А. Краснобаев, И. А. Петько // Урология. 2013. № 2. С. 52–55.
7. Эхосонаграфические и доплерометрические изменения предстательной железы у больных хроническим простатитом / И. Б. Сосновский, А. Т. Терешин, А. И. Лагунов,

А. Б. Икхаев. Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ehosonograficheskie-i-dopplerometricheskie-izmeneniya-predstatelnoy-zhelezy-u-bolnyh-hronicheskim-prostatitom>номер=1 (дата обращения: 04.12.2024).

8. Винник, Ю. Ю. Особенности течения хронического абактериального простатита с воспалительным компонентом у мужчин первого периода зрелого возраста в зависимости от соматотипа. Часть 2: лабораторно-инструментальная характеристика / Ю. Ю. Винник, В. В. Борисов // Урология. 2019. № 5. С. 86–93. DOI: 10.18565/urology.2019.5.86-93
9. Jin, K. A Microcirculatory Theory of Aging / K. Jin // Aging and Disease. 2019 Jun. Vol. 10, № 3. P. 676–683. DOI: 10.14336/AD.2019.0315
10. Барышников, И. А. Анатомо-метрические параметры и топография предстательной железы у мужчин зрелого возраста по данным магнитно-резонансной томографии / И. А. Барышников // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2018. Т. 2, № 4. С. 3–10. DOI: 10.17116/operhirurg201820413
11. Prostate Cancer Microvascular Routes: Exploration and Measurement Strategies Life / F. Grizzi, M. A. A. Hegazi, M. Zaroni [et al.] // Life (Basel). 2023 Oct. Vol. 13, № 10. P. 2034. DOI: 10.3390/life13102034
12. White, C. W. Age-related changes in the innervation of the prostate gland: implications for prostate cancer initiation and progression / C. W. White, J. H. Xie, S. Ventura // Organogenesis. 2013 Jul-Sep. Vol. 9, № 3. P. 206–215. DOI: 10.4161/org.24843
13. Tisell, L. E. The Lobes of the Human Prostate / L. E. Tisell, H. Salander // Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 1975. Vol. 9, № 3. P. 185–191. DOI: 10.3109/00365597509134209
14. Степанов, П. Ф. Методы элективного выявления микроциркуляторного русла с использованием аденозинфосфатов и азотнокислого свинца / П. Ф. Степанов, А. Г. Сапожников // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1984. Т. 86, № 6. С. 90–93.

Поступила 25.09.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Dias US, Liberato de Moura MR, Cavalcante Viana PC, Moreira de Assis A, Marcelino ASZ, Mota Moreira A, et al. Prostatic artery embolization: Indications, preparation, techniques, imaging evaluation, reporting, and complications. Radiographics. 2021 Sep-Oct;41(5):1509-1530. doi: 10.1148/rg.2021200144
2. Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. Annu Rev Med. 2016;67:137-51. doi: 10.1146/annurev-med-063014-123902
3. Berger AP, Bartsch G, Deibl M, Alber H, Pachinger O, Fritsche Gt, et al. Atherosclerosis as a risk factor for benign prostatic hyperplasia. BJU Int. 2006 Nov;98(5):1038-1042. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06400.x
4. Bianchi-Frias D, Vakar-Lopez F, Coleman IM, Plymate SR, Reed MJ, Nelson PS. The Effects of Aging on the Molecular and Cellular Composition of the Prostate Microenvironment.

PLoS One. 2010 Sep;5(9):e12501. doi: 10.1371/journal.pone.0012501

5. Mikhaylov PV, Muravyev AV, Osetrov IA, Muravyev AA. Age-related changes in the microcirculation: the role of regular physical activity. Nauch Rezul'taty Biomed Issled. 2015;5(3):82-91. (In Russ.). doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-9
6. Usovich AK, Tolstaya SD, Krasnobayev VA, Petko IA. Structural organization of microvascular complexes of human prostate muscle bundles and glands in ontogenesis. Urologiya. 2013;(2):52-55. (In Russ.)
7. Sosnovskiy IB, Tereshin AT, Lagunov AI, Ikkhaev AB. Echsonographic and Dopplerometric changes of the prostate gland in patients with chronic prostatitis. Vestn Novykh Med Tekhnologii Elektron Izd. 2012;(1). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/ehosonograficheskie-i-dopplerometricheskie-izmeneniya-predstatelnoy-zhelezy-u-bolnyh-hronicheskim-prostatitom>номер=1 [Accessed 3th

- December 2024]. (In Russ.).
8. Vinnik YuYu, Borisov VV. Features of the course of chronic abacterial prostatitis with inflammatory component in men of the first period of adulthood depending on somatotype. Part 2: laboratory and instrumental characterization. *Urologiya*. 2019;(5):86-93. (In Russ.). doi: 10.18565/urology.2019.5.86-93
 9. Jin K. A Microcirculatory Theory of Aging. *Aging Dis*. 2019 Jun;10(3):676-683. doi: 10.14336/AD.2019.0315
 10. Baryshnikov IA. Anatomico-metric parameters and topography of the prostate gland in mature men according to magnetic resonance imaging data. *Operativ Khirurgiya Klin Anatomiya*. 2018;2(4):3-10. (In Russ.). doi: 10.17116/operhirurg201820413
 11. Grizzi F, Hegazi MAAA, Zaroni M, Vota P, Toia G, Clementi MC, et al. Prostate Cancer Microvascular Routes: Exploration and Measurement Strategies *Life*. *Life (Basel)*. 2023 Oct 9;13(10):2034. doi: 10.3390/life13102034
 12. White CW, Xie JH, Ventura S. Age-related changes in the innervation of the prostate gland: implications for prostate cancer initiation and progression. *Organogenesis*. 2013 Jul-Sep;9(3):206-215. doi: 10.4161/org.24843
 13. Tisell LE, Salander H. The Lobes of the Human Prostate. *Scand J Urol Nephrol*. 1975;9(3):185-191. doi: 10.3109/00365597509134209
 14. Stepanov PF, Sapozhnikov AG. Methods of elective detection of the microcirculatory channel using adenosine phosphates and lead nitrate oxide. *Arkh Anatomii Gistologii Embriologii*. 1984;86(6):90-93. (In Russ.)

Submitted 25.09.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

И.А. Петько – к.б.н., доцент кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: irina.petko.75@mail.ru – Петько Ирина Александровна;

А.К. Усович – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.Д. Толстая – старший преподаватель кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

I.A. Piatsko – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

e-mail: irina.petko.75@mail.ru – Iryna A. Piatsko;

A.K. Usovich – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Human Anatomy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

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

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.47>

Оценка пептидов мочи и сыворотки крови при пролиферативных и непролиферативных формах первичного хронического гломерулонефрита

Л.И. Бондарева, Л.Р. Выхристенко

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

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 47-54.

Assessment of urine and blood serum peptides in proliferative and non-proliferative forms of primary chronic glomerulonephritis

L.I. Bondareva, L.R. Vykhrystenka

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

Vestnik VGMU. 2024;23(6):47-54.

Резюме.

Цель исследования – определение протеинов сыворотки крови и мочи у пациентов с пролиферативными и непролиферативными формами первичного хронического гломерулонефрита (ХГН) и выявление их взаимосвязи с показателями функции почек.

Материал и методы. В исследование включен 41 пациент 19-62 лет с первичным ХГН, 1-я группа – пациенты (n=29) с пролиферативными формами ХГН, 2-я (n=12) – с нефропролиферативными. Оценивали общеклинические показатели, расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), содержание иммуноглобулинов (Ig) А, G, М, уровни трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β), интерлейкина (ИЛ) – 10 в сыворотке крови, трансферрина, альфа-1-микроглобулина (α-1-МГ) и бета-2-микроглобулина (β-2-МГ) в моче.

Результаты. Выявлены межгрупповые различия по содержанию общего белка сыворотки крови, холестерина, суточной протеинурии, IgA и IgG. У пациентов 1-й группы отмечена прямая взаимосвязь уровня α-1-МГ в моче с уровнем суточной протеинурии и креатинина сыворотки крови, обратная – с уровнем рСКФ. Во 2-й группе уровень β-2-МГ мочи был ассоциирован с креатининемией и обратно коррелировал со снижением рСКФ. По мере нарастания гематурии при пролиферативных ХГН повышался уровень ИЛ-10, при непролиферативных формах – уровни α-1-МГ, β-2-МГ и трансферрина мочи, тогда как уровень ТФР-β сыворотки крови снижался.

Заключение. В качестве потенциальных биомаркеров, определяющих различия между пролиферативными и непролиферативными формами первичного ХГН, могут рассматриваться уровни α-1-МГ, β-2-МГ и трансферрина мочи, ИЛ-10 и ТФР-β сыворотки крови.

Ключевые слова: хронический первичный гломерулонефрит, расчетная скорость клубочковой фильтрации, IgA, IgG, IgM, трансформирующий фактор роста бета, интерлейкин-10, трансферрин, альфа-1-микроглобулин, бета-2-микроглобулин.

Abstract.

Objectives. To determine serum and urine proteins in patients with proliferative and non-proliferative forms of primary chronic glomerulonephritis (CGN); to identify their relationship with indicators of renal function.

Material and methods. The study included 41 patients aged 19-62 years with primary CGN, group 1 - patients (n=29) with proliferative forms of CGN, group 2 (n=12) with nephroproliferative forms. General clinical parameters were assessed as well as the estimated glomerular filtration rate (eGFR), the content of immunoglobulins (Ig) A, G, M, levels of transforming growth factor beta (TFR-β), interleukin (IL) – 10 in blood serum, transferrin, alpha-1-microglobulin (α-1-MG) and beta-2-microglobulin (β-2-MG) in urine.

Results. Intergroup differences in the content of total serum protein, cholesterol, daily proteinuria, IgA and IgG were revealed. In patients of group 1, there was a direct correlation between the level of α -1-MG in urine and the level of daily proteinuria and serum creatinine, the reverse – with the level of eGFR. In group 2, the level of β -2-MG of urine was associated with creatinemia and inversely correlated with a decrease in eGFR. As hematuria increased in proliferative CGN, the level of IL-10 increased, in non-proliferative forms the levels of α -1-MG, β -2-MG and urine transferrin increased, while the level of TFR- β blood serum decreased.

Conclusions. The levels of α -1-MG, β -2-MG and transferrin of urine, IL-10 and TFR- β of blood serum can be considered as potential biomarkers determining the differences between proliferative and non-proliferative forms of primary CGN.

Keywords: chronic primary glomerulonephritis, estimated glomerular filtration rate, IgA, IgG, IgM, transforming growth factor beta, interleukin-10, transferrin, alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin.

Введение

Хронический гломерулонефрит (ХГН) является причиной развития хронической болезни почек (ХБП). С целью определения терапевтической тактики ведения пациента с ХГН и прогноза заболевания выполняется нефробиопсия. Биопсия почки сохраняет позицию «золотого стандарта» выявления диагностических и прогностических гистологических особенностей гломерулярной патологии, однако, являясь инвазивной процедурой, может сопровождаться рядом осложнений. Кроме того, нефробиопсию нельзя часто повторять, и она не предоставляет информацию о патогенезе ХГН на клеточном, молекулярном уровне, или на уровне сигнальных путей [1]. Ключевым направлением биомедицинских исследований в настоящее время является разработка и модернизация неинвазивных биомаркеров заболеваний почек с дальнейшим их клиническим внедрением. Общепринятыми биомаркерами заболевания почек являются изменение креатинина сыворотки крови и уровня альбумина мочи, или отношения альбумин/креатинин мочи. Эти диагностические показатели имеют ограничения на ранних стадиях нарушения функции почек – так называемая «слепая зона», что определяет необходимость дальнейшего поиска качественных и специфических биомаркеров. Успехи в протеомных исследованиях привели к открытию все большего количества потенциальных биомаркеров и идентификации биомаркеров-кандидатов для клинического применения в контексте лечения заболеваний почек [2]. В качестве «жидкостной биопсии» предлагается протеомный анализ мочи [3], хотя другие исследователи расходятся во мнениях относительно ценности протеомики мочи по сравнению с биопсией почки [4]. Прогнозируется, что дальнейшие исследования протеома мочи

будут способствовать верификации конкретного заболевания почек у пациентов со схожими проявлениями, позволят прогнозировать реакцию на лекарственную терапию [3, 4].

Цель исследования – определение протеинов сыворотки крови и мочи у пациентов с пролиферативными и непролиферативными формами первичного ХГН и выявление их взаимосвязи с показателями функции почек.

Материал и методы

В исследование включен 41 пациент нефрологического отделения Витебской областной клинической больницы с диагнозом первичного ХГН, морфологическая форма которого детализирована при помощи диагностической нефробиопсии. Из исследования исключены пациенты с вторичным ХГН, хроническими заболеваниями печени, системной красной волчанкой, другими аутоиммунными заболеваниями. Все пациенты получали стандартную фармакотерапию в соответствии с республиканским протоколом обследования и лечения пациентов с нефрологическими заболеваниями [5].

Дизайн исследования – открытое сравнительное исследование в реальной клинической практике.

Средний возраст исследуемой когорты пациентов составил $37,24 \pm 11,21$ года, женщин было 15 (36,6 %), мужчин – 26 (63,41%).

На момент диагностики поражения почек регистрировали следующие клинические и лабораторные показатели: креатинин сыворотки (Pcr) с определением расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле СКД-EPi, стадию хронической болезни почек (ХБП), максимальные значения систолического и диастолического артериального давления (АД), уровень

протеинурии в общем анализе мочи, суточную потерю белка (СПБ), общий белок и холестерин сыворотки крови, изменения осадка мочи при микроскопии, показатели клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин), содержание иммуноглобулинов (Ig). Уровни трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), интерлейкина (ИЛ)-10 в сыворотке крови, содержание трансферрина, альфа-1-микроглобулина (α -1-МГ) и бета-2-микроглобулина (β -2-МГ) в моче определяли иммуноферментным анализом на универсальном фотометре Ф 300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь). Пороговое значение для определения ИЛ-10 в сыворотке крови составляло 7,813-500 pg/ml; референсные значения для ТФР- β сыворотки крови – 31,25-2000 pg/ml; для показателей β -2-МГ в моче – 1,563-100 нг/мл, для α -1-МГ – 0,156-10 нг/мл; для трансферрина – 0,313-20 нг/мл.

Статистические исследования. Для описательной статистики качественных параметров использовали частоты (доли, проценты). Непрерывные переменные выражены как среднее значение с его стандартным отклонением ($M \pm SD$) или как медиана с межквартильным размахом ($Me (25\%;75\%)$) в зависимости от распределения признака или среднее и 95% ДИ. Межгрупповые различия в зависимости от типа переменных и характера распределения оценивали при помощи парного t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона, U-теста Манна–Уитни, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки связей между показателями применяли корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение

Согласно морфологической классификации все пациенты с ХГН были разделены на две группы: 1-я – пролиферативные (воспалительные) формы ($n=29$) и 2-я – нефропролиферативные формы ($n=12$). Пролиферативные формы ХГН представлены IgA-нефропатией (23/29; 79,3%), мезангио-пролиферативным (5/29; 17,2%) и мембрано-пролиферативным (1/29; 3,5%) гломерулонефритом; непролиферативные – мембранозной нефропатией (3/12; 25%), фокально-сегментарным гломерулосклерозом (9/12; 75%).

Общая характеристика групп пациентов с первичным ХГН.

Выявлены межгрупповые различия по содержанию белка сыворотки крови, холестерину,

суточной протеинурии (табл. 1). В 1-й группе пролиферативных форм ХГН отмечался более высокий уровень общего белка сыворотки крови – $73,27 \pm 5,1$ г/л против $65,9 \pm 12$ г/л во 2-й группе ($p=0,008$). Суточная протеинурия во 2-й группе непролиферативных форм ХГН составила $1,5 \pm 1,3$ г/л в сравнении с 1-й группой – $0,78 \pm 0,8$ г/л ($p=0,04$). Уровень холестерина также был выше во 2-й группе – $7,03 \pm 2,9$ ммоль/л, тогда как в 1-й группе он составил $5,43 \pm 1,3$ ммоль/л ($p=0,02$).

Анализ иммунологических показателей сыворотки крови и белков мочи

Содержание IgA и IgG в сыворотке крови пациентов 1-й группы было существенно выше в сравнении со 2-й группой ($p=0,04$, табл. 2).

Уровень α -1-МГ в моче был выше референсного значения только у 2-х пациентов (6,9%) с IgA-нефропатией в 1-й группе – его медиана составила 4,9 нг/мл, тогда как во 2-й группе была выше нормальных значений – 12,74 нг/мл, при этом статистические межгрупповые различия не выявлены ($p=0,14$). Уровень β -2-МГ в моче был в пределах нормальных значений в обеих группах, но во 2-й группе выше – $19,21 \pm 6,6$ нг/мл против $7,49 \pm 1,7$ нг/мл ($p=0,02$).

По уровню исследуемых противовоспалительных цитокинов – ТФР- β и ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов двух групп различий не выявлено.

Корреляции исследуемых лабораторных и иммунологических показателей у пациентов с ХГН

Взаимосвязи показателей пациентов с пролиферативными формами ХГН представлены в таблице 3.

Изменения уровня креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии имели достоверную прямую связь с α -1-МГ мочи ($r=0,75$; $p < 0,001$ и $r=0,56$; $p=0,003$ соответственно), умеренную обратную связь с уровнем pСКФ ($r=-0,47$; $p=0,018$).

Суточная протеинурия имела прямую умеренную связь с уровнем IgM сыворотки крови ($r=0,47$; $p=0,018$).

Между уровнем гематурии и сывороточным ИЛ-10 ($r=0,59$; $p=0,01$) выявлена умеренная связь.

Ассоциаций между исследуемыми иммунологическими показателями крови – IgA, IgG, ТФР- β с белками мочи, Pcr, гематурией не обнаружено.

При непролиферативных формах ХГН выявлены следующие взаимосвязи исследуемых

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническим гломерулонефритом (n=41)

Показатель, единицы измерения	1-я группа, пролиферативные формы ХГН (n=29) Me[25%;75%]	2-я группа, непролиферативные формы ХГН (n=12) Me[25%;75%]	p
Креатинин, ммоль/л	0,12 (0,089; 0,125)	0,099 (0,07;0,103)	0,25
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	107,61(75,45; 126,1)	101,10 (72,76;129,45)	0,74
Стадия ХБП, n (%):			
1 (≥90 мл/мин/1,73 м ²)	18 (62,07%)	8 (66,70%)	
2 (60–89 мл/мин/1,73 м ²)	6 (20,69%)	2 (16,70%)	
3 (30–59 мл/мин/1,73 м ²)	5 (17,24%)	2 (16,70%)	
4 (15–29 мл/мин/1,73 м ²)	-	-	
5 (<15 мл/мин/1,73 м ²)	-	-	
Гематурия, п/зр	15,55 (3,0;20,0)	14,25 (1,5;11,5)	0,86
СПБ, г/24 ч/1,73 м ²	0,78 (0,188;0,908)	1,50 (0,62;2,31)	0,04
Холестерин, ммоль/л	5,43 (4,91;5,92)	7,03 (4,96;9,1)	0,02
Общий белок сыворотки, г/л	73,24 (71,00;76,00)	65,90 (58,29;73,54)	0,008
Гемоглобин, г/л	145,42(134,5;159,5)	143,58 (133,69;153,47)	0,78
Анемия (гемоглобин <120 г/л), n (%)	3 (10,34%)	1 (8,30%)	0,84
Систолическое АД, мм рт. ст.	132,9 (120,0;140,0)	131,25 (112,87;149,63)	0,80
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,2 (80,0;100,0)	84,58 (70,0; 100)	0,67
Артериальная гипертензия, n (%)	14 (48,27%)	5 (41,60%)	0,70

Примечание: p – различия между 1-2-й группами; n – число пациентов.

Таблица 2 – Иммунологические показатели сыворотки крови и белков мочи пациентов с хроническим гломерулонефритом (n=41)

Показатель, единицы измерения	1-я группа, пролиферативные формы ХГН (n=29) Me[25%;75%]	2-я группа, непролиферативные формы ХГН (n=12) Me[25%;75%]	p
IgA сыворотки	3,18 (2,45;3,45)	1,89 (1,15;2,627)	0,04
IgG сыворотки	10,33 (9,47;11,2)	7,30 (5,30;9,30)	0,04
IgM сыворотки	1,14 (0,77;1,28)	1,40 (1,07;1,68)	0,37
ТФР-β сыворотки, pg/ml	925 (804,39;1112,270)	900,07 (649,99;1150,15)	0,82
ИЛ-10 сыворотки, pg/ml	152,14 (29,36;228,21)	231,95 (29,52;247,02)	0,62
Трансферрин мочи, ng/ml	4,31 (3,67;5,140)	12,52 (3,72;13,91)	0,12
α-1-МГ мочи, ng/ml	4,9 (2,88;5,05)	12,74 (3,88;14,73)	0,14
β-2-МГ мочи, ng/ml	7,49 (6,38;7,59)	19,21 (7,39;19,77)	0,02

Примечание: p – различия между 1-2-й группами.

показателей (табл. 4): прямая связь между Rsgi содержанием IgA, IgM крови (r=0,71, p=0,049; r=0,69, p=0,039 соответственно) и β-2-МГ мочи (r=0,90, p=0,001), а также обратная между pСКФ и β-2-МГ мочи (r=-0,76, p=0,017).

Прослеживалась обратная заметная корреляция суточной потери белка с уровнем IgG сыворотки крови (r=-0,81, p=0,008).

Гематурия была ассоциирована с уровнем α-1-МГ, β-2-МГ мочи (r=0,96, p<0,001; r=0,89, p<0,001 соответственно) и трансферрином мочи

(r=0,95, p<0,001) – прямая связь, а между уровнем ТФР-β и гематурией выявлена обратная связь (r=-0,75, p=0,010).

Таким образом, наше исследование подтверждает клиническую значимость традиционных показателей – сывороточного креатинина, pСКФ и протеинурии для диагностики ХБП, которые, согласно рекомендациям KDIGO, являются также единственными подтвержденными прогностическими маркерами. Однако эти биомаркеры не являются ранними, поскольку повышаются отно-

Таблица 3 – Коэффициенты корреляции между лабораторными показателями у пациентов с пролиферативными формами хронического гломерулонефрита (n=29)

Показатель	Rcr	pСКФ	СПБ	Гематурия
IgA сыворотки	0,27	-0,05	0,12	0,12
IgG сыворотки	0,28	-0,26	-0,18	0,13
IgM сыворотки	0,10	-0,22	0,47	0,02
Интерлекин-10 сыворотки	-0,11	-0,31	-0,07	0,59
ТФР-β-1 сыворотки	0,16	0,06	0,36	-0,16
α-1-МГ мочи	0,75	-0,47	0,56	0,27
β-2- МГ мочи	0,12	-0,18	-0,21	0,24
Трансферрин мочи	0,31	-0,23	0,33	0,36

Таблица 4 – Коэффициенты корреляции между лабораторными показателями у пациентов с непролиферативными формами хронического гломерулонефрита (n=12)

Показатель	Rcr	pСКФ	СПБ	Гематурия
IgA сыворотки	0,71	-0,48	-0,14	-0,14
IgG сыворотки	0,13	-0,20	-0,81	0,06
IgM сыворотки	0,69	-0,42	-0,43	0,12
Интерлекин -10 сыворотки	-0,17	0,44	0,41	-0,14
ТФР-β-1 сыворотки	0,05	0,04	0,09	-0,73
α-1-МГ мочи	0,11	0,001	0,24	0,96
β-2-МГ мочи	0,90	-0,76	0,22	0,89
Трансферрин мочи	-0,06	0,09	0,25	0,95

сительно поздно при нарушении функции почек и лишь частично ее отражают. Протеинурия является не только при первичном поражении клубочков, но и при клубочковой гиперfiltrации, повреждении канальцев или тубулоинтерстициальном фиброзе. На концентрацию сывороточного креатинина оказывают влияние раса, пол, мышечная масса пациента, уровень гидратации, лекарственные средства и др. Как продемонстрировано в недавно проведенных исследованиях, поиск новых прогностических биомаркеров патологии почек особенно необходим при исходной pСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², поскольку в этой группе пациентов pСКФ является менее надежным предиктором прогрессирования ХБП [6, 7, 8].

Нами установлено, что непролиферативные формы ХГН характеризовались гиперхолестеринемией, более высоким уровнем протеинурии и, соответственно, более низкими уровнями общего белка, IgG и IgA сыворотки крови в сравнении с пролиферативными формами. Уровень суточной протеинурии ассоциирован при пролиферативных формах ХГН с IgM, при нефропролиферативных – с IgG сыворотки крови.

Уровень β-2-МГ мочи в нашем исследовании находился в референсном диапазоне, однако

он был более высоким при непролиферативных формах ХГН, представленных преимущественно фокально-сегментарным гломерулонефритом (9/12; 75%), что демонстрирует потенциальную возможность использования этого показателя для дифференцировки непролиферативных и пролиферативных форм ХГН (p=0,02).

Повышение уровня Rcr, снижение показателя pСКФ по мере прогрессирования ХГН при непролиферативных формах заболевания было сопряжено с возрастанием уровня β-2-МГ в моче (r=0,9, p=0,001 и r=-0,76, p=0,017), тогда как при пролиферативных формах ХГН – с уровнем α-1-МГ мочи (r=0,75, p<0,001 и r=-0,47, p=0,018 соответственно). Как показано в исследовании Муркамилова И.Т. и соавт. [9], экскреция β-2-МГ с мочой может указывать на неблагоприятный прогноз течения заболевания и прогрессирование ХБП. В норме α-1-МГ фильтруется в клубочках, а затем реабсорбируется клетками проксимальных канальцев, поэтому α-1-МГ, обнаруженный в моче, является ранним биомаркером дисфункции проксимальных канальцев, которые активно вовлекаются в патологический процесс при воспалительных формах ХГН. Согласно литературным данным установлена взаимосвязь выделения α-1-МГ с мочой при ХБП с более высо-

кой смертностью [10, 11]. Полученные результаты подчеркивают важность определения β -2-МГ и α -1-МГ в моче при гломерулопатиях, но требуют изучения в исследованиях с участием большего числа пациентов.

В исследовании Ottiger С. И соавт. в качестве потенциального биомаркера первичного ХГН рассматривается уровень трансферрина в моче [12]. В нашем исследовании выявлена ассоциация гематурии с уровнем трансферрина мочи у пациентов с непролиферативными формами ХГН ($r=0,95$, $p=0,001$).

Представляет интерес исследование цитокинов сыворотки крови – ИЛ-10 и ТФР- β при гломерулопатиях. В почках ИЛ-10 секретируется главным образом мезангиальными и эндотелиальными клетками, участвует в регуляции и поддержании нормальной функции почек, уменьшая секрецию провоспалительных цитокинов, регулируя рост и дифференцировку В- и Т-клеток, НК-клеток, эндотелиальных и мезангиальных клеток. Показана его значимость в патогенезе прогрессирования хронической почечной недостаточности [13]. ТФР- β является основным фиброгенным фактором роста, участвующим в патогенезе гломерулярных заболеваний, формировании диабетического и гипертонического гломерулосклероза. Под воздействием TGF- β 1 в паренхиме почек увеличивается количество миофибробластов, синтезирующих ряд провоспалительных и профибротических цитокинов, под влиянием которых увеличивается приток моноцитов и лейкоцитов в область повреждения, обуславливая формирование хронического воспаления и фиброза [14]. Подтверждается повышение уровня TGF- β 1 в моче по мере прогрессирования ХБП [15]. ИЛ-10 и ТФР- β у пациентов с ХГН в нашем исследовании были ассоциированы с гематурией: ИЛ-10 имел прямую связь ($r=0,59$; $p=0,01$) с гематурией при пролиферативных формах ХГН, уровень ТФР- β продемонстрировал обратную взаимосвязь с гематурией при непролиферативных формах ХГН ($r=-0,73$, $p=0,010$). Батюшиным М.М. и соавт. установлено, что при гематурических формах ХГН повышение выраженности суммарной экспрессии ТФР- β , а также моноцитарного хемоаттрактного протеина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста-А в срезах нефробиоптатов ассоциируется с проявлениями почечного ремоделирования и сопровождается повышением вероятности быстрого снижения почечной функции [16].

Развитие фиброза почек является признаком прогрессирующего заболевания практически при всех формах ХБП. В последние годы открытие биомаркеров сместилось в сторону анализа множества пептидных фрагментов в образцах мочи и сыворотки крови – протеомных биомаркеров с помощью высокопроизводительных методов. Так, Catanese L. и соавт. удалось идентифицировать протеомный классификатор, содержащий 29 пептидов мочи, ассоциированных с фиброзом [17].

В недавнем исследовании Siwu J. и соавт. были разработаны протеомные классификаторы на основе исследований пептидов мочи в когорте из 1180 пациентов, с помощью которого идентифицированы 7 форм ХБП – мезаглопролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулонефрит, волчаночный нефрит, васкулит, IgA нефропатия, болезнь минимальных проявлений и диабетическая болезнь почек [18]. Представляет интерес исследование, сравнивающее пептиды сыворотки и мочи в сопоставленных образцах [19].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрированы различия между пролиферативными и непролиферативными формами ХГН по уровню общего белка, IgA и IgG сыворотки крови, холестерину, суточной протеинурии. Кроме того, полученные нами результаты предполагают потенциальную полезность определения пептидов мочи – β -2-МГ и α -1-МГ в качестве маркеров для дифференцировки пролиферативных и непролиферативных форм ХГН, установления ассоциаций показателей функции почек с уровнями трансферрина мочи, ИЛ-10 и ТФР- β сыворотки крови. Однако небольшое количество пациентов ограничивает обобщаемость полученных результатов, которые необходимо подтвердить в более крупных когортных исследованиях.

Очевидно, что новые почечные биомаркеры, характеризующие различные биологические пути повреждения клубочка почки, дисфункции и воспаления, можно будет использовать в качестве жидкостной биопсии для более точной характеристики морфологических форм ХГН, понимания патофизиологии заболевания, для раннего выявления заболевания и прогнозирования его прогрессирования, профилактики осложнений ХБП.

Литература

1. Urinary Peptidomic Biomarkers in Kidney Diseases / V. Sirolli [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Dec. Vol. 21, N 1. P. 96. doi: 10.3390/ijms21010096
2. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review / L. Catanese [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2023 May. Vol. 24, N 11. Art. 9156. doi: 10.3390/ijms24119156
3. Mischak, H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! / H. Mischak // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015 Apr. Vol. 30, N 4. P. 532–537. doi: 10.1093/ndt/gfv046
4. Glassock, R. J. Con: kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology / R. J. Glassock // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015 Apr. Vol. 30, N 4. P. 528–531. doi: 10.1093/ndt/gfv044
5. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с нефрологическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь : прил. № 2 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 22 сент. 2011 г., № 920 // Эталон [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2024.
6. Urine Biomarkers of Kidney Tubule Health, Injury, and Inflammation are Associated with Progression of CKD in Children / J. H. Greenberg [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021 Oct. Vol. 32, N 10. P. 2664–2677. doi: 10.1681/ASN.2021010094
7. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease / N. R. Robles [et al.] // *Med. Clin. (Barc.)* 2021 Oct. Vol. 157, N 8. P. 368–370. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.061
8. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review / L. Catanese [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* 2023 May. Vol. 24, N 11. Art. 9156. doi: 10.3390/ijms24119156
9. Бета-2-микроглобулин как биомаркер при хронической болезни почек / И. Т. Муркамилов [и др.] // *Sci. Heritage.* 2021. № 59-2. С. 45–56. doi: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55
10. Soluble transferrin receptor in urine, a new biomarker for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis / S. E. Delanghe [et al.] // *Clin. Biochem.* 2013 May. Vol. 46, N 7/8. P. 591–597. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.017
11. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC / J. Gupta [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012 Dec. Vol. 7, N 12. P. 1938–1946. doi: 10.2215/CJN.03500412
12. Increased sensitivity in detecting renal impairments by quantitative measurement of marker protein excretion compared to detection of pathological particles in urine sediment analysis / C. Ottiger [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. Vol. 44, N 11. P. 1347–1354. doi: 10.1515/CCLM.2006.237
13. Role of IL-10 in the progression of kidney disease / I. Sinuani [et al.] // *World J. Transplant.* 2013 Dec. Vol. 3, N 4. P. 91–98. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.91
14. Xu, J. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition / J. Xu, S. Lamouille, R. Derynck // *Cell. Res.* 2009 Feb. Vol. 19, N 2. P. 156–172. doi: 10.1038/cr.2009.5
15. Tsakas, S. Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor-beta1 / S. Tsakas, D. S. Goumenos // *Am. J. Nephrol.* 2006. Vol. 26, N 2. P. 186–193. doi: 10.1159/000093178
16. Батюшин, М. М. Взаимосвязь суммарной экспрессии трансформирующего фактора роста β1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста-А в почечной ткани с клинико-морфологическими проявлениями при гломерулонефритах / М. М. Батюшин, А. В. Мухтарова, Е. А. Синельник // *Южно-Рос. журн. терапевт. практики.* 2022. Т. 3, № 4. С. 77–83. doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-77-83
17. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease / L. Catanese [et al.] // *Proteomes.* 2021 Jul. Vol. 9, N 3. P. 32. doi: 10.3390/proteomes9030032
18. Noninvasive Diagnosis of Chronic Kidney Diseases Using Urinary Proteome Analysis / J. Siwy [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017 Dec. Vol. 32, N 12. P. 2079–2089. doi: 10.1093/ndt/gfw337
19. Comparison of Urine and Plasma Peptidome Indicates Selectivity in Renal Peptide Handling / P. Magalhães [et al.] // *Proteomics Clin. Appl.* 2018 Sep. Vol. 12, N 5. Art. e1700163. doi: 10.1002/prca.201700163

Поступила 09.07.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Sirolli V, Pieroni L, Di Liberato L, Urbani A, Bonomini M. Urinary Peptidomic Biomarkers in Kidney Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec;21(1):96. doi: 10.3390/ijms21010096
2. Catanese L, Siwy J, Mischak H, Wendt R, Beige J, Rupprecht H. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 May;24(11):9156. doi: 10.3390/ijms24119156
3. Mischak H. Pro: urine proteomics as a liquid kidney biopsy: no more kidney punctures! *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30(4):532-7. doi: 10.1093/ndt/gfv046
4. Glassock RJ. Con: kidney biopsy: an irreplaceable tool for patient management in nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30(4):528-31. doi: 10.1093/ndt/gfv044
5. Clinical protocol for diagnosis and treatment of patients (adult population) with nephrological diseases when providing medical care in outpatient and inpatient settings of district, regional and republican health care organizations of the Republic of Belarus: pril № 2 k prikazu M-va zdavookhraneniya Resp Belarus', 22 sent 2011 g, № 920. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Etalon [Internet]. Minsk, RB; 2024. (In Russ.)
6. Greenberg JH, Abraham AG, Xu Y, Schelling JR, Feldman HI, Sabbisetti VS, et al. Urine Biomarkers of Kidney Tubule Health, Injury, and Inflammation are Associated with

- Progression of CKD in Children. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Oct;32(10):2664-2677. doi: 10.1681/ASN.2021010094
7. Robles NR, Gomez JL, Pino GG, Valladares J, Gallego RH, Cerezo I. Alpha-1-microglobulin: Prognostic value in chronic kidney disease. *Med Clin (Barc).* 2021 Oct;157(8):368-70. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.061
 8. Catanese L, Siwy J, Mischak H, Wendt R, Beige J, Rupprecht H. Recent Advances in Urinary Peptide and Proteomic Biomarkers in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023 May;24(11):9156. doi: 10.3390/ijms24119156
 9. Murkamilov IT, Aytbaev KA, Murkamilova ZhA, Fomin VV, Yusupov FA. Beta-2-microglobulin as a biomarker for chronic kidney disease. *Sci Heritage.* 2021;(59-2):45-56. (In Russ.). doi:10.24412/9215-0365-2021-59-2-45-55
 10. Delanghe SE, Speckaert MM, Segers H, Desmet K, Walle JV, Van Laecke S, et al. Soluble transferrin receptor in urine, a new biomarker for IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Clin Biochem.* 2013 May;46(7-8):591-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.017
 11. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Dec;7(12):1938-46. doi: 10.2215/CJN.03500412
 12. Ottiger C, Savoca R, Yurtsever H, Huber AR. Increased sensitivity in detecting renal impairments by quantitative measurement of marker protein excretion compared to detection of pathological particles in urine sediment analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(11):1347-54. doi: 10.1515/CCLM.2006.237
 13. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, Sandbank J. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant.* 2013 Dec;3(4):91-8. doi: 10.5500/wjt.v3.i4.91
 14. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res.* 2009 Feb;19(2):156-72. doi: 10.1038/cr.2009.5
 15. Tsakas S, Goumenos DS. Accurate measurement and clinical significance of urinary transforming growth factor-beta1. *Am J Nephrol.* 2006;26(2):186-93. doi: 10.1159/000093178
 16. Batyushin MM, Mukhtarova AV, Sinelnik EA. Relationship of total expression of transforming growth factor β 1, monocyte chemoattractant protein-1, and vascular endothelial growth factor-A in renal tissue with clinical and morphologic manifestations in glomerulonephritis. *Yuzhno-Ros Zhurn Terapevt Praktiki.* 2022;3(4):77-83. (In Russ.). doi: 10.21886/2712-8156-2022-3-4-77-83
 17. Catanese L, Siwy J, Mavrogeorgis E, Amann K, Mischak H, Beige J, et al. A Novel Urinary Proteomics Classifier for Non-Invasive Evaluation of Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy in Chronic Kidney Disease. *Proteomes.* 2021 Jul;9(3):32. doi: 10.3390/proteomes9030032
 18. Siwy J, Züribig P, Argiles A, Beige J, Haubitz M, Jankowski J, et al. Noninvasive Diagnosis of Chronic Kidney Diseases Using Urinary Proteome Analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Dec;32(12):2079-89. doi: 10.1093/ndt/gfw337
 19. Magalhães P, Pontillo C, Pejchinovski M, Siwy J, Krochmal M, Makridakis M, et al. Comparison of Urine and Plasma Peptidome Indicates Selectivity in Renal Peptide Handling. *Proteomics Clin Appl.* 2018 Sep;12(5):e1700163. doi: 10.1002/prca.201700163

Submitted 09.07.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

Л.И. Бондарева – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,
e-mail: Agape-lubov78@mail.ru – Бондарева Любовь Ивановна;
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

L.I. Bondareva – senior lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,
e-mail: Agape-lubov78@mail.ru – L.I. Bondareva;
L.R. Vykhrystsenka – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.55>

Оценка степени десквамации эндотелиальных клеток в крови беременных женщин с повышенным риском развития фетоплацентарной недостаточности

А.С. Александрович

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 55-62.

Assessment of the endothelial cell desquamation degree in the blood of pregnant women at increased risk of fetoplacental insufficiency

A.S. Aleksandrovich

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):55-62.

Резюме.

Цель исследования – анализ количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови беременных для изучения патогенетических механизмов диагностики фетоплацентарной недостаточности.

Материал и методы. В ходе настоящего исследования проведена двухступенчатая процедура анализа. На начальном этапе исследования приняли участие женщины, имеющие предрасположенность к развитию фетоплацентарной недостаточности. У них уровень ЦЭК измерялся на различных сроках беременности. На втором этапе сравнивались уровни ЦЭК у беременных женщин, занимающихся регулярной физической активностью (не менее 150 минут в неделю), и у контрольной группы женщин, не занимающихся физическими упражнениями.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что уровень ЦЭК у всех обследованных групп достоверно превышал нормативные показатели ($8-10 \times 10^4$ клеток на 1 л плазмы). Наибольшие значения уровня ЦЭК наблюдались в период беременности с 12 по 16 неделю. У беременных женщин из группы риска, занимающихся физической активностью, медиана уровня ЦЭК составила $27,80 \times 10^4$ на 1 л плазмы, что существенно ниже, чем у контрольной группы ($41,90 \times 10^4$ на 1 л плазмы). Статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$) указывает на положительное влияние физической активности на состояние эндотелия сосудов.

Заключение. Повышенный уровень ЦЭК свидетельствует о нарушении функционального состояния эндотелия и может рассматриваться как ранний маркер развития фетоплацентарной недостаточности. Регулярные физические упражнения способствуют снижению уровня ЦЭК у беременных женщин, относящихся к группе риска по фетоплацентарной недостаточности. Это обусловлено улучшением состояния эндотелия сосудов и, как следствие, уменьшением риска развития данного осложнения.

Ключевые слова: фетоплацентарная недостаточность, циркулирующие эндотелиальные клетки, физическая активность, беременность, эндотелиальная дисфункция.

Abstract.

Objectives. To analyze the number of circulating endothelial cells (CEC) in the blood of pregnant women for investigating the pathogenetic mechanisms of diagnosing fetoplacental insufficiency.

Material and methods. In the course of this study, a two-step analysis procedure was carried out. At the initial stage of the study, women with fetoplacental insufficiency predisposition participated. Their CEC levels were measured at various stages of pregnancy. At the second stage, CEC levels were compared in pregnant women with regular physical activity (at least 150 minutes per week) and in women of the control group who did not exercise.

Results. The given study revealed that the CEC level in all the examined groups significantly exceeded the standard values ($8-10 \times 10^4$ cells per 1 liter of plasma). The highest values of the CEC level were observed during the 12th-16th weeks of pregnancy. In pregnant women at risk with regular physical activity, the median CEC level was 27.80×10^4 per 1 liter of

plasma, which is significantly lower than in the control group (41.90×10^4 per 1 liter of plasma). A statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$) indicates a positive effect of physical activity on the vascular endothelium state. Conclusions. An increased level of circulating endothelial cells (CEC) indicates the endothelium dysfunction and can be considered as an early marker of the fetoplacental insufficiency. Regular physical activity helps to reduce the CEC level in pregnant women at risk for fetoplacental insufficiency. This is due to the improvement of the vascular endothelium state and, as a result, a decreased risk of this complication development.

Keywords: fetoplacental insufficiency, circulating endothelial cells, physical activity, pregnancy, endothelial dysfunction.

Введение

Патология плода и новорожденного оказывает существенное влияние на послеродовое развитие ребенка и его здоровье во взрослом возрасте. Акушерские осложнения и патологии, не связанные с половой системой, оказывают существенное влияние на показатели заболеваемости и смертности в перинатальном периоде. Несомненно, минимизация заболеваемости и смертности среди плодов и новорожденных является приоритетной задачей как в области медицины, так и в социальной сфере [1, 2].

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) является серьезным осложнением беременности, способным привести к негативным последствиям как для матери, так и для плода. Статистические данные свидетельствуют о том, что не менее 10% беременных женщин сталкиваются с этой проблемой. При этом у 20% из них развиваются тяжелые осложнения, вызванные, в основном, запоздалым обращением за медицинской помощью. Ранняя диагностика и постоянный мониторинг ФПН играют важную роль в улучшении прогноза и минимизации рисков, что делает данное исследование особенно актуальным [2].

В современной эндотелиологии монооксид азота рассматривается как ключевой фактор, играющий важную роль в нарушении нормального функционирования эндотелия, обусловленного недостаточностью оксида азота, играющего ключевую роль в поддержании его здоровья [3].

Эндотелий кровеносных сосудов – это сложная биологическая структура с генетически заложенными свойствами, такими как барьерная и транспортная функции, регулирование реологических характеристик крови, контроль клеточного роста, поддержание сосудистого тонуса и участие в иммунных реакциях. Эндотелиальная дисфункция, возникающая во время беременности, нарушает баланс эндотелиальных факторов

в фетоплацентарной системе и является ключевым фактором в развитии различных осложнений [4, 5, 6].

Повреждение барьерной функции эндотелия может быть вызвано сокращением эндотелиальных клеток и нарушением их регенерации, что позволяет молекулам свободно проникать сквозь эндотелий. Циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) служат маркером этого повреждения, позволяя оценить нарушение целостности эндотелия при различных патологических состояниях [4, 7].

Анализ количества циркулирующих эндотелиальных клеток в кровотоке является эффективным методом оценки состояния эндотелия кровеносных сосудов у пациентов с различными заболеваниями, характеризующимися нарушениями сосудистой функции и дисфункцией эндотелия. Десквамированные эндотелиальные клетки (ДЭК) в крови являются важным биомаркером, отражающим состояние эндотелия и сосудистой системы. Их концентрация может свидетельствовать о степени повреждения эндотелия и уровне риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, что делает их исследование ценным с диагностической точки зрения [4, 8].

Понимание механизмов отслоения эндотелиальных клеток и их взаимосвязи с фетоплацентарным кровотоком может способствовать разработке инновационных методов профилактики и лечения этого осложнения. Внедрение таких методов в клиническую практику позволит оптимизировать исходы беременности, минимизировать частоту осложнений и улучшить качество медицинской помощи [9].

Исследование ДЭК в рамках изучения ФПН является ключевым направлением в перинатальной медицине и сосудистой биологии. Этот подход способен существенно расширить наше понимание патофизиологических механизмов беременности и развития плода, что делает его

актуальным с точки зрения фундаментальных научных исследований [10].

Фетоплацентарная недостаточность является причиной перинатальной смерти плода в более чем 20% случаев. Учитывая ее распространенность и существенное влияние на здоровье будущих поколений, исследования в области фетоплацентарной недостаточности имеют большое значение для общественного здравоохранения. Полученные результаты могут способствовать совершенствованию качества медицинской помощи беременным женщинам, что, безусловно, повышает социальную значимость подобных исследований [11, 12].

В настоящее время сохраняется острая необходимость в разработке методов выявления факторов риска фетоплацентарной недостаточности на ранних стадиях развития беременности, что позволит своевременно предпринимать меры по профилактике этого состояния.

Цель исследования – изучение возможности применения анализа уровня десквамированных ЦЭК в крови как диагностического критерия фетоплацентарной недостаточности у беременных.

Материал и методы

Гипотеза исследования основана на предположении о связи между дефицитом эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и развитием ФПН. Количественное определение ЦЭК в крови может служить индикатором активности eNOS и, следовательно, косвенным маркером состояния фетоплацентарного комплекса.

Исследование проводилось в полном соответствии с этическими нормами и получило одобрение местного этического комитета. Все участники были проинформированы о целях исследования и возможных рисках, связанных с участием, и дали свое добровольное письменное согласие на участие.

По предписанию лечащего врача-акушера-гинеколога было проведено специализированное исследование беременных, относящихся к груп-

пе риска по фетоплацентарной недостаточности. Перед началом исследования каждая участница предоставила письменное информированное согласие на участие. В рамках исследования, с целью установления уровня концентрации ЦЭК, проводился анализ сыворотки крови пациенток, относящихся к группе риска по фетоплацентарной недостаточности.

Для достижения поставленной цели были применены методики, представленные в таблице 1.

Для оценки повреждения эндотелия анализировали количество десквамированных ЦЭК в 1 л плазмы крови, считая нормальными значения 8-10 клеток [4]. Этапы исследования оценки количества эндотелиальных клеток представлены в таблице 2.

Количество ЦЭК подсчитывали с помощью формулы 1 [4, 13].

$$\text{ЦЭК/л} = a \times 10^6 / 1,8 \times 12,5 \quad (1),$$

где:

a – число эндотелиальных клеток, выявленных в двух сетках камеры Горяева;

1,8 – объем (в мкл) двух сеток камеры Горяева, использованных для подсчета ЦЭК;

12,5 – коэффициент сгущения плазмы крови;

10^6 – количество мкл в одном литре плазмы крови.

После выполнения стандартных математических преобразований была выведена следующая формула (формула 2):

$$\text{ЦЭК/л} = a \times 4,4 \times 10^4 \quad (2)$$

На первом этапе исследования провели осмотр 60 пациенток, находящихся в группе риска возникновения фетоплацентарной недостаточности. Характеристика групп участниц первого этапа исследования представлена в таблице 3.

Во время второго этапа исследования был проведен анализ уровня ЦЭК у пациенток, находящихся на сроке беременности до 20 недель и относящихся к группе риска развития фетоплацентарной недостаточности [4, 14]. Характеристика групп участниц первого этапа исследования представлена в таблице 4.

Таблица 1 – Методы оценки состояния эндотелия у беременных женщин

Метод	Описание
Клинико-лабораторный метод	Определение концентрации ЦЭК в крови беременных женщин с фетоплацентарной недостаточностью, с дифференциацией по артерии и вене пуповины.
Статистический метод	Вариационная статистика с использованием корреляционного анализа.

Таблица 2 – Этапы исследования оценки количества эндотелиальных клеток

Этап исследования	Описание
Смешивание крови с раствором цитрата натрия	Кровь смешивали с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут.
Добавление аденозинтрифосфата	К плазме добавляли 0,1% раствор аденозинтрифосфата (0,4 мл на 1 мл плазмы) для стимуляции агрегации тромбоцитов.
Повторное центрифугирование	Плазму повторно центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут.
Перенос надосадочной плазмы	Надосадочную плазму переносили в другую пробирку и снова центрифугировали 20 минут.
Обработка осадка	Осадок, содержащий эндотелиальные клетки, смешивали с 0,1 мл 0,85% раствора NaCl.
Подсчет эндотелиальных клеток	Полученную суспензию эндотелиальных клеток переносили в камеру Горяева для подсчета клеток.

Таблица 3 – Распределение беременных женщин первого этапа по срокам беременности

Группа по срокам беременности	Количество женщин
До 12 недель	20
От 12 до 16 недель	20
От 16 до 22 недель	20

Таблица 4 – Распределение беременных женщин второго этапа по количеству физической активности

Группа	Количество	Описание
Группа №1	15	Беременные женщины с еженедельным уровнем физической активности 150 минут и более
Контрольная группа	15	Беременные женщины до 20 недель беременности, относящиеся к группе риска развития фетоплацентарной недостаточности, но не имеющие регулярной физической нагрузки

В ходе исследования для статистической обработки данных использовались общепринятые статистические пакеты программ. Количественные данные представлены как среднее, стандартное отклонение и доверительный интервал, а для нормального распределения использовался t-тест для сравнения двух независимых выборок. При отклонении от нормального распределения использовался непараметрический тест Манна-Уитни, который не требует предположений о нормальности данных. Для оценки взаимосвязи между переменными был использован метод линейной регрессии, позволяющий установить характер и степень зависимости исследуемых показателей. Применение такого многофакторного подхода к анализу данных гарантирует надежность полученных результатов, что является ключевым фактором в медицинских исследованиях.

Результаты

В рамках комплексной оценки морфофункционального состояния эндотелия кровеносных сосудов был использован метод определения количества ЦЭК в крови. Анализ образцов крови, взятых у беременных женщин на различных сроках гестации, позволил выявить закономерности динамики уровня ЦЭК в зависимости от срока беременности и оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции. Результаты данного исследования представлены в таблице 5.

Анализ представленных в таблице данных позволяет сделать ряд статистически значимых выводов. У пациенток с предрасположенностью к фетоплацентарной недостаточности наблюдается значительное увеличение концентрации ЦЭК ($8-10 \times 10^4$ клеток на 1 л плазмы), что свидетель-

Таблица 5 – Динамика количества циркулирующих эндотелиальных клеток, выраженная в $\times 10^4$ на 1 л плазмы, в различные периоды беременности

Срок беременности (недели)	Количество циркулирующих эндотелиальных клеток ($\times 10^4$ на 1 л плазмы)
до 12	$26,4 \pm 4,6$
12-16	$48,2 \pm 5,8$
16-22	$35,2 \pm 5,1$

ствует о нарушении функциональной активности эндотелия сосудов. Повышенная концентрация ЦЭК служит маркером повреждения эндотелия, которое может быть обусловлено различными патофизиологическими процессами, развивающимися в организме беременной. Данное состояние требует пристального наблюдения и контроля, поскольку может спровоцировать серьезные осложнения как для здоровья матери, так и для развития плода.

Наблюдается зависимость концентрации ЦЭК от срока беременности. Максимальная концентрация ($48,2 \pm 5,8 \times 10^4$ на 1 л плазмы) отмечается в период с 12 по 16 неделю беременности. В более ранние сроки (до 12 недель) этот показатель составляет $26,4 \pm 4,6 \times 10^4$, а в период с 16 по 22 неделю – $35,2 \pm 5,1 \times 10^4$ на 1 л плазмы. Данные изменения свидетельствуют о возможности вариаций функциональной активности эндотелия в различные периоды беременности. Следует подчеркнуть, что наблюдаемые изменения могут быть обусловлены адаптационными процессами, протекающими в организме беременной женщины, а также воздействием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов на состояние эндотелия. Полученные данные свидетельствуют о необходимости систематического наблюдения и оценки состояния эндотелия на протяжении всего срока беременности.

В ходе исследования было установлено статистически значимое превышение уровня ЦЭК у всех обследованных групп беременных, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфунк-

ции у пациенток, относящихся к группе риска по фетоплацентарной недостаточности. Данные результаты подчеркивают необходимость регулярного мониторинга уровня ЦЭК как важный фактор ранней диагностики и коррекции фетоплацентарной недостаточности. Дисфункция эндотелия служит значительным индикатором, сигнализирующим о возможном развитии разнообразных патологических состояний, связанных с нарушением функции кровеносных сосудов. Своевременное выявление таких изменений позволяет реализовать профилактические меры, направленные на предотвращение осложнений и улучшение исходов беременности. Следовательно, исследование уровня ЦЭК представляет собой важный инструмент в диагностике и наблюдении за состоянием беременных женщин из группы риска по фетоплацентарной недостаточности.

Результаты, полученные в ходе второго этапа исследования, представлены в таблице 6.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что у пациенток группы риска по развитию фетоплацентарной недостаточности, систематически занимавшихся физической активностью (группа № 1), зафиксирована достоверно более низкая медианная концентрация ЦЭК – $27,80 \times 10^4$ на 1 л плазмы. В контрольной группе, где физическая активность отсутствовала, медианный уровень ЦЭК был существенно выше и составил $41,90 \times 10^4$ на 1 л плазмы. Процент медианы в группе физической активности составил 92,67%, что ниже, чем в контрольной группе, где этот показатель равен 139,67%.

Таблица 6 – Концентрация циркулирующих эндотелиальных клеток, выраженная в $\times 10^4$ на 1 л плазмы, в условиях физической нагрузки

Циркулирующие эндотелиальные клетки	Количество участников	Медиана	Нижний предел	Верхний предел	Процент медианы
Группа № 1 (физическая активность)	15	27,80*	22,00	72,60	92,67%
Контроль	15	41,90	29,00	78,40	139,67%

Примечание: * – достоверное отличие в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$); процент медианы рассчитан как отношение медианы к общему количеству участников, умноженное на 100.

Статистический анализ показал значимые различия ($p < 0,05$) в уровне ЦЭК между группой беременных, занимающихся физической активностью, и контрольной группой. Это свидетельствует о том, что физическая активность может оказывать положительное влияние на снижение уровня ЦЭК у пациенток с повышенным риском развития фетоплацентарной недостаточности. Отметим, что наблюдаются различия не только в среднем значении уровня ЦЭК, но и в его нижней и верхней границах. В группе с физической активностью эти значения составляют 22,00 и $72,60 \times 10^4$ на 1 л плазмы соответственно, в то время как в контрольной группе – 29,00 и $78,40 \times 10^4$ на 1 л плазмы.

Полученные результаты исследования указывают на существенную роль регулярных физических упражнений в сохранении здоровья эндотелия сосудов у беременных женщин. Таким образом, физическая активность может быть рекомендована как важный элемент профилактических мер, направленных на минимизацию риска развития данного осложнения беременности.

Обсуждение

Максимальные показатели уровня ЦЭК регистрируются в период беременности с 12 по 16 неделю, что, вероятно, связано с адаптационными процессами в организме матери. Данные изменения могут свидетельствовать об усиленной нагрузке на эндотелий в этот период, что требует пристального наблюдения и контроля. Следует подчеркнуть, что систематические физические упражнения способны минимизировать эти изменения, снижая уровень ЦЭК и оптимизируя состояние эндотелия.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что регулярные физические нагрузки оказывают благоприятное воздействие на уровень ЦЭК у беременных женщин, находящихся в группе риска развития фетоплацентарной недостаточности. У пациенток, систематически занимающихся физической активностью, зафиксирован существенно более низкий медианный уровень ЦЭК по сравнению с контрольной группой. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что физическая активность положительно влияет на эндотелиальную функцию и, следовательно, снижает вероятность развития фетоплацентарной недостаточности.

Новизна настоящего исследования заключается в установлении прямой связи между физической активностью и уровнем ЦЭК в плазме крови у беременных женщин. В то время как предыдущие работы указывали на общее благоприятное влияние физической активности на здоровье беременных, данное исследование впервые демонстрирует статистически значимое снижение уровня ЦЭК у физически активных беременных. Этот результат подчеркивает важность физической активности как профилактического фактора, способствующего улучшению эндотелиальной функции и минимизации рисков осложнений беременности.

Сравнение полученных результатов с имеющимися данными подтверждает согласованность наших выводов с результатами предыдущих исследований, которые доказывают положительное влияние физической активности на сосудистую функцию и общее состояние здоровья беременных женщин. В частности, было установлено, что физическая активность способствует улучшению кровообращения и снижению риска развития артериальной гипертензии у беременных, что косвенно подтверждает наши данные о понижении уровня ЦЭК. Настоящее исследование вносит вклад в данную область, демонстрируя прямую корреляцию между уровнем физической активности и уровнем ЦЭК, аспект, который ранее не был предметом детального изучения.

Статистический анализ выявил существенные различия между группами, что указывает на необходимость интегрирования физической активности в комплекс профилактических мер для беременных женщин группы риска. Физическая активность не только способствует уменьшению уровня ЦЭК, но и может позитивно повлиять на общую функцию сосудов, являющуюся ключевым фактором для благополучного течения беременности и минимизации риска осложнений.

Физические упражнения следует считать неотъемлемой частью комплексной стратегии профилактики и терапии фетоплацентарной недостаточности.

Заключение

Уровень ЦЭК служит важным биомаркером, отражающим состояние сосудистого эндотелия у беременных. Повышение концентрации ЦЭК указывает на нарушение функциональной активности эндотелия и может рассматриваться как

ранний признак развития фетоплацентарной недостаточности.

Наиболее высокие показатели концентрации ЦЭК регистрируются во втором триместре беременности, в период с 12 по 16 неделю. Данный феномен, вероятно, связан с адаптационными изменениями, происходящими в организме беременной женщины в этот период. Полученные результаты свидетельствуют о важности регулярного контроля состояния эндотелия на протяжении всего срока беременности.

Регулярные физические упражнения оказывают благоприятное воздействие на состояние эндотелия сосудов у женщин в период беременности. Исследования показали, что уровень ЦЭК у беременных женщин, которые регулярно занимаются физической активностью, статистически значимо ниже, чем у женщин из контрольной группы. Это свидетельствует о меньшей степени повреждения эндотелия и снижении риска развития фетоплацентарной недостаточности. Полученные данные подтверждают важность включения физической активности в профилактические мероприятия для беременных женщин, относящихся к группам риска. Физическая активность способствует улучшению функциональных характеристик эндотелия и уменьшению уровня ЦЭК.

Систематическое наблюдение за уровнем центральных эндотелиальных клеток (ЦЭК) может быть ценным методом для ранней диагностики эндотелиальной дисфункции и своевременного начала терапии. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о важности внедрения программ физической активности для беременных женщин с целью минимизации риска развития фетоплацентарной недостаточности.

Литература

1. Can Endothelial Glycocalyx Be a Major Morphological Substrate in Pre-Eclampsia? / M. M. Ziganshina, E. L. Yarotskaya, N. V. Bovin [et al.] // International journal of molecular sciences. Sci. 2020 Apr. Vol. 26, № 21. P. 3048. DOI: 10.3390/ijms21093048
2. Moore, K. H. The glycocalyx: a central regulator of vascular function / K. H. Moore, H. A. Murphy, E. M. George // American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology. 2021 Apr. Vol. 320, № 4. P. 508–518. DOI: 10.1152/ajpregu.00340.2020
3. Kornacki, J. Markers of Endothelial Injury and Dysfunction in Early- and Late-Onset Preeclampsia / J. Kornacki, P. Wirstlein, E. Wender-Ozegowska // Life (Basel). 2020 Oct. Vol. 14, № 10. P. 239. DOI: 10.3390/life10100239
4. Александрович, А. С. Изучение количества десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в крови беременных из группы риска по фетоплацентарной недостаточности / А. С. Александрович, А. И. Пальцева, В. А. Соболевский // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «ГрГМУ», Каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. Гродно, 2019. Вып. 9. С. 3–15.
5. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor / I. Zachary, A. Mathur, S. Yla-Herttuala, J. Martin // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000 Jun. Vol. 20, № 6. P. 1512–1520. DOI: 10.1161/01.atv.20.6.1512
6. Non-Invasive Assessment of Endothelial Function – A Review of Available Methods / P. Musz, P. Podhajski, K. Grzelakowska, J. M. Umińska // Medical Research Journal. 2021. Vol. 6, № 1. P. 53–58. DOI: 10.5603/MRJ.a2021.0008
7. Deanfield, J. E. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // Circulation. 2007 Mar. Vol. 115, № 10. P. 1285–1295. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859
8. Markers of Endothelial Activation in Preeclampsia / M. Prochazka, J. Procházková, M. Lubušký [et al.] // Clinical laboratory. 2015. Vol. 61, № 1/2. P. 39–46. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2014.140521
9. Endothelial Dysfunction in Individuals Born after Fetal Growth Restriction: Cardiovascular and Renal Consequences and Preventive Approaches / C. Zyzdorczyk, J. B. Armengaud, A. C. Peyter [et al.] // Journal of developmental origins of health and disease. 2017 Aug. Vol. 8, № 4. P. 448–464. DOI: 10.1017/S2040174417000265
10. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction / R. L. Zur, J. C. Kingdom, W. T. Parks, S. R. Hobson // Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2020 Mar. Vol. 47, № 1. P. 81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008
11. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction / F. L. Foo, A. A. Mahendru, G. Masini [et al.] // Hypertension. 2018 Aug. Vol. 72, № 2. P. 442–450. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092
12. Endothelial Cells from Umbilical Cord of Women Affected by Gestational Diabetes: A Suitable In Vitro Model to Study Mechanisms of Early Vascular Senescence in Diabetes / P. Di Tomo, N. Alessio, S. Falone [et al.] // FASEB journal. 2021 Jun. Vol. 35, № 6. Art. e21662. DOI: 10.1096/fj.202002072RR
13. Афанасьев, В. В. Цитофлавин в интенсивной терапии / В. В. Афанасьев ; Ин-т токсикологии МЗ РФ, Мед. акад. последиплом. образования. Санкт-Петербург, 2005. 36 с.
14. Perceived Barriers to Exercise in the First Trimester of Pregnancy / T. T. Sytsma, K. P. Zimmerman, J. B. Manning [et al.] // The Journal of perinatal education. 2018 Oct. Vol. 27, № 4. P. 198–206. DOI: 10.1891/1058-1243.27.4.198

Поступила 11.10.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

- Ziganshina MM, Yarotskaya EL, Bovin NV, Pavlovich SV, Sukhikh GT. Can Endothelial Glycocalyx Be a Major Morphological Substrate in Pre-Eclampsia? *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 26;21(9):3048. doi: 10.3390/ijms21093048
- Moore KH, Murphy HA, George EM. The glycocalyx: a central regulator of vascular function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2021 Apr;320(4):R508-R518. doi: 10.1152/ajpregu.00340.2020
- Kornacki J, Wirstlein P, Wender-Ozegowska E. Markers of Endothelial Injury and Dysfunction in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Life (Basel).* 2020 Oct 14;10(10):239. doi: 10.3390/life10100239
- Aleksandrovich AS, Paltseva AI, Sobolevskiy VA. Study of the number of desquamated circulating endothelial cells in the blood of pregnant women at risk of fetoplacental insufficiency. V: *M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', UO «GrGMU», Kaf obshchei gigieny i ekologii; Naumov IA, red. Sovremennye problemy gigieny, radiatsionnoi i ekologicheskoi meditsiny: sb nauch st. Grodno, RB; 2019. Vyp 9. P. 3-15. (In Russ.)*
- Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jun;20(6):1512-1520. doi: 10.1161/01.atv.20.6.1512
- Musz P, Podhajski P, Grzelakowska K, Umińska JM. Non-Invasive Assessment of Endothelial Function – A Review of Available Methods. *Med Res J.* 2021;6(1):53-58. doi: 10.5603/MRJ.a2021.0008
- Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation.* 2007 Mar;115(10):1285-1295. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859
- Prochazka M, Procházková J, Lubušký M, Pilka R, Úlehlová J, Michalec I, et al. Markers of Endothelial Activation in Preeclampsia. *Clin Lab.* 2015;61(1-2):39-46.
- Yzydorczyk C, Armengaud JB, Peyter AC, Chehade H, Cachat F, Juvet C, et al. Endothelial Dysfunction in Individuals Born after Fetal Growth Restriction: Cardiovascular and Renal Consequences and Preventive Approaches. *J Dev Orig Health Dis.* 2017 Aug;8(4):448-464. doi: 10.1017/S2040174417000265
- Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):81-98. doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.008
- Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, MacIntyre DA, et al. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Hypertension.* 2018 Aug;72(2):442-450. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092
- Di Tomo P, Alessio N, Falone S, Pietrangelo L, Lanuti P, Cordone V, et al. Endothelial Cells from Umbilical Cord of Women Affected by Gestational Diabetes: A Suitable *In Vitro* Model to Study Mechanisms of Early Vascular Senescence in Diabetes. *FASEB J.* 2021 Jun;35(6):e21662. doi: 10.1096/fj.202002072RR
- Afanasyev VV, In-t toksikologii MZ RF, Med akad poslediplom obrazovaniya. *Cytoflavin in intensive care. St. Petersburg, RF; 2005. 36 p. (In Russ.)*
- Sytsma TT, Zimmerman KP, Manning JB, Jenkins SM, Nelson NC, Clark MM, et al. Perceived Barriers to Exercise in the First Trimester of Pregnancy. *J Perinat Educ.* 2018 Oct;27(4):198-206. doi: 10.1891/1058-1243.27.4.198

Submitted 11.10.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

Александрович Александр Сулейманович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой лучевой диагностики, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-4679-4937>, e-mail: aleks_as@tut.by.

Information about authors:

Aleksandrovich Aliaksandr Sulejmanovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Chair of Radiation Diagnostics, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4679-4937>, e-mail: aleks_as@tut.by.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.63>

Гиперфосфатемия как патологический синдром у пациентов в критических состояниях

Е.С. Ковалёва¹, А.Л. Липницкий^{1,2}, А.В. Марочков^{1,2}, Е.В. Каралёва²

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

²Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 63-69.

Hyperphosphatemia as a pathological syndrome in critically ill patients

E.S. Kavaleva¹, A.L. Lipnitski^{1,2}, A.V. Marochkov^{1,2}, E.V. Karaleva²

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

²Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):63-69.

Резюме.

Цель исследования – определение влияния гиперфосфатемии на результаты лечения пациентов в критических состояниях.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное наблюдательное исследование, в которое за 10 месяцев 2023 г. были включены все пациенты с гиперфосфатемией (n=444), проходившие интенсивную терапию в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАиР).

Результаты. Наибольший уровень фосфора отмечался у пациентов с нефрологической (1,89 (1,64; 2,24) ммоль/л), гематологической (1,85 (1,65; 2,1) ммоль/л) и легочной патологиями (1,81 (1,6; 2,3) ммоль/л). Уровень фосфора у умерших пациентов с гиперфосфатемией (n=116 (26,1%)) был статистически значимо выше, чем у выживших пациентов: 1,78 (1,60; 2,18) ммоль/л, и 1,67 (1,54; 1,95) ммоль/л соответственно, p=0,015. Точка отсечения уровня фосфора в прогнозировании летального исхода у пациентов ОАиР с исходной гиперфосфатемией равна 1,99 ммоль/л с чувствительностью 38,8% и специфичностью 77,8% (AUC=0,577 (SE 0,031, 95% CI 0,53-0,624, p=0,013)).

Заключение. Частота гиперфосфатемии среди пациентов отделений анестезиологии и реанимации составила 14,7%, а среди всех пациентов стационара 4,7%.

Ключевые слова: гиперфосфатемия, фосфаты, неорганический фосфор, интенсивная терапия, летальность.

Abstract.

Objectives. To determine the impact of hyperphosphatemia on the treatment outcomes of critically ill patients.

Material and methods. A single-center retrospective non-randomized observational study was conducted, which included all patients with hyperphosphatemia (n=444) undergoing intensive care in the anesthesiology and intensive care departments over the 10-month period in 2023.

Results. The highest phosphorus levels were observed in patients with nephrological (1.89 (1.64; 2.24) mmol/l), hematological (1.85 (1.65; 2.1) mmol/l) and pulmonary pathologies (1.81 (1.6; 2.3) mmol/l). The phosphorus level in deceased patients with hyperphosphatemia (n=116 (26.1%)) was statistically significantly higher than in surviving patients: 1.78 (1.60; 2.18) mmol/l and 1.67 (1.54; 1.95) mmol/l, respectively, p=0.015. The cutoff point for the phosphorus level in predicting mortality in critically ill patients with baseline hyperphosphatemia was 1.99 mmol/l with a sensitivity of 38.8% and a specificity of 77.8% (AUC=0.577 (SE 0.031, 95% CI 0.53-0.624, p=0.013)).

Conclusions. The incidence of hyperphosphatemia among patients in the anesthesiology and intensive care units was 14.7%, and among all hospital patients – 4.7%.

Keywords: hyperphosphatemia, phosphates, inorganic phosphorus, intensive care, mortality.

Введение

Нарушения содержания фосфора, включая гипофосфатемию и гиперфосфатемию, являются частыми находками у пациентов в критических состояниях [1, 2]. При этом данные нарушения часто не распознаются в клинической практике в связи с бессимптомным течением, а также отсутствием практики рутинного определения содержания неорганического фосфора в сыворотке у пациентов в интенсивной терапии. Частота острых нарушений содержания фосфора у пациентов, поступивших в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР), может достигать 45% [3, 4].

Среди вариантов нарушения уровня фосфора обсуждается, что именно гиперфосфатемия в большей степени связана с увеличением летальности у пациентов с сепсисом, тогда как корреляция гипофосфатемии с внутрибольничной летальностью у данных пациентов остается незначительной [5, 6]. При этом данные о влиянии высоких уровней фосфора на клинические исходы у всех пациентов в критических состояниях нуждаются в уточнении [5].

В базе данных «PubMed» было найдено 2214 публикаций при введении ключевых слов «hyperphosphatemia; mortality». Эта тема активно изучается исследователями с 2014 г. В данных работах изучается вопрос о взаимосвязи гиперфосфатемии с повышением летальности от всех причин и длительностью пребывания в стационаре. При этом результаты ряда исследований носят противоречивый характер [5, 7].

Большинство исследований по гиперфосфатемии сосредоточены на пациентах с определенными патологиями, как правило с почечной недостаточностью, а не на всех госпитализированных пациентах. При этом связь между гиперфосфатемией и почечной дисфункцией все еще полностью не установлена [7, 8]. Также недавно было показано, что гиперфосфатемия увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов [8]. Исследований, изучающих влияние гиперфосфатемии на исходы интенсивной терапии у пациентов в многопрофильном стационаре в Республике Беларусь, ранее не проводилось.

В связи с этим целью настоящего исследования является определение влияния гиперфосфатемии на результаты лечения пациентов в критических состояниях.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное нерандомизированное наблюдательное исследование. Были выбраны результаты анализов определения содержания фосфора в крови пациентов УЗ «Могилевская областная клиническая больница» за 10 месяцев 2023г. Всего за указанный промежуток времени было проведено 1 049 747 биохимических исследований, из них определения фосфора – 23 369 (2,2%) исследований. Всего гиперфосфатемия была диагностирована у 1100 (4,7%) пациентов стационара. В настоящее исследование было включено 444 пациента с гиперфосфатемией, которым проводили интенсивную терапию в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАиР) за указанный период времени. На проведение данного исследования было получено согласие этического комитета УЗ «Могилевская областная клиническая больница».

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст старше 18 лет, взятие сыворотки крови для исследования уровня неорганического фосфора хотя бы один раз за время нахождения в ОАиР (в анализ включался исходный уровень фосфора при поступлении). Критерии исключения: уровень содержания фосфора у пациента 1,45 ммоль/л и ниже. В качестве конечных точек исследований были выбраны: 1) длительность лечения в стационаре; 2) длительность лечения в ОАиР; 3) исходы лечения.

Из 444 пациентов с гиперфосфатемией было 251 (56,5%) мужчины и 193 (43,5%) женщины. Возраст пациентов составил 66 (57; 74) лет. Длительность лечения в ОАиР 5 (2; 11) дней, в стационаре – 16 (10; 25) дней. Средний уровень фосфора у всех пациентов составил 1,69 (1,55; 2,03) ммоль/л.

Всем пациентам для определения уровня фосфора осуществлялось взятие крови из периферической вены утром натощак или не менее 8 часов от последнего приема пищи и не более 14 часов голодания. Количественное определение уровня фосфора в сыворотке проводилось фотометрическим способом с помощью анализатора Beckman Coulter AU 840 (Beckman Coulter Inc., США). Референтный интервал содержания фосфора в сыворотке крови у взрослых пациентов составляет 0,81-1,45 ммоль/л (2,5-4,5 мг/л).

В зависимости от степени гиперфосфатемии пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 (легкой степени, n=267) – 1,46-1,8 ммоль/л;

группа 2 (средней степени, n=128) – 1,81-2,50 ммоль/л; группа 3 (тяжелой степени, n=49) – выше 2,50 ммоль/л.

Также пациенты в зависимости от основного заболевания были разделены на 9 групп: сердечно-сосудистые болезни (ишемическая болезнь сердца, неревматический миокардит, ТЭЛА) – 211 пациентов (47,5%), болезни желудочно-кишечного тракта (острый панкреатит, хронический панкреатит, острая спаечная кишечная непроходимость) – 64 пациента (14,4%), неврологические болезни (острое нарушение мозгового кровообращения) – 30 пациентов (6,8%), легочные болезни (внегоспитальная двухсторонняя пневмония, бронхиальная астма, ХОБЛ) – 8 пациентов (2,6%), гематологические болезни (хронический лейкоз) – 7 пациентов (1,6%), онкологические болезни (опухоли различной локализации) – 26 пациентов (5,9%), нефрологические болезни (острый гнойный пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь) – 43 пациента (9,7%), эндокринологические болезни (диффузный тиреотоксический зоб, сахарный диабет) – 20 пациентов (4,5%), другие острые заболевания, не включенные в другие группы (общее переохлаждение, множественные резаные раны, политравмы) – 23 пациента (5,2%).

Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проверка полученных данных на нормальность распределения была проведена с применением теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk Test). В настоящем исследовании данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). С целью оценки значимости различий между двумя независимыми группами использовали тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test), а для оценки значимости

различий в трех и более группах – критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Для оценки значимости отличий качественных признаков применяли критерий χ^2 (Pearson Chi-square test).

Для определения статистической значимости модели проводили ROC-анализ с построением характеристической кривой и определением площади под ней (AUC). Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Всего за 10 месяцев 2023 г. в отделениях анестезиологии и реанимации интенсивная терапия проводилась 3030 пациентам. Таким образом, уровень гиперфосфатемии у пациентов ОАиР нашего стационара составил 14,7%.

Общая характеристика пациентов с гиперфосфатемией, разделенных на 3 группы в зависимости от уровня фосфора, представлена в таблице 1. Статистически значимых отличий между группами по полу, возрасту, а также длительности лечения в стационаре и ОАиР получено не было.

Нами был проведен анализ основной патологии у пациентов с гиперфосфатемией (табл. 2). Наибольший уровень фосфора отмечался у пациентов с нефрологической (1,89 (1,64; 2,24) ммоль/л), гематологической (1,85 (1,65; 2,1) ммоль/л) и легочной патологиями (1,81 (1,6; 2,3) ммоль/л). При этом больше всего пациентов с гиперфосфатемией тяжелой степени (выше 2,50 ммоль/л) было в группе пациентов сердечно-сосудистого (47%) и нефрологического профиля (16,3%).

Из 444 пациентов с гиперфосфатемией было выписано из стационара 328 (73,9%), умерло в

Таблица 1 – Общая характеристика групп пациентов с гиперфосфатемией

Группы	Группа 1, n=267	Группа 2, n=128	Группа 3, n=49	p*
Пол (муж/жен), n (%)	159 (59,6%) 108 (40,5%)	61 (47,7%) 67 (52,3%)	31 (63,2%) 18 (36,7%)	>0,1** >0,1**
Возраст, лет	66 (56; 74)	67 (58; 74)	66 (51; 74)	0,65
Длительность лечения в стационаре, дни	16 (11; 24)	13 (8; 25)	15 (9; 24)	0,12
Длительность лечения в ОАиР, дни	6 (3; 11)	5 (2; 11)	4 (2; 12)	0,61
Летальность, n (%)	61 (22,8%)	39 (30,5%)	16 (32,7%)	>0,2**

Примечание: * – для сравнения показателей между всеми группами использовали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test); ** – для попарного сравнения использовался χ^2 -квадрат по Пирсону (Pearson Chi-square).

Таблица 2 – Распределение пациентов с гиперфосфатемией в зависимости от основного заболевания

Группы (n, %)	Всего, n=444	Группа 1, n=267	Группа 2, n=128	Группа 3, n=49	Уровень фосфора*, ммоль/л
Сердечно-сосудистые болезни	211 (47,5%)	131 (49,1%)	57 (44,5%)	23 (47%)	1,67 (1,53; 1,96)
Болезни желудочно-кишечного тракта	64 (14,4%)	43 (16,1%)	16 (12,5%)	5 (10,2%)	1,65 (1,55; 1,88)
Неврологические болезни	30 (6,8%)	17 (6,4%)	10 (7,8%)	3 (6,1%)	1,72 (1,53; 2,11)
Легочные болезни	20 (4,5%)	10 (3,8%)	7 (5,5%)	3 (6,1%)	1,81 (1,6; 2,3)
Гематологические болезни	7 (1,6%)	3 (1,1%)	4 (3,1%)	0	1,85 (1,65; 2,1)
Онкологические болезни	26 (5,9%)	16 (6%)	8 (6,3%)	2 (4,1%)	1,72 (1,53; 2)
Нефрологические болезни	43 (9,7%)	18 (6,7%)	17 (13,3%)	8 (16,3%)	1,89 (1,64; 2,24)
Эндокринологические болезни	20 (4,5%)	15 (5,6%)	4 (3,1%)	1 (2%)	1,66 (1,54; 1,83)
Другие острые заболевания, не включенные в другие группы	23 (5,2%)	14 (5,2%)	5 (3,9%)	4 (8,2%)	1,74 (1,60; 2,26)

Примечание: * – $p=0,068$, критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test)

Таблица 3 – Различия в уровне фосфора и длительности лечения между умершими и выжившими пациентами

Переменные	Умершие, n=116 (26,1%)	Выжившие, n=328 (73,9%)	p*
Уровень фосфора, ммоль/л	1,78 (1,60; 2,18)	1,67 (1,54; 1,95)	0,015
Длительность лечения в стационаре, дни	11,5 (6; 25,5)	17 (11; 24,5)	0,0004
Длительность лечения в ОАиР, дни	8 (3; 17)	5 (2; 10)	0,0001

Примечание: * – для сравнения показателей между группами использовали критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test)

ОАиР 116 (26,1%) пациентов. Проведенное сравнение показало более высокий уровень фосфора у умерших пациентов, по сравнению с выжившими (табл. 3). Также у умерших пациентов статистически значимо был более длительный период интенсивной терапии в ОАиР и более короткая длительность лечения в стационаре. При этом среди пациентов с легкой степенью гиперфосфатемии умерло 22,8% пациентов, а с тяжелой – 32,7%.

Был проведен ROC-анализ влияния уровня фосфора на летальность пациентов с гиперфосфатемией в ОАиР (рис.). Площадь под кривой (AUC) была равна 0,577 (SE 0,031, 95% CI 0,53-0,624,

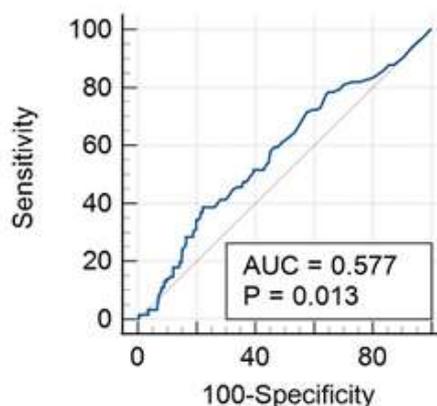


Рисунок – ROC-анализ влияния уровня гиперфосфатемии на летальность пациентов

$p=0,013$). Точка отсечения уровня фосфора в прогнозировании летального исхода у пациента ОАиР с гиперфосфатемией равна 1,99 ммоль/л с чувствительностью 38,8% и специфичностью 77,8%.

Обсуждение

В данном исследовании было установлено, что у пациентов ОАиР с гиперфосфатемией и отрицательным результатом интенсивной терапии был более высокий уровень неорганического фосфора в сыворотке.

Фосфор является важнейшим элементом клеточного метаболизма. Он участвует в окислительном фосфорилировании и выработывании аденозинтрифосфата, который играет основную роль в обмене энергии в клетке [9]. Главными регуляторами обмена фосфатов являются три гормона: паратиреоидный, кальцитриол и FGF23 (фосфатурический гликопротеид, секретируемый остеобластами и остеоцитами) [10]. К нарушению гомеостаза фосфора приводят такие патологические процессы, как почечная недостаточность, нарушение всасывания фосфора в тонком кишечнике, диабетический кетоацидоз, нарушения кислотно-основного равновесия, септические состояния [9].

Содержание фосфора в сыворотке у критических пациентов изучалось в ряде исследований. При этом основной темой изучения данной проблемы являлась гипофосфатемия [11, 12]. Было установлено, что пациенты с гипофосфатемией требуют более длительного лечения в стационаре по сравнению с пациентами с нормальным содержанием фосфора, а последующее снижение уровня фосфора значительно увеличивает смертность пациентов в ОАиР [11]. Однако в другом подобном исследовании сделан вывод о том, что гипофосфатемия не является независимым фактором повышения смертности как в отделениях интенсивной терапии, так и в других отделениях стационара [12].

В нашем исследовании было установлено, что частота выявленной гиперфосфатемии среди всех пациентов стационара составила 4,7%, а среди пациентов ОАиР – 14,7%. Ранее в систематическом обзоре было установлено, что распространенность гиперфосфатемии среди всех пациентов стационара в ряде исследований составляет от 5,6 до 67,9% [5]. Частота выявляемости гиперфосфатемии связана как с профилем стационара (например, кардиологический или нефрологический), так и с недостаточной насто-

роженностью у врачей-специалистов по данным нарушениям метаболизма у пациентов.

Также нами было установлено, что наибольшее число пациентов с гиперфосфатемией тяжелой степени наблюдается при сердечно-сосудистой и нефрологической патологиях, что требует обязательного контроля уровня фосфора у всех данных пациентов, поступающих в стационар. Ранее в ряде работ было показано, что исходная гиперфосфатемия при поступлении в ОАиР достоверно связана с рисками развития у пациентов ОПП и прогрессирования ХБП, а также и с увеличением смертности среди госпитализированных пациентов [7, 13]. Поэтому мониторинг сывороточного фосфора у пациентов в критических состояниях может помочь выявить высокий риск ухудшения функции почек и последующего летального исхода.

Проведенное в данном исследовании сравнение показало более высокий уровень фосфора и более длительный период интенсивной терапии в ОАиР у умерших пациентов, по сравнению с выжившими. Однако проведенный ROC-анализ влияния уровня фосфора на летальность продемонстрировал его слабую прогностическую способность у пациентов ОАиР с гиперфосфатемией. Это может быть связано с отсутствием включения в модель пациентов с нормальным уровнем фосфора. Также это связано с эффективным выявлением данного нарушения у пациентов в нашем стационаре и со своевременной коррекцией гиперфосфатемии во время интенсивной терапии.

Полученные нами данные подтверждаются в ряде исследований со схожими конечными точками. В исследовании Chen Y. et al. гиперфосфатемия у пациентов в интенсивной терапии была связана с повышенной 28-дневной смертностью (HR=0,64, 95% CI 0,48-0,84, $p=0,0017$) [15]. В исследовании Haider et al. сообщалось, что лечение в отделении интенсивной терапии пациентов с гиперфосфатемией было более длительным, чем у пациентов с нормальным уровнем фосфора (6 (1; 14) дней против 3 (0; 3) дней) [16].

В данном исследовании мы не выделяли отдельно такую важную группу пациентов ОАиР, как пациенты с сепсисом и септическим шоком. Однако имеются исследования, которые показывают, что развитие гиперфосфатемии в данной группе пациентов статистически значимо связано с более низким числом баллов по шкале ком Глазго, более высоким результатом по шкале Apache II, высоким уровнем креатинина, большими дозами титрования вазопрессоров, более низким

коэффициентом оксигенации и увеличением летальности [6, 14].

Таким образом, анализ содержания уровня неорганического фосфора в сыворотке и его поддержание в референтных границах должны быть обязательным компонентом интенсивной терапии пациентов в критическом состоянии. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния на результаты лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии, своевременной коррекции уровня фосфора.

Заключение

Частота гиперфосфатемии среди пациентов отделений анестезиологии и реанимации составила 14,7%, а среди всех пациентов стационара – 4,7%.

Уровень фосфора у умерших пациентов с гиперфосфатемией был статистически значимо выше, чем у выживших пациентов: 1,78 (1,60; 2,18) ммоль/л, и 1,67 (1,54; 1,95) ммоль/л соответственно, $p=0,015$.

Точка отсечения уровня фосфора в прогнозировании летального исхода у пациентов ОАиР с исходной гиперфосфатемией равна 1,99 ммоль/л с чувствительностью 38,8% и специфичностью 77,8% (AUC=0,577 (SE 0,031, 95% CI 0,53-0,624, $p=0,013$)).

Литература

1. Hypophosphatemia and outcomes in ICU: a systematic review and meta-analysis / J. C. Kin Sin, L. King, E. Ballard [et al.] // Journal of intensive care medicine. 2021 Sep. Vol. 36, № 9. P. 1025–1035. DOI: 10.1177/0885066620940274
2. Lee, J. W. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients / J. W. Lee // Electrolyte Blood Press. 2010 Dec. Vol. 8, № 2. P. 72–81. DOI: 10.5049/EBP.2010.8.2.72
3. Gaasbeek, A. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment / A. Gaasbeek, A. E. Meinders // The American journal of medicine. 2005 Oct. Vol. 118, № 10. P. 1094–1101. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.02.014
4. Гипофосфатемия и исходы лечения пациентов в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара / И. Г. Голубцов, В. А. Дудко, А. В. Марочков [и др.] // Вестник Витебского государственного меди-

цинского университета. 2023. Т. 22, № 2. С. 54–61. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.2.54

5. Hyperphosphatemia and Outcomes in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. H. Zheng, Y. Yao, H. Zhou [et al.] // Frontiers in medicine (Lausanne). 2022 May. Vol. 9. Art. 870637. DOI: 10.3389/fmed.2022.870637
6. Hyperphosphatemia rather than hypophosphatemia indicates a poor prognosis in patients with sepsis / H. Wang, L. Zhang, W. Liao [et al.] // Clinical biochemistry. 2021 May. Vol. 91. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.016
7. Hyperphosphatemia and risks of acute kidney injury, end-stage renal disease, and mortality in hospitalized patients / H. Moon, H. J. Chin, K. Y. Na [et al.] // BMC nephrology. 2019 Sep. Vol. 20, № 1. P. 362. DOI: 10.1186/s12882-019-1556-y
8. A controlled increase in dietary phosphate elevates BP in healthy human subjects / J. Mohammad, R. Scanni, L. Bestmann [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. 2018 Aug. Vol. 29, № 9. P. 2089–2098. DOI: 10.1681/ASN.2017121254
9. Stoff, J. S. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia / J. S. Stoff // The American journal of medicine. 1982 Mar. Vol. 72, № 3. P. 489–495. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90520-4
10. Phosphate homeostasis in CKD: Report of a scientific symposium sponsored by the National Kidney Foundation / G. A. Block, J. H. Ix, M. Ketteler [et al.] // American journal of kidney diseases. 2013 Sep. Vol. 62, № 3. P. 457–473. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.03.042
11. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study / L. Wang, C. Xiao, L. Chen [et al.] // BMC anesthesiology. 2019 May. Vol. 19, № 1. P. 86. DOI: 10.1186/s12871-019-0746-2
12. Hypophosphatemia in critically ill patients / S. Suzuki, M. Egi, A. G. Schneider [et al.] // Journal of critical care. 2013 Aug. Vol. 28, № 4. P. 536. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.10.011
13. Vervloet, M. G. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease / M. G. Vervloet, A. J. van Ballegooijen // Kidney international. 2018 May. Vol. 93, № 5. P. 1060–1072. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.036
14. Association between phosphate disturbances and mortality among critically ill patients with sepsis or septic shock / S. A. Al Harbi, H. M. Al-Dorzi, A. M. Al Meshari [et al.] // BMC pharmacology and toxicology. 2021 May. Vol. 22, № 1. P. 30. DOI: 10.1186/s40360-021-00487-w
15. Association between serum phosphate and mortality in critically ill patients: a large retrospective cohort study / Y. Chen, M. Luo, H. Xu [et al.] // BMJ Open. 2021 Sep. Vol. 11, № 9. Art. e044473. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044473
16. Hyperphosphatemia Is an Independent Risk Factor for Mortality in Critically Ill Patients: Results from a Cross-Sectional Study / D. G. Haider, G. Lindner, M. Wolzt [et al.] // PLoS One. 2015 Aug. Vol. 10, № 8. Art. e0133426. DOI: 10.1371/journal.pone.0133426

Поступила 28.10.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Kin Sin JC, King L, Ballard E, Llewellyn S, Laupland KB, Tabah A. Hypophosphatemia and outcomes in ICU: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care Med. 2021 Sep;36(9):1025-1035. doi: 10.1177/0885066620940274
2. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill

patients. Electrolyte Blood Press. 2010 Dec;8(2):72-81. doi: 10.5049/EBP.2010.8.2.72

3. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. Am J Med. 2005 Oct;118(10):1094-1101. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.014
4. Golubtsov IG, Dudko VA, Marochkov AV, Lipnitskiy AL, Tochilo SA. Hypophosphatemia and patient outcomes in the

- anesthesiology and intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Vestn VGMU*. 2023;22(2):54-61. (In Russ.). doi: 10.22263/2312-4156.2023.2.54
5. Zheng W-H, Yao Y, Zhou H, Xu Y, Huang H-B. Hyperphosphatemia and Outcomes in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May;9:870637. doi: 10.3389/fmed.2022.870637
 6. Wang H, Zhang L, Liao W, Huang J, Xu J, Yang J, et al. Hyperphosphatemia rather than hypophosphatemia indicates a poor prognosis in patients with sepsis. *Clin Biochem*. 2021 May;91:9-15. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.016
 7. Moon H, Chin HJ, Na KY, Joo KW, Kim YS, Kim S, et al. Hyperphosphatemia and risks of acute kidney injury, end-stage renal disease, and mortality in hospitalized patients. *BMC Nephrol*. 2019 Sep;20(1):362. doi: 10.1186/s12882-019-1556-y
 8. Mohammad J, Scanni R, Bestmann L, Hulter HN, Krapf R. A controlled increase in dietary phosphate elevates BP in healthy human subjects. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug;29(8):2089-2098. doi: 10.1681/ASN.2017121254
 9. Stoff JS. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia. *Am J Med*. 1982 Mar;72(3):489-495. doi: 10.1016/0002-9343(82)90520-4
 10. Block GA, Ix JH, Ketteler M, Martin KJ, Thadhani RI, Tonelli M, et al. Phosphate homeostasis in CKD: Report of a scientific symposium sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2013 Sep;62(3):457-473. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.042
 11. Wang L, Xiao C, Chen L, Zhang X, Kou Q. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2019 May;19(1):86. doi: 10.1186/s12871-019-0746-2
 12. Suzuki S, Egi M, Schneider AG, Bellomo R, Hart GK, Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013 Aug;28(4):536.e9-19. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.10.011
 13. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1060-1072. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.036
 14. Al Harbi SA, Al-Dorzi HM, Al Meshari AM, Tamim H, Abdukahil S AI, Sadat M, et al. Association between phosphate disturbances and mortality among critically ill patients with sepsis or septic shock. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2021 May;22(1):30. doi: 10.1186/s40360-021-00487-w
 15. Chen Y, Luo M, Xu H, Zhao W, He Q. Association between serum phosphate and mortality in critically ill patients: a large retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021 Sep;11(9):e044473. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044473
 16. Haider DG, Lindner G, Wolzt M, Ahmad SS, Sauter T, Leichtle AB, et al. Hyperphosphatemia Is an Independent Risk Factor for Mortality in Critically Ill Patients: Results from a Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015 Aug;10(8):e0133426. doi: 10.1371/journal.pone.0133426

Submitted 28.10.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

Е.С. Ковалёва – студентка 6 курса лечебного факультета, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1335-4958>;

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

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Липницкий Артур Леонидович;

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

Е.В. Каралёва – врач лабораторной диагностики централизованной лаборатории клинической биохимии, Могилёвская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0009-0008-9837-8031>.

Information about authors:

E.S. Kavaleva – a 6th year student of the General Medicine Faculty, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0009-0007-1335-4958>;

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

e-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Artur L. Lipnitski;

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

E.V. Karaleva – laboratory diagnostics doctor of the centralized laboratory of clinical biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0008-9837-8031>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.70>

Заболееваемость микозами в Республике Беларусь

К.Б. Звягинцева, А.П. Музыченко, Т.А. Канашкова

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 70-79.

Incidence of mycoses in the Republic of Belarus

K.B. Zviagintseva, A.P. Muzechenko, T.A. Kanashkova

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):70-79.

Резюме.

Цель – выявить основные закономерности первичной заболеваемости микозами в Республике Беларусь за период 2013-2022 гг.

Материал и методы. Ретроспективный анализ первичной заболеваемости микозами всех форм проводили по данным форм государственной статистической отчетности Республики Беларусь. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием возможностей программного пакета Statistica 10,0 и Microsoft Office Excel 7. Для установления структуры и многолетней динамики заболеваемости рассчитывались экстенсивные (%) и интенсивные показатели на 100000 населения ($^{\circ}/_{0000}$).

Результаты. В структуре заболевших с впервые в жизни установленным диагнозом за 10-летний период наблюдения преобладали городские жители, доля которых составила 82,7%. Среднемноголетние интенсивные показатели первичной заболеваемости у них ($1248 \text{ }^{\circ}/_{000}$) превышали таковые у сельских жителей ($851,1^{\circ}/_{0000}$) в 1,45 раза ($p < 0,001$). В структуре первичных случаев заболеваний преобладали женщины (62,4%), которые болели микозами чаще, чем мужчины в 1,42 раза ($p < 0,001$). Удельный вес лиц в возрасте 0-17 лет среди впервые выявленных больных микозами всех форм – 13,5%. Среднемноголетний уровень первичной заболеваемости детского населения был в 1,56 раза меньше, чем у взрослых – $781,5^{\circ}/_{0000}$ и $1222,81^{\circ}/_{0000}$ соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Оценка динамики ПЗ микозами всех форм в Республике Беларусь за период с 2013г. по 2022 г. свидетельствует о снижении первичной выявляемости заболевших как среди совокупного населения в целом, так и в каждой из исследуемых групп населения. Наибольшее значение показателя среднего темпа прироста, указывающее на выраженную тенденцию к снижению ПЗ микозами, регистрировалось у мужчин ($T_{\text{пр.ср}} = -6,35\%$). При оценке территориальных характеристик ПЗ микозами всех форм по данным 10-летнего периода наблюдения установлено, что среднемноголетний уровень ПЗ микозами всех форм в Республике Беларусь составлял $1158,9^{\circ}/_{0000}$.

Ключевые слова: микозы, дерматофитии, заболеваемость, распространенность.

Abstract.

Objectives. To identify the main patterns of primary incidence of mycoses in the Republic of Belarus for the period from 2013 to 2022.

Material and methods. A retrospective analysis of the primary incidence of mycoses of all forms was carried out according to the data from the state statistical reporting forms of the Republic of Belarus. Statistical processing of the data was carried out using the Statistica 10.0 software package and Microsoft Office Excel 7. To establish the structure and long-term dynamics of morbidity, extensive (%) and intensive indicators per 100,000 of the population were calculated ($^{\circ}/_{0000}$).

Results. In the structure of patients firstly diagnosed with the disease over the 10-year observation period, urban residents predominated, their share amounting to 82.7%. Their average long-term intensive rates of primary morbidity ($1248^{\circ}/_{0000}$) exceeded those of rural residents ($851.1^{\circ}/_{0000}$) by 1.45 times ($p < 0.001$). The structure of the disease primary cases was dominated by women (62.4%), who had mycoses 1.42 times more often than men ($p < 0.001$). The proportion of persons aged 0-17 years among newly diagnosed patients with mycoses of all forms is 13.5%. The long-term average level of primary morbidity among children was 1.56 times less than that among adults – $781.5^{\circ}/_{0000}$ and $1222.81^{\circ}/_{0000}$, respectively ($p < 0.001$).

Conclusions. Dynamics assessment of primary incidence of mycoses of all forms in the Republic of Belarus from 2013 to 2022 indicates a decrease in the primary detection of cases both among the whole population in general and in each of the studied population groups. The highest value of the average growth rate, indicating a pronounced tendency towards a decrease in primary incidence of mycoses, was recorded in men ($T_{pr.av} = -6.35\%$). When assessing the territorial characteristics of the risk for primary incidence of mycoses of all forms based on data data for the 10-year observation period, it was established that the average long-term risk level of mycoses of all forms in the Republic of Belarus was $1158.9\%_{0000}$.

Keywords: mycoses, dermatophytosis, morbidity, prevalence.

Введение

Дерматофитии – инфекционные заболевания кожи и ее придатков, вызываемые грибами-дерматофитами (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*). В настоящее время проблема не теряет актуальности, что объясняется высокой распространенностью инфекции, сохраняющимися проблемами ее диагностики и лечения, негативным влиянием на качество жизни инфицированных пациентов. В дерматологической структуре заболеваемости микозы занимают второе место после аллергодерматозов и составляют около 40% заболеваний кожи. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 20-25% мирового населения страдает грибковыми заболеваниями. По глобальности проблемы микотические заболевания приближаются к простудным. На сегодняшний день микозы представляют серьезную медико-социальную проблему, что обусловлено прогрессирующим увеличением количества пациентов с дерматомикозами, ростом числа распространенных, рецидивирующих, резистентных к терапии форм [1].

Цель – выявить основные закономерности первичной заболеваемости микозами в Республике Беларусь за период 2013-2022 гг.

Задачи:

1. Оценить динамику первичной заболеваемости (ПЗ) микозами среди населения Республики Беларусь.
2. Определить гендерные и возрастные характеристики проявлений эпидемического процесса микозов.
3. Установить особенности территориального распределения первичной заболеваемости микозами.

Материал и методы

Ретроспективный анализ первичной заболеваемости микозами всех форм (B35-B49) про-

водили по данным форм государственной статистической отчетности Республики Беларусь (РБ): «Отчёт об инфекциях, передаваемых преимущественно половым путём, микозах и инфекциях». Для расчета интенсивных показателей использовались сведения Национального статистического Комитета Республики Беларусь о численности постоянного населения в 2013-2022 гг.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием возможностей программного пакета Statistica 10,0 и Microsoft Office Excel 7.

Для установления структуры и многолетней динамики заболеваемости рассчитывались экстенсивные (%) и интенсивные показатели на 100000 соответствующей группы населения ($\%_{0000}$). Статистическую значимость различий в показателях заболеваемости оценивали по критерию t Стьюдента [2]. При анализе показателей динамического ряда рассчитывали темп прироста/убыли, а также определяли многолетнюю эпидемическую тенденцию, используя метод линейного приближения кривой динамического ряда с расчётом коэффициента достоверности аппроксимации (R^2) и среднегодового темпа прироста ($T_{пр.ср.}$). По критериям, предложенным В.Д. Беляковым и соавт. [3], использовали градацию ($T_{пр.ср.}$): при значении от 0 до 1,0% заболеваемость считалась стабильной; от 1,1% до 5,0% тенденция динамики умеренная (средневыраженная); от 5,1% и более – тенденция выраженная. Проверка статистических гипотез проводилась с заданным критическим уровнем значимости, равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В Республике Беларусь за период наблюдения 2013-2022 гг. в популяции совокупного населения зарегистрировано более одного миллиона (1089908) случаев заболеваний микозами всех форм с впервые в жизни установленным диагнозом, что составило в среднем за 10 лет $1158,8\%_{0000}$. У городских жителей зарегистрировалось в 4,8 раза больше первичных



Рисунок 1 – Среднемноголетняя структура больных микозами всех форм в Республике Беларусь за 2013-2022 гг.

Таблица 1 – Показатели первичной заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь за 2013-2022 гг. (%)

Год	Все население	Городское население	Сельское население	Мужчины	Женщины	Дети 0-14 лет	Взрослые 18 лет и более
2013	1272,2	1416,0	818,2	1111,6	1410,4	996,9	1334,2
2014	1177,6	1286,6	825,8	980,8	1346,8	777,0	1269,9
2015	1235,4	1331,8	919,4	1034,9	1407,7	807,3	1336,1
2016	1200,8	1264,6	989,0	993,8	1378,7	821,3	1292,0
2017	1272,5	1406,2	824,4	1037,6	1474,4	876,1	1369,3
2018	1203,4	1287,3	919,4	996,8	1381,0	886,0	1281,7
2019	1213,7	1294,1	937,2	976,1	1418,0	745,7	1329,7
2020	942,2	1075,4	652,7	760,2	1098,7	741,0	1041,0
2021	957,6	991,2	888,6	766,9	1121,5	706,9	1033,8
2022	1056,2	1128,0	797,9	775,5	1297,5	715,5	1141,0

случаев микозов, чем у сельского населения. У женщин количество заболеваний было в 1,7 раза больше, чем у мужчин, у взрослых 18 лет и более – в 6,4 раза больше, чем у детей 0-17 лет. Структура впервые выявленных случаев заболеваний микозами по среднемноголетним данным за 10 лет представлена на рисунке 1.

Данные об интенсивных показателях первичной заболеваемости микозами в различных группах населения представлены в таблице 1.

По результатам анализа данных таблицы 1 установлено, что наиболее высокий уровень ПЗ микозами совокупного населения РБ, городского населения, мужчин и лиц в возрасте 0-17 лет регистрировался в 2013 году, у взрослого населения 18 лет и более и у женщин – в 2017 году, у сельских жителей – в 2016 году. Минимальные показатели во всех исследуемых группах населения отмечались в 2020 и 2021 годах.

Интенсивные показатели ПЗ микозами совокупного населения Республики Беларусь за анализируемый 10-летний период варьировали от $1272,2^{0/}_{0000}$ в 2013 г. до $942,2^{0/}_{0000}$ в 2020 г. Для многолетней динамики ПЗ микозами характерной была умеренная тенденция к снижению ($R^2 = 0,574$), среднегодовой темп прироста ($T_{пр.ср.}$) составил $-4,34\%$. Учитывая тот факт, что в связи с пандемией в 2020 г. были введены ограничительные мероприятия по профилактике распространения COVID-19, а также проведены определённые реорганизационные мероприятия в учреждениях здравоохранения для обеспечения медицинской помощи больным, при проведении анализа многолетней динамики заболеваемости условно были выделены 2 периода: допандемический (2013-2019 гг.) и последующие 3 года (2020-2022 гг.).

По данным, представленным на рисунке 2, в многолетней динамике показателей ПЗ микозами

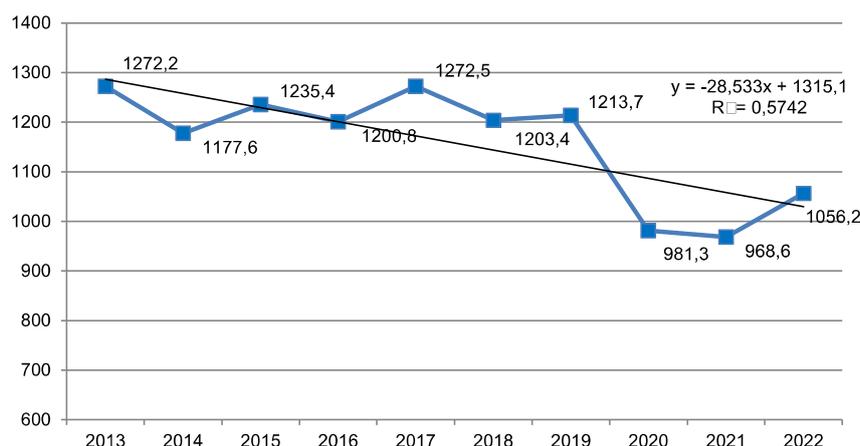


Рисунок 2 – Многолетняя динамика и эпидемическая тенденция первичной заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь за 2013-2022 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

установлены следующие закономерности: стабилизация в период до начала пандемии COVID19 с 2013 до 2019 г. ($T_{\text{пр.ср.}} = -0,25\%$), после чего в последующие 2 года показатель ПЗ резко уменьшился (темп убыли с 2019 г. по 2021 г. составил $-20,2\%$, $p < 0,001$). По мере улучшения эпидемической ситуации и нормализации доступности специализированной медицинской помощи, а также повышения обращаемости больных в медицинские учреждения в 2022 г. наметилось увеличение уровня ПЗ микозами совокупного населения РБ в сравнении с предыдущим годом (темп прироста $+9\%$, $p < 0,001$).

Многолетняя динамика ПЗ микозами в городской и сельской местности имела разнонаправ-

ленный характер (рис. 3). За 10-летний период максимальные и минимальные показатели ПЗ у городского населения различались в 1,43 раза ($p < 0,001$), при этом отмечалась умеренная тенденция к снижению ПЗ городских жителей ($R = 0,615$, $T_{\text{пр.ср.}} = -5,0\%$). За 7-летний допандемический период (2013-2019 гг.) тенденция к росту или снижению ПЗ в этой группе населения не наблюдалась ($T_{\text{пр.ср.}} = -0,75\%$) с колебаниями интенсивных показателей в отдельные годы от $1416^{0/0000}$ в 2013 г. до $1294,1^{0/0000}$ в 2019 г. В 2020-2021 гг. показатель ПЗ уменьшался (темп убыли в 2021 г. в сравнении с 2019 г. составил $-23,4\%$, $p < 0,001$) с последующим увеличением его в 2022 г. (темп прироста $+13,8\%$ по отношению к 2021 г.).

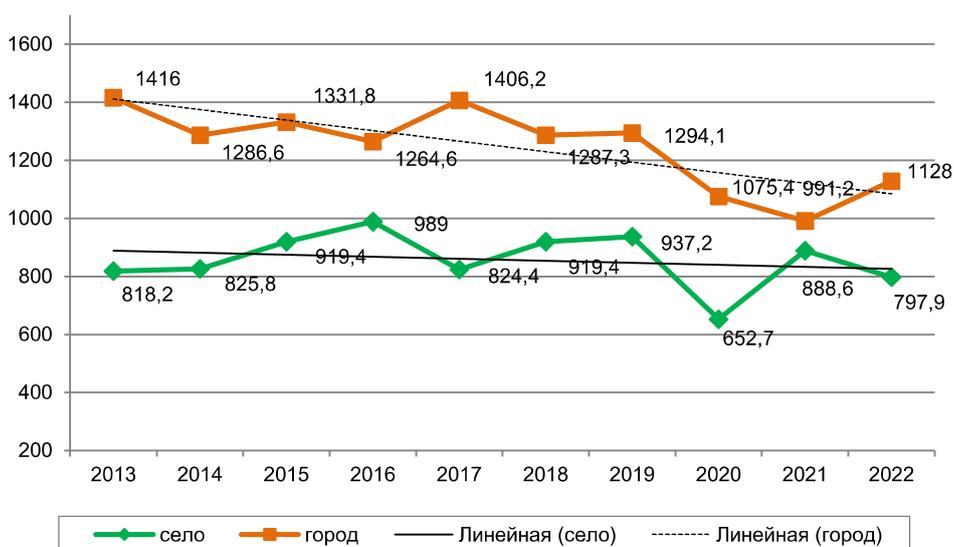


Рисунок 3 – Динамика первичной заболеваемости микозами всех форм городского и сельского населения Республики Беларусь за 2013-2022 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

У населения сельской местности различия в максимальных и минимальных показателях ПЗ составляли 1,52 раза ($p < 0,001$). Многолетняя динамика ПЗ в этой группе населения за период 2013-2022 гг. также характеризовалась умеренной тенденцией к снижению, но менее выраженной, чем у городских жителей ($R = 0,048$, $T_{пр.сп.} = -1,54\%$). В допандемический период с 2013 г. до 2019 г. у сельских жителей, в отличие от городских, отмечалась умеренная тенденция к росту показателей ПЗ микозами ($T_{пр.сп.} = +1,94\%$) с последующим резким снижением уровня заболеваемости в 2020 г. (темп убыли $-30,4\%$, $p < 0,001$). В последующие годы отмечались колебания показателя: в 2021 г. темп прироста составил $+36,1\%$, $p < 0,001$, после чего в 2022 г. уровень ПЗ микозами сельских жителей вновь снизился (темп убыли $-10,2\%$ ($p < 0,001$)).

Отмечались гендерные особенности многолетней динамики ПЗ микозами. Максимальные и минимальные значения показателей ПЗ микозами за период наблюдения 2013-2022 гг. различались у женщин в 1,28 раза ($p < 0,001$), у мужчин – в 1,46 раза ($p < 0,001$). У женщин динамика в анализируемый 10-летний период характеризовалась умеренной тенденцией к снижению ($R^2 = 0,371$, $T_{пр.сп.} = -2,95\%$), среди мужчин отмечался выраженный тренд к снижению ($R^2 = 0,742$, $T_{пр.сп.} = -6,35\%$), что отражено на рисунке 4. За период наблюдения 2013-2019 гг. в многолетней динамике ПЗ мужчин и женщин не наблюдалась синхронность изменения показателей: эпидемическая тенден-

ция ПЗ у женщин характеризовалась стабилизацией ($T_{пр.сп.} = +0,41\%$), тогда как среди мужчин прослеживалась средневывраженная тенденция к росту ПЗ ($T_{пр.сп.} = +1,24\%$). В 2020-2022 гг. также наблюдались отличия в показателях ПЗ. У женщин после снижения интенсивных показателей в 2020 и 2021 гг. (в 2021 г. темп убыли составил -19% по отношению к 2019 г., $p = 0,001$), в 2022 г. наблюдалось увеличение уровня ПЗ (темп прироста $+12,9\%$, $p < 0,001$). У мужчин также наблюдалось уменьшение уровня ПЗ в 2020-2021 гг. (в 2021 г. темп убыли составил $-22,3\%$, $p = 0,001$), в последующем показатели ПЗ относительно стабилизировались (темп прироста $+2,2\%$).

Проанализированы показатели ПЗ микозами с учётом возраста. Различия между максимальными и минимальными интенсивными показателями ПЗ микозами у лиц до 17 лет в течение 10-летнего периода составляли 1,41 раза ($p < 0,001$), у взрослых – 1,32 раза ($p < 0,001$). Трендовые характеристики многолетней динамики ПЗ микозами в возрастных группах 0-17 лет и 18 лет и более имели схожий характер и представлены на рисунке 5. При оценке уровней регистрируемой ПЗ микозами взрослого населения (18 лет и более) за 2013-2022 гг. выявлено, что интенсивные показатели варьировали от $1369,3^{0/0000}$ в 2017 году до $1033,8^{0/0000}$ в 2021 году. Для многолетней динамики характерной была умеренная тенденция к снижению ($R^2 = 0,507$, $T_{пр.сп.} = -4,18\%$). В период 2013-2019 гг. ПЗ микозами взрослого населения оставалась относительно стабильной, направ-

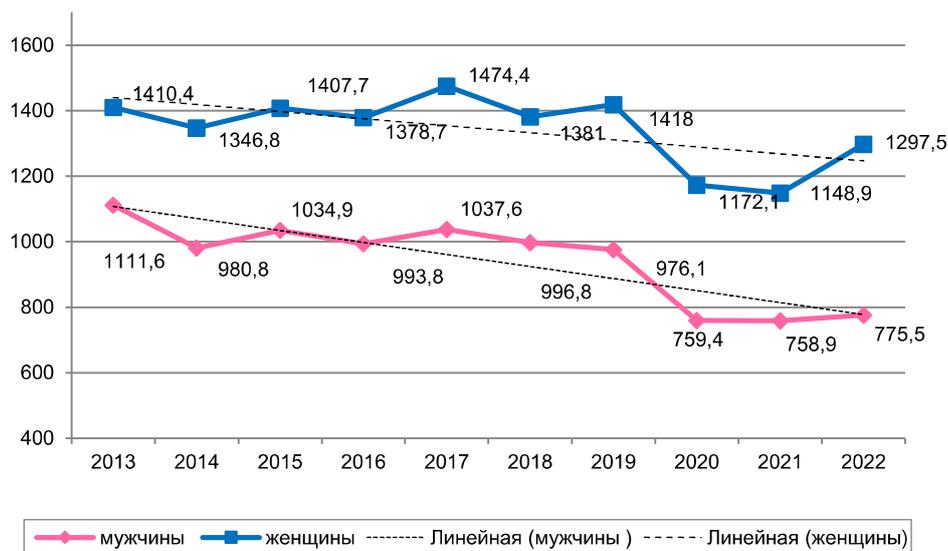


Рисунок 4 – Динамика первичной заболеваемости микозами всех форм среди мужчин и женщин в Республике Беларусь за 2013-2022 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

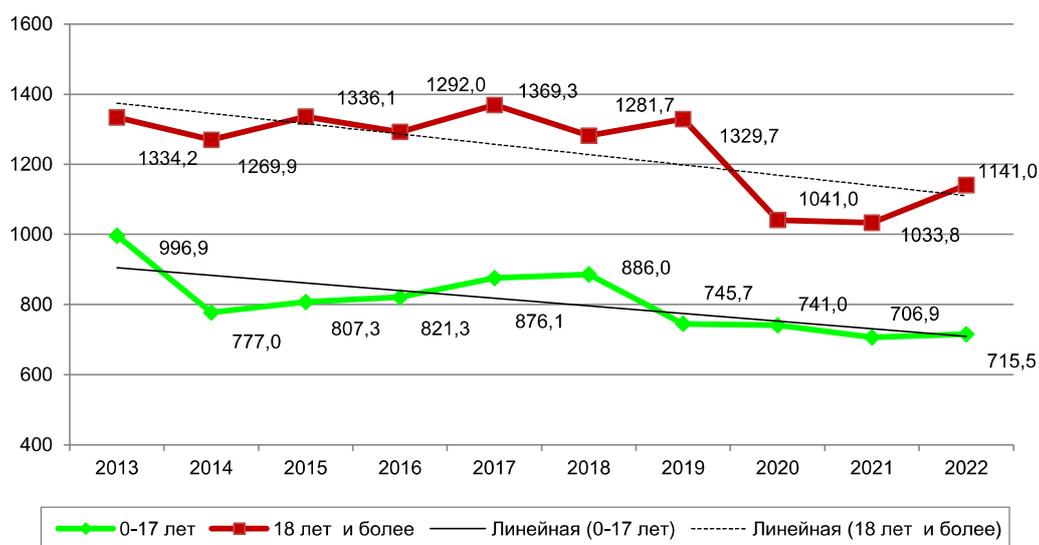


Рисунок 5 – Динамика первичной заболеваемости микозами всех форм среди взрослого и детского населения в Республике Беларусь за 2013-2022 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

ленность эпидемической тенденции не определялась ($T_{пр.ср.} = +0,12\%$), после чего к 2021 г. произошло снижение уровня ПЗ (темп убыли $-22,3\%$ ($p < 0,001$)), а в 2022 г. зарегистрирован подъем уровня ПЗ (темп прироста $+10,4\%$, ($p < 0,001$)).

У лиц в возрасте 0-17 лет показатели ПЗ колебались в границах от $996,9^{0/0000}$ в 2013 г. до $706,98^{0/0000}$ в 2021 г. При анализе многолетней динамики ПЗ микозами в этой возрастной группе за анализируемых 10 лет отмечена нисходящая линия тренда с умеренной тенденцией ($R^2 = 0,518$, $T_{пр.ср.} = -4,67\%$), но при этом она имела свои особенности. В 2014 г. отмечалось значительное снижение уровня ПЗ в сравнении с 2013 г. (темп

убыли $-22,1\%$, $p < 0,001$), в последующий 5-летний период (2014-2018 гг.) первичная заболеваемость микозами у лиц 0-17 лет имела средневывраженную тенденцию в росту ($R^2 = 0,957$, $T_{пр.ср.} = +3,84\%$). В 2019 г. показатель ПЗ уменьшился (темп убыли $-15,8\%$, $p < 0,001$) и с 2019 г. по 2022 г. отмечалась умеренная тенденция к снижению ПЗ ($R^2 = 0,719$, $T_{пр.ср.} = -3,29\%$).

Проанализированы среднееголетние показатели ПЗ микозами всех форм за 3 периода наблюдения – 2013-2022 гг., 2013-2019 гг., 2020-2023 гг. Средний уровень ПЗ микозами совокупного населения РБ за период 2013-2022 гг. составлял $1158,9^{0/0000}$ (рис. 6). По среднеего-

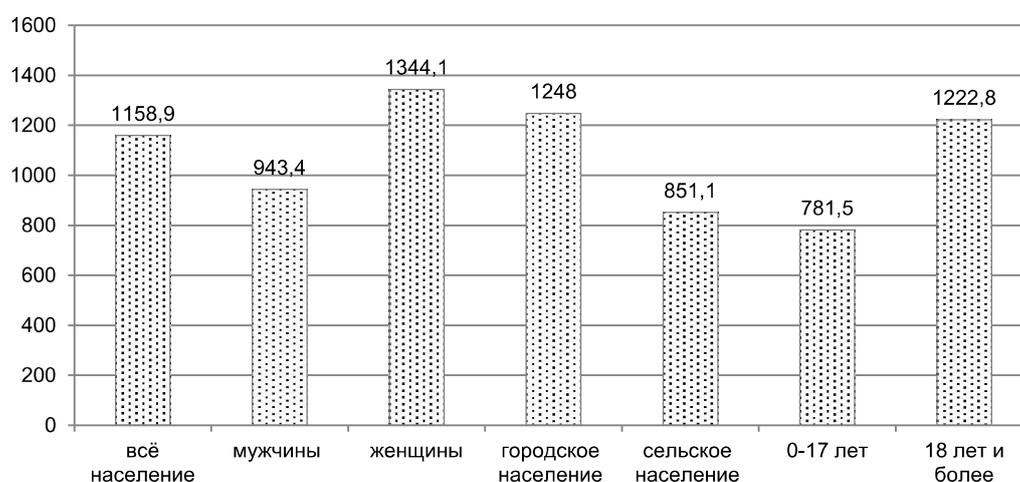


Рисунок 6 – Среднееголетние уровни первичной заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь за 2013-2022 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

летним данным наиболее высокий уровень ПЗ микозами регистрировался у женщин, показатели ПЗ у них были в 1,42 раза больше, чем у мужчин (1344,1⁰/₀₀₀₀ и 943,49⁰/₀₀₀₀ соответственно, $p < 0,001$). Заболеваемость городских жителей превышала таковую у сельских жителей в 1,45 раза (1248,0⁰/₀₀₀₀ и 851,1⁰/₀₀₀₀ соответственно, $p < 0,001$). Самые низкие показатели ПЗ отмечались у лиц в возрасте 0-17 лет, среди которых микозы регистрировались в 1,56 раза реже, чем в группе 18 лет и старше (781,5⁰/₀₀₀₀ и 1222,81⁰/₀₀₀₀ соответственно, $p < 0,001$).

Учитывая особенности динамики ПЗ микозами в допандемический период и в последующие годы, проведены сравнения средних значений интенсивных показателей в 2013-2019 гг. и 2020-2022 гг. (табл. 2).

При сопоставлении интенсивных показателей ПЗ микозами населения РБ за 2 сравниваемых периода установлено статистически значимое превышение средних уровней ПЗ за период 2013-2019 гг. в сравнении данными за период 2020-2022 гг. Различия составляли среди сово-

купного населения – на 22,3% ($p < 0,001$), в группе мужчин – на 34,3% ($p < 0,001$), женщин – на 16,3% раза ($p < 0,001$, у городских жителей – на 24,6% ($p < 0,001$), у сельских жителей – на 14,3% ($p < 0,001$), у лиц в возрасте 0-17 лет – на 17,8%, раза ($p < 0,001$), у взрослых в возрасте 18 лет и более – на 26,3% ($p < 0,001$).

Средние уровни ПЗ микозами с учетом гендерных характеристик, места жительства и возраста представлены на рисунке 7.

Были определены территориальные особенности количественных проявлений эпидемического процесса микозов в Республике Беларусь за период 2013-2022 гг. По среднемноголетним данным за 10 анализируемых лет из общего количества впервые выявленных больных 17,9% были жителями г. Минска. В Брестской, Витебской и Гомельской областях проживали 15,7%, 15,5% и 15% соответственно, в Гродненской области – 13,9%, в Минской области – 12,1%, в Могилёвской области – 9,5%.

На рисунке 8 представлены данные о первичной заболеваемости микозами всех форм в раз-

Таблица 2 – Среднемноголетние показатели первичной заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь за 2013-2019 гг. и 2020-2022 гг. (⁰/₀₀₀₀)

Период (годы)	Все население	Городское население	Сельское население	Мужчины	Женщины	Дети 0-14 лет	Взрослые 18 лет и более
2013-2019	1225,1	1326,5	889,8	1018,8	1402,4	843,6	1316,2
2020-2022	1001,9	1064,8	778,8	764,5	1205,8	721,2	1054,2

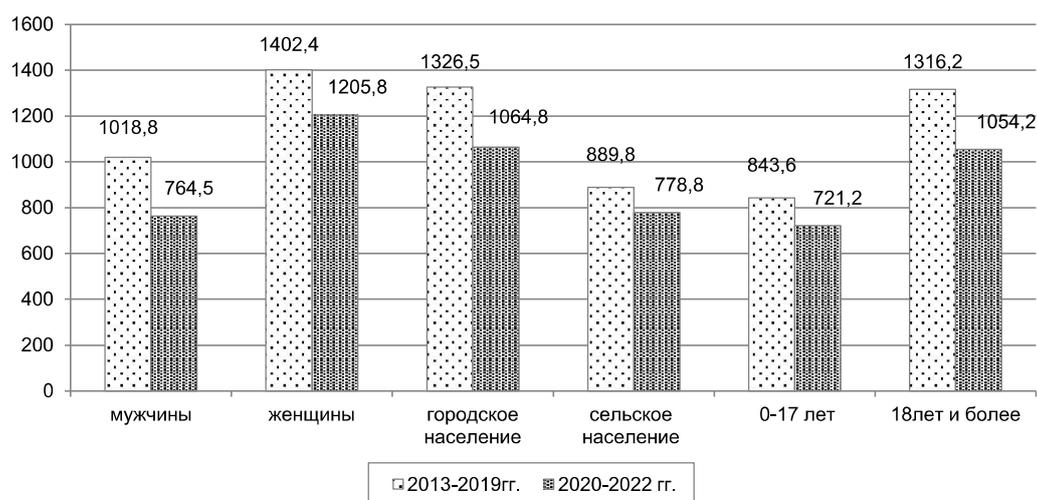


Рисунок 7 – Среднемноголетние показатели первичной заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь за 2013-2019 гг. и 2020-2022 гг. в разных группах населения (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

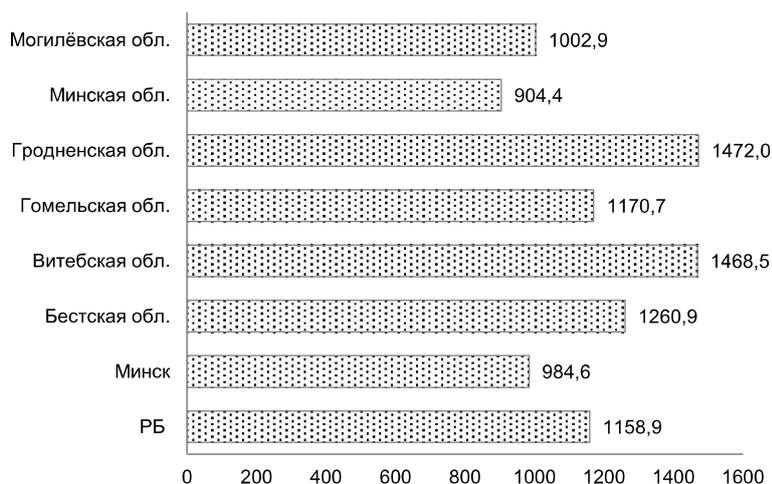


Рисунок 8 – Среднемноголетние показатели первичной заболеваемости микозами всех форм в регионах Республики Беларусь за 2013-2019 гг. и 2020-2022 гг. (интенсивный показатель на 100 тыс. населения)

ных регионах Республики Беларусь в расчёте на 100000 населения.

Интенсивный показатель заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь по среднемноголетним данным за 2013-2022 гг. составлял $1158,9^{0/}_{0000}$. Его значения варьировали в широких пределах – от $904,4^{0/}_{0000}$ в Минской области до $1472^{0/}_{0000}$ в Гродненской области. В первом случае он был на 28,1% ниже, чем в целом по республике ($p < 0,001$), во втором – на 27,0% выше ($p < 0,001$). В Гомельской области среднемноголетний уровень ПЗ существенно не отличался от данных по республике (различия составляли 1%). Уровни первичной заболеваемости микозами ниже республиканских значений регистрировались также в г. Минске – на 17,7% ($p < 0,001$) и в Могилёвской области – на 15,5% ($p < 0,001$). Превышение показателей ПЗ микозами над республиканскими значениями отмечалось также в Брестской области – на 8,8% ($p < 0,001$) и в Витебской области – на 26,7% ($p < 0,001$).

Заключение

В ходе проведенного ретроспективного исследования многолетней динамики заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь за период 2013-2022 гг. выявлено, что в структуре заболевших с впервые в жизни установленным диагнозом за 10-летний период наблюдения преобладали городские жители, доля которых составила 82,7%. Среднемноголетние интенсивные показатели ПЗ у них ($1248^{0/}_{0000}$) превышали таковые у сельских жителей ($851,1^{0/}_{0000}$) в 1,45 раза ($p < 0,001$).

В структуре первичных случаев заболеваний преобладали женщины (62,4%), которые болели микозами чаще, чем мужчины в 1,42 раза, среднемноголетние показатели заболеваемости составляли $1344,1^{0/}_{0000}$ и $943,4^{0/}_{0000}$ соответственно ($p < 0,001$).

Удельный вес лиц в возрасте 0-17 лет среди впервые выявленных больных микозами всех форм – 13,5%. Среднемноголетний уровень первичной заболеваемости детского населения был в 1,56 раза меньше, чем у взрослых – $781,5^{0/}_{0000}$ и $1222,81^{0/}_{0000}$ соответственно ($p < 0,001$).

Оценка динамики первичной заболеваемости микозами всех форм в Республике Беларусь за период с 2013 г. по 2022 г. свидетельствует о снижении первичной выявляемости заболевших как среди совокупного населения в целом (среднегодовой темп прироста $T_{пр.ср.} = -4,34\%$), так и в каждой из исследуемых групп населения. Наибольшее значение показателя среднего темпа прироста, указывающее на выраженную тенденцию к снижению ПЗ микозами, регистрировалось у мужчин ($T_{пр.ср.} = -6,35\%$). Умеренная тенденция к снижению ПЗ отмечалась у городских жителей ($T_{пр.ср.} = -5\%$), лиц в возрасте 0-17 лет ($T_{пр.ср.} = -4,67\%$), взрослого населения 18 лет и старше ($T_{пр.ср.} = -4,18\%$). Менее выраженные трендовые изменения в многолетней динамике проявлялись у женщин ($T_{пр.ср.} = -2,95\%$), наименьшие значения среднегодового темпа прироста были у сельского населения ($T_{пр.ср.} = -1,54\%$).

При анализе многолетней динамики первичной заболеваемости микозами всех форм за 2013-2022 гг. условно были выделены 2 периода: до

пандемический (2013-2019 гг.), и последующие 3 года (2020-2022 гг.). В первый период наблюдения (2013-2019 гг.) отмечалась стабилизация многолетней эпидемической тенденции заболеваемости микозами среди совокупного населения РБ ($T_{\text{пр.ср.}} = -0,25\%$), а также у городского населения ($T_{\text{пр.ср.}} = -0,75\%$), женщин ($T_{\text{пр.ср.}} = +0,41\%$), взрослых в возрасте 18 лет и более ($T_{\text{пр.ср.}} = +0,12\%$). В группах сельского населения и мужчин в эти годы отмечалась умеренная тенденция к росту ПЗ микозами ($T_{\text{пр.ср.}} = +1,94\%$ и $T_{\text{пр.ср.}} = +1,24\%$ соответственно), а в возрастной группе 0-17 лет проявилась умеренная тенденция к снижению ПЗ ($T_{\text{пр.ср.}} = -1,83\%$).

Во второй период (2020-2022 гг.) во всех исследуемых группах, кроме сельского населения и лиц в возрасте 0-17 лет, в 2021 г. отмечалось значительное снижение показателя ПЗ микозами по сравнению с 2019 г. (значения темпа убыли от -19% до -23,4%). У сельчан резкое уменьшение показателя ПЗ наметилось уже в 2020 г. (темп убыли -30,4% по отношению к 2019 г.), после чего в 2021 г. темп прироста составил +36,1%. У детей заметное уменьшение показателя ПЗ отмечалось в 2019 г. (темп убыли -15,8%), после чего в 2020-2022 гг. наметилась тенденция к снижению ПЗ микозами в связи с перепрофилированием диспансера под ковидных пациентов.

При оценке территориальных характеристик ПЗ микозами всех форм по данным 10-летнего периода наблюдения установлено, среднемноголетний уровень ПЗ микозами всех форм в Республике Беларусь составлял $1158,9^{0/}_{0000}$.

В Гомельской области среднемноголетний уровень ПЗ существенно не отличался от данных по республике ($1170,7^{0/}_{0000}$). Превышение частоты

ПЗ микозами над республиканскими значениями отмечалось в 3-х регионах: Гродненской области ($1472^{0/}_{0000}$), Витебской области ($1468,5^{0/}_{0000}$) и Брестской области ($1260,9^{0/}_{0000}$). Уровни первичной заболеваемости микозами ниже республиканских значений регистрировались в Могилёвской области ($1002,9^{0/}_{0000}$), Минской области ($904,4^{0/}_{0000}$) и г. Минске ($984,6^{0/}_{0000}$). Тенденции к уменьшению заболеваемости микозами в настоящее время не выявлено. Это связано со многими факторами и, в частности, с широким применением в медицинской практике антибиотиков широкого спектра действия, иммунодепрессантов и других групп лекарственных средств (ЛС). В качестве внутрибольничных возбудителей, приводящих к системным микозам, стали выступать естественные обитатели кожи, ассоциированные с грибковыми заболеваниями.

Литература

1. Чувствительность возбудителей дерматофитий к противогрибковым средствам, антисептикам и дезинфектантам / К. Б. Звягинцева, Е. Г. Веремеенко, И. А. Гаврилова, Т. А. Канашкова // Медицинский журнал. 2024. № 2. С. 19–26.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. Москва : Практика, 1999. 459 с.
3. Беляков, В. Д. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В. Д. Беляков, А. А. Дегтярев, Ю. Г. Иванников ; Акад. мед. наук СССР. Ленинград : Медицина, 1981. 304 с.
4. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза / А. Ю. Сергеев, О. Л. Иванов, Ю. В. Сергеев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. 2002. № 3. С. 31–35.
5. Нусипов, Е. Е. Сравнительное изучение заболеваемости дерматофитиями атипичной (паховой) локализации по странам ближнего зарубежья (обзор) / Е. Е. Нусипов // Вестник АГИУВ. 2017. № 1. С. 14–21.

Поступила 02.08.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Zvyagintseva KB, Veremeenko EG, GavriloVA IA, Kanashkova TA. Sensitivity of dermatophytosis pathogens to antifungal agents, antiseptics and disinfectants. Med Zhurn. 2024;(2):19-26. (In Russ.)
2. Glants S. Biomedical statistics: per s angl. Moscow, RF: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ.)
3. Belyakov VD, Degtyarev AA, Ivannikov YuG; Akad med

4. Sergeev AYU, Ivanov OL, Sergeev YuV, Vakhlov AN, Sedova TN, Dudnik VS. A study of the current epidemiology of onychomycosis. Vestn Dermatologii Venerologii. 2002;(3):31-35. (In Russ.)
5. Nusipov EE. Comparative study of the incidence of dermatophytosis of atypical (inguinal) localization in CIS countries (review). Vestn AGIUV. 2017;(1):14-21. (In Russ.)

Submitted 02.08.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

К.Б. Звягинцева – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Белорусский государственный медицинский университет,

e-mail: klavdiya-zv@tut.by – Звягинцева Клавдия Борисовна;

А.П. Музыченко – к.м.н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, Белорусский государственный медицинский университет;

Т.А. Канашкова – к.м.н., доцент, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

K.B. Zviagintseva – assistant of the Chair of Microbiology, Virology, Immunology, Belarusian State Medical University, e-mail: klavdiya-zv@tut.by – Klavdia B. Zviagintseva;

A.P. Muzechenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Dermatovenereology and Cosmetology with the course of Advanced Training and Retraining, Belarusian State Medical University;

T.A. Kanashkova – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Microbiology, Virology, Immunology, Belarusian State Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.80>

Выбор нейропсихологических тестов для диагностики зрительной предметной агнозии у пациентов после перенесенного инфаркта мозга

А.А. Лакутин¹, Т.А. Емельянцева¹, В.А. Корзун², О.Ю. Захаревич¹, А.И. Разуванов¹

¹Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, д. Юхновка, Минская область, Республика Беларусь

²Борисовская центральная районная больница, г. Борисов, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 80-88.

The choice of neuropsychological tests for diagnosing visual object agnosia in patients after cerebral infarction

A.A. Lakutin¹, T.A. Emelyantseva¹, V.A. Korzun², O.Yu. Zakharevych¹, A.I. Razuvanau¹

¹National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, village Yukhnovka, Minsk region, Republic of Belarus

²Borisov Central District Hospital, Borisov, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):80-88.

Резюме.

Инфаркт мозга нередко приводит к расстройствам восприятия, в частности к зрительной предметной агнозии (ЗПА).

В клинике локальных повреждений головного мозга было отмечено, что нейропсихологические тесты, содержащие задания конвенционального типа, могут иметь слабую чувствительность в диагностике легкой ЗПА, тогда как неконвенциональные задания имеют более высокую чувствительность в диагностике, что увеличивает вероятность обнаружения легкой ЗПА.

На стадии легкого когнитивного расстройства (ЛКР) требуется предъявление заданий неконвенционального типа. При наличии сопутствующих нарушений, затрудняющих зрительное распознавание неконвенциональных зрительных объектов и их изображений, наиболее чувствительным нейропсихологическим тестом для диагностики ЗПА у лиц с ЛКР является распознавание перечеркнутых изображений.

На стадии деменции для нейропсихологической диагностики ЗПА достаточным будет предъявление конвенциональных заданий: распознавание реалистичных объектов и их изображений.

Ключевые слова. нейропсихологические тесты, зрительная предметная агнозия, деменция, легкое когнитивное расстройство.

Abstract.

Brain infarction often leads to perceptual disorders, in particular visual object agnosia (VOA).

In the clinical picture of the local brain injuries it has been noted that neuropsychological tests containing conventional tasks may have low sensitivity in the diagnosis of mild VOA, whereas nonconventional tasks have higher sensitivity in the diagnosis, which increases the probability of detecting mild VOA.

At the mild cognitive impairment (MCI) stage, non-conventional tasks are required. In the presence of concomitant disorders that impede visual recognition of non-conventional visual objects and their images, the most sensitive neuropsychological test for diagnosing VOA in persons with MCI is the recognition of crossed-out images.

At the stage of dementia for neuropsychological diagnostics of VOA it will be sufficient to present conventional tasks: recognition of realistic objects and their images.

Keywords: neuropsychological tests, visual object agnosia, dementia, mild cognitive impairment.

Введение

Ишемические инсульты, или инфаркт мозга, составляют 70-85% от всех случаев инсульта по данным Ghaffari, A и др. (2020) [1].

В Республике Беларусь заболеваемость инсультом в 2-2,5 раза выше, чем в европейских странах. В мировой практике инсульт занимает третье место среди причин смерти и первое среди причин инвалидности (данные Министерства здравоохранения Республики Беларусь за 2020 г.) [2].

Согласно данным Американской кардиологической ассоциации (2019), ведущим фактором риска инсульта является артериальная гипертензия, на долю которой приходится примерно 54% всех инсультов [3].

По результатам исследования Яхно Н.Н. и др. (2011) артериальная гипертензия является частой причиной «подкорковых сосудистых когнитивных нарушений». При данной патологии страдают, в первую очередь, сосуды малого калибра, кровоснабжающие подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга, что достаточно часто приводит к нарушениям исполнительных функций [4]. В работе Буклиной С.Б. (2017) было показано, что при повреждении базальных ганглиев, а именно хвостатого ядра, возникают нарушения исполнительных функций [5].

В более позднем исследовании Caunca MR. и др. (2020) было также показано, что когнитивные нарушения, возникающие у пациентов после перенесенного ишемического инсульта, характеризовались чаще всего нарушениями лобно-подкоркового типа, а именно: снижением скорости обработки информации, нарушениями внимания, регуляторной апраксией и другими нарушениями исполнительных функций [6].

В исследовании Jokinen H. и др. (2015) сообщается, что у 50% наблюдаются нарушения в нескольких (>3) когнитивных областях. Под когнитивными областями авторами понимаются расстройства памяти, внимания, речи, восприятия, праксиса, мышления [7]. Нарушения восприятия у пациентов с инфарктом мозга включают нарушения зрительного предметного гнозиса. Термин «агнозия» впервые был использован З. Фрейдом (1891) при изучении нарушений зрительного восприятия, а именно исключительно неспособность классифицировать увиденные предметы даже при наличии сохранного зрения [8].

Зрительная предметная агнозия (ЗПА) определяется как приобретенное расстройство вос-

приятия, вызванное повреждением головного мозга, при котором пациент, частично или полностью, не способен распознавать зрительные стимулы перед собой, несмотря на сохранную функцию зрения (отсутствует слепота) [9]. Лица с ЗПА, как правило, способны описать общую форму объекта, цвет, но при этом утрачивается способность в идентификации полноценных объектов и их изображений [9].

Таким образом, возникновение ЗПА происходит в результате поражения затылочных отделов коры головного мозга.

Диагностировать агнозию можно посредством нейропсихологического тестирования. С диагностической целью применяются различные нейропсихологические тесты на распознавание предметов, объектов и их изображений в зависимости от степени тяжести ЗПА.

Нейропсихологическая диагностика ЗПА у пациентов с легким когнитивным расстройством (ЛКР) отличается от таковой у пациентов с деменцией. На стадии деменции степень выраженности нарушений психических функций выше, нежели в случае ЛКР. Согласно МКБ-10, ЛКР – это нарушение, характеризующееся снижением памяти, трудностью обучения, сниженной способностью концентрироваться на выполнении какой-либо задачи в течение длительного времени. При этом ни один из этих симптомов не является настолько выраженным, чтобы можно было диагностировать деменцию [10]. В МКБ-11 под ЛКР понимается субъективное переживание снижения когнитивного функционирования по сравнению с предшествующим уровнем, которое сопровождается объективными признаками нарушения работоспособности в одной или нескольких когнитивных сферах, тогда как деменция характеризуется наличием выраженных нарушений в двух или более когнитивных областях [11].

Таким образом, на этапе ЛКР, согласно МКБ-10 и МКБ-11, нарушения психических функций характеризуются невыраженным снижением, тогда как в случае деменции степень тяжести нарушений психических функций приобретает выраженный характер.

Концептуальные подходы к интерпретации результатов нейропсихологической диагностики

На сегодняшний день в клинике локальных повреждений головного мозга может быть выде-

лено два наиболее актуальных концептуальных подхода для интерпретации результатов нейропсихологической диагностики когнитивных нарушений: модульная теория сознания и теория системной динамической локализации высших психических функций (ВПФ).

Впервые понятие «модуль» было введено А. Фодором в 1983 году. Автор рассматривал модули как функционально-специфические, ориентированные на определенные стимулы автономные подразделения, которые оценивают переработанную информацию, приходящую с нижних уровней наверх, а не сверху вниз [9].

В работе И.М. Тонконового и А. Пуанте, основываясь на клинических и нейропсихологических исследованиях, были выделены два типа модулей: модуль по переработке конвенциональной (типичной) и модуль неконвенциональной (нетипичной) информации [9].

Для процесса обработки типичной информации применяются модули, описанные А. Фодором. Такие модули занимают сравнительно небольшие кортикальные области в головном мозге [9, 16]. По результатам экспериментальных исследований известно о таких модулях, которые отвечают за восприятие лиц, эмоциональной лицевой экспрессии, эмоционального содержания речи и т.д. [12-16]. Перечисленные модули независимы друг от друга. Например, при наличии ЗПА не нарушается восприятие лиц, а при поражении модуля восприятия лиц не нарушается процесс переработки информации об эмоциональной лицевой экспрессии. Таким образом, данные модули настроены на распознавание реалистичных объектов и их изображений и занимают сравнительно небольшие области коры головного мозга.

Модули для переработки нетипичной информации охватывают более обширные участки коры головного мозга, т.к. для восприятия нетипичных стимулов недостаточно включения только модуля по переработке конвенциональной информации. Модули по переработке неконвенциональной информации, как правило, настроены на восприятие стимулов с недостающими деталями, наложенными друг на друга, замаскированными. Например, в случае зрительно предъявляемого реалистичного изображения предмета с недостающими деталями активации модуля по переработке конвенциональной информации, настроенного на восприятие зрительных стимулов данного типа, недостаточно и требуется включение

дополнительных модулей или других участков коры головного мозга.

Теория системной динамической локализации ВПФ постулирует, что нарушения восприятия, а именно зрительного предметного гнозиса, возникают вследствие повреждения не только затылочных отделов коры мозга, но и других отделов. Однако, согласно модульной теории сознания и экспериментальным данным, при восприятии человеческих изображений лица, реалистичных предметов и их изображений, обработка данной информации происходит только в ограниченном участке затылочной коры головного мозга. В этом смысле при повреждении других отделов коры головного мозга, при сохранности затылочных отделов, пациентам доступно узнавание реалистичных предметов и их изображений.

Таким образом, модульная теория сознания позволяет разделить нейропсихологические тесты на два типа:

- содержащие конвенциональную информацию (восприятие реалистичных объектов и их изображений);
- содержащие неконвенциональную информацию (восприятие реалистичных объектов и их изображений с недостающими деталями, замаскированные, наложенные друг на друга и т.п.).

Особенности выбора нейропсихологических тестов для диагностики зрительной предметной агнозии

В клинике локальных повреждений головного мозга было отмечено, что нейропсихологические тесты, содержащие задания конвенционального типа, могут иметь слабую чувствительность в диагностике легкой ЗПА, тогда как неконвенциональные задания имеют более высокую чувствительность в диагностике, что увеличивает вероятность обнаружения легкой ЗПА [9].

Таким образом, нами предполагается, что у пациентов с деменцией после перенесенного инфаркта мозга может быть диагностирована ЗПА с помощью нейропсихологических тестов, содержащих конвенциональные задания; а у пациентов с ЛКР – с использованием неконвенциональных нейропсихологических тестов.

Однако следует учитывать, что особенностью нейропсихологических тестов, содержащих неконвенциональные задания, является то, что такой стимульный материал требует активации модуля

по переработке неконвенциональной информации. Так, нарушения психических функций, обусловленные инфарктом мозга, могут сопровождаться одновременно нарушениями исполнительных функций в той или иной степени выраженности. В этом случае, например, при предъявлении теста на распознавание незавершенных изображений ошибки при его выполнении необязательно могут указывать на наличие нарушения модуля по переработке зрительной конвенциональной информации или ЗПА.

Ошибки восприятия незавершенных фигур (рис. 1) могут возникать как в результате поражения затылочно-теменных отделов коры (оптико-пространственная агнозия, ОПА), так и префронтальных отделов коры головного мозга и/или лобно-стриарный круг (рис. 2), вызывающих лобную псевдоагнозию (ЛПА) или нарушения исполнительных функций [9].

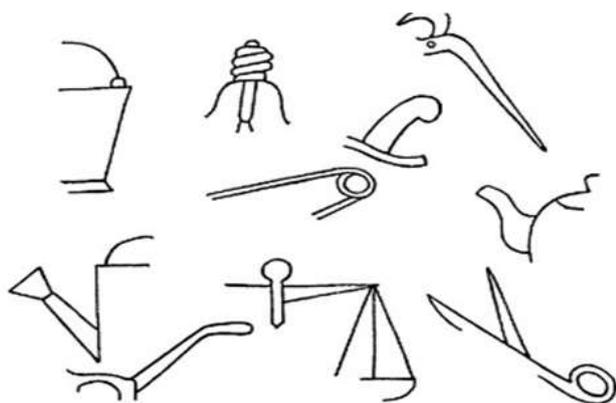


Рисунок 1 – Пример незавершенных изображений, применяемых в нейропсихологической диагностике (по Тонконогову И.М)

В этом случае модуль по переработке неконвенциональной информации включает как затылочный отдел, так и префронтальный отдел и / или лобно-стриарный круг, а также затылочно-теменной участок коры (рис. 3).

Следующим распространенным тестом в нейропсихологической диагностике ЗПА является распознавание наложенных изображений (рисунки Поппельрейтера) (рис. 4) [17].

Как и в предыдущем примере с незавершенными изображениями, данный тест представляет собой задание неконвенционального типа, успешное выполнение которого достигается активацией других конвенциональных модулей или других участков коры. Данное задание помимо модуля, распознающего реалистичные объекты, активирует симультанный модуль (правосторонние затылочно-теменные отделы коры головного мозга), а также префронтальные отделы коры и / или лобно-стриар-



Рисунок 2 – Анатомио-функциональные основы организации исполнительных функций (по Яхно Н.Н.)

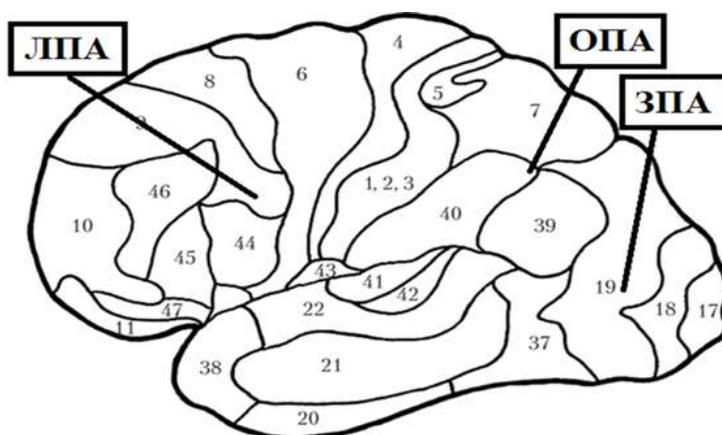


Рисунок 3 – Расстройства, приводящие к нарушению зрительного восприятия незавершенных реалистичных изображений

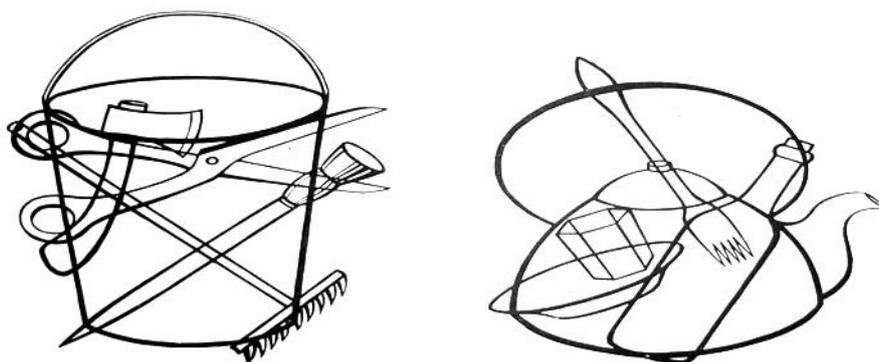


Рисунок 4 – Пример наложенных изображений Поппельрейтера (по Вассерману Л.И.)

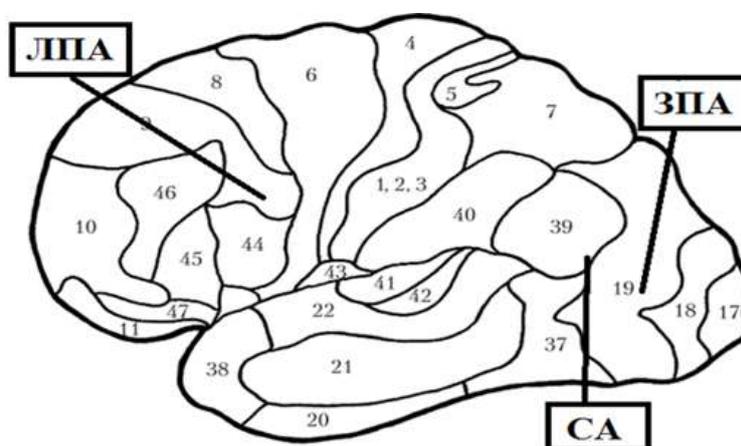


Рисунок 5 – Расстройства, приводящие к нарушению зрительного восприятия наложенных друг на друга реалистичных изображений

ный круг. Таким образом, при наличии симультанной агнозии (СА) и ЛПА ошибки при восприятии наложенных изображений лишь с определенной вероятностью указывают на наличие ЗПА (рис. 5).

Заметные затруднения в диагностике возникают при наличии нескольких когнитивных функций. Так, в уже указанном случае можно представить наличие СА, затрудняющей распознавание наложенных объектов. Тогда для диагностики ЗПА требуется предъявление неконвенциональных тестов, исключающих активацию симмултанного гнозиса. Таким тестом может быть распознавание зашумленных изображений с помощью перечеркивания (рис. 6) [17].

Чаще всего ошибки при выполнении данного теста могут свидетельствовать о нарушениях в работе зрительного предметного восприятия. Единичные нарушения узнавания возможны при выраженных нарушениях исполнительных функций в результате поражения префронтальных от-

делов коры головного мозга и / или лобно-стриарного круга (рис. 7).

Однако в этом случае вероятно, что такие нарушения свидетельствуют о снижении когнитивного функционирования дементного уровня.

В практическом отношении схема диагностики ЗПА у пациентов после перенесенного инфаркта мозга может выглядеть следующим образом (рис. 8):

- на первом этапе – сбор и оценка жалоб пациента на нарушения психических функций, в частности на трудности восприятия, идентификации изображений, объектов и т.п.;

- на втором этапе – оценка результатов компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии головного мозга, а также других методов нейровизуализации, позволяющих судить о патологии / поражении зрительных, нижневисочных отделов коры обоих полушарий головного мозга, затылочных долей;

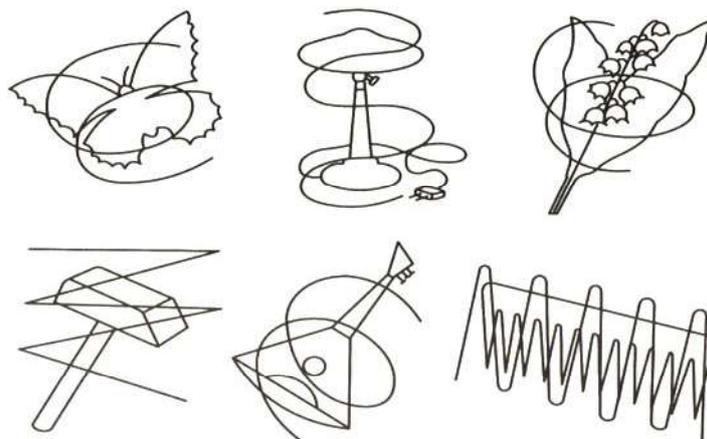


Рисунок 6 – Пример зашумленных изображений с помощью перечеркивания (по Вассерману Л.И.)

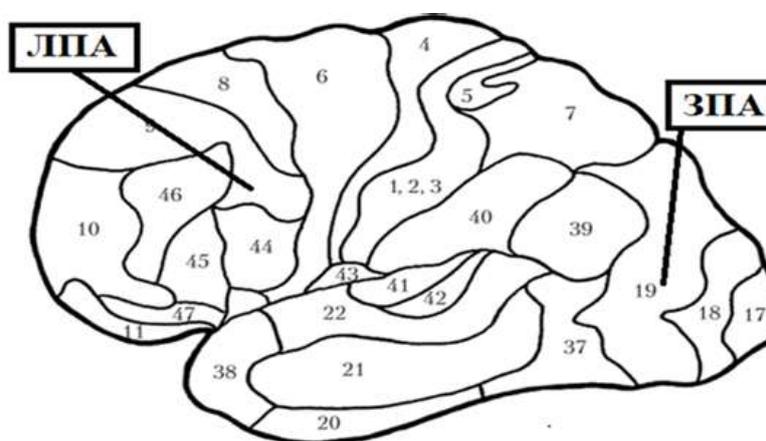


Рисунок 7 – Расстройства, приводящие к нарушению зрительного восприятия зашумленных изображений с помощью перечеркивания

– на третьем этапе – оценка наличия и степень выраженности когнитивного снижения с использованием скрининговых шкал, например: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Batter, FAB) и т.п;

– на четвертом этапе – оценка наличия ЗПА с использованием указанных конвенциональных или неконвенциональных нейропсихологических тестов, в зависимости от результатов предыдущего этапа: при деменции – конвенциональных тестов, при ЛКР – неконвенциональных тестов.

Сделанное теоретическое заключение требует дальнейшей апробации конечных результатов научного исследования, однако уже сейчас оно может быть полезно для врачей-неврологов и

медицинских психологов в их практической работе в качестве дополнительного инструмента в области диагностики заболевания и медицинской реабилитации пациентов такого профиля.

Заключение

Таким образом, для диагностики нарушений ЗПА в зависимости от стадии когнитивного расстройства требуется предъявление нейропсихологических тестов, содержащих два типа заданий: неконвенциональные (нетипичные) и конвенциональные (типичные).

На стадии ЛКР требуется предъявление заданий неконвенционального типа. При наличии сопутствующих нарушений, затрудняющих зрительное распознавание неконвенциональных зрительных объектов и их изображений, наиболее чувствительным нейропсихологическим тестом

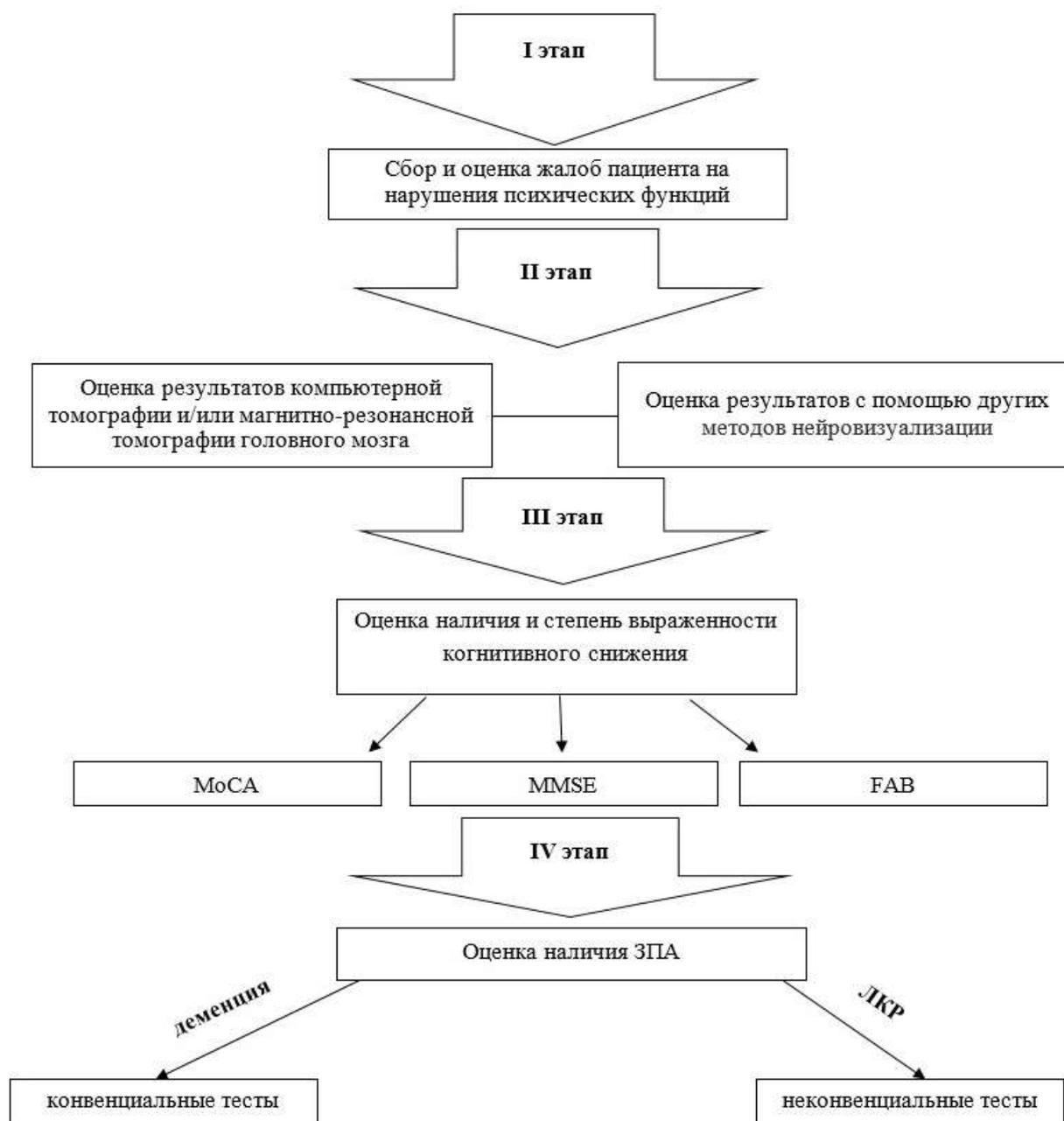


Рисунок 8 – Алгоритм нейропсихологической оценки зрительной предметной агнозии

для диагностики ЗПА у лиц с ЛКР является распознавание перечеркнутых изображений.

На стадии деменции для нейропсихологической диагностики ЗПА достаточным будет предъявление конвенциональных заданий: распознавание реалистичных предметов, объектов и их изображений.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИР «Разработать и внедрить метод диагностики преддементного расстройства у пациентов после перенесенного инфаркта мозга» (Reg. № НИОКТР 20241044 от

31.05.2024); сроки выполнения 2024-2029.

Sources of funding. The study was carried out as a part of the research “To develop and implement a method for diagnosing pre-dementia disorder in patients after cerebral infarction” (Reg. № R&D (Research and development) 20241044 dated May 31, 2024); terms of execution 2024-2029.

Литература

1. Ghaffari, A. Discriminative factors for post-stroke depression / A. Ghaffari, M. Akbarfahimi, H. R. Rostami // Asian journal of psychiatry. 2020 Feb. Vol. 48. Art. 101863. DOI: 10.1016/j.

- ajp.2019.101863
2. О Государственной программе «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы : постановление Совета Министров Респ. Беларусь от 19 янв. 2020 г. № 28. Текст : электронный // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/letter/22100028_1611349200.pdf (дата обращения: 02.12.2024).
 3. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // Circulation. 2019 Mar. Vol. 139, № 10. P. e56–e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
 4. Деменции : рук. для врачей / Н. Н. Яхно, В. В. Захаров, А. Б. Локшина [и др.]. 3-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
 5. Буклина, С. Б. Нарушения высших психических функций при поражении глубоких и стволовых структур мозга / С. Б. Буклина. 2-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2017. 312 с.
 6. Cholinergic white matter lesions, AD-signature cortical thickness, and change in cognition: the Northern Manhattan Study / M. R. Caunca, K. Siedlecki, Y. K. Cheung [et al.] // The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 2020 Jul. Vol. 75, № 8. P. 1508–1515. DOI: 10.1093/gerona/glz27
 7. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery / H. Jokinen, S. Melkas, R. Ylikoski [et al.] // European journal of neurology. 2015 Sep. Vol. 22, № 9. P. 1288–1294. DOI: 10.1111/ene.12743
 8. Freud, S. Zur Auffassung der Aphasien, eine Kritische Studie / S. Freud. Leipzig : Deuticke, 1891.
 9. Тонконогий, И. М. Клиническая нейропсихология / И. М. Тонконогий, А. Пуантэ. Санкт-Петербург : Питер, 2007. 528 с.
 10. Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F06). Текст : электронный // Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4029> (дата обращения: 02.12.2024).
 11. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости. Текст : электронный. URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#195531803> (дата обращения: 02.12.2024).
 12. Evolving Images for Visual Neurons Using a Deep Generative Network Reveals Coding Principles and Neuronal Preferences / C. R. Ponce, W. Xiao, P. F. Schade [et al.] // Cell. 2019 May. Vol. 177, № 4. P. 999–1009. e10. DOI: 10.1016/j.cell.2019.04.005
 13. Face neurons encode nonsemantic features / A. Bardou, W. Xiao, C. R. Ponce [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2022 Apr. Vol. 119, № 16. Art. e2118705119. DOI: 10.1073/pnas.2118705119
 14. Крейман, Г. Биологическое и компьютерное зрение / Г. Крейман ; пер. с англ. И. Л. Люско ; под ред. Т. Б. Киселевой, Т. И. Люско. Москва : ДМК Пресс, 2022. 314 с.
 15. Зрительное различение сложных конфигураций: эмоциональная экспрессия человеческого лица / Ч. А. Измайлов, С. Г. Коршунова, М. С. Шехтер, А. Я. Потапова // Теоретическая и экспериментальная психология. 2009. Т. 2, № 1. С. 5–22.
 16. Соколов, Е. Н. Очерки по психофизиологии сознания / Е. Н. Соколов. Москва : МГУ, 2010. 255 с.
 17. Вассерман, Л. И. Методы нейропсихологической диагностики : практ. рук. / Л. И. Вассерман, С. А. Дорофеева, Я. А. Меерсон. Санкт-Петербург : Стройлеспечать, 1997. 360 с.

Поступила 28.06.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Ghaffari A, Akbarfahimi M, Rostami HR. Discriminative factors for post-stroke depression. Asian J Psychiatr. 2020 Feb;48:101863. doi: 10.1016/j.ajp.2019.101863
2. On the State Program "People's Health and Demographic Security" for 2021-2025 years: postanovlenie Soveta Ministrov Resp. Belarus' ot 19 yanv 2020 g № 28. Natsional'nyi pravovoi Internet-portal Respubliki Belarus'. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/letter/22100028_1611349200.pdf [Accessed 2th December 2024]. (In Russ.)
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019 Mar;139(10):e56-e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659
4. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitarian EA. Dementias: ruk dlya vrachei. 3-e izd. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2011. 272 p.
5. Buklina SB. Disorders of higher mental functions in lesions of deep and brain stem structures. 2-e izd. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2017. 312 p. (In Russ.)
6. Caunca MR, Siedlecki K, Cheung YK, Alperin N, Lee SH, Elkind MSV, et al. Cholinergic white matter lesions, AD-signature cortical thickness, and change in cognition: the Northern Manhattan Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020 Jul;75(8):1508-1515. doi: 10.1093/gerona/glz279
7. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. Eur J Neurol. 2015 Sep;22(9):1288-1294. doi: 10.1111/ene.12743
8. Freud S. Zur Auffassung der Aphasien, eine Kritische Studie. Leipzig: Deuticke; 1891.
9. Tonkonogiy IM, Puante A. Clinical neuropsychology. St. Petersburg, RF: Piter; 2007. 528 p. (In Russ.)
10. Other mental disorders due to brain damage and dysfunction or somatic disease (F06). Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em, 10-go peresmotra. Available from: <https://mkb-10.com/index.php?pid=4029> [Accessed 2th December 2024]. (In Russ.)
11. ICD-11 for maintaining mortality and morbidity statistics. Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#195531803> [Accessed 2th December 2024]. (In Russ.)
12. Ponce CR, Xiao W, Schade PF, Hartmann TS, Kreiman G,

- Livingstone MS. Evolving Images for Visual Neurons Using a Deep Generative Network Reveals Coding Principles and Neuronal Preferences. *Cell*. 2019 May;177(4):999-1009. e10. doi: 10.1016/j.cell.2019.04.005
13. Bardon A, Xiao W, Ponce CR, Livingstone MS, Kreiman G. Face neurons encode nonsemantic features. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Apr;119(16):e2118705119. doi: 10.1073/pnas.2118705119
14. Kreyman G; Lyusko IL, per; Kiseleva TB, Lyusko TI, red. *Biological and computer vision*. Moscow, RF: DMK Press; 2022. 314 p. (In Russ.)
15. Izmaylov ChA, Korshunova SG, Shekhter MS, Potapova AYа. Visual discernment of complex configurations: emotional expression of the human face. *Teoret Eksperim Psikhologiya*. 2009;2(1):5-22. (In Russ.)
16. Sokolov EN. *Essays on the psychophysiology of consciousness*. Moscow, RF: MGU; 2010. 255 p. (In Russ.)
17. Vasserman LI, Dorofeeva SA, Meerson YaA. *Methods of neuropsychological diagnostics: prakt ruk*. Sankt-Peterburg, RF: Stroilespechat'; 1997. 360 p. (In Russ.)

Submitted 28.06.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

А.А. Лакутин – научный сотрудник лаборатории медицинской экспертизы и реабилитации при психических и поведенческих расстройствах, Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, <https://orcid.org/0009-0009-3694-8446>,

e-mail: lakutin_anton@mail.ru – Лакутин Антон Андреевич;

Т.А. Емельянцева – д.м.н., доцент, зав. лабораторией медицинской экспертизы и реабилитации при психических и поведенческих расстройствах, Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, <https://orcid.org/0009-0000-2861-0829>;

В.А. Корзун – врач-психиатр-нарколог, Борисовская центральная районная больница, <https://orcid.org/0009-0007-6625-5750>;

О.Ю. Захаревич – научный сотрудник лаборатории медицинской экспертизы и реабилитации при психических и поведенческих расстройствах, Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, <https://orcid.org/0009-0000-5838-3188>;

А.И. Разуванов – к.м.н., доцент, ученый секретарь, Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, <https://orcid.org/0000-0001-5033-2933>.

Information about authors:

A.A. Lakutin – research officer of the laboratory of medical assessment and rehabilitation in psychiatric and behavioral disorders, National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, <https://orcid.org/0009-0009-3694-8446>,

e-mail: lakutin_anton@mail.ru – Anton A. Lakutin;

T.A. Emelyantseva – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the laboratory of medical assessment and rehabilitation in psychiatric and behavioral disorders, National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, <https://orcid.org/0009-0000-2861-0829>;

V.A. Korzun – psychiatrist-narcologist, Borisov Central District Hospital, <https://orcid.org/0009-0007-6625-5750>;

O.Yu. Zakharevych – research officer of the laboratory of medical assessment and rehabilitation in psychiatric and behavioral disorders, National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, <https://orcid.org/0009-0000-5838-3188>;

A.I. Razuvanau – Candidate of Medical Sciences, associate professor, scientific secretary, National Science and Practice Centre of Medical Assessment and Rehabilitation, <https://orcid.org/0000-0001-5033-2933>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.89>

Особенности детского рассеянного склероза на Смоленщине

В.Е. Никитенкова, Н.Н. Маслова, А.А. Вольченко, В.И. Кузнецова

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Российская Федерация

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 89-95.

Epidemiology of multiple sclerosis in children of the Smolensk region

V.E. Nikitenkova, N.N. Maslova, A.A. Volchenko, V.I. Kuznetsova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Vestnik VGMU. 2024;23(6):89-95.

Резюме.

В статье приведены этиологические и эпидемиологические аспекты рассеянного склероза в детской популяции. Установлена связь генетического и инфекционного фактора с возникновением заболевания. Показано влияние сезонности в эпидемиологии рассеянного склероза. Выявлена частота встречаемости клинических признаков в дебюте заболевания среди детской популяции. Определена неспецифичность клинических проявлений в дебюте РС у детей. Установлен средний возраст дебюта заболевания у пациентов детской популяции, а также у женщин и мужчин. Выявлена зависимость клинических проявлений в дебюте рассеянного склероза (РС) от пола пациентов. Показаны соотношения полов среди детского и взрослого контингента в дебюте заболевания. Дана характеристика клинических проявлений в дебюте РС у детей. Установлен средний балл по шкале EDSS и его среднее стандартное отклонение у обследованной группы больных школьного возраста и у взрослого населения. Показаны соотношения баллов EDSS у взрослого и детского контингента. Приведены препараты, изменяющие течение рассеянного склероза первой и второй линии, которые использовались для терапии взрослым пациентам и детям школьного возраста. Выявлена роль инфекционных заболеваний в дебюте заболевания среди взрослых и пациентов школьного возраста. Показано соотношение влияния вирусного агента на дебют рассеянного склероза у взрослых и детей. Установлено влияние витамина D на возникновение дебюта рассеянного склероза. Выявлены трудности в диагностике заболевания у пациентов школьного возраста из-за неспецифичности клинических проявлений. В статье приводятся результаты анализа данных электронного регистра взрослого населения, с подтвержденным диагнозом РС

Ключевые слова: рассеянный склероз у детей, патогенез, эпидемиология и этиология заболевания.

Abstract.

The article presents the etiological and epidemiological aspects of multiple sclerosis in children. The association of genetic and infectious factors with the occurrence of the disease has been established. The influence of seasonality on the epidemiology of multiple sclerosis is shown. The frequency of clinical signs at the disease onset in the pediatric population has been revealed. The non-specificity of clinical manifestations at the multiple sclerosis onset in children has been determined. The average age of the disease onset has been established in pediatric patients, as well as in women and men. The dependence of clinical manifestations on the patients' gender at the onset of multiple sclerosis (MS) has been revealed. The ratios among children and adults at the onset of the disease are shown. The characteristic of clinical manifestations at the MS onset in children is shown. The average score on the EDSS scale and its average standard deviation have been calculated in the examined group of school-age patients and in the adult population. The article describes the first- and second-line drugs used to treat both adults and school-age children that change the course of multiple sclerosis. The role of infectious diseases at the disease onset among adults and school-age patients has been revealed. The ratio of the viral agent influence on the onset of multiple sclerosis in adults and children has been demonstrated. The role of vitamin D in the occurrence of the multiple sclerosis onset has been determined. Difficulties in diagnosing the disease in school-age patients because of the clinical manifestation non-specificity have been identified. The article presents the results of the data analysis of the electronic register of the adult population with the confirmed diagnosis of MS.

Keywords: multiple sclerosis in children, pathogenesis, epidemiology and etiology of the disease.

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое прогрессирующее демиелинизирующее заболевание нервной системы, в основе которого лежит комплекс аутоиммуно-воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому или диффузному поражению центральной нервной системы, следствием которого является инвалидизация пациентов и значительное снижение качества жизни [1].

Обычно заболевание проявляется в возрасте 20-40 лет, но всё чаще встречается детский РС до 18 лет. Клиническая картина у детей и взрослых схожа и проявляется двигательными, чувствительными и зрительными нарушениями. Педиатрический рассеянный склероз начинается постепенно, в основном имеет ремиттирующий тип течения с высокой частотой рецидивов, инвалидизация наступает через более длительный интервал, но, в любом случае, в более раннем возрасте, чем при взрослом дебюте [2, 3, 4].

Генетические факторы играют важную роль в развитии рассеянного склероза. Различные исследования выявили около 200 локусов генетического риска, связанных с предрасположенностью к рассеянному склерозу, в основном гены, участвующие во врожденных и адаптивных иммунных реакциях [5].

Оценка исключительно клинических показателей: выраженности отдельных симптомов и тяжести состояния (расширенная шкала степени инвалидизации (EDSS)), данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и количества обострений не позволяет достаточно полно оценить терапевтическую эффективность лечения, влияние заболевания на социальную активность пациента и его родственников, поэтому всё больше внимания в здравоохранении уделяется понятию «качество жизни» пациента [6].

Выявленный рост числа заболевших РС в Смоленской области заставляет медицинские учреждения разрабатывать новые подходы к организации помощи и учета данной категории пациентов. Разработка и внедрение электронного регистра больных с РС в регионе является актуальной задачей для оптимизации медицинского учета и повышения качества оказания медицинской помощи. Ведение электронных регистров не только предоставляет возможность централизованного хранения информации о пациентах, но и улучшает качество обеспечения лекарственными

препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), что указано в Постановлении Правительства Российской Федерации от 26 ноября 2018 года № 1416 [7].

Цель исследования – изучить возрастные особенности дебюта РС у пациентов, проживающих в Смоленской области, и оценить влияние предрасполагающих факторов на дебют и течение РС.

Материал и методы

Методы исследования включали в себя:

- ретроспективный анализ литературы;
- сбор анамнеза из медицинских документов;
- анализ амбулаторных карт;
- статистический анализ и проведение с помощью Microsoft office excel 2007, количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Для сравнения качественных переменных использовался точный критерий Фишера, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, критерий хи-квадрат Пирсона. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 01.01.2024 в Смоленской области наблюдается 6 детей с подтвержденным диагнозом РС. Из результатов, приведенных в таблице 1, видно, что за месяц до дебюта заболевания имеют следующие значения: цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) переболели 3 человека, острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) – 3 человека, ветряной оспой – 2 ребенка.

Было обнаружено, что у 1 ребенка с рассеянным склерозом в анамнезе были случаи заболевания вирусом Эпштейн–Барра (ВЭБ) и SARS-CoV-2 (табл. 1).

В ходе исследования было выявлено, что одним из предрасполагающих факторов РС у трёх пациентов являлся отягощенный наследственный анамнез по аутоиммунной патологии (табл. 2), но статистической значимости выявлено не было (хи-квадрат=11,07, $p > 0,05$).

Анализ клинических проявлений показал, что в дебюте заболевания встречаются: снижение остроты зрения – 4 ребёнка, общая слабость – 5 детей, быстрая утомляемость – 5 детей, снижение концентрации – 3 ребенка, снижение внимания – 2 ребенка, снижение памяти – 2 ребенка, вы-

Таблица 1 – Перенесённые инфекционные заболевания за месяц перед дебютом заболевания у детей с рассеянным склерозом

Обследуемые больные	Дебют рассеянного склероза	Перенесённые инфекционные заболевания в течение жизни
Пациент №1	11 лет Февраль	Цитомегаловирусная инфекция, SARS-CoV-2 вирус Эпштейн–Барра (ВЭБ)
Пациент №2	12 лет Март	Цитомегаловирусная инфекция
Пациент №3	13 лет Декабрь	Цитомегаловирусная инфекция
Пациент №4	13 лет Октябрь	ОРВИ
Пациент №5	14 лет Октябрь	ОРВИ, ветряная оспа
Пациент №6	10 лет Сентябрь	ОРВИ, ветряная оспа

Таблица 2 – Отягощённый наследственный анамнез у детей с рассеянным склерозом

Обследуемые больные	Отягощённый наследственный анамнез
Пациент №2	Болеют рассеянным склерозом две сестры
Пациент №4	У матери системная красная волчанка
Пациент №5	У бабушки по материнской линии ревматоидный артрит

Таблица 3 – Клиническая характеристика детского рассеянного склероза и получаемые препараты, изменяющие течение рассеянного склероза

Обследуемые больные	EDSS	Стандартное отклонение EDSS от нормы	Тип течения	Терапия
Пациент №1	2.5	2	Ремиттирующий	Финголимод
Пациент №2	1.0	1	Ремиттирующий	Интерферон бета – 1a
Пациент №3	1.5	2	Ремиттирующий	Интерферон бета – 1a
Пациент №4	1.0	1	Ремиттирующий	Интерферон бета – 1a
Пациент №5	1.5	1	Ремиттирующий	Финголимод
Пациент №6	2.0	2	Ремиттирующий	Интерферон бета – 1a

раженная эмоциональная лабильность – 5 детей, онемение конечностей – 3 ребенка, мозжечковые нарушения – 4 ребенка, двигательные нарушения – 5 детей.

Согласно полученным данным, средний возраст дебюта заболевания в детской популяции составил 12,1±2 года. Возраст взрослых, включенных в электронный регистр с подтвержденным диагнозом РС, варьировал от 18 до 78 лет. Средний возраст больных составил 48,2±11,6 года. Средний балл обследованной группы больных школьного возраста по шкале EDSS составил 1,5±0,5 балла и колеблется от 1,0 до 2,5. Это значительно ниже, чем во взрослой группе (EDSS 4,7±2,2, p<0,05). В таблице 3 указаны препараты,

изменяющие течение РС, использованные нами в группе детей с РС.

В ноябре 2023 года в электронный регистр были включены 636 пациентов с подтвержденным диагнозом РС, получающих терапию ПИТРС, из них 449 (70,6%) женщин и 187 (29,4%) мужчин. У пациентов детского возраста мальчиков – 4 (66,7%) и девочек – 2 (33,3%).

Распределение по полу среди взрослой и детской популяции представлены на рисунке 1, и показано, что доля женского населения у взрослых значимо больше, чем у детей (p<0,05).

Анализ характера проявления дебюта РС у взрослых показал, что пирамидные нарушения значимо чаще встречаются у мужчин и составля-



Рисунок 1 – Распределение по полу у взрослых и детей с рассеянным склерозом

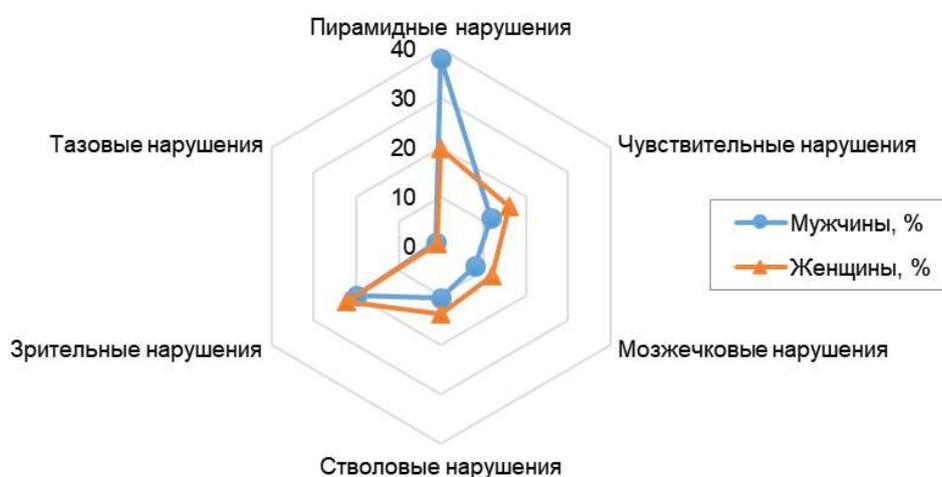


Рисунок 2 – Характеристика клинических проявлений в дебюте рассеянного склероза у взрослых пациентов

ют 38,1% ($p < 0,05$). У женщин пирамидная симптоматика составляет 19,8%. Чувствительные нарушения у мужчин – 11,7%, у женщин – 15,9%, мозжечковые нарушения у мужчин 7,9%, у женщин 12,1%, стволовые нарушения у мужчин 10,4%, у женщин 13,7%, зрительные нарушения у мужчин 19,9%, у женщин 22,3%, тазовые нарушения у мужчин 1,4%, у женщин 1,1% (рис. 2).

В 2023 году в Смоленске было подтверждено 6 диагнозов РС у детей, что составляет 1,1% от заболеваемости взрослого населения. Это меньше литературных данных и говорит о сложности в постановке диагноза [8].

Исследование показало, что клинические проявления в дебюте заболевания у детей являются неспецифичными, а их проявления не зависят от пола пациентов (рис. 3).

Среди использованных ПИТРС у взрослых преобладали препараты первой линии, что составило 85,0% от общего числа пациентов, получающих терапию. К ПИТРС первой линии относятся группа интерферонов, платирамера ацетат, териф-

луномид. ПИТРС второй линии используется в 15,0% случаях, к ней относятся такие препараты, как окрелизумаб, натализумаб, кладрибин. Среди детского населения терапия ПИТРС второй линии составляет 34,3%, первой линии – 66,7% (рис. 4).

Исследование выявило связь дебюта заболевания и у взрослых, и у детей с перенесенными инфекционными заболеваниями. За месяц до дебюта в 30,0% случаях от общего числа заболевших РС у взрослых имелся контакт с вирусной инфекцией, у детей так же наблюдается связь с вирусным агентом до дебюта РС, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

Город Смоленск географически расположен на северной широте ($54^{\circ}47'$). За 2023 год в Смоленске и области было насчитано 79 (21,7%) солнечных дней, 87 (23,9%) облачных дней и 198 (54,4%) пасмурных дней, что значительно снижает выработку витамина D, а значит повышает риск развития РС среди смоленского населения. Самые пасмурные дни приходились на зиму – 76 (38,4%), осень – 48 (24,2%) и весну – 48 (24,2%) [9, 10].

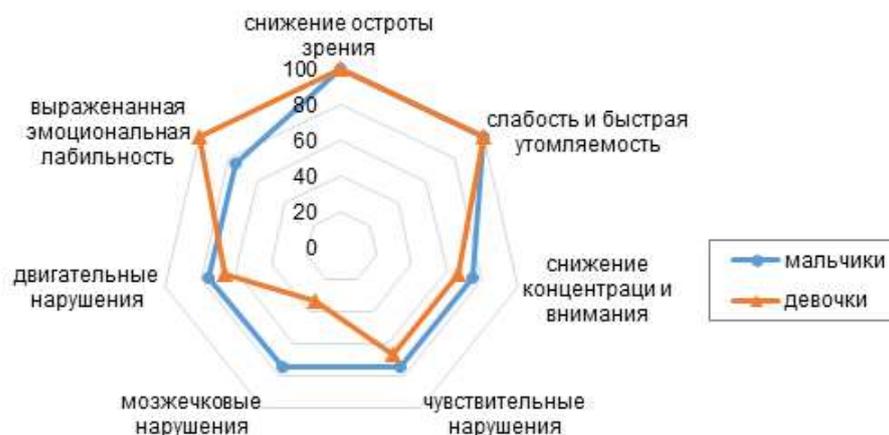


Рисунок 3 – Характеристика клинических проявлений в дебюте рассеянного склероза у детей

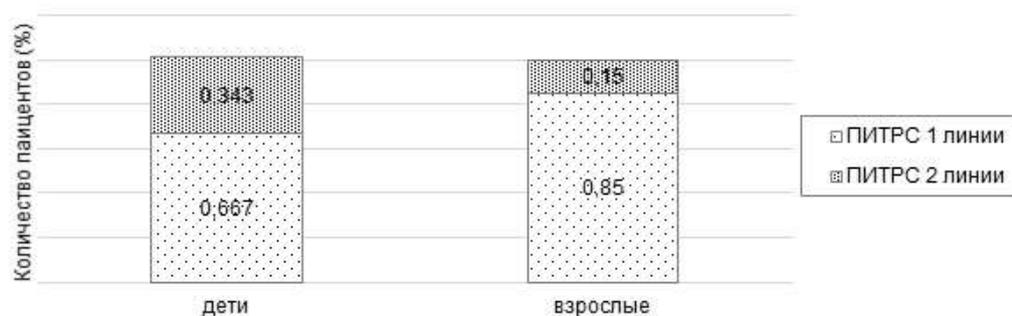


Рисунок 4 – Соотношение препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, первой и второй линии у взрослых и детей с рассеянным склерозом

В нашем исследовании в качестве выборки были взяты 40 взрослых пациентов, среди которых дебют РС в зимний период составляет 8 случаев – 20%, в весенний период 15 случаев – 15%, в летний период 14 случаев – 35% и осенью 12 случаев – 30%. Среди детского населения дебют заболевания в зимний период составляет 1 случай, в весенний период 1 случай и в осенний период 4 случая, в летний период 0 случаев (рис. 5).

Не было получено статистически значимой связи между дебютом РС и временем года ($p > 0,05$), однако по данным литературы имеются неоднозначные результаты [11].

Для исследования качества жизни детской популяции с РС респондентам были предложены опросники SF-36 (The MOS 36-item Short-Form Health Survey), шкала Гамильтона, позволяющая количественно оценить степень депрессивных расстройств, шкала степени усталости. С целью сопоставления была обследована группа сравнения без аутоиммунных заболеваний, в неё вошло 12 детей (средний возраст составил $14,2 \pm 2$ года).

При сложностях в самостоятельном анкетировании, заполнение текстовой формы проводилось со слов пациента или родителей.

Выявлено, что дети с РС, согласно опросникам, имеют достоверно более низкие показатели качества жизни по всем шкалам, по сравнению с группой сравнения (табл. 4).

Заключение

Таким образом, выявлено, что основным триггерным фактором развития РС в детской популяции является инфекционный агент ($p < 0,05$). Не было выявлено статистически значимой связи начала заболевания и сезонностью, генетической предрасположенностью и развитием демиелинизирующего заболевания ($\chi^2 = 11,07$, $p > 0,05$). Результаты анкетирования показали снижение качества жизни детей с РС по сравнению с группой сравнения. Клинические проявления в дебюте РС не являются специфическими, что значительно затрудняет раннюю диагностику за-

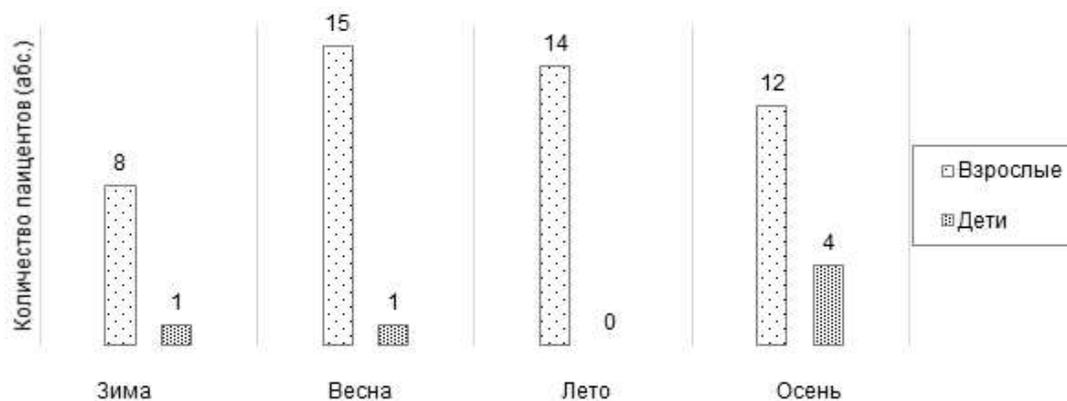


Рисунок 5 – Соотношение дебюта рассеянного склероза в разный сезон у взрослых и детей

Таблица 4 – Качество жизни детей с рассеянным склерозом (средние значения опросников)

Группы пациентов	SF-36		Шкала Гамильтона	Шкала степени усталости
	PH	MH		
Дети с РС, n=6	39,42	40,08	10,01	37,22
Группа сравнения, n=12	50,95	48,13	3,25	25,01
Результаты корреляционного анализа, p	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Примечание: PH – физическое функционирование (Physical Functioning – PF), MH – психическое здоровье (Mental Health – MH).

болевания. Также, согласно представленным данным, РС в детском возрасте встречается чаще у мальчиков, чем у девочек. Показано соотношение назначений первой и второй линии ПИТРС у детей.

Необходимо отметить, что исследования в области детского РС остаются сложной задачей, поскольку заболевание у детей встречается редко, что затрудняет получение выборки больших размеров для более достоверных данных.

Литература

1. Рассеянный склероз. Клинические рекомендации РФ 2022 (Россия) / Всерос. о-во неврологов; Нац. о-во нейрорадиологов; Мед. ассоц. врачей и центров рассеян. склероза и др. нейроиммунол. заболеваний; Рос. ком. исслед. рассеян. склероза. Текст : электронный. Москва, 2022. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/рассеянный-склероз-кр-рф2022/17221> (дата обращения: 09.12.2024).
2. Доценко, Е. В. О поражении черепно-мозговых нервов в дебюте рассеянного склероза / Е. В. Доценко, Г. А. Леонов // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2001. № 3/4. С. 179–187.
3. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза / Е. В. Попова, А. Н. Бойко, М. А. Барбанова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 10, спецвып. С. 35–40. DOI: 10.17116/jnevro201711710235-40
4. Бойко, А. Н. Рассеянный склероз у детей и подростков / А. Н. Бойко, О. В. Быкова, С. А. Сиверцева // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 2, спецвып. С. 114. DOI: 10.17116/jnevro201711722114
5. Опыт пятнадцатилетнего наблюдения за пациентами, длительно получающими ПИТРС / А. Н. Бойко, О. В. Бойко, М. В. Давыдовская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2015. № 8, спецвып. С. 52–53.
6. Кочергин, И. А. Опыт создания электронного регистра пациентов с рассеянным склерозом / И. А. Кочергин, А. А. Абрамова, М. Н. Захарова // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 7, спецвып. С. 77–82.
7. Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis / O. Matveeva, J. F. J. Bogie, J. J. A. Hendriks [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. 2018 Apr. Vol. 1417, № 1. P. 71–86. DOI: 10.1111/nyas.13583
8. Маслова, Н. Н. Эпидемиология рассеянного склероза в Смоленской области / Н. Н. Маслова, А. М. Пысына // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т 7, № 5-1. С. 236–238. DOI: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-236-238
9. Шварц, Г. Я. Ренессанс витамина D: молекулярно-биологические, физиологические и фармакологические аспекты / Г. Я. Шварц // Медицинский Совет. 2015. № 18. С. 102–103.
10. Архив погоды в Смоленске на 2023 год. Текст : электрон-

ный. URL: <https://arhivpogodi.ru/arhiv/smolensk/2023/10>
(дата обращения: 09.12.2024).

11. Potential association of vitamin D receptor polymorphism

Taq1 with multiple sclerosis / M. B. Cox, M. Ban, N. A. Bowden [et al.] // Multiple sclerosis journal. 2012 Jan. Vol. 18, № 1. P. 16–22.

Поступила 12.04.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Vseros o-vo nevrologov; Nats o-vo neiroradiologov; Med assots vrachei i tsentrov rasseyan skleroza i dr neuroimmunol zabolovani; Ros kom issled rasseyan skleroza. Clinical Recommendations RF 2022 (Russia). Moscow, RF; 2022. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/рассеянный-склероз-кр-рф2022/17221> [Accessed 9th December 2024]. (In Russ.)
2. Dotsenko EV, Leonov GA. On cranial nerve lesions in the debut of multiple sclerosis. Ros Mediko-Biol Vestn im akada IP Pavlova. 2001;(3-4):179-187. (In Russ.)
3. Popova EV, Boyko AN, Barabanova MA, Antipova LN, Bakhtiyarova KZ, Belova AN, i dr. Primary progressive multiple sclerosis: current status of the problem of timely diagnosis. Zhurn Nevrologii Psikhatrii im SS Korsakova. 2017;117(10 Spetsvyp):35-40. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201711710235-40
4. Boyko AN, Bykova OV, Sivertseva SA. Multiple sclerosis in children and adolescents. Zhurn Nevrologii Psikhatrii im SS Korsakova. 2017;117(2 Spetsvyp):114. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201711722114
5. Boyko AN, Boyko OV, Davydovskaya MV, Demina TL, Zolotova SV, Lashch NYu, i dr. Fifteen-year follow-up experience of patients receiving PITRS for a long period of time. Zhurn Nevrologii Psikhatrii im SS Korsakova. 2015;(8 Spetsvyp):52-53. (In Russ.)
6. Kochergin IA, Abramova AA, Zakharova MN. Experience in creating an electronic registry of patients with multiple sclerosis. Zhurn Nevrologii Psikhatrii im SS Korsakova. 2020;120(7 Spetsvyp):77-82.
7. Matveeva O, Bogie JFJ, Hendriks JJA, Linker RA, Haghikia A, Kleinewietfeld M. Western lifestyle and immunopathology of multiple sclerosis. Ann NY Acad Sci. 2018 Apr;1417(1):71-86. doi: 10.1111/nyas.13583
8. Maslova NN, Pysina AM. Epidemiology of multiple sclerosis in the Smolensk region. Byul Sibir Meditsiny. 2008;7(5-1):236-238. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2008-5-1-236-238
9. Shvarts GYa. The vitamin D renaissance: molecular biological, physiologic, and pharmacologic aspects. Med Sovet. 2015;(18):102-103. (In Russ.)
10. Weather archive in Smolensk for 2023. Available from: <https://arhivpogodi.ru/arhiv/smolensk/2023/10> [Accessed 9th December 2024]. (In Russ.)
11. Cox MB, Ban M, Bowden NA, Baker A, Scott RJ, Lechner-Scott J. Potential association of vitamin D receptor polymorphism Taq1 with multiple sclerosis. Mult Scler. 2012 Jan;18(1):16-22. doi: 10.1177/1352458511415562

Submitted 12.04.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

В.Е. Никитенкова – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, Смоленский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2597-9887>,

e-mail: valia.nikitenkova@mail.ru – Никитенкова Валентина Евгеньевна.

Н.Н. Маслова – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, Смоленский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>;

А.А. Вольченко – студентка 4 курса педиатрического факультета, Смоленский государственный медицинский университет;

В.И. Кузнецова – студентка 4 курса педиатрического факультета, Смоленский государственный медицинский университет.

Information about authors:

V.E. Nikitenkova — assistant of the Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2597-9887>,

e-mail: valia.nikitenkova@mail.ru – Valentina E. Nikitenkova;

N.N. Maslova – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Neurology and Neurosurgery, Smolensk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0183-5643>;

A.A. Volchenko – a 4th-year student of the pediatric faculty, Smolensk State Medical University;

V.I. Kuznetsova – a 4th-year student of the pediatric faculty, Smolensk State Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.96>

Влияние метаболической терапии на кислотно-основное состояние и газотранспортную функцию крови у пациентов с диафизарными переломами костей голени

П.Э. Ванькович, О.П. Кезля

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 96-105.

Metabolic therapy effects on the blood acid-base status and gas transport function in patients with diaphyseal fractures of the tibia bones

P.E. Vankovich, O.P. Kezlya

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):96-105.

Резюме.

В данной статье представлены результаты исследования газотранспортной функции и кислотно-основного состояния крови 110 пациентов с диафизарными переломами костей голени в условиях применения метаболической терапии. Все пациенты были разделены на 3 группы исследования. Группу сравнения составили 45 чел., которым в раннем послеоперационном периоде применена стандартная тактика лечения. В основную группу было включено 65 лиц, у которых применяемая стандартная тактика лечения дополнена комплексом антиоксидантной терапии (внутривенные инфузии цитофлавина №10-15) и гипербарической кислородной терапии (сеансы по 55 мин при 1,0-1,8 АТА, № 10-15). Для проведения сравнительной оценки изучаемых показателей с нормальным уровнем было обследовано 30 практически здоровых лиц, которые составили контрольную группу. Проведение метаболической терапии привело к коррекции метаболического ацидоза, газотранспортной функции крови и нормализации кислотно-основного состояния крови, что свидетельствует о стимуляции репаративного остеогенеза в зоне перелома. Изучены результаты лечения у всех 140 (100%) пациентов с диафизарными переломами костей голени в сроки 24 месяца.

Ключевые слова: гипербарическая кислородная терапия, антиоксидантная терапия, переломы, голень, газотранспортная функция, кислотно-основное состояние.

Abstract.

This article presents the study results of the gas transport function and acid-base state of the blood in 110 patients with diaphyseal fractures of the shin bones under the use of metabolic therapy. All patients were divided into 3 study groups. The comparison group consisted of 45 people to whom the standard treatment tactics in the early postoperative period was applied. The main group included 65 individuals, in whom the standard treatment tactics were supplemented by the complex of antioxidant therapy (intravenous infusions of cytoflavin No. 10-15) and hyperbaric oxygen therapy (sessions of 55 min at 1.0-1.8 ATA, No. 10-15). To conduct the comparative assessment of the studied parameters with the normal level, 30 practically healthy individuals were examined, who formed the control group. Metabolic therapy led to the correction of metabolic acidosis, gas transport function of the blood and normalization of the acid-base balance of the blood, which testifies to the stimulation of reparative osteogenesis in the fracture zone. The treatment results were studied in all 110 (100%) patients over the period of 24 months.

Keywords: hyperbaric oxygen therapy, antioxidant therapy, fractures, shin, gas transport function, acid-base state.

Введение

В наше время, несмотря на внедрение современных хирургических технологий в области травматологии и ортопедии, частота неудовлетворительных исходов оперативного вмешательства при диафизарных переломах костей голени остаётся тревожно высокой, достигая 30-60% [1].

Данная категория переломов составляет значительную долю в общей структуре травм костно-мышечной системы, достигая 25%, в то время как среди переломов нижних конечностей этот показатель колеблется в пределах 64-70% [2].

Основной задачей лечения пациентов с такими травмами является максимально полное восстановление функции конечности, приближенной к физиологической. В основе патофизиологических изменений, обуславливающих замедленную консолидацию или несращение костей в зоне перелома, лежит нарушение органического матрикса костной ткани [1, 3]. Ведущая роль отводится процессам свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и кислородтранспортной функции крови, поскольку перелом сопряжен с воспалением, стрессом и ишемией, которые активируют процессы свободно-радикального окисления (СРО) [4]. В условиях гипоксии репаративные процессы искажаются и идут по пути формирования грубых рубцов и кальцификации мягких тканей [5].

Транспорт кислорода (O_2) в организме представляет собой сложный процесс, который зависит от координированной работы многих систем организма. Его основная задача – обеспечение постоянного поступления O_2 к клеткам в объеме, необходимом для удовлетворения метаболических потребностей. В нормальных условиях поступление O_2 значительно превышает его потребление клетками, что приводит к тому, что лишь часть O_2 , связанного с гемоглобином и поступающего в микроциркуляторное русло, проникает в клетки для тканевого дыхания [2, 6]. Часть O_2 остается связанной с гемоглобином и возвращается к легким с венозной кровью. Это связано как с функциональными особенностями гемоглобина, так и с интенсивностью клеточного потребления O_2 клетками организма. При десатурации тетрамерного комплекса оксигемоглобина пространственная структура активных центров меняется, что затрудняет освобождение каждой последующей молекулы O_2 . Для разрыва связи между гемоглобином и O_2 необходим всё более

высокий градиент давления, что в норме позволяет отсоединить лишь 1-2 молекулы, снижая насыщение гемоглобина на 25-50% [7]. Этот механизм позволяет удовлетворить растущие потребности в O_2 как за счет увеличения его доставки, так и путем повышения экстракции из капилляров, что особенно важно в условиях ограниченных компенсаторных возможностей организма. Оценить несоответствие между потребностью клеток в O_2 и его доставкой можно, анализируя уровень венозной сатурации. Венозная сатурация (S_vO_2) служит важным индикатором гипоксического состояния, поскольку позволяет оценить эффективность использования кислорода тканями. Показатель отражает баланс между потреблением O_2 клетками и его доставкой, что особенно актуально в условиях ограниченной гемодинамики и нарушенного газообмена. Например, в послеоперационный период, когда нагрузка на организм возрастает, а адаптивные механизмы функционируют не на полную мощность, снижение S_vO_2 может сигнализировать о недостаточной перфузии или значительной нехватке кислорода на клеточном уровне [6, 8, 9].

Кроме того, мониторинг венозной сатурации даёт возможность не только контролировать состояние пациента, но и корректировать проводимую терапию. Введение кислорода или оптимизация объёма циркулирующей крови могут оказаться необходимыми мерами для восстановления нормального уровня насыщения. Таким образом, S_vO_2 становится ключевым показателем состояния метаболизма, который необходимо учитывать в клинической практике для оценки не только лёгочной функции, но и общего состояния организма в условиях стресса и недостатка кислорода [2-6].

Основные механизмы действия гипербарической кислородной терапии (ГБКТ) на организм можно условно разделить на несколько ключевых аспектов. Во-первых, увеличенный барометрический уровень O_2 приводит к рекомбинации и активации различных адаптационных механизмов в клетках, что способствует улучшению энергетического метаболизма и снижению уровня гипоксии. Это, в свою очередь, позволяет клеткам более эффективно использовать доступный O_2 , что особенно важно в условиях хронических заболеваний и травм.

Во-вторых, ГБКТ активирует процессы ангиогенеза (angiogenesis), способствуя образованию новых капилляров в ишемизированных тканях.

Это улучшает кровоснабжение и кислородное снабжение тканей, что критично для заживления и восстановления клеток. К тому же, высокое парциальное давление O_2 способствует уменьшению отека и воспаления, что также влияет на скорость регенерации [6, 8, 9].

Наконец, ГБКТ активирует систему антиоксидантной защиты организма, увеличивая уровень оксида азота и активируя ряд ферментов, которые борются с окислительным стрессом. Это важный аспект в борьбе с различными заболеваниями, где воспалительные процессы играют центральную роль. Таким образом, ГБКТ представляет собой мощный инструмент в медицине, способствующий улучшению общего состояния пациентов.

ГБКТ также способствует ангиогенезу, то есть образованию новых сосудов, что является критически важным для восстановления тканей и улучшения кровоснабжения. При воздействии повышенного давления кислорода активируются факторы роста, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), что ведет к улучшению микроциркуляции и снабжению жизненно важных тканей кислородом. Это особенно актуально при лечении хронических раневых процессов и ишемической болезни [3, 6, 9].

Кроме того, ГБКТ влияет на иммунный ответ организма, активируя макрофаги и увеличивая продукцию цитокинов. Это позволяет усилить противовоспалительные процессы и минимизировать повреждения тканей, что имеет значительное значение при лечении инфекционных заболеваний и восстановлении после хирургических вмешательств.

Таким образом, адаптационно-метаболическая концепция А. И. Леонова [9] подчеркивает многофакторное влияние гипербарической оксигенации на организм, что открывает новые горизонты в области медицины и реабилитации, позволяя эффективнее подходить к лечению ряда заболеваний и улучшению качества жизни пациентов [5].

Тем не менее, необходимо строгое соблюдение режимов проведения ГБКТ, чтобы предотвратить нежелательные последствия, вызванные действием высокоокислительного гипероксии.

В целях профилактики кислородной интоксикации параллельно с ГБКТ назначаются антиоксиданты (цитофлавин).

Действие цитофлавина основано на гармоничном сочетании эффектов его природных компонентов, являющихся метаболитами, которые

активно поддерживают тканевое дыхание. Янтарная кислота как внутренний метаболит цикла Кребса служит универсальным источником энергии для клеток. Она усиливает аэробный гликолиз и способствует образованию аденозинтрифосфата (АТФ), улучшая процессы клеточного дыхания и транспорт электронов в митохондриях. Рибофлавин (витамин В2), действующий как кофермент ФАД, активирует сукцинатдегидрогеназу и другие окислительно-восстановительные реакции цикла Кребса. Никотинамид (витамин РР) в клетках проходит через каскад биохимических превращений, образуя никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), что позволяет катализировать никотинамидозависимые ферменты, необходимые для полноценного клеточного дыхания и активной продукции АТФ. Инозин, производное пурина и предшественник АТФ, способен активировать ряд ферментов цикла Кребса, способствуя образованию ключевых нуклеотидов: ФАД и НАД [4, 11].

Согласно Коффи [8], молекулярный ответ представляет собой сложный ансамбль биохимических сигналов, пробуждающих адаптивные клеточные пути. Эти сигналы включают увеличенное соотношение аденозинмонофосфата (АМФ) к аденозинтрифосфату (АТФ), повышение уровней активных форм O_2 и азота, истощение запасов мышечного гликогена и снижение уровня кислородного напряжения [1, 5, 6, 12]. В этом контексте цитофлавин играет важную роль, усиливая клеточное дыхание и выработку энергии, улучшая усвоение O_2 тканями. Он восстанавливает активность ферментов с антиоксидантным действием, а также активирует внутриклеточную продукцию белка. Кроме того, цитофлавин способствует поглощению глюкозы и жирных кислот, а также ресинтезу гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) нейронами через ГАМК-шунт [2, 9].

Следовательно, представляет большое научно-практическое значение разработка эффективных методов комплексного лечения диафизарных переломов костей голени в послеоперационном периоде.

Цель работы – оценить состояние газотранспортной функции крови (ГТФК) и кислотно-основного состояния (КОС) у пациентов с диафизарными переломами костей голени в условиях метаболической терапии, включающей комплекс ГБКТ и антиоксиданта (цитофлавина).

Материал и методы

Набор пациентов в исследование осуществлялся в травматолого-ортопедических отделениях Минской областной клинической больницы. Пациенты были разделены на 3 группы исследования: группа сравнения – 45 чел. (13 женщин и 32 мужчины, средний возраст $39,89 \pm 12,39$ г.), которым в раннем послеоперационном периоде после хирургического лечения проводили традиционную консервативную терапию по протоколу; группа основная – 65 чел. (39 мужчин и 26 женщин, средний возраст $40,78 \pm 12,18$ г.), которым в раннем послеоперационном периоде на фоне традиционной терапии проводили курс метаболического лечения (сеансы ГБКТ по 50-55 мин при 1,0-1,8 АТА, № 10-15 и внутривенных инфузий цитофлавина №10-15).

Критериями включения пациентов в исследование были следующие: закрытый диафизарный сегментарный или многооскольчатый перелом костей голени, возраст более 16 лет, клинически удовлетворительное общее состояние; добровольное информированное согласие на проведение клинической и лабораторной диагностики, хирургического лечения.

Взятие крови для исследования проводили в 1-е сутки госпитализации до лечения, на 5-7 и 15 сутки госпитализации. С помощью газоанализатора ABL-800 BASIC («Radiometer», Дания) изучены показатели КОС и ГТФК венозной крови: рН – величина отрицательного десятичного логарифма молярной концентрации ионов H^+ ; парциальное давление O_2 (p_{vO_2}) – напряжение кислорода в крови; парциальное давление CO_2 (p_{vCO_2}) – напряжение углекислого газа в крови; сатурация гемоглобина (s_{vO_2}) – это показатель насыщения гемоглобина крови кислородом; актуальные бикарбонатные ионы (HCO_3^-) – показатель, соответствующий концентрации гидрокарбонатов в крови, взятой без соприкосновения с воздухом при температуре $37^\circ C$; избыток (дефицит) оснований (АВЕ) – актуальная разница между фактической величиной буферных оснований и их нормальным значением, содержание лактата – конечный продукт анаэробного метаболизма глюкозы (гликолиза), образующийся при замещении ионов водорода молочной кислоты на ионы Na^+/K^+ , является показателем кислородной задолженности тканей при патологических состояниях. Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО), отражающей нелинейную за-

висимость насыщения гемоглобина кислородом от p_{vO_2} , а следовательно и сродство гемоглобина к кислороду (СГК), является показатель р50 – это парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%. Положение КДО на оси абсцисс отражает р50 реальное при данном p_{vO_2} в конкретных условиях, определяемых рН, содержанием CO_2 и 2,3-дифосфоглицерата, температурой и другими факторами. Для проведения сравнительной оценки изучаемых показателей с нормальным уровнем было обследовано 30 практически здоровых лиц (13 мужчин (40%) и 17 женщин (60%)) в возрасте от 26 до 75 лет, которые составили контрольную группу. Полученные данные соответствовали референтным значениям, представленным в литературных источниках [6, 9, 11].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica v10.0. Проверку числовых значений на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении, отличном от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и интервала между 25 и 75 перцентилями (Me (25%-75%)). Для анализа различий в двух группах по количественному параметру использовали U-критерий Манна-Уитни для независимых подгрупп, критерий Вилкоксона для зависимых подгрупп. Статистически значимыми являлись различия при $p < 0,05$ независимо от метода применяемого анализа.

Результаты

Пациенты 3-х групп наблюдения были сопоставимы по возрастному-половому составу и клиническим характеристикам, типу повреждения и хирургического вмешательства, сопутствующей патологии ($p > 0,05$).

Проведена оценка КОС венозной крови у пациентов с закрытыми многооскольчатыми и сегментарными диафизарными переломами костей голени в условиях традиционной и метаболической терапии, что представлено в таблице 1. В сравнении с нормальными значениями у пациентов основной группы до лечения в 1-е сутки выявлен субкомпенсированный метаболический ацидоз с уровнем рН венозной крови 7,31 (7,29; 7,33) ед. на фоне гиперлактатемии (уровень лактата достиг 2,7 (1,9; 4,0) ммоль/л) и снижения содержания гидрокарбонатных ионов до 22,0 (18,6; 23,8) ммоль/л, что отразилось на буферной ем-

Таблица 1 – Показатели кислотно-основного состояния венозной крови у здоровых лиц и пациентов двух групп исследования, Ме (квартили)

Параметры КОС	Группа здоровых лиц, n=30	Группа сравнения, 1-е сутки, n=45	Основная группа, 1-е сутки, n=65	Группа сравнения, 5-7-е сутки, n=45	Основная группа, 5-7-е сутки, n=65	Группа сравнения, 15-е сутки, n=45	Основная группа, 15-е сутки, n=65
pH, усл. ед.	7,36 (7,33;7,38)	7,32* (7,28;7,33)	7,31* (7,29;7,33)	7,34 (7,30;7,35)	7,35** (7,32;7,36)	7,36 (7,33; 7,38)	7,38**** (7,35; 7,40)
АВЕ, ммоль/л	0,55 (-0,95;1,7)	-1,5* (-3,55;0,25)	-1,6* (-4,3; 0,36)	-0,89 (-2,45;0,75)	-0,54**** (-2,15;0,85)	-0,5 (-1,75;0,88)	0,35** (-1,5; 2,0)
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	24,2 (23,1;25,8)	22,3* (18,9;24,1)	22,0* (18,6; 23,8)	24,5 (22,1;26,1)	25,0** (22,4;26,6)	24,4 (23,4;26,7)	25,6 (23,0;28,1)
Лактат, ммоль/л	2,0 (1,6;2,4)	2,6* (1,7; 3,8)	2,7* (1,9; 4,0)	1,8** (1,3;2,05)	1,6** (1,3;2,25)	1,8 (1,4;2,1)	1,5**** (1,1;1,8)

Примечание: * – достоверность различий между данными здоровых лиц и двух групп наблюдения, ** – достоверность различий между данными группы в разные сроки наблюдения, *** – достоверность различий между двумя группами в соответствующие сроки наблюдения.

кости крови, уровень которой упал до -1,6 (-4,3; 0,4) ммоль/л. Аналогичные изменения КОС крови выявлены у пациентов второй группы исследования, что свидетельствует о сопоставимости сравниваемых групп по исходным уровням изучаемых показателей.

Известно, что процессы восстановления минерального состава костной ткани происходят в физиологическом уровне pH. Сдвиг pH тканей в кислую сторону, вызванный накоплением органических кислот, таких как молочная кислота, способствует растворению минеральных компонентов кости и их выведению из организма. Это существенно затрудняет восстановление поврежденных участков кости [2-4, 6, 9]. Таким образом, метаболический ацидоз, наблюдаемый у пациентов с диафизарными переломами костей голени, замедляет репаративную регенерацию, то есть процесс восстановления костной ткани после травмы.

В процессе метаболической терапии наблюдалась нормализация КОС внутренней среды организма за счет включения метаболической компенсации и мобилизации гемоглобиновой буферной системы путем модификации СГК под влиянием комплексной консервативной терапии. Так, по сравнению с начальным уровнем до лечения установлена нормализация pH и емкости буферных оснований, которые составили соответственно 7,38 (7,35; 7,40) ед. (p=0,001) и 0,35 (-1,5; 2,0) ммоль/л (p=0,021), концентрация гидрокарбоната достигла 25,6 (23,0;28,1) ммоль/л

(p=0,011), содержание углекислоты снизилось до 43,6 (35,2; 46,8) мм рт.ст. (p=0,022), уровень лактата упал до 1,5 (1,2;2,0) ммоль/л.

Усовершенствование процессов транспорта O₂ и повышение биодоступности O₂, о которых пойдет речь далее, привели к снижению концентрации лактата на 44,4% по сравнению с исходным исследованием. В этом исследовании у пациентов был выявлен лактоацидоз и значительное превышение нормального уровня концентрации лактата. Данный результат также способствует нормализации гомеостаза организма, поскольку содержание лактата является ключевым показателем КОС крови и маркером гипоперфузии тканей. В ряде научных работ гиперлактатемия рассматривается как прогностический фактор, коррелирующий с неблагоприятным прогнозом у пациентов в раннем постоперационном периоде [6, 9, 10].

У пациентов, получавших традиционное лечение, выявлена иная картина внутренней среды организма, отличная от данных группы метаболической терапии. При pH 7,36 (7,33; 7,38) ед. сохранялся дефицит буферных оснований, субкомпенсация метаболического ацидоза произошла за счет респираторного компонента – у пациентов снизился уровень p_vCO₂ до 50,4 (42,5; 56,7) мм рт.ст. в сравнении с исходными данными.

Проанализировано состояние ГТФК у пациентов с диафизарными переломами костей голени в условиях традиционной и метаболической терапии, что представлено в таблице 2. У пациентов основной группы до проведения лечения

Таблица 2 – Показатели газотранспортной функции венозной крови у здоровых лиц и пациентов двух групп исследования, Ме (квартили)

Параметры ГТФК	Группа здоровых лиц, n=30	Группа сравнения, 1-е сутки n=45	Основная группа, 1-е сутки n=65	Группа сравнения, 3-е сутки n=45	Основная группа, 3-е сутки n=65	Группа сравнения, 15-е сутки n=45	Основная группа, 15-е сутки n=65
p_vCO_2 , мм рт. ст.	44,9 (40,1;52,1)	56,4* (43,5;58,4)	58,1* (47,7; 64,8)	52,4* (42,5;55,4)	48,6** (30,9;47,9)	50,4* (42,5; 56,7)	43,6**, *** (35,2; 46,8)
p_vO_2 , мм рт. ст.	34,4 (32,5;36,2)	66,4* (59,6;76,0)	65,5* (58,1;72,3)	47,0*, ** (42,1;55,8)	43,6***** (36,1;50,5)	39,3*, ** (32,1;44,5)	32,0***** (27,0;36,6)
s_vO_2 , %	61,1 (55,9;64,1)	82,5* (64,7;90,4)	84,9* (65,8; 94,1)	74,2* (56,9;69,1)	65,9***** (45,3;65,0)	68,1* (51,5;75,0)	59,5**, *** (54,7;66,7)
p50, мм рт. ст.	25,6 (24,2;27)	28,7* (27,1;30,8)	28,4* (26,4;30,0)	26,8 (25,2;28,4)	25,9 (24,0;28,9)	26,3 (24,8;27,7)	24,5***** (22,0;26,8)

Примечание: * – достоверность различий между данными здоровых лиц и двух групп наблюдения, ** – достоверность различий между данными группы в разные сроки наблюдения, *** – достоверность различий между двумя группами в соответствующие сроки наблюдения.

сдвиг рН в сторону ацидоза развился на фоне гиперкапнии крови обследуемых лиц – парциальное давления углекислоты достигло 58,1 (47,7; 64,8) мм рт.ст. Уровни p_vO_2 и s_vO_2 составили соответственно 65,5 (58,1; 72,3) мм рт.ст. и 84,9 (65,8; 94,1)%, что свидетельствует о кислородном голодании поврежденных тканей и значительном венозном возврате O_2 , обусловленных отеком поврежденных тканей, нарушением микроциркуляции, гипоксией и разобщением процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях. Существенным фактором развития дизоксии является нарушение внутриклеточного метаболизма O_2 . Данное нарушение обусловлено блокиро-

ванием цепи ферментов, участвующих в дыхании митохондрий [6-9]. Возникающий вследствие этого дефицит энергии приводит к дисфункции клеток и ухудшению состояния костно-мышечной ткани в области перелома. Аналогичные изменения выявлены у пациентов группы сравнения.

Известно, что ацидемия ведет к снижению СГК [6, 4] и сдвигу КДО вправо (рис. 1), что объясняет возрастание уровня p50 в 1-е сутки исследования у пациентов в двух группах до 28,7 (27,1; 30,8) и 28,4 (26,4;30,0) мм рт.ст. соответственно по сравнению с нормальным значением 25,6 (24,2;27) мм рт.ст, но ишемизированная

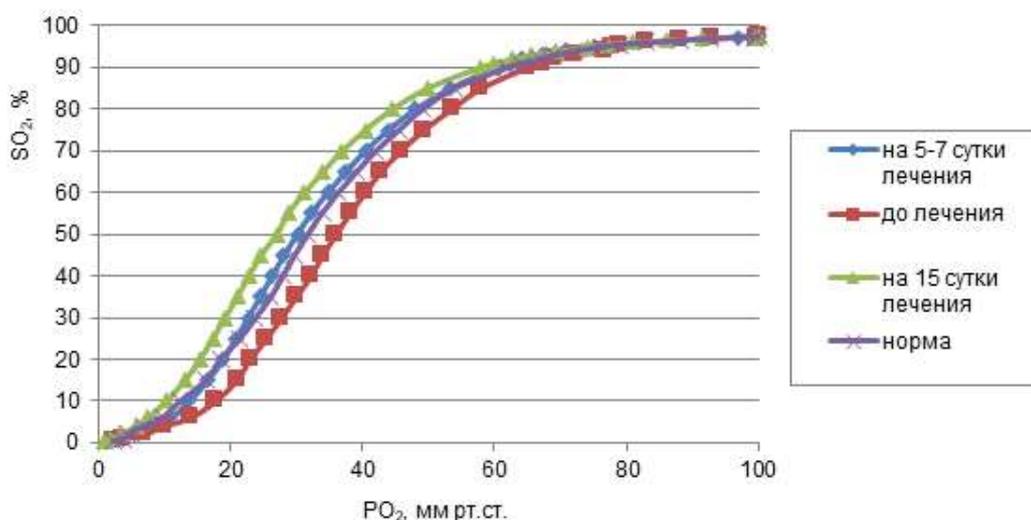


Рисунок 1 – Положение кривых диссоциации оксигемоглобина венозной крови у здоровых лиц и пациентов основной группы на 1-е, 5-7-е и 15-е сутки госпитализации

вследствие травмы костная ткань не в состоянии эффективно утилизировать кислород из-за метаболических нарушений при энергетическом дефиците, что замыкает порочный круг и усугубляет тканевую гипоксию. Кроме того, сдвиг КДО вправо приводит к дестабилизации прооксидантной и антиоксидантной систем, что активирует СРО липидов и способствует повреждению клеточных структур [5, 6, 9]. В то время как процессы реминерализации костной ткани протекают в условиях физиологического рН, отклонение рН в кислую сторону приводит к растворению минеральных компонентов и их выведению из организма. Это существенно препятствует восстановлению поврежденных участков кости [12].

После проведения курсовой метаболической терапии выявлено значимое снижение уровней p_vO_2 и s_vO_2 при анализе внутригрупповой динамики, а также в сравнении с соответствующими данными в группе сравнения, что свидетельствует о снижении венозного возврата кислорода и восстановлении энергетического потенциала костной ткани.

Венозная сатурация представляет собой процентное соотношение O_2 в венозной крови. Этот показатель характеризует остаточное количество O_2 , оставшееся в крови после ее микроциркуляции по капиллярному руслу. Величина венозной сатурации определяется балансом между поступлением кислорода в микроциркуляторное русло и его потреблением клетками организма. Таким образом, венозная сатурация может служить индикатором эффективности доставки кислорода к тканям и органам [6, 9, 13]. Следовательно, у пациентов с закрытыми диафизарными переломами костей голени основной группы в раннем послеоперационном периоде на фоне метаболической терапии вследствие активизации метаболических процессов и аэробного дыхания восстанавливается соответствие между потребностью клеток в кислороде и уровнем его доставки, что характеризуется нормализацией венозной сатурации у пациентов.

Также зарегистрирована нормализация $p50$ до 24,5 (23,0;26,8) мм рт.ст., сдвиг КДО влево (рис. 1) и повышение СГК, что является протективным эффектом ГБКТ в условиях тканевой гипоксии и активизации СРО. Взаимосвязь напряжения кислорода и количества оксигемоглобина в крови отражает КДО S-образной формы, что имеет большой физиологический смысл. Форма КДО показывает, что насыщение гемоглобина в

легких происходит даже при снижении pO_2 до 70 мм рт. ст. – верхняя пологая часть кривой, а уменьшение pO_2 в тканях даже на несколько мм рт. ст. ведет к значительному высвобождению кислорода из связи с оксигемоглобином, что облегчает снабжение им тканей.

У пациентов группы сравнения выявлены саногенетические изменения состояния ГТФК в динамике проводимого лечения, однако они не достигли уровней показателей в основной группе в соответствующие сроки наблюдения, что свидетельствует о недостаточной эффективности традиционного консервативного лечения.

Исследования показали, что терапевтический эффект ГБКТ обусловлен существенным увеличением парциального давления O_2 в тканях. Это приводит к активизации выработки факторов роста и ангиогенеза, подавлению продукции воспалительных цитокинов, стимуляции активности фибробластов, проявлению антибактериального эффекта и усилению действия антибиотиков по сравнению с ингаляцией чистого O_2 при нормальном атмосферном давлении [6, 9, 14]. Эффективность метода ГБКТ обусловлена повышением кислородной ёмкости крови. В отличие от обычного дыхания кислородом при атмосферном давлении, ГБКТ позволяет существенно увеличить транспорт кислорода в организме. Это связано с тем, что при нормальном давлении гемоглобин эритроцитов насыщается кислородом практически полностью, а количество растворённого в плазме кислорода незначительно (около 0,3%). Различные режимы ГБКТ могут вызывать физиологические эффекты, аналогичные эффектам гипоксии в условиях повышенной концентрации кислорода. Этот феномен известен как «гипероксически-гипоксический парадокс» [6, 9, 14]. Исследования на клеточном уровне показали, что ГБКТ на клеточном уровне способен индуцировать экспрессию фактора, индуцированного гипоксией, фактора роста сосудистого эндотелия, сиртуина. В результате этого наблюдается стимулирование пролиферации стволовых клеток, митохондриального биогенеза, ангиогенеза и нейрогенеза [15]. Следовательно, имеются основания полагать, что эффекты гипероксии реализуются путем формирования адаптивных нейрогуморальных реакций на различных уровнях функционирования организма, а гипербарическая оксигенация является саногенетическим биорегулятором функционирования организма на молекулярно-клеточном и тканевом уровнях.

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с закрытыми диафизарными переломами костей голени до лечения установлено изменение газотранспортных параметров крови на фоне метаболического ацидоза. Проведение комплексной консервативной терапии, включающей ГБКТ и парентеральное введение цитофлавина, привело к коррекции метаболического ацидоза и нормализации КОС, изменению параметров ГТФК и модификации СГК, что может служить протективным фактором при ишемии/реперфузии поврежденной костной ткани и стимулировать репаративный остеогенез при высокоэнергетической травме костей голени на фоне комплексной консервативной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Заключение

У пациентов с закрытыми диафизарными переломами костей голени до лечения установлено нарушение КОС крови – субкомпенсированный метаболический ацидоз (рН венозной крови 7,31 (7,29; 7,33) ед.) на фоне гиперлактатемии (2,7 (1,9; 4,0) ммоль/л) и снижения содержания гидрокарбонатных ионов до 22,0 (18,6; 23,8) ммоль/л, что обусловило сокращение буферной емкости крови до -1,6 (-4,3; 0,4) ммоль/л.

Выявлено изменение параметров ГТФК при диафизарных переломах костей голени в 1-е сутки исследования – уровни p_vO_2 и s_vO_2 составили соответственно 65,5 (58,1; 72,3) мм рт.ст. и 84,9 (65,8; 94,1)%, что превышало нормальные значения в 1,9 ($p=0,001$) и 1,4 ($p=0,023$) раза соответственно и свидетельствует о значительном венозном возврате кислорода и тканевой гипоксии, которая ведет к разобщению процессов окислительного фосфорилирования и энергодефициту. Зафиксирован сдвиг КДО вправо при однократном возрастании уровня $p50$ по сравнению с нормальным уровнем ($p=0,034$), что отражает снижение СГК, однако ишемизированная вследствие травмы костная ткань не в состоянии эффективно утилизировать кислород вследствие метаболических нарушений при энергетическом дефиците, что замыкает порочный круг и усугубляет тканевую гипоксию.

В процессе метаболической терапии наблюдалась нормализация КОС, ГТФК крови благодаря активизации метаболической компенсации и за счет мобилизации гемоглобиновой буферной

системы путем модификации СГК: по сравнению с начальным уровнем до лечения установлена нормализация рН и емкости буферных оснований, которые составили соответственно 7,38 (7,35; 7,40) ед. ($p=0,001$) и 0,35 (-1,5; 2,0) ммоль/л ($p=0,021$), концентрация гидрокарбоната достигла 25,6 (23,0; 28,1) ммоль/л ($p=0,011$), уровень лактата снизился до 1,5 (1,2; 2,0) ммоль/л; наблюдалось значимое снижение уровней p_vO_2 и s_vO_2 по внутригрупповой динамике, а также в сравнении с соответствующими данными в группе сравнения, что свидетельствует о снижении венозного возврата кислорода и восстановлении энергетического потенциала костной ткани за счет нормализации $p50$ до 24,5 (23,0; 26,8) мм рт.ст., сдвига КДО влево и повышения СГК.

Впервые продемонстрировано, что модификация СГК может служить одним из факторов защиты от повреждения тканей кислородными радикалами при их ишемии/реперфузии, оказывая влияние на скорость репаративных процессов, протекающих в костной ткани в раннем посттравматическом периоде на фоне метаболической терапии у пациентов с диафизарными переломами костей голени.

Исследование выполнено в рамках задания программы – 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины», по финансируемой теме: «Разработать метод стимуляции репаративной регенерации в зоне переломов костей путем включения в комплекс лечения метаболической терапии».

The study was performed as the program target – 3.57 State Scientific Research Programs “Translational medicine”, subprogram “Innovative technologies in clinical medicine” on the funded subject “To work out the stimulation method of the reparative regeneration in the fracture zone region by introducing metabolic therapy in treatment complex”.

Литература

1. Селицкий, А. В. Алгоритм лечения сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломов костей голени / А. В. Селицкий, О. П. Кезля // Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2020. Т. 17, № 3. С. 287–300. DOI: 10.29235/1814-6023-2020-17-3-287-300
2. Ванькович, П. Э. Современные этиопатогенетические и

- клинические аспекты лечения сегментарных и многооскольчатых переломов костей голени / П. Э. Ванькович, О. П. Кезля // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2023. Т. 22, № 3. С. 29–37. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.3.29
3. Роль классификации в определении тактики лечения высокоэнергетических повреждений нижних конечностей / А. В. Селицкий, О. П. Кезля, Ю. Н. Ладутко [и др.] // Медицинский журнал. 2023. № 3. С. 53–61. DOI: 10.51922/1818-426X.2023.3.53
 4. Степанова, Ю. И. Особенности кислородтранспортной функции крови при дисциркуляторной энцефалопатии / Ю. И. Степанова // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2013. № 2. С. 88–91.
 5. Зинчук, В. В. Участие сродства гемоглобина к кислороду в поддержании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма / В. В. Зинчук // Медицинские новости. 2002. № 9. С. 20–25.
 6. Оценка кислотно-основного состояния крови пациентов с многооскольчатыми и сегментарными переломами голени в условиях метаболической терапии / П. Э. Ванькович, О. П. Кезля, А. В. Селицкий [и др.] // Актуальные проблемы общей и клинической биохимии – 2024 : материалы респ. науч.-практ. конф., 24 мая 2024 г. / редкол.: В. В. Лелевич, С. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. Гродно : ГрГМУ, 2024. С. 260–264.
 7. Эритроцит: мешок с гемоглобином или живая, активная клетка? / Ф. И. Атауллаханов, Д. В. Борсакова, Е. С. Протасов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018. Т. 17, № 1. С. 108–116. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-108-116
 8. Сметкин, А. А. Мониторинг венозной сатурации в анестезиологии и интенсивной терапии / А. А. Сметкин, М. Ю. Киров // Общая реаниматология. 2008. Т. 4, № 4. С. 86–90. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-4-86
 9. Газотранспортная функция крови у пациентов с высокоэнергетическими травмами голени в условиях метаболической терапии / П. Э. Ванькович, О. П. Кезля, Т. М. Юрага [и др.] // Кислород и свободные радикалы [Электронный ресурс] : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 16 мая 2024 г. / под ред. проф. В. В. Зинчука. Гродно : ГрГМУ, 2024. С. 21–24. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Загл. с этикетки диска.
 10. Roeckl-Wiedmann, I. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds / I. Roeckl-Wiedmann, M. Bennett, P. Kranke // British Journal of Surgery. 2005 Jan. Vol. 92, № 4. P. 24–32. DOI: 10.1002/bjs.4863
 11. Егорова, М. О. Газово-электролитный состав крови и информативность параметров его оценки / М. О. Егорова // Справочник заведующего КДЛ. 2017. № 9. С. 41–54.
 12. Хисматуллина, З. Н. Факторы, оказывающие влияние на метаболизм костной ткани и приводящие к заболеваниям костной системы / З. Н. Хисматуллина // Вестник Казанского технологического университета. 2015. Т. 18, № 22. С. 165–172.
 13. Chatterjee, K. The Swan-Ganz Catheters: Past, Present, and Future / K. Chatterjee // Circulation. 2009 Jan. Vol. 119, № 1. P. 147–152. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811141
 14. Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds / A. Eskes, H. Vermeulen, C. Lucas, D. T. Ubbink // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 Dec. Vol. 2013, № 12. Art. CD008059. DOI: 10.1002/14651858.CD008059
 15. Hyperbaric oxygen promotes neural stem cell proliferation by activating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase signaling after traumatic brain injury / Y. Yang, H. Wei, X. Zhou [et al.] // Neuroreport. 2017 Dec. Vol. 28, № 18. P. 1232–1238. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000901

Поступила 06.11.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Selitskiy AV, Kezlya OP. Algorithm of treatment of complex segmental and multifocal diaphyseal fractures of tibia bones. *Vests Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk*. 2020;17(3):287-300. (In Russ.). doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-3-287-300
2. Vankovich PE, Kezlya OP. Modern etiopathogenetic and clinical aspects of treatment of segmental and multislip fractures of tibia bones. *Vestn Viteb gos med un-ta*. 2023;22(3):29-37. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2023.3.29
3. Selitskiy AV, Kezlya OP, Ladutko YuN, Yarmolovich VA, Vankovich PE. The role of classification in determining treatment tactics for high-energy lower extremity injuries. *Med Zhurn*. 2023;(3):53-61. (In Russ.). doi: 10.51922/1818-426X.2023.3.53
4. Stepanova Yul. Features of oxygen transport function of blood in dyscirculatory encephalopathy. *Vests Nats Akad Navuk Belarusi Ser Med Navuk*. 2013;(2):88-91. (In Russ.)
5. Zinchuk VV. Involvement of hemoglobin affinity for oxygen in the maintenance of the pro-oxidant-antioxidant state of the organism. *Med Novost*. 2002;(9):20-25. (In Russ.)
6. Vankovich PE, Kezlya OP, Selitskiy AV, Yuraga TM, Khorovets AI. Evaluation of the acid-base state of blood of patients with multislip and segmental fractures of the tibia in the conditions of metabolic therapy. V: Lelevich VV, Lelevich SV, Vinitckaya AG, redkol. *Aktual'nye problemy obschei i klinicheskoi biokhimii – 2024: materialy resp nauch-prakt konf*, 24 maya 2024 g. Grodno, RB: GrGMU; 2024. P. 260-264. (In Russ.)
7. Ataulakhanov FI, Borsakova DV, Protasov ES, Sinauridze EI, Zeynalov AM. Erythrocyte: a bag of hemoglobin or a living, active cell? *Voprosy Gematologii/Onkologii Immunopatologii Pediatrii*. 2018;17(1):108-116. (In Russ.). doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-1-108-116
8. Smetkin AA, Kirov MYu. Monitoring of venous saturation in anesthesiology and intensive care. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008;4(4):86-90. (In Russ.). doi: 10.15360/1813-9779-2008-4-86
9. Vankovich PE, Kezlya OP, Yuraga TM, Khorovets AI, Shlykovich EM. Blood gas transport function in patients with high-energy tibial injuries under metabolic therapy. V: Zinchuk VV, red. *Kislород i svobodnye radikaly: sb materialov resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem*, Grodno, 16 maya 2024 g. Grodno, RB: GrGMU; 2024. R. 21-24. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s etiketki diska. (In Russ.)

10. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg*. 2005 Jan;92(1):24-32. doi: 10.1002/bjs.4863
11. Egorova MO. Gas-electrolyte composition of blood and informativeness of its assessment parameters. *Spravochnik Zaveduyushchego KDL*. 2017;(9):41-54. (In Russ.)
12. Khismatullina ZN. Factors affecting bone metabolism and leading to bone diseases. *Vestn Kazan Tekhnol Un-ta*. 2015;18(22):165-172. (In Russ.)
13. Chatterjee K. The Swan-Ganz Catheters: Past, Present, and Future. *Circulation*. 2009 Jan;119(1):147-152. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811141
14. Eskes A, Vermeulen H, Lucas C, Ubbink DT. Hyperbaric oxygen therapy for treating acute surgical and traumatic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec;2013(12):CD008059. doi: 10.1002/14651858.CD008059
15. Yang Y, Wei H, Zhou X, Zhang F, Wang C. Hyperbaric oxygen promotes neural stem cell proliferation by activating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase signaling after traumatic brain injury. *Neuroreport*. 2017 Dec;28(18):1232-1238. doi: 10.1097/WNR.0000000000000901

Submitted 06.11.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

П.Э. Ванькович – старший преподаватель кафедры травматологии и ортопедии с курсом повышения квалификации и переподготовки, Белорусский государственный медицинский университет, e-mail: vankovichpavel@mail.ru – Ванькович Павел Эдуардович;

О.П. Кезля – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом повышения квалификации и переподготовки, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

P.E. Vankovich – senior lecturer of the Chair of Traumatology and Orthopedics, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education;

e-mail: vankovichpavel@mail.ru – Pavel E. Vankovich;

O.P. Kezlya – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Traumatology and Orthopedics, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.106>

Рентгенодиагностика травматических повреждений нижней стенки глазницы

А.Н. Михайлов¹, Ю.Н. Патупчик^{1,2}

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение здравоохранения «10-я городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 106-114.

X-ray diagnosis of traumatic injuries to the orbit lower wall

A.N. Mikhaylov¹, Yu.N. Patupchik^{1,2}

¹The Institute for Advanced Training & Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

²Healthcare Institution “The 10th City Clinical Hospital”, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):106-114.

Резюме.

Цель исследования – оптимизация методики компьютерно-томографической визуализации травматических повреждений орбиты и оптимизация протокола описания для отражения диагностически значимых критериев, необходимых для прогнозирования выбора тактики лечения и ведения пациентов.

Методы исследования – обзорная рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Результаты. Для визуализации применяли лучевые (с применением ионизирующего излучения) методы диагностики. Всем пациентам проводили съемку черепа в передней прямой и боковой проекциях и мультиспиральную компьютерную томографию в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения во фронтальный и сагиттальной плоскостях.

Клинически обследовано 108 пациентов с сочетанными повреждениями костей лицевого скелета и структур глазницы. Из 108 травмированных большинство пациентов $n=56$ (51,9%), получили травмы в результате дорожно-транспортных происшествий, на втором месте была бытовая травма 21 пациент (19,4%). Переломы нижней стенки орбиты встретили у всех пациентов ($n=108$; 100%), медиальной стенки – 66 пациента (61,1%), изолированный перелом нижней стенки встретили у 42 пациентов (38,9%), повреждения носили сочетанный характер. Диагностическое эффективность методов лучевой визуализации глазницы у пациентов с орбитальной травмой на дооперационном этапе составила при рентгенографии костных структур $Se=55,1\%$, $Sp=46,1\%$; при МСКТ – $Se=96,3\%$, $Sp=93,75\%$. МСКТ является наиболее информативным и перспективным методом диагностики травм глаза и структур орбиты, особенно для расчета размерно-геометрических параметров костных дефектов, что позволит более точно спрогнозировать последствия травматического повреждения орбиты, более точно спланировать объем оперативного вмешательства и, при необходимости, оценить состояние орбиты после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: переломы нижней стенки орбиты, рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография, размер костного дефекта, площадь поверхности перелома, «взрывной» перелом.

Abstract.

Objectives. To optimize of the method of computed tomographic visualization of traumatic orbital injuries and to improve the protocol description to reflect diagnostically significant criteria necessary for predicting the choice of treatment tactics and patients' management.

Material and methods. Plain radiography, multislice computed tomography.

Results. For visualization, radiation (using ionizing radiation) diagnostic methods were used. All patients underwent skull imaging in the anterior direct and lateral projections and multispiral computed tomography in the axial plane with

image reconstruction in the frontal and sagittal planes. 108 patients with combined injuries of the facial bones and orbital structures were clinically examined. Of the 108 injured patients, the majority of patients $n=56$ (51.9%) were injured as a result of road traffic accidents, followed by domestic injuries (21 patients (19.4%)). Fractures of the inferior wall of the orbit were found in all patients ($n=108$; 100%), medial wall – 66 patients (61.1%), isolated fracture of the inferior wall was found in 42 patients (38.9%), the injuries were of a combined nature. The diagnostic efficiency of methods of radiation visualization of the orbit in patients with orbital trauma at the preoperative stage was $Se=55.1\%$, $Sp=46.1\%$ for radiography of bone structures; $Se=96.3\%$, $Sp=93.75\%$ for MSCT. MSCT is the most informative and promising method for diagnosing injuries of the eye and orbital structures, especially for calculating the dimensional and geometric parameters of bone defects, which allows for more accurate prediction of the consequences of the orbit traumatic damage, more precise planning of the extent of surgical intervention, if necessary, assessing the condition of the orbit after the surgical procedure.

Keywords: fractures of the inferior wall of the orbit, radiography, multislice computed tomography, size of the bone defect, fracture surface area, burst fracture.

Введение

Заболевания орбиты и повреждения органа зрения, их диагностика и лечение являются одним из сложных разделов офтальмологии.

Переломы стенок орбит являются достаточно частыми видами травматических повреждений костей средней зоны лицевого скелета. Изолированные переломы глазницы встречаются в 35-40% случаев, причем до 70% орбитальных переломов сочетаются с различными повреждениями глазного яблока и окружающих его тканей [1-3].

Наряду с ростом числа пострадавших отмечается увеличение количества тяжелых, множественных и сочетанных повреждений, числа осложнений и неблагоприятных исходов лечения травм. Контузии возникают от удара по глазу твердым предметом (камнем, шайбой, мячом, кулаком, палкой), ушиба о твердый предмет, при падении с высоты, от удара воздушной волной [4].

Для выявления дефекта костной стенки орбиты в повседневной практике используют рентгенографию костей лицевого скелета в стандартных укладках и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с помощью которых обычно выявляют и отражают в протоколах описания только факт наличия травматического повреждения. Однако данные, полученные в результате указанных методов, имеют ряд существенных недостатков, которые не позволяют оценивать параметры дефекта в полном объеме. В связи с этим возникают сложности при определении формы и размеров необходимого трансплантата [5].

На современном этапе развития восстановительной хирургии недостаточно полно освещены возможности применения метода МСКТ и вирту-

ального 3D-моделирования в реконструкции дефектов костей глазницы.

Внедрение таких современных методов лучевой визуализации, как мультиспиральная компьютерная томография при травматических повреждениях стенок орбиты позволяет точно оценить размерно-геометрические параметры костного дефекта, а при необходимости построить виртуальную компьютерную трехмерную модель той или иной анатомической области для получения дополнительной информации при множественных и сочетанных травматических повреждениях [6].

Цель исследования – оптимизация методики компьютерно-томографической визуализации травматических повреждений орбиты и оптимизация протокола описания для отражения диагностически значимых критериев, необходимых для прогнозирования выбора тактики лечения и ведения пациентов.

Материал и методы

Клинически обследовано 108 пациентов с сочетанными повреждениями костей лицевого скелета и структур глазницы.

Всем пациентам проводили съемку черепа в передней прямой и боковой проекциях на рентгеновском аппарате «Униэксперт 3+» фирмы Ада-ни. Режимы работы 75 кВ, 32 мАс, ПФР 115 и эффективная доза 0,05 мЗв.

Рентгеновское исследование использовали в рамках первичной диагностики для визуализации костно-травматических изменений лицевого скелета, оценки изменений конфигурации стенок орбит, околоносовых синусов, носовой полости, видимых линий переломов. Косвенно оценивали

мягкие ткани лицевого скелета при отёке мягких тканей или наличия вакуолей воздуха [7, 8].

Ведущим методом исследования была мультиспиральная компьютерная томография. Этот современный метод лучевой визуализации с высокой разрешающей способностью за счёт большого количества детекторов, непрерывного вращения рентгеновской трубки, меньшего времени КТ-реконструкции и с лучевой нагрузкой 2,5-3,0 мЗв позволяет достигнуть большей контрастности изображения анатомических структур [9].

При сканировании использовались следующие технические параметры: kV-120, mAs-175-200; шаг томографирования 2-3 мм при толщине среза 2-3 мм. Сканирование проводилось в аксиальной плоскости с реконструкцией изображения во фронтальной и сагиттальной плоскостях толщиной среза 2,5 миллиметра с постпроцессинговой обработкой и формированием реконструкций изображений в мягкотканном и костном окне толщиной среза 0,625 мм.

Большинство травмированных пациентов (n=69) располагалось в возрастных группах от 21 до 30 лет и от 31 до 40 лет, что подчеркивает социальную значимость проблемы. По причине возникновения травмы 56 пациентов (51,9%) получили травмы в результате дорожно-транспортных происшествий, на втором месте была бытовая травма – 21 пациент (19,4%). Переломы нижней стенки орбиты встретили у большинства пациентов (n=63; 80,7%), что связано с её анатомическими особенностями.

Результаты и обсуждение

Самой тонкой стенкой является медиальная, образованная так называемой «бумажной пластинкой» (lamina papyracea) решетчатой кости толщиной 0,2-0,4 мм. Однако, несмотря на это, самой хрупкой является нижняя стенка орбиты, образованная в большей степени глазничной поверхностью верхней челюсти (толщина костной стенки ~0,1-0,3 мм). Заднемедиальная часть верхнечелюстной кости относительно слабая и может подвергаться «взрывному» перелому (рис. 1).

Прямой удар по глазу тупым предметом, превышающим 5 см в диаметре, приводит к резкому повышению давления в орбите, что вызывает переломы в самых тонких местах (нижняя и/или медиальная стенки орбиты) [3].

В национальном руководстве Российской федерации по офтальмологии [1] приведена рентгенологическая классификация «взрывных» переломов нижней стенки орбиты:

1. Классический – низкоэнергетический перелом внутренней (наиболее слабой) половины нижней стенки медиальнее подглазничного канала.
2. С вовлечением подглазничного канала.
3. Инферомедиальный, то есть перелом нижней и медиальной стенок.
4. Полный (тотальный) перелом нижней стенки глазницы. Распространение фрактуры латеральнее подглазничного канала, как правило, обусловлено воздействием ранящего агента с до-

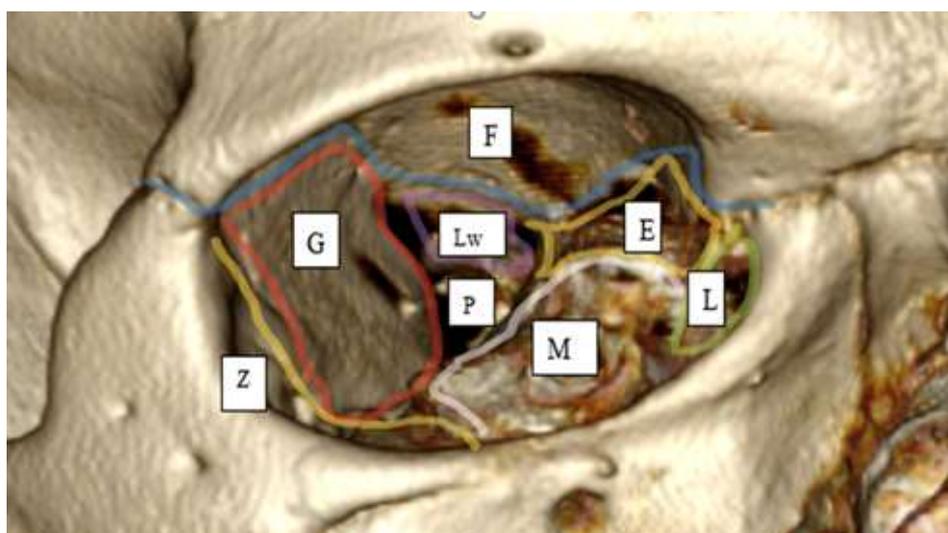


Рисунок 1 – Анатомия костных стенок орбиты на виртуальной 3D-модели: F – лобная кость (синий контур), G – большое крыло клиновидной кости (красный контур), Z – скуловая кость (оранжевый контур), M – верхняя челюсть (белый контур), L – слезная кость (зеленый контур), E – решетчатая кость (желтый контур), Lw – малое крыло клиновидной кости (розовый контур), P – небная кость

статочной кинетической энергией, что и приводит к растрескиванию всей нижней стенки.

5. Атипичные формы взрывных переломов: прямоугольная; треугольная; звездчатая.

6. Линейные переломы нижней стенки без смещения отломков: Y-образный; латеральный линейный.

При обследовании на дооперационном этапе всем пациентам (n=108; 100%) проводили анализ данных методов лучевой диагностики – обзорной рентгенографии, мультиспиральной компьютерной томографии согласно разработанному и расширенному протоколу описания повреждений костных и мягкотканых структур средней зоны лица.

Рентгенологическое исследование данной области позволило оценить нарушение целостности костей по следующим признакам: видимая линия перелома, нарушение гладкости контура кости и расхождение отломков костей в скулолобной (n=53; 49,1%), подглазничной (n=54; 50%), скулоальвеолярной областях (n=50; 46,3%). Увеличение объема травмированной орбиты отметили в 32 случаях (29,6%). Также встречались косвенные признаки травматических повреждений средней зоны лица: затемнение верхнечелюстного синуса на стороне травматического воздействия (n=58; 53,7%) и в области мягких тканей средней зоны лица (n=56; 51,9%). Признаки инородных тел средней зоны лица и орбиты отметили у 10 пациентов (9,3%).

Детальную информацию о состоянии мягких тканей орбиты при использовании рентгенологического метода получить не удалось (рис. 2).

Мультиспиральная компьютерная томография позволила выявить повреждение костных структур средней зоны лица у всех 108 пациентов (100%).

На данном этапе нашего исследования при проведении МСКТ были проанализированы томографические данные у пациентов с переломом нижней стенки орбиты со смещением костных отломков в сторону верхнечелюстной пазухи с формированием осложнений.

У таких пациентов границы перелома, степень смещения костных отломков (размерно-геометрические параметры) определялись при оценке 2D-изображений с использованием мультипланарной реконструкции (коронарная и сагиттальная плоскость). Нами предложен следующий алгоритм определения размера дефекта костной стенки орбиты на примере перелома нижней стенки левой орбиты. Для получения представления об истинной форме и размере дефекта нижней стенки орбиты необходима его оценка в 2D-изображении, включающая в себя следующие этапы (рис. 3):

1. Выравнивание изображения в MPR-плоскостях (сагиттальная, коронарная и аксиальная).

2. Выбор максимально информативных плоскостей для точной оценки формы, площади и



Рисунок 2 – Обзорная рентгенография черепа: А – прямая подбородочно-носовая проекция лицевого черепа; Б – прямая передняя проекция лицевого черепа

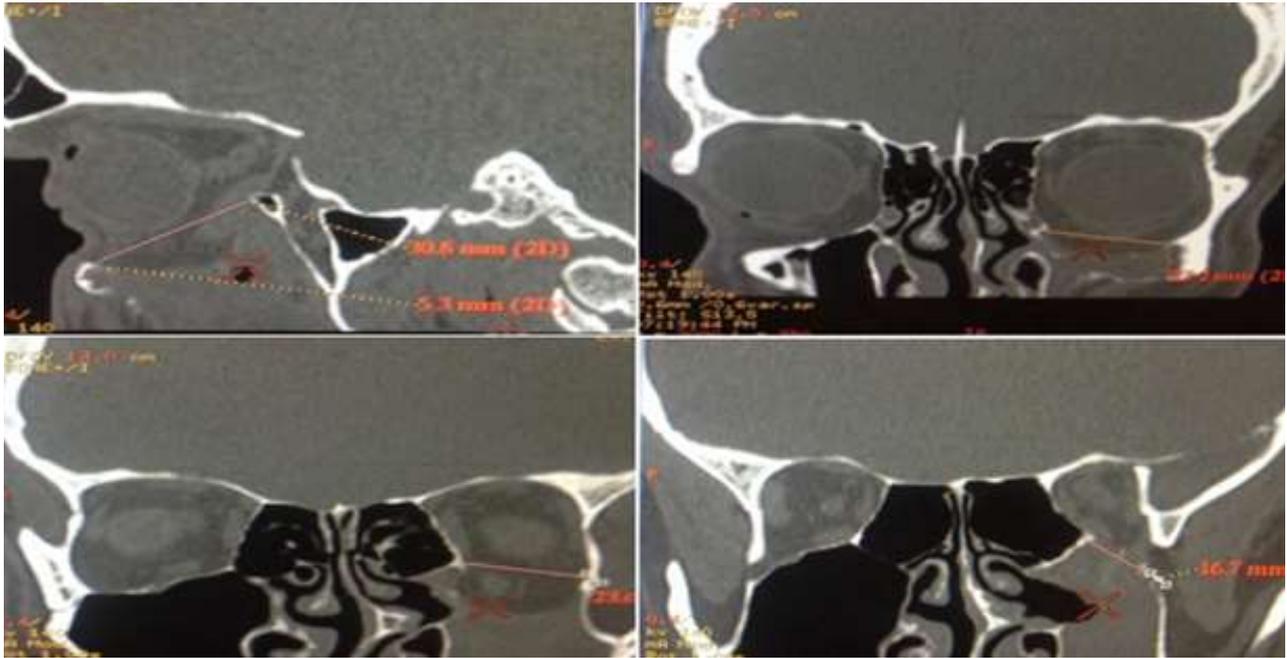


Рисунок 3 – Мультиспиральная компьютерная томография – изображение орбиты. Реконструкция дефекта и измерение переднезаднего размера дефекта (30,8 мм, размер №1) и расстояния от переднего края стенки орбиты до переднего края перелома (5,3 мм, размер №2) в сагиттальной реконструкции. Измерение срединного размера дефекта в коронарной реконструкции в переднем отделе (23,2 мм, размер №3), в среднем отделе (23,6 мм, размер №4 и размер №6 совпадают у данного пациента) и в заднем отделе (16,7 мм, размер №5)

размера дефекта стенки орбиты (для нижней стенки орбиты это коронарная и сагиттальная плоскости);

3. Одновременная визуальная оценка дефекта костной стенки орбиты в коронарной и сагиттальной плоскостях;

4. Выбор максимального продольного размера дефекта нижней стенки орбиты (зона перелома) в сагиттальной плоскости (размер №1), измерение на том же уровне расстояния от переднего края стенки орбиты до переднего края перелома (размер №2);

5. Деление продольного размера костного дефекта в сагиттальной реконструкции на передний средний и задний отделы с помощью программного обеспечения (навигационная точка, которая проецируется одновременно в сагиттальной и коронарной реконструкции);

6. В коронарной реконструкции производится изменение поперечного размера в переднем отделе (размер №3), в среднем отделе (размер №4), в заднем отделе (размер №5), выбор максимального поперечного размера дефекта (размер №6). Границы отделов перелома контролируются в сагиттальной плоскости.

Построение 3D-изображения с использованием программного обеспечения томографа не несет дополнительной информации при расчетах размера дефекта и не показывает геометрическую форму дефекта, а при переломах нижней и медиальной стенок орбиты (толщина 0,1-0,3 мм) искажает реальные размеры и форму дефекта виртуально достраивая стенку там, где ее нет, либо не улавливает тонкую часть стенки, которая визуализируется на 2D-изображениях [6].

У 108 пациентов (100%) локализация переломов в области нижней стенки орбиты распределилась следующим образом (табл. 1).

Как правило, область перелома, высчитанная компьютерной программой, имела неправильную геометрическую форму с неровными контурами и различную протяженность. Область дефекта у некоторых пациентов распространялась вплоть до вершины орбиты.

Для расчета площади дефекта костных стенок орбиты использовалось программное обеспечение компьютерного томографа, которое в автоматическом режиме по выделенным вручную точкам на плоскости рассчитывало значение площади в см².

Таблица 1– Распределение пациентов по локализации переломов нижней стенки орбиты по данным мультиспиральной компьютерной томографии (n=108; 100%)

	Количество пациентов	Процентное соотношение
Передние отделы	20	18,5%
Медиальные отделы	35	32,4%
Центральные отделы	36	33,3%
Латеральные отделы	13	12,1%
Задние отделы	4	3,7%
Всего:	108	100%

Таблица 2 – Результаты распределения дефектов костных стенок орбиты в зависимости от площади

	Значение площади дефекта костной стенки орбиты, см ²	Количество пациентов	Процентное соотношение
Малый	до 0,155	20	18,5%
Средний	от 0,155 до 2,505	27	25%
Большой	от 2,505 до 3,375	39	36,1%
Тотальный	от 3, 375	22	20,3%
Всего:		108	100%

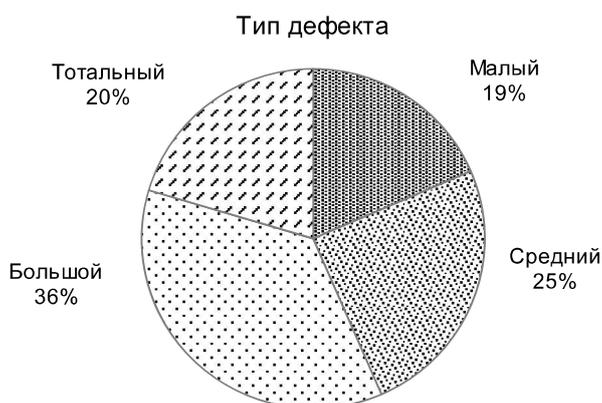


Рисунок 4 – Распределение пациентов по локализации переломов нижней стенки орбиты по данным мультиспиральной компьютерной томографии (n=108; 100%)

На основании рассчитанных площадей костные дефекты стенки орбиты были разделены на малый, средний, большой и тотальный. Данные представлены в таблице 2 и на рисунке 4.

На рисунке 5 представлены результаты мультиспиральной компьютерной томографии переломов нижней стенки центрального отдела, медиального отдела, подглазничного канала правой орбиты и тотальный перелом нижней стенки левой орбиты в коронарной плоскости. Цель лечения, в частности, перелома нижней глазничной стенки – восстановление первоначальной формы и объема глазницы, репозиция ее содержимого и восстановление подвижности глазного яблока.

Залог успеха – это своевременная и точная диагностика перелома орбиты, оценка локализации перелома, площади дефекта, сопутствующие

повреждения содержимого орбиты, степень дистопии глазного яблока и др. На все вышеперечисленные вопросы способна ответить мультиспиральная компьютерная томография.

Заключение

Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что травмы лица составляют около 40% от всех видов травм, травмы органа зрения – около 20% патология глаз. Изолированные переломы глазницы встречаются в 35-40% случаев, причём до 70% орбитальных переломов сочетаются с различными повреждениями глазного яблока и окружающих его тканей.

Для диагностики травматических повреждений костной глазницы применяют лучевые мето-

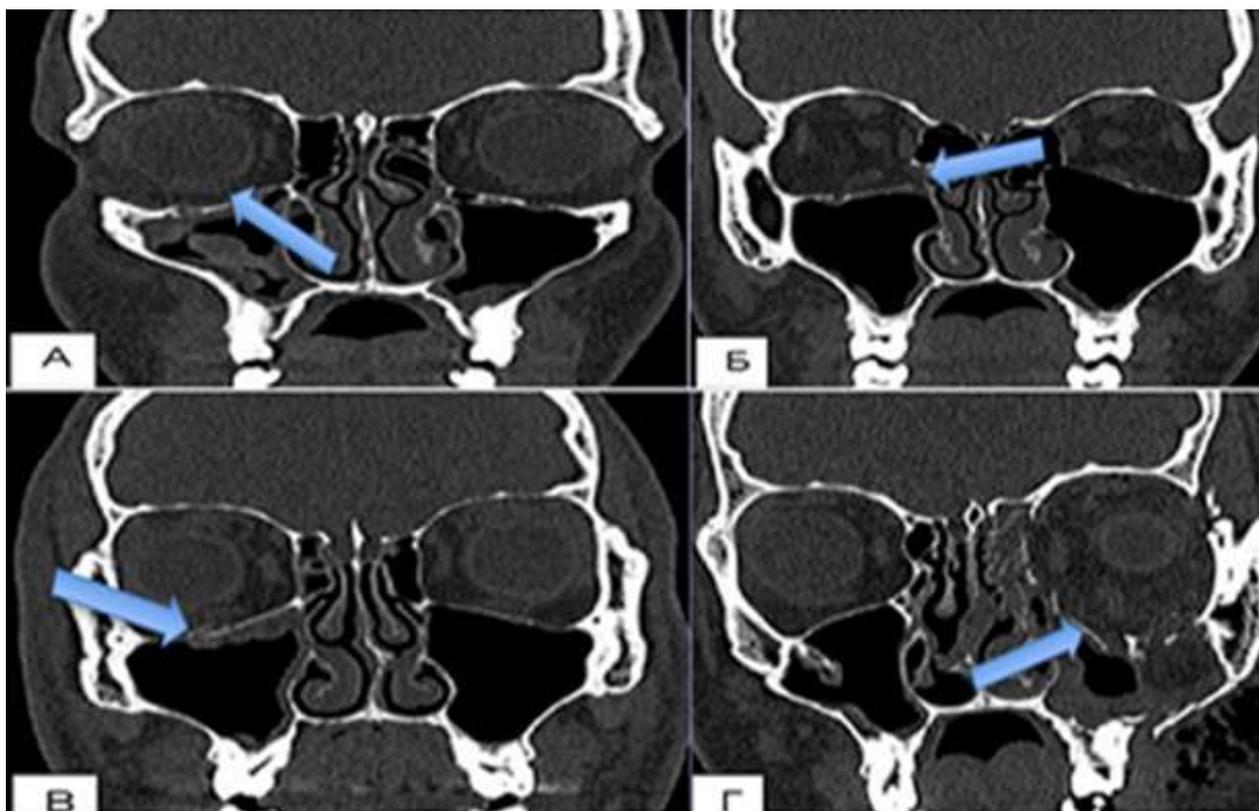


Рисунок 5 – Мультиспиральная компьютерная томография, корональные плоскости: А – перелом центрального отдела нижней стенки правой орбиты (стрелка), Б – перелом медиального отдела нижней стенки правой орбиты (стрелка), В – перелом нижней стенки правой орбиты в области стенок подглазничного канала (стрелка), Г – тотальный перелом нижней стенки левой орбиты (стрелка)

ды диагностики с применением ионизирующего излучения, а именно обзорная рентгенография черепа и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ).

Выбранные методики лучевого исследования повреждённой глазницы позволяют получить полную информацию о размерно-геометрических параметрах костного дефекта в глазнице, как на этапе предоперационной подготовки, так и после хирургического вмешательства. Современные технологии компьютерной томографии с возможностью последующей обработки полученных данных для формирования изображений в многоплоскостной реконструкции (MPR) и 3D-реконструкции позволяют своевременно выявлять даже мельчайшие и единичные черепнолицевые переломы.

При визуализации тонких и нежных костных структур (таких как перпендикулярная пластина решетчатой кости), дна глазницы, а в некоторых случаях также передней стенки верхнечелюстной пазухи, 3D-реконструкции менее полезны, чем 2D-реконструкции. Использо-

вание 3D-реконструкций в этих областях часто дает ложные изображения, указывающие на несуществующие отверстия, которые трудно или невозможно отличить от линий переломов. 3D-реконструкции не могут использоваться в качестве единственного метода визуализации при диагностике переломов, особенно нижней стенки глазницы.

Точность и разработанная последовательность, техника проведения измерений костных дефектов и оценка состояния мягкотканых структур глазницы с помощью МСКТ позволит более точно спрогнозировать последствия травматического повреждения орбиты, более точно спланировать объём оперативного вмешательства и, при необходимости, оценить состояние орбиты после оперативного вмешательства.

Литература

1. Офтальмология : нац. рук. / под ред.: С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошетовой [и др.]. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 944 с.
2. Бакушев, А. П. Хирургическое лечение пациентов с изо-

- лированными переломами стенок глазницы / А. П. Бакушев, К. А. Сиволапов // Офтальмология. 2015. Т. 12, № 3. С. 48–53. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-3-48-53
3. Николаенко, В. П. Орбитальные переломы : рук. для врачей / В. П. Николаенко, Ю. С. Астахов. Санкт-Петербург : Эко-Вектор, 2012. 436 с.
 4. Эпидемиология переломов стенок орбит. Ретроспективное исследование / Т. Х. Абдулкеримов, Ю. В. Мандра, В. И. Герасименко [и др.] // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15, № 2. С. 46–49.
 5. Давыдов, Д. В. Реконструктивная хирургия посттравматических дефектов и деформаций глазницы с использованием интраоперационной безрамной навигации / Д. В. Давыдов, О. В. Левченко, В. М. Михайлюков // Вестник офтальмологии. 2014. Т. 130, № 2. С. 20–26.
 6. Амосов, В. И. Использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в офтальмологии / В. И. Амосов, А. А. Сперанская, О. В. Лукина // Офтальмологические ведомости. 2008. Т. 1, № 3. С. 54–56.
 7. Михайлов, А. Н. Лучевая визуализация орбиты в норме и при травматических повреждениях / А. Н. Михайлов, О. Н. Дудич, Ю. Н. Патупчик // Неразрушающий контроль и диагностика. 2019. № 4. С. 40–56.
 8. Михайлов, А. Н. Лучевая визуализация орбиты в норме, при травматических повреждениях и её значимость при планировании оперативного вмешательства / А. Н. Михайлов, Ю. Н. Патупчик, О. Н. Дудич // Здравоохранение. 2020. № 5. С. 7–27.
 9. Михайлов, А. Н. Возможности использования мультиспиральной компьютерной томографии в визуализации посттравматических дефектов нижней стенки глазницы / А. Н. Михайлов, О. Н. Дудич, Ю. Н. Патупчик // Лучевая визуализация заболеваний скелета и внутренних органов : сб. науч. работ, посвящ. 125-летию юбилею открытия рентген. излучения / под ред. акад. НАН Беларуси А. Н. Михайлова. Минск : БелМАПО, 2020. С. 121–123.
 10. Михайлов, А. Н. Лучевая визуализация и классификация взрывных (blow-out) переломов нижней стенки орбиты / А. Н. Михайлов, Ю. Н. Патупчик, О. Н. Дудич // Лучевая визуализация заболеваний скелета и внутренних органов : сб. науч. работ, посвящ. 85-летию юбилею акад. НАН Беларуси А. Н. Михайлова и 70-летию каф. лучевой диагностики БелМАПО, Минск, 26 июня 2021 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; под ред. А. Н. Михайлова. Минск : БелМАПО, 2021. С. 60–67.
 11. Горбачев, Д. С. Повреждения глазницы / Д. С. Горбачев, А. Н. Куликов, В. Ф. Даниличев // Современная офтальмология : руководство / под ред. В. Ф. Даниличева, А. Н. Куликова. 3-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург, 2021. Гл. 13. С. 429–487.

Поступила 19.09.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Avetisova SE, Egorova EA, Moshetovoy LK, Neroeva VV, Takhchidi KhT, red. Ophthalmology: nats ruk. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2011. 944 p. (In Russ.)
2. Bakushev AP, Sivolapov KA. Surgical treatment of patients with isolated ocular wall fractures. *Oftal'mologiya*. 2015;12(3):48-53. (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2015-3-48-53
3. Nikolaenko VP, Astakhov YuS. Orbital fractures: ruk dlya vrachei. St. Petersburg, RF: Eko-Vektor; 2012. 436 p. (In Russ.)
4. Abdulkarimov TKh, Mandra YuV, Gerasimenko VI, Tsekh DV, Samatov NR, Mandra EV, i dr. Epidemiology of orbital wall fractures. A retrospective study. *Problemy Stomatologii*. 2019;15(2):46-49. (In Russ.)
5. Davydov DV, Levchenko OV, Mikhaylyukov VM. Reconstructive surgery of posttraumatic defects and deformities of the eye socket using intraoperative frameless navigation. *Vestn Oftal'mologii*. 2014;130(2):20-26. (In Russ.)
6. Amosov VI, Speranskaya AA, Lukina OV. Use of multispiral computed tomography (MSCT) in ophthalmology. *Oftal'mol Ved*. 2008;1(3):54-56. (In Russ.)
7. Mikhaylov AN, Dudich ON, Patupchik YuN. Radial imaging of the orbit in normal and traumatic injuries. *Nerazrushayushchii Kontrol' Diagnostika*. 2019;(4):40-56. (In Russ.)
8. Mikhaylov AN, Patupchik YuN, Dudich ON. Radial imaging of the orbit in norm, in traumatic injuries and its significance in planning surgical intervention. *Zdravookhranenie*. 2020;(5):7-27. (In Russ.)
9. Mikhailov AN, Dudich ON, Patupchik YuN. Possibilities of using multispiral computed tomography in visualization of posttraumatic defects of the inferior wall of the eye socket. V: Mikhailov AN, red. *Luhevaya vizualizatsiya zabolevanii skeleta i vnutrennikh organov: sb nauch rabot, posvyashch 125-letnemu yubileyu otkrytiya rentgen izlucheniya*. Minsk, RB: BelMAPO; 2020. P. 121-123. (In Russ.)
10. Mikhaylov AN, Patupchik YuN, Dudich ON. Radial imaging and classification of blast (blow-out) fractures of the inferior wall of the orbit. V: *M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus'*; Mikhailov AN, red. *Luhevaya vizualizatsiya zabolevanii skeleta i vnutrennikh organov: sb nauch rabot, posvyashch 85-letnemu yubileyu akad NAN Belarusi AN Mikhailova i 70-letiyu kaf luchevoi diagnostiki BelMAPO, Minsk, 26 iyunya 2021 g*. Minsk, RB: BelMAPO; 2021. P. 60-67. (In Russ.)
11. Gorbachev DS, Kulikov AN, Danilichev VF. Damage to the eye socket. V: *Danilichev VF, Kulikov AN, red. Sovremennaya oftal'mologiya: rukovodstvo*. 3-e izd, pererab i dop. Sankt-Peterburg, RF; 2021. Gl 13. P. 429-487. (In Russ.)

Submitted 19.09.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

А.Н. Михайлов – д.м.н., профессор, академик медицины Национальной академии наук Беларуси, зав. кафедрой лучевой диагностики, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

Ю.Н. Патупчик – старший преподаватель кафедры лучевой диагностики, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; врач высшей квалификационной категории, зав. рентгеновским отделением, 10-я городская клиническая больница г. Минска,

e-mail: Ulia_by@tut.by – Патупчик Юлия Николаевна.

Information about authors:

A.N. Mikhaylov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Medicine of the National Academy of Sciences of Belarus, head of Chair of Radiation Diagnostics, Institute for Advanced Training & Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution “Belarusian State Medical University”;

Yu.N. Patupchik – senior lecturer of the Chair of Radiation Diagnostics, Institute for Advanced Training & Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution “Belarusian State Medical University”; doctor of the highest qualification category, head of the X-ray department, Healthcare Institution “The 10th City Clinical Hospital” in Minsk;

e-mail: Ulia_by@tut.by – Yulia Nikolaevna Patupchik.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.115>

Статус глазной поверхности у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой до начала лечения

А.И. Якубенко¹, Т.К. Савунова²

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

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 115-123.

Ocular surface condition in patients with first-diagnosed primary open-angle glaucoma before treatment

H.I. Yakubenko¹, T.K. Savunova²

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

²Institute for Advanced Training & Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):115-123.

Резюме.

Цель – оценить состояние глазной поверхности у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой до назначения медикаментозной инстилляционной антиглаукомной терапии.

Материал и методы. В исследование вошли 58 человек (79 глаз). Средний возраст 65,8 [63; 71] года. Мужчин 14 (24,13%), женщин 44 (75,87%). Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошло 35 пациентов (56 глаз) с диагнозом «впервые выявленная первичная открытоугольная I а-в глаукома (ВВПОУГ)», до этого не инстиллирующие антиглаукомные препараты. В контрольную группу – 23 человека (23 глаза) без диагноза «первичная открытоугольная глаукома». Пациентам было проведено базовое офтальмологическое обследование. Дополнительно оценивали состояние свободного края век, выполняли тесты Ширмера I и II, измеряли время разрыва слезной пленки, оценивали складки бульбарной конъюнктивы, проводили окрашивание глазной поверхности с помощью флуоресцеиновых тест-полосок, рассчитывали индекс поражения глазной поверхности и индекс ее защищенности.

Результаты. Пациенты основной группы чаще предъявляли жалобы на чувство сухости и болезненные ощущения при инстиляции лекарственных препаратов в конъюнктивальную полость, медиана результатов опросника OSDI составила 14,5 [13,19; 19,44] балла, что соответствовало ксерозу легкой и средней степени. У пациентов с ВВПОУГ дисфункция мейбомиевых желез различной степени тяжести встречалась в 93% случаев, уменьшение стабильности слезной пленки – в 78,6% случаев, повышение суммарной слезопродукции отмечалось в 64,3% случаев. В 75% случаев пациентам основной группы диагностирована испарительная форма БСГ легкой и средней степени тяжести.

Заключение. Пациентам с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой до назначения медикаментозной терапии с целью снижения ВГД требуется проведение комплексной диагностики состояния глазной поверхности для своевременного выявления нарушений и адекватной их коррекции.

Ключевые слова: слезная пленка, глазная поверхность, болезнь «сухого глаза», первичная открытоугольная глаукома, антиглаукомная терапия, глазная поверхность.

Abstract.

Objectives. To evaluate the ocular surface condition in patients with primary open-angle glaucoma before the start of instillation antiglaucoma therapy.

Material and Methods. 58 patients (79 eyes) were included in the study. The mean age was 65.8 [63; 71] years. There were 14 (24.13%) males and 44 (75.87%) females. All patients were divided into two groups. The main group included 35 patients (56 eyes) diagnosed with primary open-angle I a-b glaucoma (POAG), who had not previously instilled topical antiglaucoma medications. The control group included 23 patients (23 eyes) without the diagnosis of primary open-angle glaucoma. The patients underwent basic ophthalmologic examinations. Additionally, the condition of the eyelid margin, Schirmer I and II tests, tear film breakup time, bulbar conjunctival folds were evaluated, ocular surface staining with vital dyes was performed, the ocular surface disease index and its protection index were calculated.

Results. Patients in the main group more often complained of dryness and painful sensations during eye drops instillation, the median OSDI questionnaire score was 14.5 [13.19; 19.44] points, which corresponded to mild to moderate xerosis. Dysfunction of meibomian glands was found in 93% of cases, decrease in tear film stability – in 78.6% of cases, tear hyperproduction was noted in 64.3% of cases. In 75% of cases patients of the main group had evaporative form of BSG of mild and moderate severity.

Conclusions. Before starting hypotensive therapy in patients with first-diagnosed glaucoma, it is necessary to perform complex diagnostics of the ocular surface condition for timely detection of disorders and their adequate correction.

Keywords: *tear film, ocular surface, dry eye disease, primary open angle glaucoma, antiglaucoma therapy, ocular surface.*

Введение

В настоящее время глаукома остается одной из наиболее актуальных проблем офтальмологии. Длительное колебание внутриглазного давления (ВГД) становится причиной постепенной гибели волокон зрительного нерва и, как следствие, приводит к необратимой потере зрительных функций, слабозрению, а в самых тяжелых случаях – к развитию слепоты. Высокая распространенность данного заболевания является важной социальной проблемой. Согласно данным литературы, число пациентов, страдающих глаукомой, ежегодно увеличивается и к 2040 году превысит 111 миллионов человек во всем мире [1, 2].

Единственный доказанный способ стабилизации глаукомной оптической нейропатии и сохранения зрения является пожизненное поддержание толерантного ВГД. Для снижения ВГД применяются медикаментозные, лазерные и хирургические способы лечения. Наиболее доступным, безопасным и неинвазивным способом снижения ВГД у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ВВПО-УГ) является назначения глазных капель, снижающих уровень ВГД. Однако длительное систематическое использование местных гипотензивных лекарственных препаратов приводит к нарушению гомеостаза в тканях передней глазной поверхности и развитию хронического воспаления.

В основе патологических изменений переднего отрезка глаза лежит хронический воспалительный ответ, связанный с изменением структуры слезной пленки (СП), развитием токсико-аллергических реакций, повышением гиперосмолярности слезы [3-6]. Описанные выше

изменения приводят к возникновению болезни «сухого глаза» (БСГ). Пациенты с глаукомой чаще относятся к старшей возрастной группе, и примерно у половины из них еще до назначения глазных капель, снижающих уровень ВГД, есть признаки болезни «сухого глаза». В зарубежной литературе в последнее время встречается термин «preexistence dry eye», обозначающий доклинические признаки БСГ. Длительные инстилляционные антиглаукомных препаратов приводят к ухудшению состояния глазной поверхности.

Частота встречаемости БСГ у пациентов с открытоугольной глаукомой, получающих глазные капли, снижающие уровень ВГД, неуклонно возрастает и, по некоторым данным, достигает 80% [7, 8]. Это связано с токсическим воздействием как консерванта, так и самого действующего вещества, входящего в состав инстилляционного антиглаукомного препарата, а также с частым проведением диагностических манипуляций на глазной поверхности [9]. Одновременное существование БСГ и глаукомы постепенно приводит к ухудшению качества жизни пациентов, отрицательно влияет на соблюдение режима терапии и снижает результат хирургического лечения глаукомы в будущем [10, 11]. Приведенные выше факты определили цель нашего исследования, в ходе которого мы оценивали субъективные проявления БСГ, состояние глазной поверхности и изменения в структуре слезной пленке у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой.

Цель – оценить состояние глазной поверхности, частоту встречаемости субъективных проявлений болезни «сухого глаза» у пациентов с впервые выявленной первичной открытоуголь-

ной глаукомой до назначения медикаментозной инстилляционной антиглаукомной терапии.

Материал и методы

Исследование было проведено в ВГМУ на кафедре офтальмологии в период 2023-2024 гг. с разрешения этического комитета и после получения письменного информированного согласия пациентов.

В исследование вошли 58 человек (79 глаз), из них 44 женщины (75,87%), 14 мужчин (24,13%). Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошло 35 пациентов (56 глаз), которым после углубленного офтальмологического обследования был выставлен диагноз «впервые выявленная первичная открытоугольная I а-в глаукома (ВВПОУГ)». В контрольную группу вошли 23 человека (23 глаза) без диагноза ВВПОУГ. Критериями исключения были: лазерные и хирургические вмешательства на глазном яблоке, проведенные в течение последнего года, острые и хронические заболевания глазной поверхности и придаточного аппарата, наличие в анамнезе системных аутоиммунных, метаболических, онкологических заболеваний, а также прием системных кортикостероидных лекарственных препаратов.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу. Возраст пациентов основной группы находился в диапазоне от 53 до 75 лет, медиана в основной группе составила 66,5 [61,5; 72] года, в контрольной – от 55 до 74 лет, медиана 67 [64; 69] лет, $p=0,85$. Уровень внутриглазного давления в основной группе до начала гипотензивной терапии был от 17 до 28 мм. рт. ст. ME 22 [20,5; 24] мм. рт. ст., в контрольной от 16 до 21 мм. рт. ст. ME 18 [18; 19] мм. рт. ст., $p<0,0001$.

Пациентам было проведено базовое офтальмологическое обследование. Субъективные жалобы оценивались с помощью стандартизированной анкеты опросника «индекса поражения глазной поверхности» OSDI [12]. Для более точной оценки характера жалоб дополнительно оценивали такие показатели: слезотечение, чувство инородного тела, болезненность при закапывании глазных капель по 4-балльной шкале от 0 до 3, где 0 – отсутствие жалоб, 3 – максимальная степень выраженности признака.

Для оценки состояния век определяли степень гиперемии свободного края век в баллах от 0 до 4, где 0 – отсутствие гиперемии, а 4 – наи-

большая степень выраженности признака. Выполняли компрессионную пробу для определения окклюзионного индекса (ОИ). Этот индекс показывает количество облитерированных протоков мейбомиевых желез. Результаты оценивали в баллах от 0 до 3, где 0 – облитерированные протоки мейбомиевых желез (МЖ) отсутствуют, 1 – наличие единичных облитерированных протоков, 2 – облитерировано до 50% протоков, 3 – более 50% протоков мейбомиевых желез облитерировано [13]. Индекс деформации (ИД) отражает нарушение конгруэнтности век при смыкании глазной щели. Результаты ИД находились от 0 до 3, где 0 – отсутствие деформации, 3 – наибольшая степень выраженности. Индекс деформации и окклюзионный индекс оценивали для каждого века в отдельности [14]. Общий мейбомиевый индекс определяли как сумму ОИ и ИД для каждого глаза. Результаты отражали в баллах от 0 до 12, где 1 – соответствует легкой степени дисфункции мейбомиевых желез, 2 – средней, 3 и более – тяжелой [15].

Состояние прероговичной слезной пленки оценивали с помощью теста Ширмера 1 и 2, определяли время разрыва слезной пленки (ВРСП) с помощью пробы Норна, индекс защищенности глазной поверхности (ИЗГП). ИЗГП вычисляли как отношение ВРСП к межмигательному интервалу. Значение индекса меньше 1 указывает на недостаточную защиту глазной поверхности в том случае, когда ВРСП меньше межмигательного интервала [16]. Оценивали состояние складок бульбарной конъюнктивы (LIPCOF) от 0 до 3, количество свободно содержащейся жидкости в конъюнктивальной полости определяли с помощью оценки индекса слезного мениска (ИСМ). В норме соотношение вертикального размера (ИСМ) к горизонтальному равняется 2, индекс 1 и менее указывает на недостаточное количество слезной жидкости, 3 и более – на избыточное.

Для оценки состояния эпителия глазной поверхности проводили биомикроскопию с использованием диагностического красителя флюоресцеина натрия. Результаты оценивали по шкале Oxford (Bron A.J. et al., 2003) от 0 до 5 баллов в роговице, назальном и темпоральном сегменте бульбарной конъюнктивы, максимальное значение для всего глаза составляло 15. Степень гиперемии конъюнктивы оценивали в баллах от 0 до 3, где 0 – отсутствие гиперемии, а 3 – наибольшая степень выраженности признака, гиперемию оценивали по 4 секторам, на одном глазу макси-

мальное значение равнялось 12 [17].

Критерием постановки диагноза БСГ было наличие следующих показателей: индекс OSDI выше 13 баллов в сочетании со сниженной стабильностью слезной пленки (время разрыва слезной пленки менее 9 с) и наличием одного или нескольких клинических признаков роговично-конъюнктивального ксероза.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При отсутствии нормального распределения признаков для оценки данных использовали инструменты непараметрической статистики. Результаты выражали в виде медианы [Me], нижней и верхней квартилей [LQ; HQ]. Для оценки достоверной разности количественных величин применяли критерий – Уитни (U). Достоверность различия качественных признаков, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Связь между различными количественными параметрами определяли с помощью корреляционного анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Данные результатов анкетирования с помощью опросника OSDI и жалоб на дискомфорт у обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Согласно данным анкетирования с помощью опросника OSDI, результат субъективного дискомфорта в основной группе варьировал от 5 до 31,25 балла ME 14,5 [13,19; 19,44] балла, что по литературным данным расценивается как ксероз легкой (12-22 балла) и средней (23-32 балла) степеней. В контрольной группе этот показатель находился в пределах от 5 до 13,88 балла ME 9 [8,33; 11,0] баллов, $p < 0,00001$, что соответст-

ет возрастной норме (0-13 баллов). Жалоба на слезотечение в обеих группах достоверно не различалась, а чувство сухости и болезненные ощущения при инстилляциях офтальмологических лекарственных препаратов были выражены больше в основной группе.

Установлена взаимосвязь между индексом поражения глазной поверхности и выраженностью специфических жалоб, характерных для БСГ, не входящих в стандартизованную анкету OSDI. Выявлена корреляция средней степени между индексом заболевания глазной поверхности и болезненностью при закапывании глазных капель $r = +0,477$, $p = 0,0002$, а также между чувством сухости в глазу и индексом заболевания глазной поверхности $r = 0,61$, $p < 0,0001$.

Оценка состояния свободного края век у пациентов двух групп представлена в таблице 2.

У пациентов с ВВПОУГ медиана общего мейбомиевого индекса составила 1 балл [1; 2], в контрольной группе этот показатель равнялся 1 баллу [0; 1], $p = 0,0024$. Таким образом, в основной группе дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ) 1-ой степени была выявлена на 31-ом глазу (55,4%), 2-ой степени на 17-ти глазах (30,35%), 3-ей степени на 4-ех глазах (7,15%). В контрольной группе нарушение работы мейбомиевых желез обнаружены на 16-ти глазах (69,6%), 2-ой степени на 1 глазу (4,4%).

Состояние водного компонента слезной пленки оценивали с помощью теста Ширмера I и II, рефлекторной слезопродукции, уровню высоты слезного мениска. Данные результатов обследования у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3.

У пациентов как основной, так и контрольной группы выявлена небольшая гиперпродукция слезной жидкости по сравнению с возрастной нормой, в то же время индекс слезного мениска был в пределах нормы. Статистически значимой

Таблица 1 – Характеристика субъективных жалоб

Параметр	Основная (I) группа, n=56 глаз	Контрольная (II) группа, n=23 глаза	Статистическая значимость, критерий Манна–Уитни (U), $p < 0,05$
OSDI, баллы	14,5 [13,19; 19,44]	9 [8,33; 11,0]	$p < 0,00001$
Слезотечение, баллы	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0; 1,0]	$p = 0,07$
Чувство сухости в глазу, баллы	1 [0 ; 1]	0 [0; 0]	$p = 0,0014$
Болезненность при закапывании капель	0 [0 ; 1]	0 [0; 0]	$p = 0,0016$

Таблица 2 – Характеристика свободного края век

Параметр	Основная (I) группа, n=56 глаз	Контрольная (II) группа, n=23 глаза	Статистическая значимость, критерий Манна–Уитни (U), p<0,05
Утолщение свободного края век, баллы	0 [0; 0] 0,14±0,4	0 [0; 0] 0,087±0,29	p=0,78
Гиперемия свободного края век, баллы	1,0 [0; 1,0] 0,59±0,53	0 [0; 0] 0,174±0,39	p=0,005
Окклюзионный индекс, баллы	1 [1; 2] 1,375±0,73	1 [0; 1] 0,87±0,625	p=0,013
Индекс деформации, баллы	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p=0,75

Таблица 3 – Результаты слезопродукции, индекса слезного мениска

Параметр	Основная (I) группа, n=56 глаз	Контрольная (II) группа, n=23 глаза	Статистическая значимость, критерий Манна–Уитни (U), p<0,05
Тест Ширмера 1, мм	24 [14; 35]	20 [14; 35]	p=0,154
Рефлекторная слезопродукция, мм	12,5 [8; 19]	9 [9; 12]	p=0,31
Индекс слезного мениска, баллы	2 [2; 2]	2 [2; 2]	p=0,47

разницы между исследуемыми группами по данным показателям установлено не было. В группе с ВВПОУГ отмечена положительная корреляция высокой степени между суммарной слезопродукцией и индексом слезного мениска ($r=+0,75$, $p<0,001$).

Состояния липидного компонента слезной пленки оценивали при помощи пробы Норна и показателя LIPCOF. В основной группе значения проба Норна были ниже нормы и находились в диапазоне от 2 до 13 с., среднее ME 7,495 с. [5,33; 8,33] с. (N 10 с). В группе контроля этот показатель находился в пределах от 7 до 11 с., ME 9 [8,67; 10] с., $p<0,001$. Чаще всего самое короткое время разрыва слезной пленки обнаруживалось в нижне-наружном секторе роговицы из-за наименьшей толщины слезной пленки в этой зоне.

Складки бульбарной конъюнктивы, параллельные краю века, (LIPCOF) образуются в результате усиления трения между веками и конъюнктивой по причине дефицита липидного слоя слезной пленки. Медиана показателя LIPCOF в основной группе составила 1 балл [1; 2], в контрольной группе – 0 баллов [0; 1], $p<0,001$. Между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия по указанным выше показателям.

Индекс защищенности глазной поверхности (ИЗГП) в основной группе был в пределах нормы, но ниже, чем в контрольной, $p=0,0015$. Медиана в основной группе была 1,66 [1,2; 2], в контрольной – 2 [1,88; 2,35]. Найдена средняя отрицательная корреляция у пациентов с ВВПОУГ с показателем LIPCOF $r=-0,47$, $p<0,0002$ и жалобой на болезненные ощущения при инстилляциях $r=-0,44$, $p=0,0006$.

Установлены отрицательные корреляции средней силы между пробой Норна и состоянием свободного края век, индексом LIPCOF, результатами опросника OSDI. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 4.

Гиперемия конъюнктивы является признаком развития хронического воспалительного ответа в тканях глазной поверхности. Этот показатель в группе пациентов с ВВПОУГ был выражен незначительно, но статистически достоверно выше по сравнению с группой контроля, $p<0,001$. Медиана в основной группе составила 1 [0; 1] балл, в группе контроля 0 [0; 1] баллов. В основной группе средняя отрицательные корреляции установлены между гиперемией конъюнктивы и пробой Норна $r=-0,52$, $p<0,0001$. Средние положительные корреляции в группе с ВВПОУГ выявлены между гиперемией конъюнктивы и гипер-

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа, $p < 0,05$

Параметр	Основная (I) группа, n=56 глаз	Контрольная (II) группа, n=23 глаза
Проба Норна и OSDI	$r = -0,54$ $p = 0,01$	$r = -0,52$ $p < 0,001$
Проба Норна и гиперемия свободного края век	$r = -0,59$ $p < 0,001$	$r = -0,58$ $p < 0,001$
Проба Норна и окклюзионный индекс	$r = -0,48$ $p = 0,004$	$r = -0,6$ $p < 0,001$
Проба Норна и LIPCOF	$r = -0,55$ $p < 0,001$	$r = -0,53$ $p < 0,001$

ремией свободного края века $r = +0,55$, $p < 0,0001$, а также между гиперемией конъюнктивы и степенью ее прокрашивания $r = +0,4$, $p = 0,002$.

Важным индикатором повреждения глазной поверхности является прокрашивание измененного эпителия роговицы и конъюнктивы. Прокрашивание эпителия конъюнктивы, роговицы и глазной поверхности в группе пациентов с ВВПОУГ было более выраженным. В основной группе медиана прокрашивания эпителия конъюнктивы составила 2 [1; 2] балла; среднее $1,66 \pm 0,92$ балла, в группе контроля этот показатель был 1 [0; 1] балл; среднее $0,74 \pm 0,54$ балла, $p < 0,001$ (рис. 1). Прокрашивание корнеального эпителия составило 0 [0; 1] баллов в основной группе и 0 [0; 0] баллов в контрольной, $p = 0,047$. Прокрашивание эпителия глазной поверхности в основной группе было 2 [1; 2] балла, в контрольной 1 [0; 1] балл, $p < 0,001$.

Проведение корреляционного анализа у пациентов с впервые выявленной глаукомой выяви-

ло отрицательную корреляционную зависимость средней силы между такими показателями, как прокрашивание роговицы и индексом защищенности глазной поверхности $r = -0,42$, $p = 0,0012$, а также прокрашивание роговицы и проба Норна $r = -0,42$, $p = 0,0013$. Положительная корреляционная зависимость средней силы определена между индексом OSDI и прокрашиванием роговицы $r = +0,41$, $p < 0,001$, также между дисфункцией мейбомиевых желез и окрашиванием роговицы $r = +0,42$, $p = 0,001$.

Обсуждение

Пациенты с ВВПОУГ до начала лечения глазными каплями, снижающими уровень ВГД, чаще предъявляют жалобы, связанные с состоянием глазной поверхности. В том числе жалобы на чувство сухости в глазу и болезненные ощущения при инстилляциях глазных капель, которые являются специфическими для БСГ.

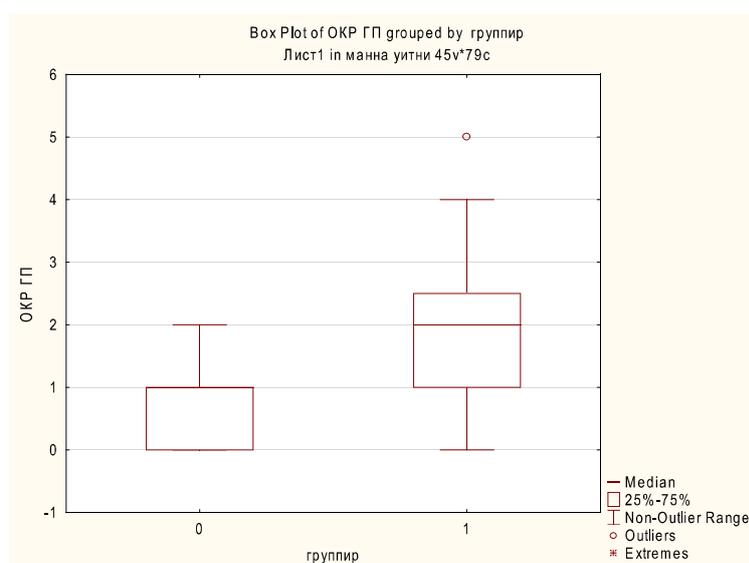


Рисунок 1 – Прокрашивание эпителия глазной поверхности по группам

Большая часть обследованных пациентов в обеих группах имеет нарушения в работе мейбомиевых желез, причем в основной группе эти изменения более выражены. Хроническая дисфункция МЖ приводит к увеличению густоты вырабатываемого ими секрета, окклюзии выводных протоков и, как следствие, вторичной атрофии. Результатом этих патологических процессов является изменение в липидном компоненте слезной пленки. Нарушение стабильности СП приводит к уменьшению времени ее разрыва, более быстрому испарению водного компонента с глазной поверхности [18]. Умеренная гиперпродукция слезной жидкости (как суммарная, так и рефлекторная), вероятно, является компенсаторным механизмом, связанным с повышенной испаряемостью слезы. Данные изменения статистически достоверно выражены сильнее в группе пациентов с ВВПОУГ.

Повышенная испаряемость слезной пленки приводит к повышению гиперосмолярности слезы, увеличению осмотического давления, что запускает каскад воспалительных реакций и приводит к развитию хронического воспалительного процесса в тканях глазной поверхности [19]. Об этом свидетельствуют полученные корреляции средней силы между такими параметрами, как прокрашивание роговицы и ВРСР, а также индекс прокрашивания роговицы и защищенность глазной поверхности в группе пациентов с ВВПОУГ. В нашем исследовании диагноз испарительной формы БСГ в основной группе выставлен на 42 глазах (75%), из них легкой степени – на 34 глазах (60,7%), средней степени – на 14 глазах (14,3%). Следует отметить, что ни у одного пациента диагноз БСГ на амбулаторном этапе выставлен не был.

У пациентов с ВВПОУГ дисфункция мейбомиевых желез различной степени тяжести встречалась в 93% случаев, уменьшение стабильности слезной пленки – в 78,6% случаев, повышение суммарной слезопродукции отмечалось в 64,3% случаев. В 75% случаев пациентам данной группы диагностирована испарительная форма БСГ легкой и средней степени тяжести.

Заключение

Поскольку лечение первичной открытоугольной глаукомы требует длительного, а зачастую и пожизненного применения лекарственных антиглаукомных препаратов, это может усугублять

исходное состояние глазной поверхности. Поэтому перед началом назначения капель, снижающих уровень ВГД, у пациентов с ВВПОУГ требуется тщательный сбор анамнеза, проведение как базового, так и дополнительного обследования состояния глазной поверхности для своевременного выявления нарушений и адекватной коррекции не только уровня ВГД, но и изменений со стороны переднего отрезка глаза. Это поможет сохранить зрительные функции, повысить приверженность к инстилляционной антиглаукомной терапии и улучшить качество жизни пациентов с первичной открытоугольной глаукомой.

Литература

1. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis / V. V. Kapetanakis, M. P. Chan, P. J. Foster [et al.] // *The British journal of ophthalmology*. 2016 Jan. Vol. 100, № 1. P. 86–93. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223
2. Национальное руководство по глаукоме / под ред. Е. А. Егорова, В. П. Еричева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 384 с.
3. TFOS DEWS 2 Sex, Gender and Hormones Report / D. A. Sullivan, E. M. Rocha, P. Aragona [et al.] // *The ocular surface*. 2017 Jul. Vol. 15, № 3. P. 284–333. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.04.001
4. Бржеский, В. В. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / В. В. Бржеский, Е. Е. Сомов. 2-е изд., перераб. и доп. Санкт-Петербург : Левша, 2003. 120 с.
5. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film / C. Peng, C. Cerretani, R. J. Braun, C. J. Radke // *Advances in colloid and interface science*. 2014 Apr. Vol. 206. P. 250–264. DOI: 10.1016/j.cis.2013.06.001
6. Эффективность 0,1% катионной эмульсии циклоспорина (Икервис) в лечении хронического воспаления глазной поверхности при болезни сухого глаза (исследование SACURA) / Г. В. Ситник, П. А. Лебедева, А. Ю. Чекина [и др.] // *Офтальмология. Восточная Европа*. 2021. Т. 11, № 3. С. 402–415. DOI: 10.34883/PE.2024.14.2.016
7. Asiedu, K. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review / K. Asiedu, S. L. Abu // *Journal of current ophthalmology*. 2019 Sep. Vol. 31, № 1. P. 8–15. DOI: 10.1016/j.joco.2018.07.003
8. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension / C. Baudouin, J. P. Renard, J. P. Nordmann [et al.] // *European journal of ophthalmology*. 2012 Jun. DOI: 10/5301/ejo.5000181
9. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications / R. D. Fechtner, D. G. Godfrey, D. Budenz [et al.] // *Cornea*. 2010 Jun. Vol. 29, № 6. P. 618–621. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181c32b5
10. Применение плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, в лечении заболеваний глазной по-

- верхности / Г. Р. Семак, М. П. Потапнёв, И. Ю. Жерко [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. 2021. Т. 11, № 1. С. 59–66. DOI: 10.34883/PI.2021.11.1.006
11. Имшенецкая, Т. А. Сохранение качества жизни у пациентов, страдающих терминальной глаукомой / Т. А. Имшенецкая, Г. В. Вашкевич // Рецепт. 2009. № 2. С. 173–176.
 12. Özcura, F. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome / F. Özcura, S. Aydin, M. R. Helvacı // Ocular immunology and inflammation. 2007. Vol. 15, № 5. P. 389–393. DOI: 10.1080/09273940701486803
 13. Прозорная, Л. П. Синдром «сухого глаза» при хроническом блефароконъюнктивите / Л. П. Прозорная // Современные проблемы офтальмологии : сб. науч. ст. Санкт-Петербург, 2007. С. 255–264.
 14. Майчук, Ю. Ф. Роль дисфункции мейбомиевых желез в патогенезе развития синдрома сухого глаза. Выбор лекарственной терапии / Ю. Ф. Майчук, Е. А. Миронкова // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007. Т. 7, № 2. С. 51–55.
 15. Прозорная, Л. П. Общий мейбомиевый индекс, как критерий диагностики дисфункции мейбомиевых желез / Л. П. Прозорная, В. В. Бржеский // Невские горизонты – 2012 : материалы науч. конф. офтальмологов. Санкт-Петербург : Политехникасервис, 2012. Т. 1. С. 406–412.
 16. The ocular protection index / G. W. Ousler, K. W. Hagberg, M. Schindelar [et al.] // Cornea. 2008 Jun. Vol. 27, № 5. P. 509–513. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31816583f6
 17. Бржеский, В. В. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение / В. В. Бржеский, Г. Б. Егорова, Е. А. Егоров. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 464 с.
 18. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology and associated risk factors for MGD / D. A. Schaumberg, J. J. Nichols, E. B. Papas [et al.] // Investigative ophthalmology and visual science. 2011 Mar. Vol. 52, № 4. P. 1994–2005. DOI: 10.1167/iops.10-6997e
 19. Ueta, M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders / M. Ueta // Cornea. 2008 Sep. Vol. 27, suppl. 1. P. S31–S40. DOI: 10/1097/ICO.0b013e31817f2a

Поступила 19.09.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Kapetanakis VV, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol. 2016 Jan;100(1):86-93. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307223
2. Egorov EA, Elichev VP, red. The National Glaucoma Guidelines. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2019. 384 p. (In Russ.)
3. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, Clayton JA, Ding J, Golebiowski B, et al. TFOS DEWS 2 Sex, Gender and Hormones Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):284-333. doi: 10.1016/j.jtos.2017.04.001
4. Brzheskiy VV, Somov EE. Corneal conjunctival xerosis (diagnosis, clinic, treatment). 2-e izd, pererab i dop. St. Petersburg, RF: Levsha; 2003. 120 p. (In Russ.)
5. Peng CC, Cerretani C, Braun RJ, Radke CJ. Evaporation-driven instability of the precorneal tear film. Adv Colloid Interface Sci. 2014 Apr;206:250-64. doi: 10.1016/j.cis.2013.06.001
6. Sitnik GV, Lebedeva PA, Chekina AYU, Dravitsa LV, Ilina SN, Korolkova NK. Efficacy of 0.1% cationic emulsion of cyclosporine (Ikervis) in the treatment of chronic ocular surface inflammation in dry eye disease (SACURA study). Oftal'mologiya Vostoch Evropa. 2021;11(3):402-415. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2024.14.2.016
7. Asiedu K, Abu SL. The impact of topical intraocular pressure lowering medications on the ocular surface of glaucoma patients: A review. J Curr Ophthalmol. 2018 Sep 1;31(1):8-15. doi: 10.1016/j.joco.2018.07.003
8. Baudouin C, Renard J-P, Nordmann J-P, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, et al. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. Eur J Ophthalmol. 2012 Jun. doi: 10.5301/ejo.5000181
9. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. Cornea. 2010 Jun;29(6):618-621. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181c325b2
10. Semak GR, Potapnev MP, Zherko IYu, Marushko AV, Smentina AV, Asaevich VA. Application of plasma enriched with soluble platelet factors in the treatment of ocular surface diseases. Oftal'mologiya Vostoch Evropa. 2021;11(1):59-66. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2021.11.1.006
11. Imshenetskaya TA, Vashkevich GV. Preserving quality of life in patients with terminal glaucoma. Retsept. 2009;(2):173-176. (In Russ.)
12. Özcura F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry Eye Syndrome. Ocul Immunol Inflamm. 2007 Sep-Oct;15(5):389-393. doi: 10.1080/09273940701486803
13. Prozmornaya LP. Dry eye syndrome in chronic blepharokeratitis. V: Sovremennye problemy oftal'mologii: sb nauch st. St. Petersburg, RF; 2007. P. 255-264. (In Russ.)
14. Maychuk YuF, Mironkova EA. The role of meibomian gland dysfunction in the pathogenesis of dry eye syndrome. Choice of drug therapy. Refrakts Khirurgiya Oftal'mologiya. 2007;7(2):51-55. (In Russ.)
15. Prozmornaya LP, Brzheskiy VV. Total meibomian index as a criterion for diagnosing meibomian gland dysfunction. V: Nevskie gorizonty – 2012: materialy nauch konf oftal'mologov. St. Petersburg, RF: Politekhnikaservis; 2012. T 1. P. 406-412. (In Russ.)
16. Ousler GW, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The ocular protection index. Cornea. 2008 Jun;27(5):509-513. doi: 10.1097/ICO.0b013e31816583f6
17. Brzheskiy VV, Egorova GB, Egorov EA. Dry eye syndrome and ocular surface diseases. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2016. 464 p. (In Russ.)
18. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The International Workshop on Meibomian

Gland Dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology and associated risk factors for MGD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar;52(4):1994-2005. doi: 10.1167/iovs.10-6997e

19. Ueta M. Innate immunity of the ocular surface and ocular surface inflammatory disorders. Cornea. 2008 Sep;27 Suppl 1:S31-40. doi: 10.1097/ICO.0b013e31817f2a7f

Submitted 19.09.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

А.И. Якубенко – старший преподаватель кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-9362-9590>,

e-mail: aishum@mail.ru – Якубенко Анна Игоревна;

Т.К. Савунова – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Information about authors:

H.I. Yakubenka – senior lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9362-9590>,

e-mail: aishum@mail.ru – Hanna I. Yakubenka;

T.K. Savunova – candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Ophthalmology, Institute for Advanced Training & Retraining of Healthcare Personnel of the Educational Institution "Belarusian State Medical University".

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.124>

Разработка комбинированного спрея противовоспалительного действия и определение его технологических параметров

О.А. Сушинская, Н.С. Голяк

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 124-132.

Development of the combined anti-inflammatory spray and its technological parameterization

O.A. Sushinskaya, N.S. Golyak

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):124-132.

Резюме.

Цель – разработка состава комбинированного спрея для наружного применения противовоспалительного действия. Материал и методы. В качестве нестероидного противовоспалительного средства при разработке состава использовали ибупрофен, в качестве растительного компонента – жидкий экстракт полыни горькой 1:1. Выбор состава комбинированного спрея проводили с помощью органолептической оценки опытных составов, определения их физико-химических показателей (относительной плотности, динамической вязкости, pH) и оценки динамических характеристик распыления (угла конуса и статического отпечатка распыла, площади поверхности и объемной зоны распыления). Физико-химические показатели определяли в соответствии с общепринятыми фармакопейными методиками. Для оценки динамических показателей использовали методики, описанные в научной литературе. Технологические показатели состава (масса и выход содержимого упаковки, однородность массы дозы и количество доз в упаковке) определяли по фармакопейным методикам.

Результаты. В ходе разработки комбинированного спрея для наружного применения выбран состав, содержащий: ибупрофен и жидкий экстракт полыни горькой 1:1 в качестве действующих компонентов, этанол 96% в качестве основного растворителя, полиэтиленгликоль 400 в качестве солюбилизатора, поливинилпирролидон в качестве пленкообразователя и воду очищенную. Динамическая вязкость спрея составила $8,228 \pm 0,052$ мПа·с, относительная плотность – $0,940 \pm 0,001$, pH – $5,19 \pm 0,01$. Рекомендуемое расстояние распыления состава от 5 до 15 см, что обеспечивает равномерный струйный распыл со средним углом распыления от $32,03^\circ$ до $44,60^\circ$ и наибольшей площадью поверхности и объемной зоной распыления в $232,78$ см³ и $345,86$ см³ соответственно. Выход содержимого флакона составил в среднем $98,50 \pm 0,24\%$, что соответствовало $555 \pm 1,4$ дозам.

Заключение. Разработан состав комбинированного спрея для наружного применения. Состав обладает необходимыми органолептическими, физико-химическими и технологическими характеристиками и может быть предложен как перспективный противовоспалительный препарат.

Ключевые слова: спрей, жидкий экстракт, полынь горькая, ибупрофен, нестероидные противовоспалительные средства, технологические характеристики, фармацевтическая технология.

Abstract.

Objectives. To develop the composition of the combined anti-inflammatory spray for external application.

Material and methods. While developing the composition, ibuprofen was used as a non-steroidal anti-inflammatory agent and Artemisia absinthium liquid extract 1:1 - as a herbal component. The choice of the combined spray composition was carried out by means of organoleptic evaluation of the experimental compositions, determination of their physicochemical parameters (relative density, dynamic viscosity, pH) as well as evaluation of dynamic characteristics of atomization (cone angle and static spray torch prints, surface area and volumetric zone of atomization). Physicochemical parameters were determined in accordance with generally accepted pharmacopoeial methods. The methods described in the scientific

literature were used to evaluate dynamic parameters. The composition technological indicators (mass and yield of the package contents, homogeneity of the dose mass and number of doses in the package) were determined according to pharmacopoeial methods.

Results. In the course of the development of a combined spray for external application, the obtained composition containing ibuprofen and liquid extract of *Artemisia absinthium* 1:1 as active components, ethanol 96% as the main solvent, polyethylene glycol 400 as a solubilizer, polyvinylpyrrolidone as a film former and purified water was optimally selected. The dynamic viscosity of the spray was 8.234 ± 0.052 mPa·s, relative density was 0.939 ± 0.001 , and pH was 5.19 ± 0.01 . The recommended spraying distance of the composition is from 5 to 15 cm, which provides a uniform jet spray with an average spray angle of 32.03° to 44.61° and the largest surface area and atomization surface area of 232.78 cm³ and 345.63 cm³, respectively. The vial content yield averaged $98.50 \pm 0.24\%$, corresponding to 555 ± 1.4 doses.

Conclusions. The composition of the combined spray for external use has been developed. The composition has all necessary organoleptic, physico-chemical and technological characteristics and it can be offered as a promising anti-inflammatory drug.

Keywords: spray, liquid extract, *Artemisia absinthium*, ibuprofen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, technological characteristics, pharmaceutical technology.

Введение

Боль и воспаление являются самыми распространенными симптомами при заболеваниях опорно-двигательной системы, травмах и растяжениях, ушибах. Для наружного купирования данных симптомов широко используется группа нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ассортимент которых в основном представлен в виде классических мягких лекарственных форм – мазей, кремов и гелей. Среди НПВС, применяемых местно, можно выделить ибупрофен, так как рядом исследований доказано, что при наружном применении создается его высокая концентрация в глубоких тканях, при этом риск развития побочных эффектов достаточно низкий [1].

Кроме НПВС значительным противовоспалительным потенциалом обладают и различные виды лекарственного растительного сырья (ЛРС). ЛРС содержит широкий комплекс биологически активных веществ (БАВ), включающий флавоноиды, эфирные масла, фенольные соединения, которые имеют достаточную доказательную базу их противовоспалительной активности. Благодаря относительно низкой токсичности многих видов ЛРС, возможно длительное применение лекарственных препаратов (ЛП) на их основе, что особенно важно в терапии хронических заболеваний, сопровождающихся болью и воспалением. Актуальным направлением в фармацевтической разработке противовоспалительных ЛП является комбинирование растительных и синтетических компонентов. Так, Bodhankar M. с соавторами исследовали усиливающее действие масла календулы на *in vitro* чрескожную абсорб-

цию диклофенака натрия из гелей карбопола, при этом наличие в составе масла обеспечивало почти 20-кратное увеличение коэффициента проницаемости диклофенака [2]. Комбинация в наружных ЛФ ибупрофена и левоментола усиливает фармакологический эффект, облегчая всасывание активного вещества [3]. Предложены также комбинации НПВС с капсаицином, алкалоидом растительного происхождения, усиливающим противовоспалительный эффект [4]. Таким образом, при сочетании растительных и синтетических компонентов в лекарственном препарате возможно существенное усиление терапевтического эффекта [5].

Комбинированных наружных противовоспалительных средств, содержащих синтетический компонент и растительный компонент, на рынках Республики Беларусь и Российской Федерации зарегистрировано крайне мало, поэтому фармацевтическая разработка таких препаратов в новых лекарственных формах является актуальной областью исследований.

Цель исследования – разработка состава комбинированного спрея для наружного применения противовоспалительного действия.

Материал и методы

При разработке состава комбинированного спрея использовали: субстанцию ибупрофена (99,5%, IOL Chemicals and Pharmaceuticals Ltd, Индия), жидкий экстракт полыни горькой 1:1, полученный в лабораторных условиях (экстракт – этанол 70%, метод экстрагирования – реперколяция), этанол 96% (ООО «Бобруйский

завод биотехнологий», марка «Экстра М», ТУ BY 700068910.014-2005), изопропанол (99,8%, PanReac Applichem), полиэтиленгликоль 400 (PanReac Applichem), пропиленгликоль (99,5%, PanReac Applichem), N-метилпирролидон (>99%, Acros Organics), диметилсульфоксид (ХЧ, ООО «АналитКомплект»), цетомакрогол 1000 (Brij-58®, Sisco Research Laboratories), поливинилпирролидон (Plasdone™ К-29/32, Ashland), гидроксипропилцеллюлозу (Klucel™ GF Pharm, Ashland), этилцеллюлозу (Aqualon™ EC-N22 Pharm, Ashland), воду очищенную. В качестве первичной упаковки использовали флаконы полимерные (HDPE) на 60 мл и распылительные насадки (100 мкл) NM# (Shenzhen Bona Pharma Technology Co., Ltd., Китай), предоставленные фармацевтическим предприятием ООО «ФортиваМед» (Республика Беларусь).

При приготовлении модельных составов спрея использовали диспергатор IKA ULTRA-TURRAX® T18 digital (Германия). Составы оценивали визуально по органолептическим свойствам (прозрачность, наличие мутности, осадка), по физико-химическим свойствам – определяли рН, относительную плотность и динамическую вязкость в соответствии с фармакопейными методиками ГФ РБ [6]. Для определения физико-химических показателей использовали рН-метр HANNA Instruments HI 2211-02 (Германия), капиллярный вискозиметр ВПЖ-2 (Российская Федерация) и ареометры (Российская Федерация).

Также оценивали технологические параметры состава спрея – выход содержимого упаковки, массу содержимого упаковки, однородность массы дозы, количество доз в упаковке в соответствии с методиками Фармакопеи ЕАЭС [7].

Дополнительно при выборе состава оценивали характеристики распыления спрея: угол конуса распыла, статический отпечаток факела распыла, площадь поверхности распыления, объемную зону распыления и тип распыления. Данные параметры в основном обусловлены физико-химическими свойствами состава ЛП, а также типом клапанно-распылительного устройства первичной упаковки. Динамические характеристики позволяют оценить характер распыла с целью выбора состава спрея с наиболее равномерными характеристиками струи и полезной площадью его нанесения на кожные покровы. Поскольку на сегодняшний день отсутствуют фармакопейные методы определения данных характеристик, используют различные подходы к их оценке [8-10].

Для оценки динамических характеристик спрея флакон с опытным составом закрепляли на лабораторном штативе, перед которым на расстоянии 5, 10 и 15 см устанавливали экран с фильтровальной бумагой размером 20×20 см. Для четкой визуализации отпечатка на экране опытные составы окрашивали метиленовым синим.

Угол конуса распыла рассчитывали через тангенс угла по формуле 1:

$$\operatorname{tg}\alpha = \frac{d}{H} \quad (1),$$

где:

d – диаметр отпечатка на экране, см;

H – расстояние от экрана до распылителя, см.

При величине угла менее 30° распыл считали узким, от 30-45° – средним и более 45° – широким [11].

Статический отпечаток оценивали визуально путем вычисления диаметра трех зон: S1 – наиболее плотный участок, S2 – полезная площадь, S3 – зона разброса капель.

Площадь поверхности распыления (см²) вычисляли по формуле 2:

$$S_{\pi} = \pi Rl \quad (2)$$

где:

R – радиус отпечатка на экране, см;

l – образующая угла распыла, см.

Объемную зону распыления (см³) вычисляли по формуле 3:

$$S_{\circ} = \frac{1}{3} \pi R^2 H \quad (3)$$

где:

R – радиус отпечатка на экране, см;

H – расстояние от экрана до распылителя, см.

Тип распыления оценивали визуально по статическому отпечатку на экране: «капельный» – широкий диаметр распыла; «струйный» – узкий диаметр распыла; «неравномерный» – неправильная форма распыла [8].

Статистическую обработку проводили с помощью «Пакета анализа данных» Microsoft Excel 2016. Результаты представляли в виде $\bar{x} \pm S$, где: \bar{x} – среднее значение выборки; S – стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа составов ЛП в виде спреев для наружного применения с учетом групп вспомогательных веществ и их количеств были пред-

Таблица 1 – Опытные составы комбинированного спрея

Компонент	№ состава, количество %									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ибупрофен	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Жидкий экстракт полыни горькой 1:1	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Этанол 96%	40	50	50	40	50	50	40	-	-	-
Изопропанол	-	-	-	-	-	-	-	40	30	30
Полиэтиленгликоль 400	10	10	10	10	15	-	-	10	-	-
Диметилсульфоксид	-	-	-	-	-	-	-	10	-	10
Пропиленгликоль	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-
N-метилпирролидон	-	-	-	-	-	-	10	-	10	-
Поливинилпирролидон	5	5	7	5	-	-	5	5	-	-
Цетомакрогол 1000	-	-	-	2	2	-	-	-	-	-
Гидроксипропилцеллюлоза	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-
Этилцеллюлоза	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Вода очищенная	до 100%									

ложены 10 опытных составов комбинированного спрея (табл. 1).

В наружных лекарственных формах ибупрофен входит в концентрациях от 5 до 10%, что является стандартной терапевтической концентрацией данного НПВС. С учетом добавления к составу экстракционного препарата, обладающего потенциальной противовоспалительной активностью, выбрана наименьшая концентрация ибупрофена 5%. Экстракционные препараты могут входить в состав топических форм в различных концентрациях, в среднем от 2 до 20%. С учетом разработки комбинированного состава спрея выбрана концентрация 10%, что позволит потенцировать действие ибупрофена, но при этом не повысить риск развития местно-раздражающего действия, обусловленного наличием в составе жидкого экстракта полыни сесквитерпеновых лактонов. Жидкий экстракт полыни горькой был получен в лабораторных условиях методом реперколяции с установлением его параметров качества (содержание действующих веществ – не менее 0,10% флавоноидов в пересчете на рутин) [12, 13]. В качестве основного растворителя с учетом физико-химических свойств ибупрофена выбраны этанол 96% и изопропанол, которые могут составлять от 40 до 50% объема лекарственной формы. В связи с потенциальным риском раздражающего действия основного растворителя, в качестве соразтворителей выбраны полиэтиленгликоль 400, диметилсульфоксид, пропиленгликоль, N-метилпирролидон, цетомакрогол 1000. Введение соразтворителей в состав предотвращает кристаллизацию ибупрофена как в процес-

се добавления воды очищенной, так и в процессе хранения. Кроме того, они могут выступать в качестве энхансеров и улучшать топическую доставку лекарственных средств, смягчать кожу и нивелировать раздражающий эффект этилового и изопропилового спиртов [14]. В состав спреев соразтворители входят в среднем количестве от 5 до 15% их объема.

Для более длительного нахождения на коже предлагается вводить в составы спреев пленкообразователи или загустители – поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, этилцеллюлозу. Они препятствуют очень быстрому испарению спиртов с поверхности кожи и способствуют более длительной чрезкожной диффузии действующего вещества. Концентрация загустителя может быть варьировать от 0,5 до 7% в зависимости от его свойств. Однако наличие в составе данной группы вспомогательных веществ может существенно влиять на динамические характеристики распыления, поэтому при выборе состава спрея необходимо проводить исследования по их оценке.

По результатам органолептической оценки в составе № 1 в течение суток выпал кристаллический осадок, составы № 3, 4, 7 – слегка мутные, в составах № 9, 10 образовался мелкодисперсный осадок (рис. 1). Все составы имели зеленовато-коричневый оттенок со специфическим запахом, обусловленный наличием жидкого экстракта полыни.

Составы 2, 5, 6 и 8 были полностью прозрачными и стабильными в течение времени, поэтому для данных составов определяли физико-химические показатели (табл. 2).



Рисунок 1 – Образование кристаллического осадка ибупрофена в опытных составах

Как видно из табличных значений показатели pH всех четырех составов соответствуют необходимому диапазону для поверхности кожи. Значения вязкости для составов №5 и 8 выше, чем у состава №2 и 6, что может влиять на динамические характеристики распыления спрея.

Технологические показатели оценивали при распылении спрея с расстояния 5, 10 и 15 см. Результаты оценки характеристик распыла соста-

вов № 2, 5, 6, 8 представлены в таблицах 3-4 и на рисунке 2.

По результатам оценки характера распыла у состава №5 наблюдалось высвобождение струи с большей плотностью капель при всех вариантах положения флакона, следовательно, форма распыления имела неравномерный продолговатый вид, что может быть связано с большей вязкостью данного состава. При распылении состава №6 форма распыления носила струйный характер, однако при увеличении расстояния распыла увеличивается и площадь S3 с возрастанием количества разброса крупных капель. У состава №8 на минимальном расстоянии распыление приближено к струйному, но при увеличении расстояния распыла форма приобретает звездчатый вид с неравномерным разбросом капель. Наиболее равномерный струйный распыл со средним углом конуса распыла для всех испытуемых расстояниях имел состав №2. Данный состав также обеспечивал площадь поверхности распыла в 232,78 см² и объемную зону распыления в 345,86 см³, что превосходит составы №5, 6, 8 (рис. 3).

На основании органолептических, физико-химических исследований, а также оценки динамических характеристик выбран состав №2, для

Таблица 2 – Физико-химические показатели испытуемых составов

№ измерения	№ опытного состава			
	2	5	6	8
Относительная плотность, г/см ³				
1	0,941	0,938	0,920	0,958
2	0,940	0,939	0,921	0,958
3	0,941	0,938	0,921	0,958
4	0,941	0,938	0,920	0,959
5	0,941	0,938	0,920	0,959
x±S	0,940±0,001	0,938±0,001	0,920±0,001	0,958±0,001
Динамическая вязкость, мПа×с				
1	8,234	11,408	8,086	10,302
2	8,153	11,561	8,313	10,094
3	8,216	11,574	8,268	10,074
4	8,241	11,551	8,340	10,138
5	8,297	11,589	8,327	10,097
x±S	8,228±0,052	11,537±0,073	8,267±0,105	10,141±0,093
pH				
1	5,19	5,64	5,20	5,23
2	5,20	5,67	5,21	5,23
3	5,18	5,65	5,23	5,26
4	5,19	5,64	5,21	5,24
5	5,19	5,64	5,21	5,23
x±S	5,19±0,01	5,65±0,01	5,21±0,01	5,24±0,01

Таблица 3 – Динамические характеристики распыления испытуемых составов

Показатель	№ опытного состава			
	2	5	6	8
Угол конуса распыла при 5 см, °	44,60±0,59 средний	38,37±0,64 средний	46,90±3,66 широкий	46,09±1,49 широкий
Угол конуса распыла при 10 см, °	37,84±0,30 средний	24,42±0,26 узкий	33,56±1,67 средний	37,02±2,65 средний
Угол конуса распыла при 15 см, °	32,03±0,73 средний	14,79±0,20 узкий	28,11±1,74 узкий	29,20±2,37 узкий
Площадь поверхности распыления при 5 см, см ³	44,14±0,90	33,57±0,76	46,46±6,09	46,53±2,45
Площадь поверхности распыления при 10 см, см ³	139,03±1,49	74,84±0,90	114,67±7,18	128,19±12,20
Площадь поверхности распыления при 15 см, см ³	232,78±6,65	96,37±1,33	196,43±14,53	212,34±12,48
Объемная зона распыления при 5 см, см ³	31,84±1,30	20,53±0,91	40,04±6,02	35,46±3,76
Объемная зона распыления при 10 см, см ³	157,91±3,39	53,94±1,30	115,73±14,19	145,73±9,04
Объемная зона распыления при 15 см, см ³	345,86±20,00	61,56±1,70	253,56±38,57	283,69±12,39
Тип распыления при 5 см	струйный	неравномерный	струйный	струйный
Тип распыления при 10 см	струйный	неравномерный	струйный	неравномерный
Тип распыления при 15 см	струйный	неравномерный	струйный	неравномерный

Таблица 4 – Зоны статических отпечатков факела распыла испытуемых составов

Зона, см	№ опытного состава			
	2	5	6	8
S ₁ при 5	3,51±0,03	1,34±0,05	3,82±0,20	3,24±0,24
S ₁ при 10	3,27±0,20	1,44±0,05	2,90±0,17	2,92±0,40
S ₁ при 15	3,11±0,22	1,56±0,05	3,06±0,43	2,84±0,48
S ₂ при 5	3,71±0,03	3,96±0,09	4,84±0,29	4,18±0,18
S ₂ при 10	4,75±0,16	4,54±0,05	4,48±0,40	5,06±0,30
S ₂ при 15	5,08±0,20	3,66±0,09	4,80±0,67	5,00±0,50
S ₃ при 5	4,93±0,10	3,96±0,09	5,52±0,41	5,20±0,27
S ₃ при 10	7,77±0,08	4,54±0,05	6,64±0,42	7,46±0,23
S ₃ при 15	9,38±0,27	3,96±0,05	8,02±0,59	8,50±0,19

которого определяли массу содержимого упаковки, выход содержимого упаковки, однородность массы дозы, количество доз в упаковке. Испытания проводили для 10 упаковок. Результаты представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, используемая первичная упаковка для спрея обеспечивает выход содержимого более 98%. Средняя масса дозы для 10 испытуемых упаковок составила 0,099±0,002 г.

Заключение

В ходе разработки комбинированного спрея

для наружного применения выбран состав, содержащий: ибупрофен – 5%, жидкий экстракт полыни горькой 1:1 – 10%, этанол 96% – 50%, полиэтиленгликоль 400 – 10%, поливинилпирролидон – 5% и воду очищенную до 100%. Разработанный состав обеспечивает равномерный струйный распыл со средним углом распыления от 32,03 до 44,60° при использовании на расстоянии от 5 до 15 см от поверхности кожи, наибольшую площадь поверхности распыла и объемную зону распыления. Динамическая вязкость спрея составила 8,228±0,052 мПа×с, относительная плотность – 0,940±0,001, pH – 5,19±0,01. Данные показате-

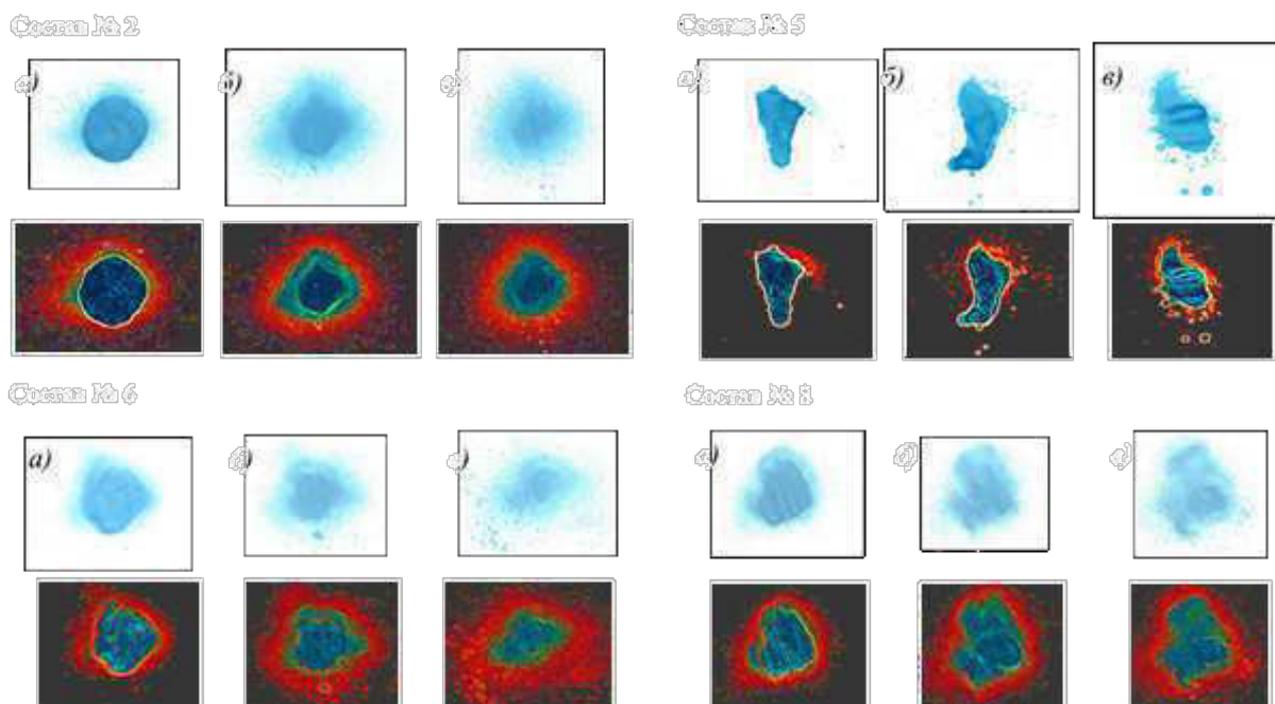


Рисунок 2 – Статические отпечатки факела распыла испытуемых составов на расстояниях: а) 5 см, б) 10 см, в) 15 см

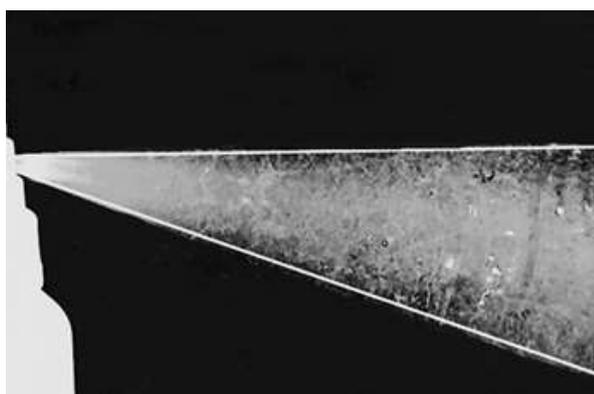


Рисунок 3 – Характер распыления состава №2

ли могут быть внесены в проект спецификации на разрабатываемый ЛП. Выход содержимого флакона составил в среднем $98,50 \pm 0,24\%$, что соответствовало $555 \pm 1,4$ дозам. Таким образом, выбранный состав может быть предложен как перспективный комбинированный противовоспалительный препарат.

Работа выполнена в рамках ГПНИ 2 – Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия – подпрограммы 2.2 – Синтез и направленное модифицирование

Таблица 5 – Технологические показатели состава №2

№ упаковки	Показатель						
	Масса полной упаковки, г	Масса упаковки после распыления, г	Масса пустого флакона, г	Масса содержимого упаковки, г	Выход содержимого, %	Количество доз в упаковке	Количество холостых нажатий
1	70,40	14,85	14,59	55,81	98,61	556	3
2	70,82	15,02	14,63	56,19	99,05	558	3
3	70,54	15,14	14,62	55,92	98,34	554	3
4	70,56	15,12	14,70	55,86	98,41	554	3
5	70,44	15,06	14,66	55,78	98,31	554	3
6	70,56	15,05	14,61	55,95	98,54	555	3
7	70,47	15,03	14,65	55,82	98,41	554	3
8	70,51	15,07	14,65	55,86	98,41	554	4
9	70,39	15,06	14,63	55,76	98,22	553	3
10	70,69	15,08	14,66	56,03	98,71	556	3
x±S	70,54±0,13	15,05±0,08	14,64±0,03	55,90±0,13	98,50±0,24	555±1,4	3,1±0,3

регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы) – задания 2.2.3. – Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ (№ государственной регистрации 20220401 от 30.03.2022).

The study was performed as the part of State Scientific Research Program 2 – Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry – subprogram 2.2 – Synthesis and targeted modification of bioprocess regulators (Bioregulators) – tasks 2.2.3. – To obtain and standardize extraction dosage forms with an increased content of biologically active substances (state registration number 20220401, March, 30, 2022).

Литература

1. Delivery of ibuprofen to the skin / A. Patel, M. Bell, C. O'Connor [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. 2013 Nov. Vol. 457, № 1. P. 9–13. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.019
2. Bodhankar, M. Consequence of calendula oil on the in-vitro percutaneous absorption of diclofenac sodium / M. Bodhankar, V. Kavade, A. Patil // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2012 May. Vol. 2, № 3. P. 118–120. DOI: 10.22270/jddt.v2i3.139
3. Житкова, Р. Ш. Использование трансдермальных форм нестероидных препаратов в практике врача / Р. Ш. Житкова // Современная медицина. 2016. № 1. С. 96–98.
4. Formulation and characterization of analgesic and anti-inflammatory transdermal Nanogel containing combination of herbal extract and synthetic drug / J. Vinay, M. C. Ravi, G. N. Murthy, S. M. Prasanna // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2023. Vol. 12, № 1. P. 130–134.
5. Formulation of Topical Dosage Forms Containing Synthetic and Natural Anti-Inflammatory Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis / T. Jurca, L. Józsa, R. Suciú [et al.]

References

1. Patel A, Bell M, O'Connor C, Inchley A, Wibawa J, Lane ME. Delivery of ibuprofen to the skin. Int J Pharm. 2013 Nov;457(1):9-13. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.019
2. Bodhankar M, Kavade V, Patil A. Consequence of calendula oil on the in-vitro percutaneous absorption of diclofenac sodium. J Drug Deliv Ther. 2012 May;2(3):118-120. doi: 10.22270/jddt.v2i3.139
3. Zhitkova RSh. Use of transdermal forms of non-steroidal drugs in physician practice. Sovrem Meditsina. 2016;(1):96-98. (In Russ.)
4. Vinay J, Ravi MC, Murthy GN, Prasanna SM. Formulation and characterization of analgesic and anti-inflammatory transdermal Nanogel containing combination of herbal

6. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. Молодечно : Победа, 2012. 1220 с.
7. Фармакопея Евразийского экономического союза. Т. 1, ч. 1. Москва : Евразийская экономическая комиссия, 2020. 584 с.
8. Гуленков, А. С. Спреи – дизайн фармацевтической разработки (обзор литературы) / А. С. Гуленков, П. Г. Мизина // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2023. № 3 (41). С. 74–83.
9. Изучение дисперсного состава капель дозированного назального спрея ксилометазолина гидрохлорида методом теневой фотографии / В. Г. Янкова, С. В. Грибанова, И. Л. Удянская [и др.] // Фармация. 2015. № 5. С. 29–33.
10. Загоруйко, Е. Ю. Способы определения характеристик распыления спреев / Е. Ю. Загоруйко, А. А. Теслев // Инновации в здоровье нации : сб. материалов VI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 14-15 нояб. Санкт-Петербург : СПХФУ, 2018. С. 128–131.
11. Анализ дисперсного состава и динамических характеристик распыла аэрозольно-спрейных форм препаратов для горла / Ю. А. Ложкин, О. А. Гобызов, В. Г. Янкова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. 2016. Т. 11, № 6. С. 30–35.
12. Сушинская, О. А. Технология получения и стандартизация жидкого экстракта полыни 1:1 / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк // Рецепт. 2023. Вып. 4, ч. 26. С. 474–483. DOI: 10.34883/PI.2023.26.4.008
13. Сушинская, О. А. Количественное определение суммы флавоноидов в жидком экстракте полыни горькой / О. А. Сушинская // Вестник ВГМУ. 2023. Т. 22, № 5. С. 88–96. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.5.82
14. Film-forming sprays for topical drug delivery / A. K. Umar, M. Butarbutar, S. Sriwidodo, N. Wathoni // Drug design, development and therapy. 2020 Jul. Vol. 14. P. 2909–2925. DOI: 10.2147/DDDT.S256666

Поступила 23.09.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

extract and synthetic drug. J Pharmacogn Phytochem. 2023;12(1):130-134.

5. Jurca T, Józsa L, Suciú R, Pallag A, Marian E, Bácskay I, et al. Formulation of Topical Dosage Forms Containing Synthetic and Natural Anti-Inflammatory Agents for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Molecules. 2020 Dec;26(1):24. doi: 10.3390/molecules26010024
6. М-во здравookhraneniya Resp. Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdравookhraneni; Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t: vvved v deistvie s 1 yanv 2013 g prikazom M-va zdравookhraneniya Resp Belarus' ot 25.04.2012 g № 453. T 1. Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 p. (In Russ.)
7. Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza. T 1, ch 1. Moscow,

- RF: Evraziiskaya ekonomicheskaya komissiya; 2020. 584 p. (In Russ.)
8. Gulenkov AS, Mizina PG. Sprays - pharmaceutical development design (literature review). *Voprosy Obespecheniya Kachestva Lekarstvennykh Sredstv*. 2023;(3(41)):74-83. (In Russ.)
 9. Yankova VG, Griбанова SV, Udyanskaya IL, Krasnyuk II, Lozhkin YuA, Gobyzov OA, i dr. Study of disperse composition of xylometazoline hydrochloride dosed nasal spray drops by the shadow photography method. *Farmatsiya*. 2015;(5):29-33. (In Russ.)
 10. Zagorulko EYu, Teslev AA. Methods of determining atomization characteristics of sprays. V: *Innovacii v zdorov'e nacii: sb materialov VI Vseros nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, Sankt-Peterburg, 14-15 nojab. St. Petersburg, RF: SPHFU; 2018. P. 128-131. (In Russ.)*
 11. Lozhkin YuA, Gobyzov OA, Yankova VG, Griбанова SV, Udyanskaya IL, Grigoryeva VYu, i dr. Analysis of disperse composition and dynamic spray characteristics of aerosol-spray forms of throat preparations. *Vopr Prakt Pediatriti*. 2016;11(6):30-35. (In Russ.)
 12. Sushinskaya OA, Golyak NS. Technology of obtaining and standardization of liquid extract of wormwood 1:1. *Recept*. 2023;(vyp 4, ch 26):474-483. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2023.26.4.008
 13. Sushinskaya OA. Quantitative determination of the sum of flavonoids in the liquid extract of bitter wormwood. *Vestn VGMU*. 2023;22(5):88-96. (In Russ.). doi: 10.22263/2312-4156.2023.5.82
 14. Umar AK, Butarbutar M, Sriwidodo S, Wathoni N. Film-forming sprays for topical drug delivery. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jul;14:2909-2925. doi: 10.2147/DDDT.S256666

Submitted 23.09.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

О.А. Сушинская – м.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>, e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Сушинская Ольга Александровна;
Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.

Information about authors:

O.A. Sushinskaya – Master of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6801-7285>, e-mail: sushinskayaoa@gmail.com – Olga A. Sushinskaya;
N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.6.133>

Влияние термической обработки эхинацеи пурпурной травы на выход гидроксикоричных кислот при экстракции

Р.И. Лукашов, Н.С. Гурина

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №6. – С. 133-140.

Effect of the purple coneflower herb heat pre-treatment on the yield of hydroxycinnamic acids during extraction

R.I. Lukashou, N.S. Gurina

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(6):133-140.

Резюме.

Цель исследования – изучить влияние термической обработки эхинацеи пурпурной травы на выход гидроксикоричных кислот (ГКК) при экстракции.

Материал и методы. Объектом исследования служила эхинацея пурпурной травы. Количественное определение суммарного содержания ГКК выполняли методом спектрофотометрии. Качественный состав ГКК устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии путем сопоставления со стандартами. Термическую обработку травы проводили в стерилизаторе воздушном при разных температурах. Сопоставляли содержание ГКК с активностью полифенолоксидазы.

Результаты. Температура, продолжительность термической обработки, наличие упаковки, толщина слоя обрабатываемого сырья и степень измельчения сырья статистически значимо влияют на выход ГКК при экстракции. При температуре термической предобработки в упаковке – 60°C; продолжительности – 0,5-2 ч; толщине слоя обрабатываемого порошка сырья – 2-4 см выход ГКК при экстракции повышается в 2,8 раза, качественный состав и соотношение основных ГКК не изменяется. Активность полифенолоксидазы значимо влияет на выход ГКК при экстракции из сырья, подвергнувшегося термической обработке в диапазоне температур от 40 до 100°C. Выявлен разный характер температурной и временной зависимости выхода ГКК при экстракции для термически обработанного и нативного сырья; из термически обработанного сырья выход при экстракции на кипящей водяной бане в течение 1,5-2 ч практически в три раза больше ГКК.

Заключение. Экспериментально обоснованы и подобраны критерии проведения термообработки эхинацеи пурпурной травы, которые увеличивают выход ГКК при экстракции без изменения их качественного состава и соотношения. Эти параметры позволяют получить обогащенные ГКК извлечения из эхинацеи пурпурной травы.

Ключевые слова: эхинацея пурпурная, трава, гидроксикоричные кислоты, термическая обработка, повышение экстракции, полифенолоксидаза.

Abstract.

Objectives. To investigate the effect of heat pre-treatment of purple coneflower herb on the yield of hydroxycinnamic acids (HCAs) during extraction.

Material and methods. The object of the study was purple coneflower herb. The total HCAs content was determined quantitatively by spectrophotometry. The qualitative composition of HCAs was determined by high-performance liquid chromatography by comparing with standards. Heat pre-treatment of the herb was carried out in the air sterilizer at different temperatures. The HCAs content was compared with the activity of polyphenol oxidase.

Results. The temperature, duration of pre-treatment, presence of packaging, thickness of the processed medicinal plant raw material layer and degree of medicinal plant raw material grinding statistically significantly affect the HCAs yield during extraction. With 60°C pre-treatment temperature in the package, 0.5-2 h duration, 2-4 cm thickness of the layer of

processed medicinal plant raw material powder, the HCAs yield during extraction increases by 2.8 times, the qualitative composition and ratio of the main HCAs do not change. Polyphenol oxidase activity significantly influences the yield of HCAs during extraction from medicinal plant raw materials subjected to heat treatment in the temperature range from 40 to 100°C. A different nature of the temperature and time dependence of the of HCAs yield during extraction for thermally treated and native medicinal plant raw materials has been revealed; from heat pre-treated medicinal plant raw materials, the yield during extraction in a boiling water bath for 1.5-2 hours is almost three times greater than the HCAs.

Conclusions. The criteria for heat pre-treatment of purple coneflower herb have been experimentally substantiated and selected, which increase the yield of HCAs during extraction without changing their qualitative composition and ratio. These parameters allow obtaining HCAs -enriched extracts from purple coneflower herb.

Keywords: purple coneflower, herb, hydroxycinnamic acids, heat pre-treatment, increase of extraction, polyphenol oxidase.

Введение

Эхинацея пурпурная (*Echinacea purpurea* L.) – травянистое растение семейства астровых (Asteraceae), которое культивируется рядом для заготовки лекарственного растительного сырья (ЛРС) – трава, которая используется фармацевтическими предприятиями для получения лекарственных препаратов [1].

Эхинацея пурпурная трава в Республики Беларусь используется как ЛРС для получения лекарственных препаратов в виде ЛРС (ангро в картонных пачках и фильтр-пакетах), жидких и твердых лекарственных форм, которые производятся ООО «НПК Биотест», ООО «Падис'С» и ЗАО «БелАсептика». Основными показаниями к применению являются кратковременная профилактика и лечение в составе комплексной терапии острых респираторных заболеваний при приеме внутрь и лечение небольших поверхностных раневых повреждений при наружном применении [2, 3, 4].

Рациональное использование природных ресурсов подразумевает не только ресурсосберегающие исследования, эффективную агротехнику возделывания для культивируемых растений, правильную заготовку и первичную обработку ЛРС, но и истощение ЛРС в ходе экстракции в отношении целевой группы биологически активных веществ (БАВ) [5, 6].

Для повышения экстракции гидроксикоричных кислот (ГКК), по которым проводят стандартизацию данного сырья, из эхинацеи пурпурной травы целесообразно предложить ее термическую обработку, во время которой инактивируются деструктурирующие ГКК ферменты и повышается микробиологическая стабильность сырья [7, 8, 9].

Цель исследования – изучить влияние термической обработки эхинацеи пурпурной травы на выход ГКК при экстракции.

Материал и методы

Объектом исследования являлась эхинацея пурпурная трава, которая произведена ООО «НПК Биотест» и ООО «Падис'С», а также та, которая заготовлена в фазу массового цветения в июле–августе в ботаническом саду БГМУ в д. Новое поле в 2021 и 2022 гг. и высушена воздушно-теневым методом. При расчете критерия Кохрейна ($g=4$; $v=2$) получили: $G_{\text{табл}}=0,7679$ и $G_{\text{эсп}}=0,4831$, что говорит о возможности объединения результатов, полученных на разных сериях и в разные годы заготовки [10].

Для термической обработки эхинацеи пурпурной траву взвешивали (точная навеска), помещали в фольгу (в упаковке) или в выпарительную чашу (без упаковки) и помещали в стерилизатор воздушный Витязь ГП 10-3 (ОАО «Витязь», Республика Беларусь) для воздействия температур: 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160 и 180°C. После выбора оптимальной температуры устанавливали выход ГКК для различных промежутков времени – длительности (0,5; 1; 1,5; 2; 3 и 6 ч). Затем оценивали как толщину слоя обрабатываемого сырья: до 1; 1-2, 2-3, 3-4 и более 5 см и степень его измельчения (цельное, резанное (5600 мкм и менее), порошок с размером частиц 500 мкм и менее) влияли на выход ГКК при экстракции.

Количественное определение суммы производных ГКК в пересчете на цикориевую кислоту выполняли по хромато-спектрофотометрической методике из частной фармакопейной статьи 07/2016:1823 «Эхинацея пурпурная трава» [1]. Измерение оптической плотности осуществляли на спектрофотометре Solar серии РВ2201 (ЗАО «Солар», Республика Беларусь).

Экстракция выполнена согласно фармакопейным условиям: экстрагент – 95% спирт этиловый, температура экстракции – кипящая водяная

баня, продолжительность извлечения – 45 мин, соотношение сырья и экстрагента – 1 к 10, степень измельчения травы – 500 мкм и менее [1].

Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) выполняли исследование по ВЭЖХ-методике из той же статьи [1]. Использовали для сравнения стандартные образцы хлорогеновой (кат. № 1115545), кофейной (кат. № 1084995), цикориевой (кат. № 1105315) и каftarовой кислот (кат. № 1086039). Подвижную фазу изготавливали из ацетонитрила (квалификация «for HPLC», Sigma-Aldrich, кат. № 34851), кислоты фосфорной (квалификация «for HPLC», Sigma-Aldrich, кат. № 04102) и воды деионированной.

Центрифугирование извлечений, полученных после фармакопейной экстракции, осуществляли в течение 5 мин на центрифуге CM-70M.07 (ELMI, Республика Латвия) при 7000 об/мин. Для анализа методом ВЭЖХ забирали надосадочную жидкость. Деионизация воды очищенной выполнена на деионизаторе ДВ-1 (ООО «ЦветХром», Российская Федерация).

ВЭЖХ проведено на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 (Ultimate, Германия) с насосом на четыре растворителя и устройством для вакуумной дегазации элюента, автосамплером, термостатом для колонок, диодно-матричным детектором. Хроматограммы и спектры поглощения обработаны при помощи компьютерной программы Chromeleon 7. Методом внутренней нормализации провели расчет относительного содержания ГКК.

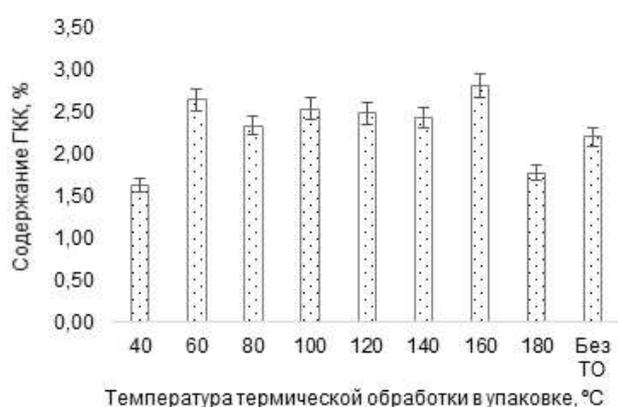


Рисунок 1 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции от температуры термообработки в упаковке из фольги: Без ТО – лекарственное растительное сырье, которое не было подвержено термообработке (нативное ЛРС)

Активность полифенолоксидазы определяли по методике Бояркина [11].

Компьютерная программа Microsoft Office Excel 2016 (пакет «Анализ данных») использована для статистической обработки испытаний, каждое из которых дублировали три раза ($n=3$). Их представление осуществлено в виде $\bar{X} \pm \Delta_{\bar{x}}$, где \bar{X} – среднее значение выборки; $\Delta_{\bar{x}}$ – полуширина доверительного интервала. Дисперсионный анализ выполнен для установления статистически значимого влияния факторов термообработки на выход ГКК при экстракции. При $p < 0,05$ значения считались статистически значимо различными.

Результаты и обсуждение

На рисунках 1-5 показаны зависимости выхода ГКК при экстракции из эхинацеи от температуры термообработки в присутствии и без упаковки из фольги, длительности предобработки, толщины обрабатываемого слоя ЛРС и степени его измельчения соответственно.

Термообработка эхинацеи пурпурной травы в упаковке в диапазоне температур от 60 до 160°C повышала выход ГКК при экстракции или не влияла на его величину. Значимое увеличение выхода произошло при 60°C (на 20,0% (отн.), $p=0,016$); 100°C (на 15,1% (отн.), $p=0,043$) и 160°C (на 27,6% (отн.), $p=0,0086$). При 60 и 160°C выход значимо не различался (на 6,3% (отн.), $p=0,064$), поэтому для экономии электроэнергии при нагре-

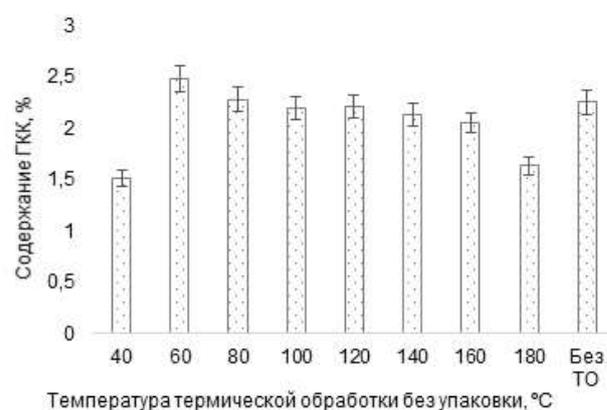


Рисунок 2 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции от температуры термообработки в отсутствие упаковки: Без ТО – лекарственное растительное сырье, которое не было подвержено термообработке (нативное ЛРС)

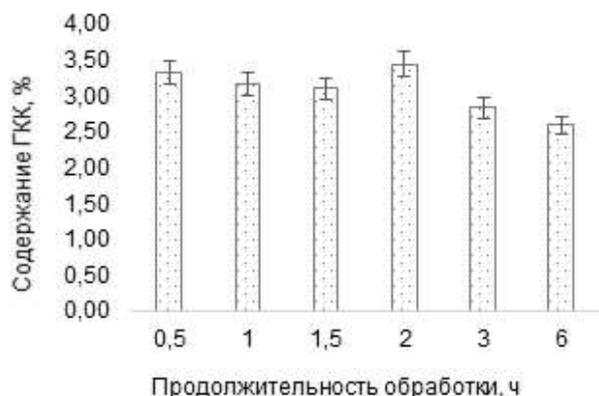


Рисунок 3 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции от длительности термообработки

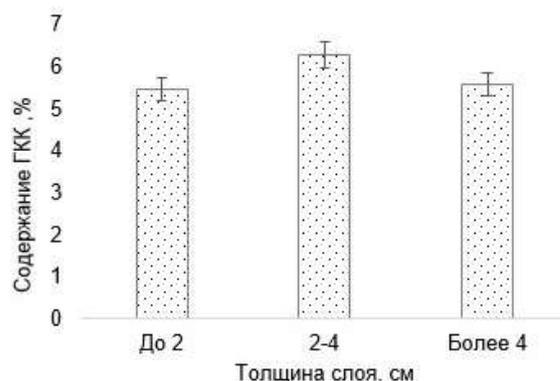


Рисунок 4 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции от толщины обрабатываемого слоя лекарственного растительного сырья

вания целесообразна более низкая температура – 60°C (рис. 1).

Обработка эхинацеи пурпурной травы в отсутствие упаковки в изучаемом диапазоне температур снижала выход ГКК при экстракции или не влияла на него величину (при 60 и 80°C) (рис. 2).

В диапазоне от 0,5 до 2 ч выход ГКК при экстракции изменялся не значительно ($p=0,061$). Дальнейшее увеличение продолжительности приводило к значимому снижению выхода ГКК ($p=0,0074$) – рисунок 3. Максимальный выход при экстракции приходился на слой 2–4 см, дальнейшее увеличение толщины слоя приводило к значимому снижению на 12,3% ($p=0,039$) – рисунок 4.

Для измельченного в порошок 500 мкм и менее и резанного 5600 и менее ЛРС ($p=0,26$) отмечен наибольший выход ГКК, который на 19,0% (отн.) ($p=0,018$) больше в сравнении с цельным ЛРС (рис. 5).

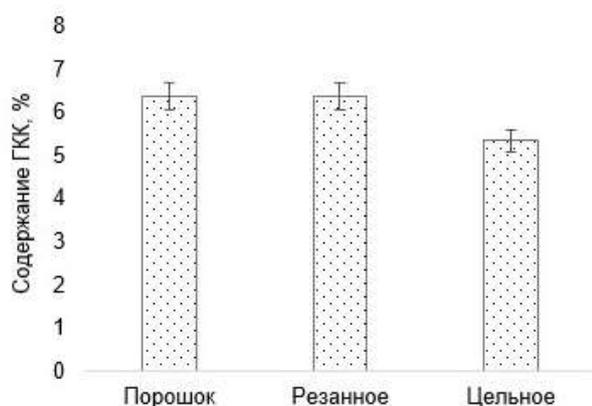


Рисунок 5 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции от размера частиц сырья при термообработке

Эхинацеи пурпурной трава имела невысокую активность полифенолоксидазы, однако она возрастала в 4,4 раза при 40°C, что снижало выход ГКК при экстракции на 35,2% (отн.) ($p=0,0029$). При 60°C активность фермента резко возрастала в 2,7 раза по сравнению с 40°C, что повышало выход на 62,3% (отн.) ($p=0,0025$). Затем активность фермента резко падала (примерно в 5 раз) при 80 и 100°C, но оставалась приблизительно в два раза большей при 80°C, чем в нативном сырье. Полифенолоксидазная активность значимо ($p=8,57 \cdot 10^{-5}$; $F=87,1$; $F_{крит} = 5,98$) влияла на выход ГКК.

В ходе дисперсионного анализа влияния параметров установлено, что температура ($p=1,8 \cdot 10^{-4}$), продолжительность ($p=2,4 \cdot 10^{-4}$), наличие упаковки ($p=1,6 \cdot 10^{-4}$), толщина слоя ($p=0,029$) и степень измельчения ($p=0,041$) статистически значимо ($p < 0,05$) влияли на экстракцию ГКК.

Можно предложить следующий способ предварительной термической обработки эхинацеи пурпурной травы: измельченную в порошок 500 мкм и менее или резанную 5600 мкм и менее эхинацеи пурпурной траву раскладывают слоем от 2 до 4 см на фольге, герметично заворачивают в нее и помещают в сушильный шкаф при температуре 60°C на 0,5-2 ч. После истечения времени сырье в фольге не разворачивая охлаждают до комнатной температуры.

Предложенный способ предобработки увеличивал выход ГКК в 2,8 раза по сравнению с нативным ЛРС (рис. 7).

Рассчитали относительное содержание в полученных извлечениях основных ГКК для выявления влияния термической обработки на качественный состав (табл. 1).

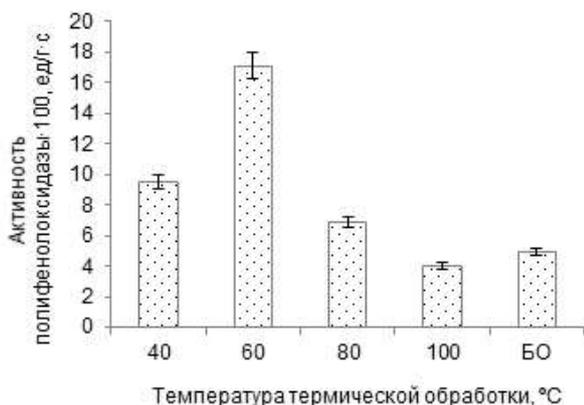


Рисунок 6 – Зависимость активности фермента полифенолоксидазы от температуры термообработки в упаковке из фольги: БО – лекарственное растительное сырье, которое не было подвержено термообработке (нативное ЛРС)

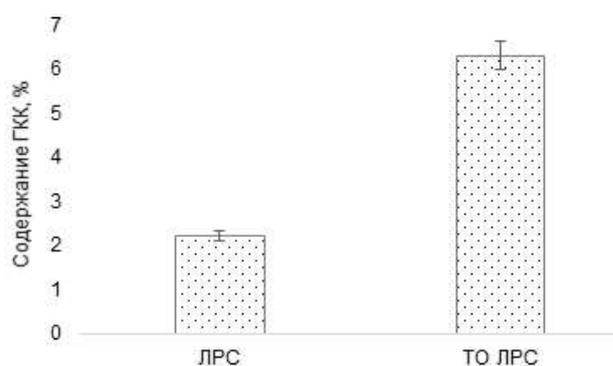


Рисунок 7 – Выход гидрохикоричных кислот при экстракции из термически обработанной (ТО ЛРС) и нативной эхинацеи пурпурной травы (лекарственное растительное сырье)

Относительное содержание ГКК в извлечениях из термически обработанной и нативной эхинацеи пурпурной траве практически одинаково (табл. 1), что указывает на отсутствие влияния термической обработки на качественный состав основных ГКК.

Учитывая остаточную полифенолоксидазную активность при термической обработке изучили влияние температуры и длительности экстракции на выход ГКК из нативного и термически обработанного ЛРС (рис. 8, 9 и 10, 11 соответственно).

Максимальный выход ГКК из необработанного ЛРС приходился на кипящую водяную баню, что на 32,8% (отн.) ($p=0,027$) больше, чем при 80°C (рис. 8), что совпадает с выходом по фармакопейной методике. При экстракции из необработанного ЛРС от комнатной температуры до 80°C наблюдали плато выхода ГКК ($p=0,29$). В течение полутора часов отмечен четко выраженный максимальный выход ГКК, который на 21,6% (отн.) ($p=0,040$) больше, чем при 6 ч. В фармакопейной методике экстракция проводится в течение 45 мин, что недостаточно для обеспечения наиболее полного выхода ГКК.

При увеличении температуры экстракции из термообработанного ЛРС выход ГКК плавно возрастал ($R^2=0,9026$): на кипящей водяной бане выше на 16,1% (отн.) ($p=0,040$), чем при 80°C; при 40°C минимум не наблюдался, что связано с отсутствием повышения активности полифенолоксидазы. Выход ГКК при экстракции практически в три раза выше ($p=6,2 \cdot 10^{-5}$) по сравнению с кипящей водяной баней для необработанного ЛРС.

При экстракции из термически обработанного сырья наблюдали максимальный выход на 2 ч ($p=0,0073$), при остальных изученных промежутках времени выход находился на плато ($p=0,38$). Выход ГКК практически в три раза выше ($p=4,7 \cdot 10^{-4}$) по сравнению с длительностью в 1,5 ч для необработанного сырья.

В научной литературе для повышения выхода ГКК, как правило, используют оптимизацию водно-спиртовой экстракции и подбор режимов и способов извлечения. В статье В.А. Ванштейна для экстракции ГКК применен метод вакуумной пульсации при гидромодуле 1:5 при 60°C в три этапа по 2,5 ч спиртом этиловым с убывающей концентрацией 70%, 40% и 20% [14]. При таком способе

Таблица 1 – Качественный состав основных гидрохикоричных кислот извлечений, полученных из термически обработанной и нативной эхинацеи пурпурной травы

Название гидрохикоричных кислот	Термически обработанное ЛРС, %	ЛРС, %	Значение p
Кафтаровая кислота	23,0±2,2	24,0±1,1	0,26
Хлорогеновая кислота	2,0±0,5	2,1±0,4	0,79
Кофейная кислота	4,5±0,7	5,0±0,6	0,39
Цикориевая кислота±	70,5±3,8	68,9±2,8	0,17

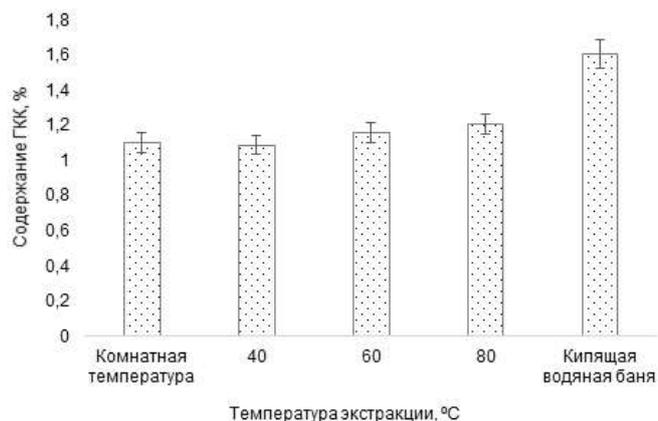


Рисунок 8 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции из лекарственного растительного сырья без предобработки от ее температуры

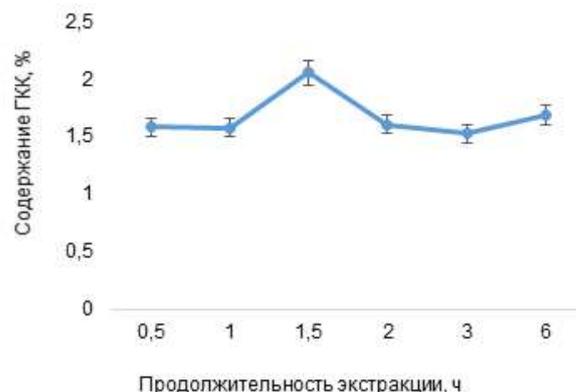


Рисунок 9 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции из лекарственного растительного сырья без предобработки от ее длительности

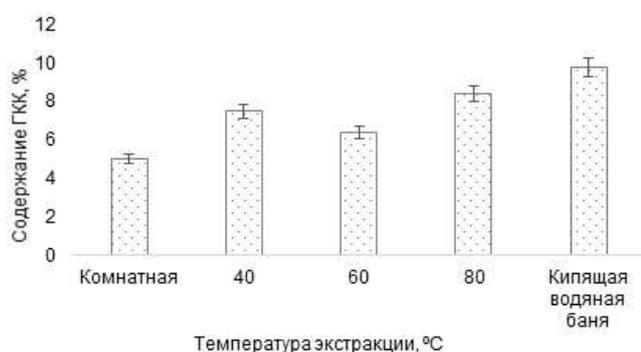


Рисунок 10 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции из термообработанного лекарственного растительного сырья от ее температуры

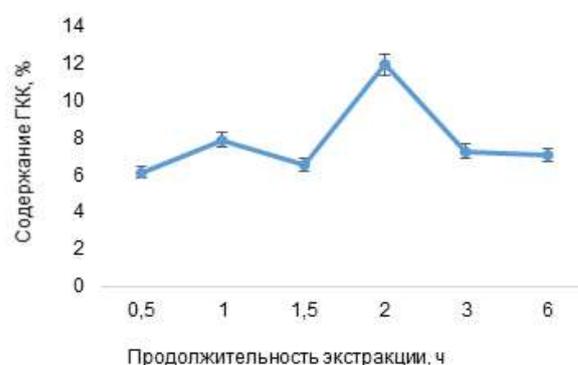


Рисунок 11 – Зависимость выхода гидроксикоричных кислот при экстракции из термообработанного лекарственного растительного сырья от ее длительности

извлечения максимум содержания ГКК доходил до 2%, что значительно меньше по сравнению с фармакопейной экстракцией из термически обработанного ЛРС при подобранных критериях термообработки, и сопоставимо с фармакопейной методикой при экстракции из необработанного ЛРС.

При воспроизведении следующих условий экстракции: экстрагирование 70% этиловым спиртом мацерацией (24 ч) 1:10 с последующей термической экстракцией при температуре кипения растворителя [13] и ультразвуковая экстракция в течение 10 мин 50% спиртом этиловым [14] содержание ГКК составило от $1,65 \pm 0,18\%$ до $2,20 \pm 0,47\%$, что меньше в три раза по сравнению с разработанными критериями термической обработки при фармакопейной экстракции.

Описаны способы субкритической экстракции 10% спиртом этиловым [15] и сжиженным углекислым газом [16], однако полученные в

первом случае извлечения микробиологически нестабильны, а во втором – многоэтапны и трудоемки для воспроизведения.

Заклучение

Термическая предварительная обработка эхинацеи пурпурной травы при разных температурах с и без упаковки из фольги статистически значимо влияет на выход ГКК при экстракции. Экспериментально обоснованы и подобраны следующие критерии термообработки эхинацеи пурпурной травы: температура в упаковке – 60°C ; продолжительность – 0,5-2 ч; толщина слоя обрабатываемого порошка 500 мкм и менее сырья – 2-4 см. Использование указанных критериев термообработки повышает выход ГКК в 2,8 раза, статистически значимо не изменяя их качественного состава и соотношения. Выявлено влияние

полифенолоксидазы на выход ГКК при термической обработке в диапазоне температур от 40 до 100°C. Выход ГКК при экстракции из термически обработанного ЛРС на кипящей водяной бане в течение 1,5-2 ч увеличивается в два раза в сравнении с необработанным ЛРС; характер зависимостей выхода ГКК при экстракции из термически обработанного и необработанного ЛРС от ее температуры и длительности не различался.

Источник финансирования: Исследование выполнено в рамках задания 2.2.3 «Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ» в рамках государственной программы научных исследований 2 «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия» подпрограммы 2.2 «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы)».

Sources of financing: The work was carried out as part of task 2.2.3 Production and Standardisation Extracts with an Increased Content of Biologically Active Substances within the framework of state research programme 2 Chemical Processes, Reagents and Technologies, Bioregulators and Bioorganic Chemistry and sub-programme 2.2 Synthesis and Targeted Modification of Bioprocess Regulators (Bioregulators).

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II) : разраб. на основе Европейской Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / под общ. ред. С. И. Марченко. Молодечно : Победа, 2016. 1367 с.
2. Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь. Текст : электронный // Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» : [сайт]. URL: <https://www.rceth.by/Refbank/> (дата обращения: 03.12.2024).
3. Лукашов, Р. И. Обзор рынка фитопрепаратов на основе растений рода эхинацея в Республике Беларусь / Р. И. Лукашов, О. А. Веремчук, А. М. Моисеева // Вестник фармации. 2015. Т. 69, № 3. С. 31–39.
4. Echinaceae purpureae herba – herbal medicinal product. Text : electronic // European Medicines Agency : [website]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/echinaceae-purpureae-herba> (date of access: 03.12.2024).
5. Сайбель, О. Л. Принцип комплексного использования растительного сырья как инструмент ресурсосберегающих технологий получения лечебных и профилактических средств / О. Л. Сайбель // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. Т. 24, № 12. С. 3–10.
6. Создание ресурсосберегающих технологий переработки лекарственного растительного сырья / В. А. Куркин, Г. Г. Запесочная, Е. В. Авдеева [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 1, № 1-3. С. 737–740.
7. Ёршик, О. А. Влияние условий термической обработки сырья на экстракцию проантоцианидинов из корневищ с корнями сабельника болотного / О. А. Ёршик, Г. Н. Бузук // Вестник фармации. 2014. Т. 63, № 1. С. 55–59.
8. Ёршик, О. А. Определение качественного состава и количественного содержания антоцианов в цветках *Centaurea cyanus* L. в условиях термической активации / О. А. Ёршик, Г. Н. Бузук // Бюллетень Брянского отделения РБО. 2014. № 2. С. 69–73.
9. Лукашов, Р. И. Влияние параметров термической обработки травы золотарника канадского на экстракцию флавоноидов / Р. И. Лукашов, Н. С. Гурина // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензируемый сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский, В. Я. Хрыщанович. Минск : БГМУ, 2019. Вып. 9. С. 357–362.
10. Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ. РБ II) : разраб. на основе Европ. Фармакопеи : в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
11. Мазец, Ж. Э. Практикум по физиологии растений : учеб.-метод. пособие / Ж. Э. Мазец, С. В. Судейная, Е. Р. Грицкевич. Минск, 2010. Ч. 2. 71 с.
12. Полиэкстракция травы эхинацеи системами экстрагентов с возрастающей полярностью / В. А. Вайнштейн, И. Е. Каухова, П. С. Амелина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 3. С. 54–63.
13. Исследование по созданию иммуномодулирующего лекарственного средства – сиропа с настойкой эхинацеи пурпурной / Е. И. Вельмайкина, В. А. Куркин, Л. Д. Климова, О. В. Бер // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009. Т. 11, № 1-6. С. 1265–1268.
14. Rezaei, E. Efficient ultrasound-assisted extraction of cichoric acid from *Echinacea purpurea* root / E. Rezaei, M. Abedi // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2017. Vol. 51, № 6. P. 471–475.
15. Extraction of caftaric and cichoric acids from *Echinacea purpurea* L. in subcritical water / A. V. Lekar, S. N. Borisenko, O. V. Filonova [et al.] // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2013. Vol. 7, № 8. P. 968–975.
16. Yildiz, E. A bioactivity based comparison of *Echinacea purpurea* extracts obtained by various processes / E. Yildiz, D. Karabulut, O. Yesil-Celiktas // The Journal of Supercritical Fluids. 2014. Vol. 89. P. 8–15. DOI: 10.1016/j.supflu.2014.02.005

Поступила 19.08.2024 г.

Принята в печать 04.12.2024 г.

References

1. Marchenko SI, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evropeiskoi Farmakopei: v 2 t: vved v deistvie s 1 iyulya 2016 g prikazom M-va zdravookhraneniya Respubliki Belarus' ot 31.03.2016 g № 270. T 2: Kontrol' kachestva substantsii dlya farmatsevticheskogo ispol'zovaniya i lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya. Molodechno, RB: Pobeda, 2016. 1367 p. (In Russ.)
2. State Register of Medicines of the Republic of Belarus. Respublikanskoe unitarnoe predpriyatie «Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni»: [sait]. Available from: <https://www.rceth.by/Refbank/> [Accessed 3th December 2024]. (In Russ.)
3. Lukashov RI, Veremchuk OA, Moiseeva AM. Review of the market of phytopreparations based on Echinacea plants in the Republic of Belarus. Vestn Farmatsii. 2015;69(3):31-39. (In Russ.)
4. Echinaceae purpureae herba – herbal medicinal product. European Medicines Agency: [website]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/echinaceae-purpureae-herba> [Accessed 3th December 2024].
5. Saybel OL. Principle of complex use of plant raw materials as a tool of resource-saving technologies for obtaining therapeutic and prophylactic agents. Vopr Biol Med Farmatsevt Khimii. 2021;24(12):3-10. (In Russ.)
6. Kurkin VA, Zapesochnaya GG, Avdeeva EV, Pravdivtseva OE, Braslavskiy VB, Kurkina AV, i dr. Creation of resource-saving technologies for processing medicinal plant raw materials. Izv Samar Nauch Tsentra Ros Akad Nauk. 2010;1(1-3):737-740. (In Russ.)
7. Ershik OA, Buzuk GN. Influence of conditions of thermal treatment of raw materials on extraction of proanthocyanidins from rhizomes with roots of swamp cinquefoil. Vestn Farmatsii. 2014;63(1):55-59. (In Russ.)
8. Ershik OA, Buzuk GN. Determination of the qualitative composition and quantitative content of anthocyanins in Centaureacyanus L. flowers under thermal activation conditions. Byul Bryan Otd-niya RBO. 2014;(2):69-73. (In Russ.)
9. Lukashov RI, Gurina NS. Influence of parameters of thermal treatment of herb of Canadian goldenseal on extraction of flavonoids. V: M-vo zdravookhraneniya Resp Belarus', Bel gos med un-t; Sikorskii AV, Khryshchanovich VYA, redkol. BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki: retsenziruemyi sb nauch tr. Minsk, RB: BGMU; 2019. Vyp 9. P. 357-362. (In Russ.)
10. Sheryakov AA, red. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: (GF RB II): razrab na osnove Evrop Farmakopei: v 2 t: vved v deistvie s 1 yanv 2013 g prikazom M-va zdravookhraneniya RB ot 25.04.2012 g № 453. T 1: Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1217 p. (In Russ.)
11. Mazets ZhE, Sudeynaya SV, Gritskevich ER. Workshop on plant physiology: ucheb-metod posobie. Minsk, RB; 2010. Ch 2. 71 p. (In Russ.)
12. Vaynshteyn VA, Kaukhova IE, Amelina PS, Koldashova YuA, Minina SA, Ivanova AV. Polyextraction of Echinacea herb by extractant systems with increasing polarity. Razrabotka Registratsiya Lekarstv Sredstv. 2018;(3):54-63. (In Russ.)
13. Velmyaykina EI, Kurkin VA, Klimova LD, Ber OV. Research on creation of immunomodulatory medicinal product - syrup with Echinacea purpurea tincture. Izv Samar Nauch Tsentra Ros Akad Nauk. 2009;11(1-6):1265-1268. (In Russ.)
14. Rezaei E, Abedi M. Efficient ultrasound-assisted extraction of cichoric acid from Echinacea purpurearoot. Pharm Chem J. 2017;51(6):471-475.
15. Lekar AV, Borisenko SN, Filonova OV, Vetrova EV, Maksimenko EV, Borisenko NI, et al. Extraction of caftaric and cichoric acids from Echinacea purpurea L. in subcritical water. Rus J Phys Chem B. 2013;7(8):968-975.
16. Yildiz E, Karabulut D, Yesil-Celiktas O. A bioactivity based comparison of Echinacea purpurea extracts obtained by various processes. J Supercritical Fluids. 2014;89:8-15. doi: 10.1016/j.supflu.2014.02.005

Submitted 19.08.2024

Accepted 04.12.2024

Сведения об авторах:

Р.И. Лукашов – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5234-6319>,

e-mail: r_lukashov@mail.ru – Лукашов Роман Игоревич;

Н.С. Гурина – д.б.н., профессор, декан фармацевтического факультета, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0009-9150-5728>.

Information about authors:

R.I. Lukashov – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Chemistry, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5234-6319>,

e-mail: r_lukashov@mail.ru – Lukashov Raman Iharavich;

N.S. Gurina – Doctor of Biological Sciences, professor, dean of the pharmaceutical faculty, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0009-0009-9150-5728>.

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 04.12.2024 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 16,62.

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.
